

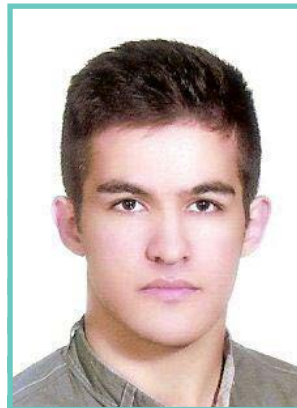
فارماژنومیک در درمان دارویی COVID-19

مقدمه:

از زمان گزارش اولین گروه از عفونت در ووهان چین در دسامبر 2019، بیماری COVID-19 باعث بروز یک پاندمی بی سابقه با ریت مرگ و میر بالا شده است. در تلاش فوری برای کاهش ابعاد این فاجعه ویرانگر، بسیاری از داروها بدون اثربخشی ثابت شده در بیماران، به عنوان استفاده بدون برچسب یا به عنوان یک آزمایش بالینی استفاده شده است. تحت شرایط کاهش دهنده این عوامل، بدون شواهد خوبی از اثربخشی و یا میزان سمیت استفاده شده است. همچنین اطلاعات بسیار محدودی در مورد فارماکوژنومیک این عوامل وجود دارد، و عوامل تعیین کننده ژنومیک عوامل مهمی در اثربخشی و یا سمیت بسیاری از داروها هستند. فارماکوژنومیک ممکن است به پزشکان کمک کند تا دوز اولیه مناسب را انتخاب کنند که به احتمال زیادی تواند به رسیدن دارو به بیماران با وضعیت وخیم موثر باشد. همچنین به حداقل رساندن خطرات مسمومیت بسیار مهم است زیرا COVID-19 افرادی که به بیماری های زمینه ای مبتلا هستند و با داروهای دیگر تحت درمان میباشند را بیشتر تحت تاثیر قرار می دهد. بنابراین هدف از این بررسی خلاصه کردن توصیه های بالینی موجود برای درمان های دارویی کاندیدا برای COVID-19 بود.

مواد و روش ها

در انتخاب داروهای مورد نظر، منابع زیر را مرور کردیم: دستورالعمل های انجمن بیماری های عفونی آمریکا و موسسه ملی بهداشت، همچنین آزمایش های بالینی مداخله ای برای COVID-19 را در ClinicalTrials.gov ثبت شده از چهار ژوئن 2020 بررسی کردیم (با اصطلاح



عباس اردلان^۱

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

در مدیریت طوفان سیتوکین مرتبط با بیماری کووید 19 پیشرفته نقشی داشته باشد. نگرانی در مورد مشکلات ریتیم قلب این عوامل برای درمان کووید 19 توسط FDA اعلام شده است. این امر با یک مطالعه گذشته نگر بزرگ در بیماران بستری در بیمارستان اختصاص یافته به کووید 19 در کلان شهر نیویورک تأیید می شود. کسانی که تحت درمان با هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین قرار گرفتند در معرض بروز ایست قلبی و احتمالاً مرگ و میر بیشتری برخوردار بودند. در حال حاضر دستورالعمل های NIH استفاده از هیدروکسی کلروکین یا کلروکین را توصیه نمی کنند. اگرچه نقش این داروها در کووید 19 ممکن است محدود باشد، اما بیومارکرهای برای سمیت ممکن است با ارزش باشد. هیدروکسی کلروکین و کلروکین از طریق آنزیم های سیتوکروم (P450 (CYP از جمله CYP3A4، CYP2C8 و CYP2D6 متابولیزه می شوند. این داروها بستریهایی از پلی پپتیدهای انتقال دهنده آنیون آلی (OATP) و حمل و نقل غشای سلولی رمزگذاری شده توسط SLCO هستند.

ژن های دخیل در فارماکوکینتیک هیدروکسی کلروکین و کلروکین توسط "PharmGKB فارماکوژن بسیار مهم VIPs در نظر گرفته می شوند، این ژن ها ژن های هستند که در زمینه فارماکوژنیک از اهمیت ویژه ای برخوردارند.

یک مطالعه در 194 بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک نشان داد که نسبت متابولیسم متابولیت فعال هیدروکسی کلروکین به داروی اصلی آن در کسانی که حامل وریته های CYP2D6 هستند ~ 20 درصد افزایش یافته است (rs1135840: CC vs. GG was 0.90). در گروهی از 164 بیمار آلوده به مالاریا، آلل های کم فعالیت CYP2C8 (vs. 0.69, respectively, $p < 0.01$)، 2، *3، and 4 i.e. با کاهش بدتر گامتوسیتمی نسبت به آلل های نوع وحشی 1 روز پس از درمان با کلروکین و پریماوین همراه بودند (21.2- / gametocytes/ 11.18 vs. respectively, $p=0.007$ ، μl). در همان گروه، تجزیه و تحلیل بعدی نشان داد که آلل های مختلف SLCO1A2 و SLCO1B1 پس از تنظیم برای CYP2C8 دارای تریخیس گاموسیتمی کمتری نسبت به آلل های نوع وحشی هستند (p=0.018 and 0.024, respectively). هیدروکسی کلروکین و کلروکین در صورت استفاده

"COVID" جستجو شد و نوع مطالعه "آزمایشات بالینی" را انتخاب کردیم). قابل ذکر است که محصولات مشتق شده از پلاسماهای انسانی (به عنوان مثال، پلاسماهای بهبودی، ایمونوگلوبولین) را حذف کردیم. جستجوی ما محدود به منابع آنلاین منتشر شده به انگلیسی بود. در نتیجه در این بررسی ما هشت روش درمانی ضد ویروسی یا مبتنی بر سیستم ایمنی بالقوه را پوشش دادیم که به این شرح می باشد:

هیدروکسی کلروکین، آزیترومایسین، مهارکننده های RNA پلیمراز، عوامل ضد ویروس، اینترفرون -1b IFN-، IL6، و IL1 antagonists، مهار کننده های کیناز ژانوس و کورتیکواستروئیدها.

سپس ما با جستجوی اصطلاحات "فارماکوژنومیک"، "فارماکوژنتیک"، "پلی مورفیسم" و "فارماکوکینتیک" در ترکیب با نام هر دارو، مقالات مربوطه را مرور کردیم.

اطلاعات فارماکوژنومیک سازمان غذا و دارو در برچسب گذاری محصول و جدول انجمن فارماکوژنومیک نیز بررسی شد. هیچ یک از داروهای بررسی شده از دستورالعمل های CPIC قابل استفاده برخوردار نبودند. در جدول 1 خلاصه ای از داروهایی که در این بررسی شرح داده شده و اطلاعات فارماژنومیک PharmGKB و FDA است.

هیدروکسی کلروکین و کلروکین

اولین داروهای ضد ویروسی که به طور رسمی برای کووید 19 در ایالات متحده معرفی شد، هیدروکسی کلروکین و کلروکین بود و مجوز استفاده اضطراری FDA برای این دارو در 28 مارس سال 2020 صادر شد. این مجوز بعداً این مورد در 15 ژوئن 2020 لغو شد زیرا داده های جدید حاکی از آن بود که مزایای بالقوه دارو ممکن است کمتر از خطرات شناخته شده و بالقوه آن باشد با این حال، تعدادی از مطالعات برای استفاده از آن در درمان و پیشگیری از کووید 19 هنوز در حال انجام است. هیدروکسی کلروکین سولفات و کلروکین فسفات برای مالاریا و اختلالات خود ایمنی برای دهه ها استفاده شده است. تصور می شود که باعث افزایش PH فاگولیزوزوم و در نتیجه وقفه در همجوشی ویروس می شود و همچنین از اتصال ویروس به گیرنده های سطح سلول جلوگیری می کند. اثرات تعدیل سیستم ایمنی این داروها همچنین ممکن است

آزیترومایسین:

آزیترومایسین یک ماده ضد باکتری ماکرولید با خاصیت ضد التهابی است. یک مطالعه مشاهده ای اخیر نشان داده است که آزیترومایسین، هنگامی که در ترکیب با هیدروکسی کلروکین استفاده می شود، ممکن است برای کووید 19 موثرتر از هیدروکسی کلروکین باشد. اگرچه عوامل ماکرولید با تداخلات دارویی و دارویی متعددی در ارتباط هستند، آزیترومایسین یک بستر قابل توجه از SLCO1B1، CYP3A4، یا SLCO1B3 نیست و بنابراین تعاملات کمتری نسبت به اریترومایسین یا کلاریترومایسین دارد. فارماکوکینتیک آزیترومایسین تحت تأثیر فعالیت ناقل P-گلیکوپروتئین رمزگذاری شده توسط ABCB1 است. تنوع ژنتیکی در ABCB1 تا 2 برابر اوج غلظت آزیترومایسین در 20 داوطلب سالم پس از یک دوز را نشان داد (rs2032582TT/rs1045642TT) vs. rs2032582GG/rs1045642CC was 468.0 vs. 911.2 ng/ml, respectively, p=0.013). مواجهه بیشتر سیستمیک با آزیترومایسین هنگامی که با هیدروکسی کلروکین یا کلروکین ترکیب شود به دلیل اثرات افزودنی آنها بر طولانی شدن QT که ممکن است منجر به آریتمی کشنده شود، نگران کننده است.

مهارکننده های RNA پلی مرز (رمدسیویر ریباویرین و فویپی پیراویر):

آنالوگ های نوکلئوتیدی، از جمله remdesivir، ribavirin، و RNA، favipiravir پلیمرز ویروسی را پس از متابولیسم به فرم های فعال آنزیم های داخل سلولی مهار می کنند. Remdesivir برای موارد شدید کووید 19، پس از دو آزمایش تصادفی، دو سو کور، کنترل شده با دارونما که نشان می داد مزایای بالقوه بیش از خطرات شناخته شده و بالقوه است، در ایالات متحده از طریق مجوز استفاده اضطراری FDA در تاریخ 1 مه سال 2020 در دسترس قرار گرفت. اگرچه هیچ داده دارویی از رمدسیویر وجود ندارد، اما مطالعات in vitro نشان می دهد که این ماده بستری برای آنزیم های متابولیزه کننده دارو، CYP2C8، CYP2D6 و CYP3A4 است و بستری برای ناقلین OATP1B1 و Pglycoprotein است. بنابراین، وریته های شناخته شده این ژن ها از نظر تئوری می توانند بر فارماکوکینتیک remdesivir تأثیر بگذارند. همه این ژن

برای بیماران مبتلا به مالاریا و بیماری های خودایمنی، داروهای نسبتاً بی خطری هستند، اگرچه همچنان سمیت های مهمی وجود دارد. گرچه این به طور مداوم نشان داده نشده است اما افرادی که دچار کمبود گلوکز 6 فسفات دهیدروژناز (G6PD) هستند با قرار گرفتن در معرض هیدروکسی کلروکین یا کلروکین در خطر کم خونی همولیتیک قرار دارد. در هیچ فردی در بین گروهی از 74 بیمار مبتلا به کمبود G6PD که یک دوره 3 روزه کلروکین با متیلن بلو دریافت کرده اند، کم خونی همولیتیک دیده نشد. یکی دیگر از اثرات نامطلوب هیدروکسی کلروکین و کلروکین که به خوبی شناخته شده است، رتینوپاتی است که بیشتر با استفاده طولانی مدت (در طی سال ها) و دوزهای بالا اتفاق می افتد. رتینوپاتی در کسانی که آلل جزئی ABCA4 c.5814A>G دارند کمتر اتفاق می افتد (OR: 0.01, 95% CL: 0.00-0.27) تنظیم شده برای عوامل بالینی از جمله مدت زمان درمان و دوز). اگرچه داده ها در مورد تجزیه و تحلیل عملکرد این نوع محدود است، جهش در ABCA4 با بیماری های مختلف شبکه مانند بیماری Stargardt مرتبط است، که به طور فنوتیپی شبیه به رتینوپاتی ناشی از کلروکین است. میانگین مدت زمان درمان در این مطالعه تقریباً 11 سال بود، بنابراین اثرات ABCA4 c.5814A>G در استفاده کوتاه مدت از هیدروکسی کلروکین یا کلروکین برای درمان کووید 19 احتمالاً اندک خواهد بود. نکته قابل توجه، هیدروکسی کلروکین همچنین یک مهار کننده CYP2D6 است، که ممکن است فعالیت CYP2D6 را کاهش دهد. این مسئله به ویژه هنگامی که سایر بسترهای CYP2D6 که باعث افزایش فاصله QT می شوند، مانند اندانسترون و هالوپریدول، همزمان با هیدروکسی کلروکین و کلروکین مورد استفاده قرار می گیرند، از آنجا که این ترکیبات به طور قابل توجهی متابولیسم آن ها را کاهش می دهد، باعث افزایش طولانی شدن QT می شود



دارو	ClinicalTrials.gov ov (آزمایش‌ها از ۲۰۲۰/۴/۶ ^a)	برجسب / FDA PGx ^b	PharmGKB: تفسیر بالینی (سطح شواهد: اثرات)	سایر ژن‌های گزارش شده	متابولیسم / ناقل	عوارض جانبی
هیدروکسی کلروکین، کلروکین	۱۷۵	G6PD/-	G6PD (3: Hemolysis)	1) ABCA4 (Retinopathy) 2) CYP2D6 (Metabolism of HCQ) 3) CYP2C8, SLCO1A2, SLCO1B1 (Efficacy in malaria)	Metabolism via CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6. Influx cellular transport via SLCO.	کم خونی همولیتیک، نوتروپنی، کاردیومیوپاتی، اختلالات GI، رتینوپاتی، راش، طولانی شدن QT
آزیترومایس ین	60	-/-	ABCB1 (N/A ^d : PK)	-	Efflux transport via Pglycoprotein	طولانی شدن QT، رویدادهای CV
رمدسویور	12	Not approved in US	-	-	Potential inactivation via CYP2C8, CYP2D6, and CYP3A4	هیچ موردی ذکر نشده است (مشابه دارونما در بیماران شدید COVID)
فاوپیرویر	۱۹	Not approved in US	-	-	Inactivation mainly via aldehyde oxidase and partly via xanthine oxidase	افزایش اسید اوریک
ریباویرین	۲	-/-	ITPA (2B: Hemolysis, thrombocytopenia)	1) SLC28A2, SLC28A3, SLC2A1 (PK)	Intestinal uptake via CNTs (encoded by SLC).	کم خونی همولیتیک
لوپیناویر / ریتوناویر	۳۴	-/-	ABCB1, ABCB1 (3: Efficacy in HIV); ABCC2, SLCO1B (4: PK)	1) CYP3A4, CYP3A5, SLCO1B1, ABCB2, DRD3, MDR1 (PK) 2) CETP, MCP1, ABCC2, LEP, SLCO1B3, IL6 (Toxicity)	Inactivation via CYP3A4	طولانی شدن QT، وقایع CV، دیس لیپیدی، آسیب کبدی، اختلالات دستگاه گوارش
داروناویر / cobicistat	۱	-/-	SLCO3A1 (N/A ^d : PK)	-	Inactivation via CYP3A4	آسیب کبدی، دیس لیپیدی، آرژی به سولفونامید
ابنترفرون بتا-۱b	۴	-/-	IRF6 (3: Liver injury), Various SNPs (3: Efficacy in multiple sclerosis)	1) HLA-DRB1*04, HLADRB1*15, rs9272105, rs4961252 (Neutralizing antibody)	Limited data on metabolism/ transporter pathways	آسیب کبدی، افسردگی، نارسایی قلبی، لکوپنی، علائم شبیه آنفلوآنزا و غیره
توسلیزوما ب	۳۳	-/-	IL6R, CD69, FCGR3A, GALNT18 (3: Efficacy in rheumatoid arthritis)	-	Limited data on metabolism/ transporter pathways	ترومبوسیتوپنی، آسیب کبدی، نوتروپنی، راش، فشار خون بالا، عفونت
روکسولیتین یب	۱۳	-/-	-	-	Inactivation mainly via CYP3A4 and partly via CYP2C9	سیتوپنی، دیس لیپیدی، عفونت، آسیب کبدی
باریسیتین ب	۱۱	-/-	-	-	Efflux transport mainly via OAT3 and partly via BCRP and p-glycoprotein. Inactivation partly via CYP3A4.	ترومبوز، عفونت، سوراخ شدن دستگاه گوارش، سیتوپنی، دیس لیپیدی، آسیب کبدی
کور تیکواس تروئیدها	۲۳	-/-	Various SNPs (3: Efficacy/ toxicity of various conditions)	Various SNPs (Efficacy/ toxicity of various conditions)	Inactivation mainly via CYP3A4 and CYP3A5. Efflux transport via P- glycoprotein.	عفونت، روان پریشی، ورم معده، نوسانات گلوکز، استونکروز و غیره

COVID-19 coronavirus disease 2019, CV cardiovascular, FDA the U.S. Food and Drug Administration, GI gastrointestinal, HCQ hydroxychloroquine, HIV human Immunodeficiency virus, IL interleukin, N/A not applicable, PK pharmacokinetics, SNP single nucleotide polymorphism, CNT concentrative nucleoside transporter.

a: تعداد آزمایش‌های مداخله‌ای برای COVID-19 که از تاریخ ۴ ژوئن ۲۰۲۰ در ClinicalTrials.gov ثبت شده است.

b: اطلاعات ذکر شده در جدول نشانگرهای زیستی فارماکوژنومیک در برجسب گذاری دارو و جدول انجمن‌های فارماکوژنتیک در وب سایت FDA از ۲۱ آوریل ۲۰۲۰ قابل دسترسی است.

c: هنگامی که داده‌های اثر ژن از یک رژیم دارویی متعدد گرفته شد، فقط شامل ژن‌های قابل قبول شامل داروی شاخص بود. سطح شواهد در PharmGKB: ۱= زیاد، ۲= متوسط، ۳= کم، ۴= مقدماتی.

d: N/A نشان می‌دهد که سطح شواهد موجود نیست. جفت اثر ژن در تفسیر واریانس PharmGKB گزارش شده است. (-) Dash هیچ اطلاعاتی را نشان نمی‌دهد.

جدول 1. بررسی فارماکوژنومیک در مورد داروهای ضد ویروسی بالقوه COVID-19 و درمان مبتنی بر ایمنی.

عوامل ضد ویروس (لوپیناویر / ریتوناویر ، دارووناویر / کوبی سیستات):

لوپیناویر یک مهار کننده پروتئاز ویروسی است که در درجه اول در درمان ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) استفاده می شود، اما در کووید 19 نیز استفاده شده است. مهارکننده های پروتئیناز HIV از جمله لوپیناویر ریتوناویر در حال حاضر برای کووید 19 توصیه نمی شوند زیرا عدم کارایی آن در یک آزمایش کوچک تصادفی کنترل شده و نگرانی بابت قرار گرفتن در معرض دارو ناکافی نسبت به مقدار مورد نیاز برای مهار SARS-CoV-2 است. ریتوناویر از طریق مسیر CYP3A4 مانع از غیرفعال شدن لوپیناویر می شود و غلظت لوپیناویر را افزایش می دهد و به عنوان یک محصول ترکیبی به بازار عرضه می شود. علاوه بر CYP3A، چندین مسیر در فارماکوکینتیک لوپیناویر نقش دارد، از جمله آن ها سایر آنزیم های CYP و انتقال دهنده های دارویی غشایی می باشد. تجزیه و تحلیل دارویی لوپیناویر/ریتوناویر، شامل 1380 نوع در 638 قفقازی آلوده به HIV، چهار نوع قابل توجه را شناسایی کرد. ترخیص لوپیناویر در یک مدل PK جمعیت در افراد با $4/4^*$ SLCO1B1 بالاتر و در افراد با دو یا چند آلل نوع ABC2، 5^* SLCO1B1 یا برچسب CYP3A کمتر از گروه مرجع بود (12.6 vs. 3.9 vs. 0.01). یک مطالعه انجمن ژنتیکی دیگر 290 واریانت را برای تأثیر آن ها بر سمیت مرتبط با لوپیناویر / ریتوناویر در 104 بیمار قفقازی مبتلا به HIV بررسی کرده است. وریته های مختلفی از ژن های MCP-1، ABC2، LEP، CETP و SLCO1B3 با دیس لیپیدمی و هیپرلیپروپروپینمی و یک نوع IL-6 با اسهال همراه بود ($p < 0.01$).

دارووناویر، همچنین یک مهار کننده پروتئاز است که در درمان HIV مورد استفاده قرار می گیرد، بستری از CYP3A4 است که همزمان با یک مهار کننده، CYP3A4 cobicistat، در یک آزمایش بالینی برای کووید 19 استفاده می شود. چندین هاپلوتیپ در CYP3A4 کشف شده است که بر فعالیت و / یا بیان CYP3A4 تأثیر می گذارد. این هاپلوتیپ ها از نظر فرضی می توانند غلظت این داروها را تحت تأثیر قرار دهند، اما هنوز آن ها به طور خاص با دارووناویر بررسی نشده اند. اگرچه هیچ مدرک مستقیمی مبنی بر اینکه دارووناویر بستری برای

ها توسط PharmGKB ژن های VIPs محسوب می شوند. ریبوویرین برای عفونت ویروس هپاتیت C معرفی شد و همچنین برای کووید 19 تحت بررسی است. پلی مورفیسم ژنتیکی در ورود خروج سلولی ریبوویرین منجر به 30% تغییر در غلظت ورود می شود. ورود در کسانی که دارای وریته های SLC29A1 homozygous for the variants 2070 ng/ml vs. wild-type 1837 ng/ml; $p = 0.02$ هستند به طور قابل توجهی بالاتر بود، در حالی که در کسانی که دارای وریته های SLC28A2 homozygous for the variants 1595 ng/ml vs. heterozygous 1933 ng/ml vs. homozygous wildtype 2229 ng/ml; $p = 0.04$ و وریته های SLC28A3 homozygous 2294 ng/ml vs. heterozygous 1813 ng/ml; $p = 0.01$ بودند به طور قابل توجهی پایین تر بود. کاهش فعالیت ITPA در گلبول های قرمز منجر به تجمع اینوزین تری فسفات می شود و از همولیز ناشی از ریبوویرین محافظت می کند. در یک متآنالیز از 20 مطالعه، کاهش هموگلوبین با آلل های نوع وحشی: rs1127354 CC OR: 3.4, 95% CI: 2.1-5.6 و rs7270101 AA OR: 12.8, 95% CI: 7.4-22.1، و rs6051702 AA (OR: 4.4, 95% CI: 2.8-7.0) همراه بود. یک مدل شامل ژنوتیپ های ITPA و عوامل بالینی پیش بینی کننده میزان کاهش هموگلوبین مرتبط با ریبوویرین بود. نکته قابل توجه، کم خونی همولیتیک نیز در اثر استفاده کوتاه مدت از ریبوویرین برای عفونت ویروس تنفسی گزارش شده است. در مقابل، وریته های ITPA در rs6139030 به عنوان یک خطر ترومبوسیتوپنی در یک مطالعه ارتباط ژنوم در بین 303 بیمار مبتلا به هپاتیت C که ریبوویرین و میخ اینترفرون دریافت کردند، شناسایی شد (OR: 1.33*10-15, 95% CI: 2.8-5.5, $p = 3.9$). فاویپیراویر در ژاپن در سال 2014 منحصراً برای یک بیماری همه گیر آنفلوانزا مقاوم و جدید ساخته و تأیید شد و اکنون تحت بررسی برای کووید 19 است. اگرچه هیچ مطالعه منتشر شده ای به طور خاص به فارماکوژنومیک آن پیرداد، اما توسط آلدئید اکسیداز و تا حدی از طریق گزانتین اکسیداز متابولیزه می شود. به طور قابل توجهی، وریته های آلدئید اکسیداز با نتایج فارماکودینامیک در سایر داروها که زیرلایه های آلدئید اکسیداز مانند آزاتیوپرین یا آلپورینول هستند، ارتباط دارند.

این نوع ممکن است بر میل قطعه Fc گیرنده IgG به توسیلیزوماب تأثیر بگذارد و ترخیص سیستمیک آن را تغییر دهد. پلی مورفیسم IL6R در نظر گرفته شده است که بر روی مسیر سیگنالینگ داخل سلولی گیرنده IL-6 متصل به توسیلیزوماب تأثیر می گذارد، که ممکن است در شرایط دیگر با تنظیم مجدد مسیر IL-6 نیز قابل استفاده باشد. در مقابل تصور می شود که ورینه های موجود در CD69 و GALNT18 تأثیر مستقیم محدودی بر توسیلیزوماب دارند. ورینه های موجود در آن ژن ها به احتمال زیاد بر مسیره های سیگنال پایین دستی سیستم ایمنی بدن در بیماران RA تأثیر می گذارد، که ممکن است تعمیم را به بیماران غیر RA محدود کند. در این مرحله، شواهد محدودی وجود دارد که بیومارکرهای فارماکوژنومیک در تعیین پاسخ به درمان توسیلیزوماب در کووید 19 مفید باشد. هیچ داده دارویی مربوطه در سایر آنتاگونیست های IL-6 یا IL-1 (به عنوان مثال، ساریلوماب، سیلتوکسیماب، آناکینرا) گزارش نشده است.

مهار کننده های ژانوس کیناز (روکسولیتینیب، باریسیتینیب)

گروهی از مهارکننده های Janus kinase یکی دیگر از تنظیم کننده های سیستم ایمنی بالقوه موثر برای کووید 19 است که در حال حاضر در آزمایشات بالینی قرار دارد. روکسولیتینیب توسط FDA برای بیماری های میلوپرولیفراتیو و بیماری پیوند در مقابل میزبان و باریسیتینیب برای RA تأیید می شود. هیچ مطالعه منتشر شده ای به تأثیر ورینه های ژنتیکی بر روی هر دو دارودر هر جمعیت بیمار اشاره نکرده است. با این حال، مسیره های فارماکوکینتیک آنها شامل چند فارماکوژن بالقوه مهم است. روکسولیتینیب یک ماژور است و باریکیتینیب یک زیرلایه فرعی CYP3A4 است. روکسولیتینیب نیز تا حدی توسط CYP2C9 متابولیزه می شود. هر دو این ژن ها در PharmGKB افراد VIP محسوب می شوند و در معرض پلی مورفیسم ژنتیکی قابل توجه هستند. اگرچه فارماکوژن اصلی باریسیتینیب، SLC22A8 رمزگذار OAT3 ناقل VIP نیست، اما تأثیر ورینه های آن بر فعالیت آن قبلاً در داروی سوبسترا دیگر گزارش شده است. کورتیکواستروئیدها:

نقش بالقوه کورتیکواستروئیدها در درمان بیماران آلوده

SLCO3A1 است وجود ندارد، اما در حامل های یک نوع SLCO3A1، میزان ترخیص 12٪ داروناویر به طور قابل توجهی پایین تر مشاهده می شود ($p < 0.05$). اینترفرون (INF -b1):

خانواده ای از IFN ها، به ویژه IFN-1b، در برابر ویروس های SARS و یا MERS اثربخشی نشان داده اند و در حال حاضر برای کووید 19 یا به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمان ها (به عنوان مثال، لوپیناویر / ریتوناویر) در حال بررسی هستند. همان طور که به طور معمول در سایر داروهای بیولوژیک دیده می شود، عوامل تعیین کننده فارماکوژنومیک برای IFN-1b به خوبی مشخص نشده اند. در مقابل، کاهش کارایی و افزایش عوارض جانبی ثانویه به ایمنی زایی یک نگرانی خاص در بین زیست شناسان است. در گروهی از بیماران سوئدی مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس که IFN-1b دریافت کرده اند، خطر توسعه آنتی بادی خنثی از نظر بیولوژیکی در بیماران با آلل HLA-DRB1*04 OR: 3.53, 95% CL: 1.64-7.61 بیشتر و با HLA-DRB1*15 OR: 0.33, 95% CI: 0.16-0.71 کمتر است.

آنتاگونیست های IL-6 و IL-1 (توسیلیزوماب، ساریلوماب، سیلتوکسیماب، آناکینرا):

کووید 19 شدید با سندرم رهش سیتوکین همراه با افزایش اینترلوکین 6- همراه است. توسیلیزوماب، مهار کننده گیرنده IL-6، معمولاً برای آرتیت روماتوئید (RA) و سندرم رهش سیتوکین ناشی از سلول درمانی گیرنده آنتی ژن کایمیک استفاده می شود و اکنون برای کووید 19 تحت بررسی است. اگرچه چندین نشانگر زیستی ژنتیکی در اثر توسیلیزوماب در RA، از جمله FCGR3A 47-1845، GALNT1، CD69، IL6R، گزارش شده است، ترجمه بالقوه این داده ها به کووید 19 بسیار حدسی است. هیچ مطالعه ای فارماکوژنومیک توسیلیزوماب را در بیماران مبتلا به سندرم رهش سیتوکین، که مشابه فیزیولوژی در کووید 19 است، مورد بررسی قرار نداده است. تنها ورینه های ژنتیکی که به طور بالقوه شامل فارماکوکینتیک توسیلیزوماب هستند، در ژن FCGR3A وجود دارد که فرض می شود تفاوت در اثر به دلیل تغییر در مواجهه سیستمیک باشد. در 87 بیمار مبتلا به RA تحت درمان با توسیلیزوماب، ژنوتیپ FCGR3A rs396991TT vs. GT; OR 5.1: نشان داد (12 ماه پاسخ بالاتری نشان داد).

نبودند، شانس بیشتری برای ایست قلبی را نشان داد (Odds ratio 2.1395% CI: 1.12-4.05). هیدروکسی کلروکین یک مهارکننده CYP2D6 است که خواستار هوشیاری در تداخلات دارویی-دارویی در بیماران مبتلا به کووید 19 است که در معرض خطر پلی فارماسی هستند. به طور خاص، برخی از داروهای طولانی کننده QT، که معمولاً در بیماران بستری در بیمارستان استفاده می شوند، بسترهایی از CYP2D6 هستند که ممکن است توسط هیدروکسی کلروکین مهار شوند. این ممکن است به طور چشمگیری خطر طولانی شدن QT را افزایش دهد. آلل غیرفعال CYP2D6*4 در تقریباً 20% بیماران با نژاد اروپایی وجود دارد و بنابراین بیماران با آلل CYP2D6*4 حتی ممکن است خطر بیشتری داشته باشند. بیماران با ژنوتیپ ABCB1 2677GG / 3435CC دارای اوج غلظت بالاتر آزیترامیسین، داروی طولانی مدت QT هستند. غلظت های بالاتر آزیترامیسین در ترکیب با هیدروکسی کلروکین ممکن است به خصوص خطرناک باشد. ارزیابی فاصله QT پایه قبل از درمان مهم است زیرا خطر طولانی شدن در افراد با مقادیر پایه بالا بیشتر است. گزارش شده است که شیوع فواصل QT پایه بالا در بین افراد 40 سال به بالا در یک مطالعه جمعیت ایالات متحده 14.5 درصد است. و سرانجام، ترکیب احتمالی این خطرات آریتمی می تواند در شرایط کووید 19، که در آن بیماری با آسیب میوکارد و آریتمی همراه است، بیشتر شود. ارتباط بین IFN-1b و یک نوع در IRF6 برای نتیجه نامطلوب آسیب کبدی یکی از قوی ترین ارتباطات فارماکوژنتیکی شناخته شده در این بررسی بود. مطالعات قبلی در مورد IFN-1b / IRF6 در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و نه کووید 19 انجام شده است. بنابراین ارتباط فارماکوژنتیکی IFN-1b / IRF6 باید در بیماران مبتلا به کووید مورد بررسی قرار گیرد، خصوصاً از آنجا که بخش بزرگی از بیماران مبتلا به کووید 19 دارای آزمایش های عملکرد غیر طبیعی کبد و آسیب کبدی هستند. افراد هموزیگوت برای SLCO1B1 *4 افزایش بیش از 2 برابر در ترخیص لوپیناویر را نشان دادند. قابل ذکر است تکرار این وریته از آلل در گروه های نژادی متفاوت می باشد و در اروپا 14%، در آفریقا 6% و در آسیای شرقی 0.3% است. اگرچه کمبود G6PD با کم خونی همولیتیک مرتبط با هیدروکسی کلروکین و

به کووید 19 عمدتاً به بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) محدود می شود. در بیماران مبتلا به عفونت ویروس SARS، استفاده از کورتیکواستروئید با تأخیر در زودودن ویروس همراه بود اما همچنین مزایای احتمالی را در مبتلایان به ARDS52 نشان داد. وریته های مختلفی با پاسخ کورتیکواستروئیدها و مسمومیت ها در شرایط مختلف بیماری همراه است، از جمله میتوان به ژن های درگیر گیرنده (e.g., CRHR1, NR3C1)، پروتئین (e.g., ST13, STIP1, FKBP5) / شاپرون / کوکاپرون، آنزیم های متابولیزه (e.g., CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7)، و ناقلین (e.g., MDR1, ABCB1)، اشاره کرد. مسیرهای مکانیکی و متابولیکی استروئیدها پیچیده است و عوامل تعیین کننده ژنومی با شواهد کافی برای کاربرد بالینی کووید 19 مشخص نشده اند. وریته های مرتبط با کورتیکواستروئیدها در PharmGKB با سطح شواهد بالاتر از "کم" (سطح 3) فقط در درمان ترکیبی (به عنوان مثال، با شیمی درمانی) یا کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ارزیابی شد. هیچ اطلاعات دارویی به طور خاص در مورد اثر کورتیکواستروئیدها برای ARDS یافت نشد.

به طور خلاصه در مفاهیم بالینی فارماکوژنومیکس برای کووید 19 ما شواهدی یافتیم که چندین گونه ژنتیکی ممکن است فارماکوژنتیک هیدروکسی کلروکین، آزیترامیسین، ریباویرین، لوپیناویر / ریتوناویر و احتمالاً توسیلیزوماب را تغییر دهند که به طور فرضی ممکن است بر پاسخ بالینی و سمیت در درمان کووید 19 تأثیر بگذارد. اگرچه سطح شواهد برای بسیاری ضعیف است و به طور مستقیم در بیماران مبتلا به کووید 19 مورد مطالعه قرار نگرفته است، برخی از این ارتباط های فارماکوژنتیک بالقوه ارزش بررسی بیشتر را دارند.

طولانی شدن QT می تواند با استفاده از ترکیبی از تداخلات دارویی - دارویی، ژنی- دارویی و دارویی - بیماری در درمان کووید 19 به طور فرضی تشدید شود. همانطور که قبلاً در این بررسی شرح داده شد، هیدروکسی کلروکین، کلروکین و آزیترامیسین به طور جداگانه می توانند خطر طولانی شدن QT را افزایش دهند و این داروها به صورت ترکیبی در بیماران کووید 19 استفاده شده است. این درمان ترکیبی در بیماران بستری با کووید 19 در مقایسه با بیمارانی که تحت هیچ درمانی

همزیگوت مشخص شد، که ممکن است مرگ و میر بالاتر در مردان را توضیح دهد.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41525-020-00143-y>

کلروکین در ارتباط است، اما شواهد نشان می دهد که میزان ارتباط نامشخص است و احتمالاً به دلیل وجود درجات مختلف کمبود G6PD ناشی از تغییرات ژنتیکی است. ورینه های ITPA، همراه با اثرات محافظتی در برابر کم خونی همولیتیک مرتبط با رباویرین، دارای شواهد سطح FarmGKB 2 (قدرت متوسط)، ممکن است در بهبود ایمنی رباویرین نقش داشته باشد.

سن بالاتر، نژاد، جنسیت مرد، چاقی و شرایط همراه به عنوان عوامل خطر برای حساسیت به کووید 19 و مرگ مشخص شده است. اینکه آیا این گروه ها نیز فاکتورهای دقیق خطری برای شکست درمان دارویی هستند هنوز مشخص نشده است. هنوز مشخص نشده است که آیا ژنومیک میزبان یا عوامل مخدوش کننده (به عنوان مثال، دسترسی به مراقبت های بهداشتی، محیط) نیز نقش دارند. چندین مطالعه نشان می دهد که حساسیت بالاتر به کووید 19 با ورینه های ژنتیکی همراه است، از جمله آن هایی که در ژن های ACE1، ACE2، TMPRSS2، GSTT1 وجود دارد. جالب توجه است، چندین گزینه مهم ACE2 در لوکوس X-linked در مردان به عنوان

