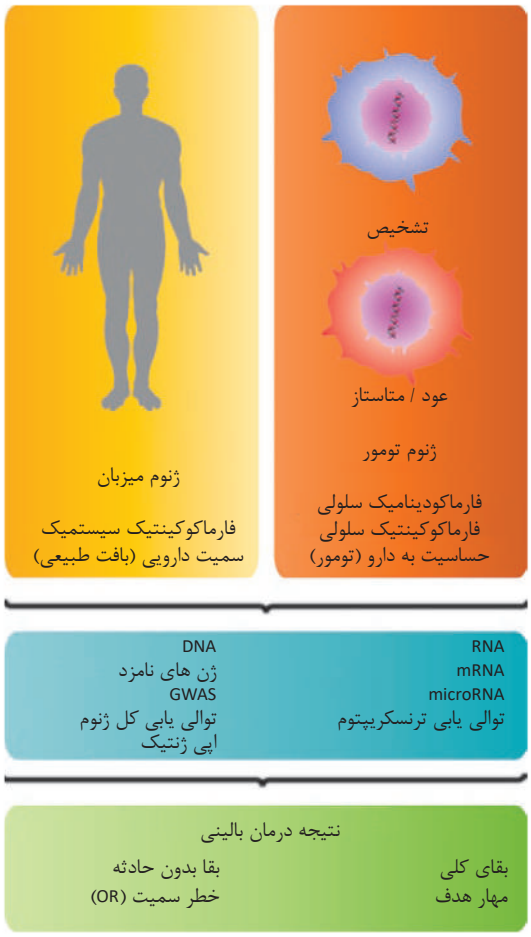
فارماکوژنتیک سرطان

وحید رضا اصفهانی[1]
۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

سـرطان، یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشـورهای صنعتی، مسـئول بیش از ۵۰۰۰۰۰ مرگ و میر هر ساله فقط در ایالات متحده است. علاوه بر این، علیرغم پیشرفت چشمگیری که در بهبود میزان بهبودی در بدخیمی‌های دوران کودکی حاصل شده است، سرطان همچنان دلیل اصلی مرگ و میر ناشـی از بیمـاری در کودکان ایالات متحده کمتر از ۱ سـال اسـت. درمان فعلی برای بیشتر سرطان‌ها شامل استفاده از شیمی درمانی سیتوتوکسیک اسـت که دقیقـاً در برابر ناهنجاری‌هـای ژنتیکی اولیه مسئول سـرطان‌های انسـانی هدف قرار نگرفته است، تـا حدی به ایـن دلیل که عوامل محرک تغییر شـکل بدخیمی به طور کامل شناخته نشده‌اند. موارد استثنایی قابل توجهی وجود دارد، مانند استفاده از مهارکننده‌های تیروزین کیناز در بدخیمی‌های انسـانی که در آن تکثیر سلول‌های سرطانی به دلیل عدم تنظیم تیروزین کینازها به عنوان یک نتیجه از انتقال کروموزومی (به عنوان مثال، BCR / ABL از انتقـال کروموزومـی t9: 22 در مزمن لوسـمی میلوئیدی (CML) و لوسـمی لنفوسیتی حاد (ALL) یا جهش‌های بدنی در ژن‌های رمزکننده تیروزین کینازها (به عنوان مثال جهش‌های FLT3 در لوسمی حاد میلوئیدی). همچنین داروهای ضد سـرطانی وجود دارد که در برابر بیان نابجا از آنتی ژن‌های سطح سلول هدف قرار می‌گیرنـد. نمونه‌ای از این داروهـا trastuzumab، آنتی بادی مونوکلونال است که علیه سلول‌های سرطانی پسـتان در مراحل اولیه اسـتفاده می‌شود که گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمال انسان را بیان می‌کند (HER2 +). متأسـفانه، ایـن عوامل "هدف"، بخش نسـبتاً کمی از شـیمی درمانی سرطان را که در حال حاضر برای درمان بدخیمی در انسان استفاده می‌شود، تشکیل می‌دهند.

اگرچه بسیاری از اقدامات مداوم برای تعیین توالی ژنوم سرطان در حال شروع به ایجاد بینش جدیدی در مورد ریشه ژنتیکی بسیاری از سرطان‌های انسانی است، دهه‌ها طول می‌کشد تا عوامل اصلی بسیاری از سرطان‌ها کاملاً درک شوند و حتی برای استفاده از این دانش درمان‌های هدفمند نیز طولانی‌تر است. در این میان، صدها هزار بیمار مبتلا به سرطان با استفاده از شیمی درمانی کلاسیک سرطان بدون هدف با داروهایی که متأسفانه اغلب سموم جدی ایجاد می‌کنند در دوزهای محدوده مورد نیاز برای حداکثر اثرات ضد سرطانی، بهبود میابند و شانس زندگی بیشتر نیز افزایش می‌یابد. این بررسی بر روی پتانسیل فارماکوژنومیک برای تولید بینش و ابزارهای تشخیصی مولکولی متمرکز است که می‌تواند برای شخصی‌سازی انتخاب عوامل ضد سرطان و تعیین دوز بهینه آنها برای بیماران منفرد، شاید یک نوع "داروی شخصی" بلافاصله برای بیماران سرطانی در دسترس باشد. چالش منحصر به فرد فارماکوژنومیک سرطان این است که ترکیب تغییرات ژنومی ارثی (ژرملاین) و تغییرات ژنوم اکتسابی (سوماتیک) بر سمیت و تاثیر شیمی درمانی سرطان تاثیر خواهد گذاشت. این بررسی به هر دو جنبه مربوط می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱

در فارماکوژنومیکس سرطان، حداقل دو ژنوم از اهمیت برخوردار است: ژنوم ژرم لاین بیمار (تغییر ژنوم ارثی) و ژنوم تومور (تنوع ژنوم ارثی به علاوه تغییر ژنوم اکتسابی). علاوه بر این، ممکن است تغییرات اضافی ژنوم اکتسابی در سلول‌های توموری متاستاتیک یا عودکننده وجود داشته باشد که بر پاسخ دارو و نتیجه درمان تأثیر می‌گذارد. یک استراتژی جامع فارماکوژنومیک، مکانیسم های مختلف تغییر ژنوم را در هر دو رده ژرم لاین و مواد ژنتیکی تومور (جعبه آبی) مورد بررسی قرار می دهد ، و تأثیر آنها را بر روی چند نوع فنوتیپ پاسخ دارویی (جعبه سبز) ارزیابی می‌کند.

پاسخ متفاوت تنوع ژنوم و شیمی درمانی سرطان

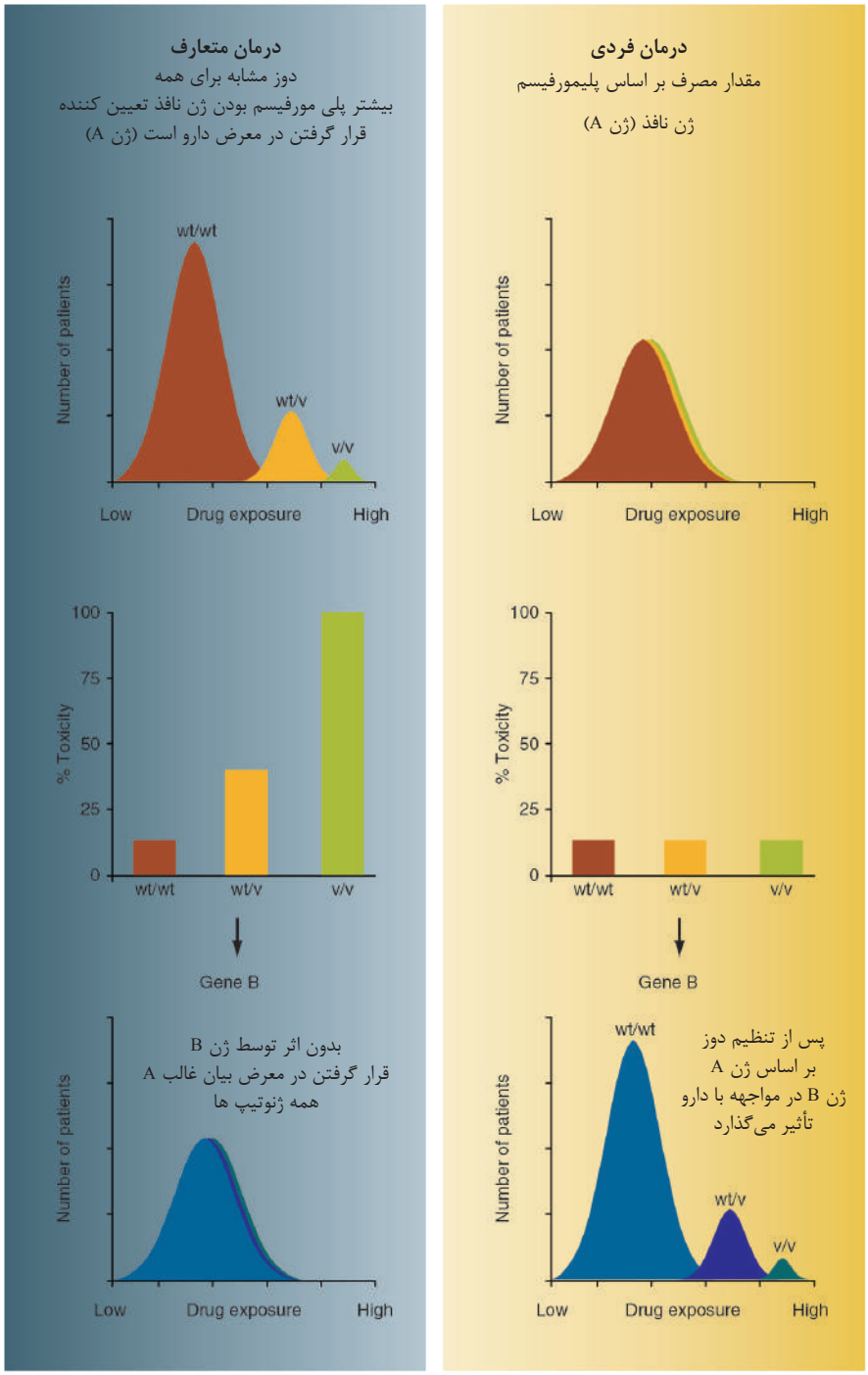
در اینجا ما دو نمونه از مطالعات گسترده‌تر تنوع ژنوم ارثی را که تأثیرات بالینی شیمی درمانی سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ارائه می‌دهیم. به دلیل محدودیت‌های فضایی ما نمی‌توانیم همه این نمونه‌ها را ذکر کنیم، اما موارد دیگر در داده‌های تکمیلی بصورت آنلاین وجود دارد. همچنین باید توجه داشت که اخیراً با تحقیقات مداوم بر روشن‌سازی ژنهای دقیق ایجاد کننده بیماری، ارتباطات موثر بین اثربخشی درمان ALL برای کودکان و تنوع ژنوم ارثی گزارش شده است.

تیوپورین‌ها و TPMT

مرکاپتوپوریـــن (MP6) یک آنتی متابولیـــت تیوپورین است که در درمان بدخیمی‌های لنفاوی و به عنوان یک ســـرکوب کننده سیســـتم ایمنی در برخی بیماری‌های غیر بدخیم اســـتفاده می‌شود. درمان مرکاپتوپورین یکی از اجزای اصلی ادامه درمان برای ALL کودکان اســـت. مرکاپتوپورین توســـط آنزیم‌های موجود در مسیر نجات پورین به نوکلئوتیدهـــای 6- تنیوگوآنین (TGN) تبدیل می‌شـــود که در DNA گنجانده شده و سپس با تداخل در فعالیـــت آنزیم‌های دخیـــل در فعالیت‌های مرتبط با اســـید نوکلئیک، اثرات سمیت سلولی را اعمال می‌کنند. نوکلئوتیدهای تیوپورین متیله شـــده ســـنتز پورین نو را مهار می‌کنند، که احتمالاً به اثرات سمیت سلولی مشاهده شده کمک می‌کند. در بافتهای لنفاوی، مرکاپتوپورین در درجه اول توسط تیوپورین-S -متیل ترانسفراز (TPMT) غیرفعال می‌شـــود زیرا فعالیت گزانتین اکسیداز در این بافتها کم اســـت. TPMT MP6 را به متیلمرکاپتوپورین تبدیـــل می‌کند کـــه نمی‌تواند به TGN تبدیل شـــود. TPMT توسط ژنی رمزگذاری می‌شـــود که دارای انواع آللی حاوی چند شـــکلی تـــک نوکلئوتیدی غیر مترادف اســـت که منجر به کاهش فعالیـــت TPMT و پیامدهای مهم بالینی می‌شـــود. در اکثر جمعیت‌های جهان که تا بـــه امروز مورد مطالعه قـــرار گرفته‌اند، تقریباً ۱ در ۱۸۰ تا ۱ از ۳۷۰۰ نفر (بســـته به جمعیت قومی) دو نوع غیر کارکـــردی از ژن TPMT را بـــه ارث می‌برنـــد، ٪۱۴-۳ هتروزیگوت هســـتند و بقیه از نوع وحشـــی هموزیگوت هســـتند. با دوزهای معمول مزمن MP6، بیمارانی که دو آلل TPMT غیرفعال را بـــه ارث می‌برند به دلیل تجمع مقادیر بالای TGNهای ســـلولی در معرض خطر سمیت تهدید کننده زندگی (نفوذ حدود صد درصد) قرار دارند. ۶۰-۳۰ درصـــد بیماران هتروزیگـــوت برای یک آلل نوع TPMT، به دلیل تجمـــع TGN دوزهای کامل MP6 را تحمل نمی‌کنند. شناســـایی کمبود TPMT با اســـتفاده از ژنوتایپینگ برای متداول‌ترین پلی مورفیســـم‌های تک نوکلئوتیدی غیرفعال می‌تواند به طور آینده نگر بیمارانی را که در معرض خطر بیشـــتری از ســـمیت تولید خون مرکاپتوپورین هســـتند شناسایی کند. چنین ژنوتیپی در برچســـب گذاری تایید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده توصیه می‌شـــود. تشخیص کمبود TPMT باعث کاهش منطقی دوزهای مرکاپتوپورین می‌شـــود در حالی که سایر عوامل سیتوتوکسیک همزمان در دوزهای معمول تعدیل نشـــده خود باقی می‌ماننـــد، در نتیجه از ســـمیت بدون آسیب رســـاندن به اثر جلوگیری می‌کند. این در شـــرایط بالینـــی که مرکاپتوپوریـــن در دوزهای بالاتر تجویز می‌شود بســـیار مفید است (به عنوان مثال پروتکل‌هایی برای درمان سرطان خون که شامل دوزهای ۵۰ میلی گرم در مترمربع در روز یا بیشـــتر باشـــد). در واقع، نشـــان داده شده است که، در یک پروتکل ALL با اســـتفاده از مرکاپتوپورین در ۷۵ میلی گرم در مترمربع در روز در بیماران مبتلا به نوع وحشـــی TPMT، تنظیم احتمالی مرکاپتوپورین بر اساس وضعیت TPMT امکان درمان موفقیت‌آمیز بیماران بـــا TPMT متنوع را با دوز کاهش یافته، با ســـمیت و اثربخشـــی قابل مقایسه با آن فراهـــم می‌کند. علاوه بر TPMT، ســـایر عوامل ژنتیکی ممکن است بر اثرات مرکاپتوپورین تأثیر بگذارند، اگرچه اهمیت بالینی آنها چندان مشخص نشده است. همانطور که در شکل ۲ نشـــان داده شده است، یک مطالعه اخیر نشـــان داد که یک بار درمان مرکاپتوپورین برای TPMT فردی شـــد، اثر چنـــد ریختی ژنتیکـــی در اینوزین‌تری فسفات پیروفسفاتاز (ITPA) پدیدار شد.

تاموکسیفن و CYP2D6

کاملاً ثابت شـــده است که بسیاری از سرطان‌های پستان توسط استروژن (به عنوان مثال گیرنده استروژن مثبت) هدایت می‌شوند و باعث ایجاد درمان‌های ضد استروژن از جمله مهارکننده‌های آروماتاز ، تنظیم کننده‌های گیرنده استروژن و تعدیل کننده‌های گیرنده استروژن می‌شوند. یکی از این تعدیل کننده‌های گیرنده انتخابی اســـتروژن، تاموکســـیفن، برجسته‌ترین دارویی است که برای درمان سرطان متاســـتاتیک پستان، برای درمان کمکی بیماری اولیه و پیشگیری شیمیایی در زنان در معرض خطر ابتلا به سرطان پســـتان تجویز می‌شود. اگرچه از تاموکسیفن به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود، اما شکست در ۳۰- ٪۵۰ بیماران تحت درمان با آن اتفاق می‌افتد. تاموکسیفن یک پیش دارو است و متابولیسم آن با واسطه آنزیمهای ســـیتوکروم P450 انجام می‌شـــود که منجر به تولید ۴- هیدروکســـی تاموکســـیفن و N-دزمتیل-تاموکســـیفن و همچنیـــن متابولیســـم ثانویه به۴- هیدروکســـی-N-



شکل ۲:

برای فنوتیپ های پاسخ دارویی، غیر معمول نیست که یک تغییر وراثتی در یک ژن تأثیر غالب بر دفع دارو یا فنوتیپ پاسخ (پانل سمت چپ) داشته باشد. با این حال، هنگامی که درمان برای تعیین کننده غالب وراثت قرارگیری دارو یا پاسخ (پانل سمت راست) تنظیم می شود، ممکن است پلی مورفیسم ژنتیکی کم نفوذ اضافی به عنوان قابل توجه ظاهر شود (یک مثال اخیر شامل استفاده از مرکاپتوپورین و چندشکلی TPMT (تیوپورین-S) است - methyltransferase) و ITPA (اینوزین تری فسفات پیروفسفاتاز).

دسمتیل-تاموکسـیفن می‌شـود که به آن اندوکسیفن نیز گفته می‌شـود. . شواهد موجود نشـان می‌دهد که اندوکسیفن متابولیت اصلی است که اثرات ضد استروژن تاموکسـیفن را اعمـال می‌کند. تولید اندوکسـیفن به سـیتوکروم P450 2D6 (CYP2D6)وابسـته اسـت و نتایج آزمایش بالینی وجود دارد که نشـان می‌دهد پلی مورفیسم‌های CYP2D6 با خطر قابل توجهی از سرطان پستان عودکننده مرتبط اسـت. بیماران به طور معمول در چهار فنوتیپ مجزا CYP2D6 اعم از متابولیسـم‌های شدید، متابولیسم‌های متوسط، متابولیسم‌های ضعیف و متابولیزه‌های فوق العاده سـریع دسـته بندی می‌شوند. حدود ۱۰۰ نوع پلی مورفیسم برای CYP۲D۶ شناسایی شده اسـت، از جمله آلل‌های معمولی * ۳، * ۴، * ۵ و * ۶، که قادر به تولید آنزیم عملکردی (متابولیسم ضعیف) نیسـتند و * ۹، * ۱۰، * ۱۷، * ۲۹ و * ۴۱ که CYP2D6 را با اختـلال در فعالیت کاتالیزوری رمزگذاری می‌کنند. شـایعترین آلـل متابولیزه ضعیـف، * ۴، ٪۷۵ از چنین صفاتی را در افراد اروپایی تبار تشـکیل می‌دهد: ژنوتیپ * ۴/۴ با نرخ ضعیف‌تر بقا-بـدون بیماری در زنان مبتلا به سـرطان پستان در مقایسـه با نرخ در زنان با حداقل یک آلل متابولیزه کننده گسترده در ارتباط بود. مطالعه گذشته نگر دیگر بر روی ۱۳۲۵ بیمار آلمانی و آمریکایی که تحت درمان کمکی تاموکسیفن قرار گرفته‌اند، نشان داد کـه زنانی کـه ژنوتیپ CYP2D6 آنهـا را به عنوان یک متابولیزه کننده متوسـط یا متابولیزه ضعیف تبدیل می‌کند، در مقایسه با بیمارانی که برای آللهای متابولیزه گسترده هموزیگوت هسـتند، خطر عود بیشتری دارند (نسـبت خطر، ۱.۴)؛ با این حال، آنالیز نتوانست تفاوت قابل توجهی در میزان بقای کلی ایجاد کند (نسبت خطر، ۱۵/۱). اگرچه ایـن داده‌های بالینی و مکانیکی از وجود ارتباطی بین CYP2D6 و نتیجه درمان تاموکسـیفن در سرطان پستان پشتیبانی می‌کنند اما همه مطالعات این ارتباط را مسـتند نکرده‌اند. مطالعات اخیر با استفاده از یک استراتژی جامع‌تر از ژنوتیپ برای CYP2D6 و سایر P450های چند شـکلی (به عنوان مثـال، CYP2C9)، نشان می‌دهد که مطالعات قبلی که نتوانسته‌اند ارتباطی بین اثرات تاموکسـیفن و ژنوتیپ CYP2D6 پیدا کنند، ممکن اسـت به دلیل تعدد پلی مورفیسـم‌های ژنتیکی محدود شده باشد.

تنوع ژنتیکی سوماتیک و پاسخ شیمی درمانی

در اینجا ما چند نمونه از تغییرات ژنوم اکتسابی را ارائه می‌دهیم که تأثیرات شیمی درمانی سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به دلیل محدودیت‌های فضا، ما نمی‌توانیم همه این نمونه‌ها را ذکر کنیم، اما در مورد داده‌های تکمیلی آنلاین موارد دیگری را بحث کرده‌ایم (به عنوان مثال، تراستوزوماب و HER2، جهش‌های EGFR و مهارکننده‌های کیناز در سرطان ریه و مهار کننده‌های KRAS و کیناز در سرطان روده بزرگ).

Imatinib و BCR / ABL

Imatinib اولین عضو در گروه جدیدی از عوامل ضدسرطان "هدف" بود که به جای مهار غیر اختصاصی سلولهای سریع تقسیم شده، آنزیم‌های خاص تیروزین کیناز را مهار می‌کند. Imatinib فعالیت تیروزین کیناز را که ناشی از متداول‌ترین انتقال کروموزومی در BCR / ABL، CML است، مهار می‌کند. Imatinib همچنین برای تومورهای بدخیم استرومایی دستگاه گوارش غیر قابل برداشت و یا متاستاتیک که فعالیت تیروزین کیناز افزایش یافته ناشی از جهش افزایش عملکرد c-kit را نشان می‌دهد، نشان داده شده است. مقاومت در برابر imatinib با بیش از ده جهش در ژن تلفیقی BCR / ABL مرتبط شده است که منجر به مقاومت از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله حلقه P یا تغییر شکل ساختاری حلقه فعال‌سازی و برخورد سترون در محل اتصال می‌شود. این امر خصوصاً نگران کننده است زیرا مهار هدفمند Imatinib ممکن است منجر به انتخاب کلونال جهش‌های مقاوم در برابر BCR / ABL شود. با این حال، اگر تعداد قابل توجهی از جهش‌های منجر به مقاومت به دلیل ناتوانی BCR / ABL در دستیابی به ساختار بسته مورد نیاز برای اتصال Imatinib باشد، مولکول‌هایی که ساختار باز را هدف قرار می‌دهند می‌توانند یک گزینه درمانی موثر یا همزمان باشند. مهار مسیرهای سیگنالینگ در پایین دست BCR / ABL همچنین می‌تواند بر مقاومت جهش حوزه کیناز BCR / ABL در برابر ایماتینیب غلبه کند. آزمایش احتمالی جهشهای BCR / ABL مقاوم به imatinib در CML اطلاعات بالینی با ارزشی را فراهم می‌کند زیرا تعداد کمی جهش بیشتر موارد مقاوم را تشکیل می‌دهد.

بازدارنده‌های نسل دوم BCR / ABL مانند dasatinib و nilotinib قادر به غلبه بر مقاومت ناشی از برخی جهش‌های BCR / ABL هستند. با این حال، جهش T351I BCR / ABL مقاوم در برابر هر دو روش درمانی است. Dasatinib همچنین فعالیتی در برابر کینازهای اضافی پایین دست دارد و آن را به یک گزینه درمانی ویژه جذاب تبدیل می‌کند. تصمیم در مورد درمان بیماران مبتلا به Imatinib بر اساس وجود بیومارکرهای ژنتیکی از جمله BCR / ABL و همچنین بازآرایی ژن c-KIT و PDGFR است.

جهش‌های Jak2 و بازدارنده‌های Jak2

فعال‌سازی جهش‌های Janus kinase 2 (Jak2)، از جمله جایگزینی فنیل آلانین به جای والین ۶۱۷، باعث پاسخ بیشتر سلول‌های خونساز به فاکتورهای رشد می‌شود و بخش زیادی از بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو از این نوع جهش برخوردار هستند. علاوه بر نقش آن‌ها در اختلالات میلوپرولیفراتیو، حداقل ۱۰ جهش متمایز در Jak2 با بدخیمی‌های خون، از جمله CML، ALL و AML در ارتباط است. جابجایی‌های Jak2 با ETV6 (عامل رونویسی خانواده ETS) و PCM1 (ماده محیطی ۱) گزارش شده است و احتمالاً این جابجایی‌ها فعالیت تیروزین کیناز تشکیل دهنده را ایجاد می‌کند. اگرچه در حال حاضر هیچ داروی مهارکننده Jak2 توسط سازمان غذا و دارو برای هرگونه تأیید تأیید نشده است، اما تعداد زیادی شرکت در حال توسعه مهار کننده‌های Jak2 هستند. همانند بسیاری از مهارکننده‌های تیروزین کیناز یک مشکل بالقوه با مهار Jak2 به عنوان یک مکانیزم درمانی، کمبود ویژگی برای جهش یافته Jak2 است. عملکرد Jak2 برای خون‌سازی حیاتی است. بنابراین، مسدود کردن عملکرد نوع وحشی Jak2 ممکن است اثرات نامطلوبی داشته باشد. در این زمینه، بازدارنده‌هایی که خاص Jak2 جهش یافته هستند می‌توانند یک گزینه جذاب باشند. مهار JAK ممکن است از اهمیت ویژه‌ای به عنوان یک استراتژی درمانی در درمان یک زیر گروه از بیماران مبتلا به ALL برخوردار باشد که به عنوان پیش آگهی ضعیفی شناخته شده‌اند و اخیراً توسط مطالعات مختلف مشخص شده است. این بیماران هیچ مدرکی از بازآرایی کروموزومی و امضای بیان ژن مربوط

به سیگنالینگ تیروزین کیناز فعال ندارند، به ویژه مشابه بیماران انتقال t (9، 22) (q34؛ q11)، که رمزگذار BCR / ABL را رمزگذاری می‌کند تیروزین کیناز و یک مارکر عمده نامطلوب در ALL اســت. در این بیماران گزارش شــده است که جهش‌های فعال کننده JAK وجود دارد. نشان داده شــده اســت که این جهش‌ها باعث افزایش حساسیت به فعالیت سیتوتوکسیک مهارکننده‌های JAK در شرایط in vitro می‌شود.

تغییــرات بدنی باعــث تغییر فارماکوکینتیک ســلولی، فارماکودینامیک و حساسیت به دارو می‌شود

تغییرات ژنومی در سلول‌های سرطانی می‌تواند با تعدیل در وضع ســلولی عوامل ضد سرطان، حساسیت جدید یا مقاومت به دســت آمده در برابر شیمی درمانی سرطان را تغییــر دهــد. به عنــوان مثال می‌توان بــه کپی‌های اضافی کروموزوم‌هایی که حامــل ژن‌های رمزگذار دارو یا آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو هســتند اشــاره کرد که منجر به تغییر در تجمع داروی فعال در ســلول‌های سرطانی می‌شود. این پدیده برای متوترکسات و یا حامل فولات کاهش یافته یا γ-گلوتامیل هیدرولاز نشــان داده شــده اســت. ســطح بیان برخی از ژن‌ها در سلول‌های سرطانی نیز با مقاومت دارویی و پاسخ درمانی در برخی از سرطان‌ها ارتباط دارد. ارتباط تقویت دی هیدروفولات ردوکتــاز (DHFR) با مقاومت متوترکســات (MTX) و ارتباط بیــان بیش از حد MDR1 (ABCB1) با مقاومت دوکسوروبیسین نمونه‌های کلاسیک تغییرات بدنی است که منجر به مقاومت دارویی اکتسابی می‌شود. اخیراً نشان داده شــده اســت که حذف‌های بدنی از ژن‌های تنظیم کننده پایــداری MSH2 باعث کمبود ترمیم عدم تطابق DNA و افزایش مقاومت ALL ســلول‌ها به تیوپورین‌ها می‌شود.

ترجمه داروها به اقدامات بالینی

دانش فارماکوژنومیک همیشه "ترجمه‌ای" بوده است، تا حدی به این دلیل که بســیاری از کشــف‌های اولیه تفاوتهای ارثی در پاســخ دارو در انســان انجام شــده اســت (به عنوان مثال، تفاوت‌های قومی در نوروپاتی محیطی ناشــی از ایزونیازید، اثرات کاهش فشار خون دبریسوکین و متعاقب آن کشف ارتباط آن با CYP2D6، و مطالعات خانوادگی دربــاره فعالیت TPMT در اهدا کنندگان خون طبیعی و کشــف بعــدی ارتباط آن با ســمیت تیوپورین). برخی معتقدند که این اکتشافات اولیه نمایانگر برخی از نافذترین صفات فارماکوژنتیکی اســت و بســیاری از ارتباطات فارماکوژنیک در آینده ظریف‌تــر خواهند بود و شــاید تنها یکــی از چندین تعیین کننده ژنی پاســخ دارو (بــه عنوان مثال صفات پلی ژنتیکی) را نشان دهند. با توجه به اینکه ارتباطات فارماکوژنومیــک از جملــه ارتباط بیــن CYP2D6 و کدئین، بین TPMT و تیوپورین‌ها، بین CYP2C19 و کلوپیدوگرل و بین CYP2C9/ VKORC1و وارفارین از جمله "قوی ترین" ارتباطات ژنوتیپ فنوتیپ پاســخ دارو محســوب می‌شود توضیح اینکه چرا این انتقال به بالین کند بوده است، دشوار است. در چنین شرایطی، احتمال اینکه آزمایشــات فارماکوژنتیک با نفوذ کمتر هرگز به بخشــی معمول از مراقبت‌های پزشکی تبدیل شود وجود دارد؟

در هــر یــک از نمونه‌هــای قبلــی، نقــش آزمایــش فارماژوژنتیک این اســت که خطر سمیتی که اثر بخش نیســت را تغییر دهد (تیوپوریــن و TPMT). از تجویز دارویی که نمی‌تواند فعال شــود (البته در شــرایطی که تهدیدی بــرای حیات وجــود ندارد) خــودداری کنید (کدئیــن و CYP2D6). یــا دارویی را تجویــز کنید که آزمایشــات دیگری برای راهنمایــی دوز برای آن وجود داشــته باشــد (وارفاریــن و CYP2C9/ VKORC1). برخی معتقدند که در این شرایط آزمایش فارماکوژنومیک ارزش صرف زمان، تلاش و هزینه را ندارد. اگر کسی راهی ساده، آسان و قابل اعتماد برای تشخیص این عوامل ارثی در پاسخ به دارو مانند آرایه ژنوتیپ با عملکرد بالا داشته باشــد این استدلال نا کارآمد میشــود. تست‌هایی مثل high-throughput genotyping array کــه میتوانــد با هزینه‌ای بســیار اندک ژنوتایپینگ را انجام دهد (و انجام تســت یک بار در طول زندگی انجام شــود). این مسئله باعث تغییر معادله میشود، حتی برای بیماری که تجویز آن بهینه شــده است مثلاً چیزی که به اندازه دندان درد "خوش خیم" اســت. و اگر از سمیت بالقوه تهدید کننده حیات مانند ســمیت خونسازانه تیوپورین یا بهبود انعقاد خــون در بیماریهای جدی قلبی عروقی با بهینه‌ســازی درمــان وارفارین یا کلوپیدوگرل جلوگیری شــود، دلیل اصلی آزمایش قوی‌تر می‌شود.

یکی از چالش‌های پیش روی حوزه‌های پزشکی و دارویی، تعیین اینکه چه کسی مدارک کافی برای انتقال یک آزمایش فارماکوژنومیک معین به عمل بالینی معمول را تشکیل می‌دهد، می‌باشد. این موضوع اخیراً بررسی شده و موضوع تلاشهای مداوم برای ایجاد مکانیزمی است که از طریق آن می‌توان داده‌های موجود را بررسی کرد و در مورد شرایط مراقبت‌های بهداشتی مناسب (به عنوان مثال ژن‌ها، داروها و بیماری ها) برای ترجمه آزمایشات دارویی به کلینیک اتفاق نظر داشت (به عنوان مثال، کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنومیکس بالینی). انتظار برای نتایج آزمایش‌های بالینی تصادفی آینده نگر احتمالاً به این معنی است که بسیاری از آزمایش‌های مهم هرگز به بالین بیمار نمی‌رسند زیرا منابع کافی برای انجام چنین آزمایشاتی در جامعه دانشگاهی وجود ندارد و انگیزه‌های بسیار کمی برای انجام این کار در خارج از دانشگاه وجود دارد. در غیاب تلاش‌های بازاریابی تهاجمی برای جلو بردن استفاده از این آزمایشات (برخلاف بسیاری از نوآوری‌های پزشکی که به طور فعال ترویج شده‌اند، مانند پرتودرمانی با پرتوی پروتون)، یا موارد مسئولیت برجسته، یا الزامات سازمان غذا و دارو برای آزمایش دارویی قبل از آزمایش دارو می‌تواند به بازار عرضه یا تجویز شود (به عنوان مثال، هرسپتین)، یا سود مالی برای ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و یا بیمه‌ها، احتمالاً این امر به عهده ارائه دهندگان علوم و مراقبت‌های بهداشتی خواهد بود تا آزمایش فارماکوژنتیک آینده نگر (پیشگیرانه) را در عمل بالینی معمول انجام دهند. استفاده از آزمایش دارویی نیز ممکن است توسط بیماران آگاه و فعال که قبل از ترک مطب دندان پزشکی با تجویز کدئین یا قبل از شروع درمان با وارفارین یا کلوپیدوگرل، اصرار به دانستن ژنوتیپ‌های CYP2D6 خود را تسریع می‌کنند.

می توان تصور کرد که حداقل در شیمی درمانی سرطان، که خطر سمیت دارویی بالقوه تهدید کننده حیات و خطر درمان تحت درمانی (به عنوان مثال، پیشرفت بالقوه سرطان) می‌تواند عواقب انتخاب داروی زیر بهینه یا دوز آن را بیش از حد قانع کننده تلقی کند؛ داده‌های فارماکوژنتیک در استفاده از رژیم‌های درمانی فرد مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال در زمینه سرطان درمانی هنوز مراکزی نسبتاً کم وجود دارد که آزمایش فارماکوژنتیک بخشی معمول از انتخاب و دوز دارو برای بیشتر بیماران باشد. شنیدن این امر غیرمعمول نیست: "ما ۵۰ سال این کار را انجام داده‌ایم. چرا اکنون باید آزمایش ژنتیک انجام دهیم؟ " مطمئناً، ما هزاران سال بدون رایانه کار می‌کردیم، اما امروز رایانه را داریم و به واسطه‌ی آن تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، اسکن توموگرافی کامپیوتری، پرونده الکترونیکی پزشکی، تزریق وریدی کنترل شده مایعات و داروها و غیره را داریم. بدون کامپیوتر بدون شک می‌توانیم زنده بمانیم پس چرا آن را میخواهیم؟ فناوری، تعیین ژنوتیپ‌ها را ساده و ارزان می‌کند. اکنون چالش بزرگ انجام علوم و آزمایشات بالینی است که برای تعیین زمان و چگونگی استفاده از آزمایش‌های فارماکوژنتیک برای بهبود دارو درمانی و نتایج مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز است. چنین علمی، همراه با فناوری برای ارائه سیستم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری کاربرپسند، آزمایشات فارماکوژنومیک را برای پزشکان با تفسیر و عمل بیشتر می‌کند. با اتمام این امر، استقرار آزمایش فارماکوژنومیک موجب تقویت اقبال بالینی پزشکان، داروسازان و سایر افراد که در مورد بیماران بیمار تصمیمات درمانی می‌گیرند، می‌شود. فارماکوژنومیک می‌تواند باعث علمی‌تر شدن تصمیم گیری‌های شود و در نهایت برای بیماران بهتر باشد.

منبع:

https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646359/