

اهمیت و چالش های توسعه یک آزمایش فارماکوژنتیک برای فشار خون بالا

اثرات بالینی فشار خون طولانی مدت کاملاً مشخص است و شامل افزایش خطر بیماری عروق مغزی، انفارکتوس میوکارد (MI) و آسیب کلیه می باشد.

بسیاری از دانشمندان کمک های چشمگیری به درک آکادمیک فارماکوژنومیک در فشار خون بالا کرده اند. از مطالعات انجمن ژنوم گسترده (GWAS) گرفته، تا پاسخ فردی هدایت شده بیمار با استفاده از SNP ها. در حالی که امید به استفاده از فارماکوژنتیک برای هدایت درمان در فشار خون وجود دارد، اتخاذ عمل گسترده هنوز محقق نشده است.

برای بسیاری از پزشکان، ابتدا باید ثابت شود که فشار خون بالا وراثت پذیر است.

پاسخ به درمان موجود یکنواخت نیست؛ ومشکلی ذاتی در مورد داروهای لایه ای وجود دارد که موثر نیستند.

اولاً، توارث فشار خون بالا، به طور دقیق مورد بررسی قرار گرفته است و تقریباً 50٪ تخمین زده می شود. نکته مهم آنکه 55٪ از دوقلوهای مونوزیگوس دارای صفات مشترک فشار خون بالا هستند، در حالی که 40٪ دوقلوهای دی زیگوس، و 20٪ خواهر و برادرهای غیر دوقلو این صفات مشترک را بروز میدهند. ثانیاً، یک واکنش زنگوله ای کاملاً اثبات شده (و به طرز قابل توجهی دست کم گرفته شده) به درمان های متداول فشار خون به وسیله اثرگذاری داروها وجود دارد که با کاهش فشار خون (BP) همراه است و به طور متوسط کاهشی در حدود 8mmHg را نسبت به داروهای کم اثر دیگر دارد. سوم، لایه بندی درمان های بی اثر به صورت تصاعدی در حال کاهش اثربخشی است؛ با توجه به آنکه بیش از 70٪ داروهایی که به مراقبت های بالینی بیمار افزوده شده اند توسط افراد نادیده گرفته شده و مصرف نمی شوند.



حمیدرضا حاجی حسینی

۱-کارشناسی سلولی مولکولی، دانشگاه علوم تحقیقات گنبد کاووس، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

شده است. با این حال، فشار خون بالا پیچیده است و همانطور که قبلاً ذکر شد، BP به عنوان یک متغیر نتیجه که به صورت مداوم فقط توسط انواع متغیرهای CYP2D6 تحت تاثیر باشد، نشان داده نشده است. در مقابل، نشان داده شده است که انواع گیرنده های آدرنرژیک هنگامی که بیمار ژنوتیپ عملکردی دارد و در یک هدف درمانی ژنتیکی هدایت می شود، تأثیر چشمگیری بر BP دارد، اما هنوز هیچ توافق نظری در مورد این ژنوتیپ های کاربردی تر وجود ندارد. بنابراین، گروه های کوچکتری از دانشجویان با تخصص های متنوع تر می توانند سهم مهمی در ایجاد این پنل های دارویی داشته باشند که شامل واریانت های عملکردی در اعصاب سمپاتیک، کلیه و رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، همراه با ژنوتیپ های DME است که ممکن است برای پاسخ BP به درمان مهم باشد.

وعده درمان هدایت ژنتیکی بیش از دو دهه است که مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. با این حال، یکی از دلایل تصویب بالینی نسبتاً کند آزمایش های فارماکوژنومیک موجود در محیط پزشکی، و یک حوزه مورد انتقاد، فقدان شواهدی است که نشان دهد یک آزمایش خاص فارماکوژنتیک می تواند فراتر از حد استاندارد مراقبت برای بیماران مفید باشد. شرکت ها و مراکز درمانی دانشگاهی که برای راهنمایی درمان از پنل های فارماکوژنتیک استفاده می کنند، باید شواهدی ارائه دهند که پنل خاص آنها برای بیماران سودمند است. در بسیاری از موارد، شرکت ها و مراکز دانشگاهی به سادگی یک پنل فارماکوژنتیک را از تعدادی از انتشارات مروری موجود اتخاذ و بلافاصله شروع به استفاده و / یا تجاری سازی نموده اند؛ بدون اینکه اثر بخشی پنل را در آزمایشات بالینی نشان دهند، که این امر منجر به برخی مقاومتها توسط جوامع بالینی شده است. اگر آن دسته از تست های پزشکی شخصی در حال توسعه مواردی که در ادامه ذکر شده را نشان دهند، روند اتخاذ بسیار قوی تر خواهد بود.

این موارد شامل نشان دادن چگونگی و چرایی انتخاب ژنوتیپ در پنل آنها، نحوه عملکرد کلی پنل روی بیماران با بیماری هدف مشخص، و نحوه مقایسه پنل انتخابی با استاندارد مراقبت کنونی ایجاد شده با استفاده از یک طرح کنترل تصادفی، می باشد. این امر به ویژه در فشار

ای مسئله به ویژه در شرایطی می تواند نگران کننده باشد که در آن انطباق با دارو از قبل مشکلی کاملاً مستند باشد.

بعلاوه، لایه بندی داروهای بی اثر می تواند مشکل ساز باشد زیرا هر یک از کلاسهای دارویی متداول BP دارای عوارض جانبی کاملاً اثبات شده ای هستند که بسیاری از آنها می توانند جدی باشد.

علیرغم آنکه صدها مقاله بررسی شده توسط همکاران که نشان می دهد درمانی که به صورت ژنتیکی هدایت شده منجر به بهبود یا تفاوت در BP می شود، استفاده از ژنتیک برای هدایت درمان فشار خون هنوز رایج نیست. با توجه به فیزیولوژی یکپارچه فشار خون، چه در داخل و چه در بین سیستم اندام ها، ایجاد یک پنل فارماکوژنتیک برای انتخاب یک روش درمانی از میان تمام روش ها به صورت ویژه چالش برانگیز است. یک دلیل برای این دشواری آن است که انواع متداول آنزیم های متابولیزه کننده دارو (DME) تأثیر کمی بر BP به عنوان یک متغیر دارند. از نظر تاریخی، مطالعات DME در زمینه پزشکی دقیق بیشتر متداول بوده و به خوبی کنترل می شود. این امر با توجه به ماهیت منطقی DME در نتایج و اینکه کارشناسان در زمینه نقل و انتقال دارو و DME از اولین کسانی بودند که تحقیقات با کیفیت در فارماکوژنتیک را ایجاد کردند، منطقی است. علاوه بر این، انواع DME توسط گروه های متخصص، از جمله کنسرتیوم پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC)، به طور مناسب بررسی شده و سپس راهنمایی هایی برای پزشکان و تیم های تحقیقاتی ارائه شده است. مثالی از دوگانگی در تحقیقات فارماکوژنومیک فشار خون این است که انواع ژن CYP2D6 تأثیر چشمگیری بر روی سطح داروی مسدود کننده های در پلازما دارد، اما با وجود این، BP به عنوان متغیر نتیجه در بیشتر مطالعات تحت تأثیر قرار نمی گیرد. جالب توجه است که CYP2D6 توسط FDA ایالات متحده برای بسیاری از بتا بلاکرها برچسب گذاری شده است و توسط CPIC به آن سطح شاهد 2A داده شده است، اگرچه این به جای BP، مخصوص سطح پلازما و برادی کاردیا است.

به دلیل این برچسب گذاری FDA، و راهنمایی های ارائه شده توسط CPIC، فشار خون به عنوان یکی از چندین وضعیت پنل هایی که تمرکز آنها بر DME است ذکر

خون با توجه به تعداد ژنهای شناخته شده ای که با BP مرتبط هستند بسیار مهم است. علاوه بر این، تا زمانی که توالی یابی کامل ژنوم و درک کلینیکال از توالی یابی ژنوم متداول شود، باید معیارهای شفافی برای ژنوتیپ های انتخاب شده وجود داشته که شامل فرکانس آلی (مشترک و قابل تعمیم) و اندازه اثر (از نظر بالینی معنی دار) باشد.

با توجه به وجود ژن ها و ژنوتیپ های مختلف مرتبط با تنظیم BP، مهم است که هنگام ایجاد یک پنل فارماکوژنتیک برای فشار خون بالا دقت کافی اتخاذ شود. داده های GWAS مهم هستند، اما انتخاب ژنوتیپ هایی که فراتر از GWAS در آزمایش های بالینی هدایت ژنتیکی پیشین تأیید شده اند، باید مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر این، با توجه به ماهیت یکپارچه تنظیم BP، همراه با مکانیسم های اثبات شده برای درمان های رایج فشار خون، می توان از روش های ژن کاندید استفاده کرد. نمونه های خوبی از هر دو پاسخ فارماکوژنومی مرتبط با GWAS فشار خون، و انتخاب ژن کاندید در فارماکوژنتیک فشار خون بالا وجود دارد.

به عنوان مثال نشان داده شده است که تنوع ژنتیکی α -adducin rs4961 با فشار خون بالا در GWAS همراه است و از نظر عملکرد در آزمایشات مقدماتی مهم است. به طور خاص نشان داده شده است که آلل T مرتبط با α -adducin در موقعیت 460 با کاهش بیشتر BP در درمان ادرار آور تیازید مانند، همراه است. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده است که بیماری با آلل T مرتبط با α -adducin که با دیورتیک به کنترل BP می رسد، در مقایسه با بیمارانی که با فارماکوژنومی BP متفاوتی موفق به کنترل فشار خون می شوند، کمتر احتمال دارد که MI داشته باشد، اگرچه این نتایج نا منظم به نظر می رسد. در مقابل، گیرنده 1-آدرنرژیک (1AR) ژنی کاندید است زیرا 95 درصد از گره SA (کنترل کننده ضربان قلب)، 80% دیواره بطن (کنترل کننده انقباض بطن) و 70% دیواره دهلیز را تشکیل می دهد. علاوه بر این، محاصره یک درمان موثر شناخته شده برای درمان فشار خون بالا است. نشان داده شده است که دو نوع رایج از ژن رمزگذار rs1801252 (ADRB1، 1AR و 1801253) تأثیر چشمگیری بر پاسخ دهی بتا-بلاکر دارد، به ویژه هنگامی که به صورت ترکیبی در نظر گرفته

شود. همچنین، مشابه α -adducin که در بالا ذکر شد، درمان هدفمند با یک مسدود کننده برای نوع عملکردی ADRB1 در موقعیت 49 و 389 منجر به کاهش خطر MI می شود، در حالی که نشان داده شده است که درمان با یک مسدود کننده در نوع غیرفعال (Gly49) منجر به افزایش جزئی خطر وقوع عوارض جانبی عمده قلبی عروقی، از جمله سکته می شود. این نکته بسیار مهم است زیرا محاصره به خط دوم درمان BP منتقل شده است. این وضعیت خط دوم در مقایسه با سایر روشهای درمانی BP، به دلیل افزایش جزئی خطر سکته است، اگرچه مشخص است که یک اثر ژنوتیپی وجود دارد که توسط آن درمان هدفمند برای یک گروه ژنوتیپ مفید و احتمالاً برای گروه دیگر مضر است. این نمونه ای از یک رویکرد موفقیت آمیز ژن کاندید است که نتایج بالینی فراتر از BP را در نظر می گیرد.

اگرچه بیشتر کارهایی که منجر به وعده فعلی ساخت فارماکوژنتیک ها برای فشار خون بالا می شود متکی به محیط آکادمیک می باشد، آشکار است که تجاری سازی ممکن است نقش مهمی در پذیرش گسترده داشته باشد. جمع آوری شواهد لازم برای انجام هرگونه آزمایش پزشکی و مسلماً بیشتر در زمینه پزشکی دقیق، با توجه به تازگی نسبی، هزینه زیادی دارد. این احتمال وجود دارد که مشارکت خصوصی و عمومی برای تصویب ضروری باشد. شرکت های خصوصی که در پزشکی دقیق تخصص دارند، با توانایی تقسیم هزینه و زمان برای بایگانی و ویژگی های ذهنی، تولید داده های بالینی، توسعه نرم افزارهای مورد نیاز و یکپارچه سازی در پرونده پزشکی الکترونیکی، می توانند به اثرگذاری فارماکوژنتیک در فشار خون بالا کمک کنند. مانند بسیاری از تلاش های تجاری سازی در پزشکی، به دلیل وجود احساس مالکیت این رشته در محیط های آکادمیک، نوعی "سپرفت" کلی در مورد تجاری سازی تست های فارماکوژنتیک وجود دارد. با این حال، با توجه به سرعت محیط های آکادمیک، یافتن رابطه متعادل بین دانشگاه و شرکت های بیوتکنولوژی مورد نیاز است.

وعده پزشکی شخصی در فشار خون بالا از اواخر دهه 1990 مورد حدس و گمان قرار گرفته است. محدودیت های مربوط به تصویب شامل تعداد نسبتاً زیادی از عوامل ژنتیکی تنظیم کننده BP، عدم درک پزشکی شخصی یا



انواع مختلف ژنتیکی است. هدف از این سرمقاله بحث در مورد چالش‌ها و فرصت‌های ایجاد یک پنل چند ژنی است که ممکن است پاسخ فارماکوتراپی در بیماران مبتلا به فشار خون را پیش بینی کند.

منبع:

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2019-0056>

ژنتیک توسط برخی از پزشکان و مقاومت پزشکانی که ممکن است حتی بر اساس داده‌های در حال ظهور، بر استاندارد مراقبتی فعلی اصرار داشته باشند. با رجوع به عمل پزشکی، بخصوص در مرحله تجاری سازی می‌توان بر این سد راه‌های تصویب فائق آمد. به طور خاص، یک آزمایش ممکن است بر اساس ژنتیک مشخص کند که یک داروی فشار خون بالا برای یک بیمار ایده آل است، اما سایر بیماری‌های دیگر نیز باید مورد بررسی قرار گیرند، بنابراین یک پزشک باید همیشه در تفسیر این اطلاعات نقش داشته باشد. این امر باید همیشه با یک پایه علمی و استراتژی انتشار مستحکم همراه باشد. در حالت ایده آل، قبل از تجاری سازی یا تصویب، یک پنل فشار خون بالا باید در چندین آزمایش کنترل شده امتحان شود و امکان تغییر پنل و آزمایش مجدد وجود داشته باشد زیرا ثابت شده که ژنوتیپ‌های جدید حائز اهمیت اند.

کار علمی دقیق در زمینه ژنتیک و داروهای فشار خون بالا برای بیش از دو دهه تکمیل شده است. با نرخ پاسخ دهی حدود نیمی از جمعیت برای یک داروی خاص، و با کاهش بیشتر فشار خون به اندازه تقریباً 8 میلی متر جیوه نسبت به داروهای متداول، پاسخ فارماکوتراپی به فشار خون بالا متغیر است. با این وجود، استاندارد فعلی مراقبتی در فشار خون بالا، درمان بیماران بدون توجه به

