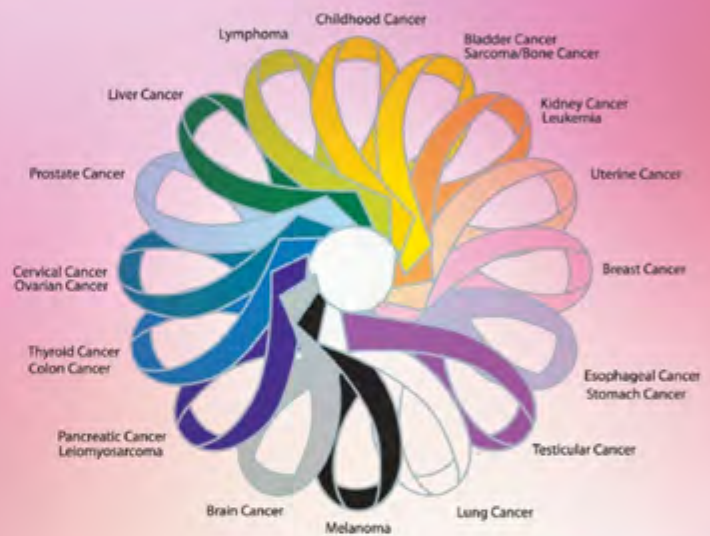


نشریه پزشکی محله



فصلنامه پزشکی / سال اول / شماره سوم / قیمت ۱۰۰/۰۰۰ ریال / پاییز ۱۳۹۵ / ISSN: ۲۴۷۶-۵۵۳۸



**امروزه درمان سرطان بر پایه
پزشکی شخصی استوار است**

آینده علم پزشکی، شخصی محور است



The power to look deeper





شناسنامه

صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول:

دکتر نازنین نامی مقدم

سردبیر:

سیده نیره مصلحی

طراح و صفحه آرا:

شهاب رزاق

طراح جلد:

هادی پزشکی

اعضای هیئت تحریریه به ترتیب حروف الفبا :

دکتر ناصر پارسا، دکتر عباس حاج فتحعلی، دکتر سلام حیدری نژاد، دکتر عادل حیدری نژاد، دکتر پرهام جبارزاده، دکتر سید مطهر شجاعی، دکتر رضا شیرکوهی، دکتر بهنام صادقی، دکتر علی صادقی تبار، دکتر محمدعلی صارمی، دکتر بهمن عابدی کیاسری، دکتر کامران غفارزادگان، دکتر فاطمه هدی فلاح، دکتر مجید نیک پی ، دکتر مسعود هوشمند

ویراستار:

شهره زمانی «ویراستاران»

ناظر فنی چاپ:

یوسف گلمحمدی

لیتوگرافی، چاپ، صحافی:

چاپ آوا نوین، تهران، خیابان دماوند، روبروی خیابان حجت، پلاک ۱۲۰۹

شماره تماس: ۸۸۹۸۵۲۹۳ (۰۲۱)

ایمیل: info@PersonalizedMedicineJournal.com

آدرس: تهران، ابتدای خیابان ایتالیا، پلاک ۲، طبقه ۲، واحد ۳

فهرست

۱..... سخن مدیر مسئول

۲..... سخن سردبیر

۳..... علم نوین پزشکی شخصی (ترجمه امید به عمل)

۶..... چشم انداز نقش فارماکوژنتیک در سرطان

۱۳..... وضعیت سرطان پستان در زنان ایران

DNA در گردش درون پلاسما به عنوان جایگزین نمونه برداری های نقاط متاستاتیک برای بررسی جهش در سرطان سینه..... ۱۵

درمان انفرادی سرطان : تشخیص مولکولی، بیومارکرهای پیش بینی کننده و مقاومت دارویی ۱۷

پزشکی آینده ترکیب پزشکی ژنومیک و طب سنتی..... ۲۳

هدفی دست نیافته در سرطان ۲۷

پرتو درمانی شخصی ۳۱

مراقبت های بهداشتی به سمت فردمحور شدن پیش می روند ۳۵

کاربرد سلول های بنیادی در پزشکی شخصی..... ۳۷

پزشکی فرا دقیق در کاردیولوژی ۳۹

برنامه های انجمن سرطان شناسی بالینی امریکا (ASCO) در زمینه پزشکی فردمحور..... ۵۱

متن سخنرانی رئیس جمهور امریکا درباره پزشکی شخصی در سال ۲۰۱۵..... ۵۳

۵۸..... OncoDEEP DX Plus & OncoTRACE (Real Case Study)



سیده نیره مصلحی

سردبیر

سخن سردبیر

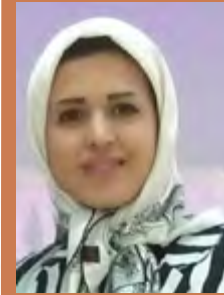
به نام خداوند دوستدار خرد

با عرض سلام و آرزوی توفیق خدمت دوستان عزیز و همکاران محترم سخن آغاز می‌کنم. سومین شماره نشریه پزشکی شخصی، در سومین فصل از سال ۱۳۹۵ منتشر شد. نشریه پزشکی شخصی به نشانه همبستگی و مشارکت گروه‌های مختلف درمانی است. گروه‌هایی که به توسعه و رشد سلامت جامعه در حال و آینده می‌اندیشند.

هر چند پزشکی شخصی به عنوان شاخه در حال گسترش از پزشکی، قدمت چند هزارساله دارد اما در سال‌های اخیر رویکرد فردمحور، به تدریج در همه شاخه‌های پزشکی گسترش یافته است. یکی از نخستین کاربردهای پزشکی شخصی، به کارگیری آن در حوزه پیشگیری و درمان سرطان بوده است. در واقع علم پزشکی به سمت سرطان‌شناسی فردمحور حرکت می‌کند و این پیشرفت، دستاوردی بزرگ برای متخصصان سرطان‌شناسی و همچنین بیماران مبتلا به سرطان خواهد بود. این رویکرد به انتخاب درمان صحیح و مؤثر کمک کرده و از درمان نادرست یا درمان ناکافی جلوگیری می‌کند.

پزشکی شخصی روز به روز در پزشکی روزمره کاربردهای بیشتری پیدا می‌کند و به نظر می‌رسد یکی از عرصه‌های عمده پزشکی در آینده نزدیک باشد با وجود این، استفاده از آن متضمن چالش‌های جدی است. از جمله چالش‌ها، حفظ حریم خصوصی افراد و دسترسی به اطلاعات ژنومیک در حجم بسیار زیاد و دانش فراوان در حوزه نرم افزار و نیز برخورداری از زیرساخت‌های مناسب در این خصوص است.

امید است با استعانت از خدای متعال و به همت اساتید پرتلاش کشور عزیزمان بتوانیم گام‌های مؤثری در این حوزه پزشکی برداریم و در آینده ای نه چندان دور به هدف ارائه درمان مناسب در زمان مناسب برای بیمار مناسب دست یابیم.



دکتر نازنین نامی مقدم

مدیر مسئول

سخن مدیرمسئول

با عرض سلام و احترام خدمت دوستان و همکاران محترم جامعه گرانقدر پزشکی

به لطف حضرت حق، شماره سوم مجله پزشکی شخصی از بوت‌ه چاپ به در آمد. و اکنون که برای بار سوم از این طریق، هم کلامتان می‌گردم خداوند منان را سپاسگزارم که این توفیق را ارزانی نموده تا بتوانم قدمی در جهت پر رنگ نمودن نقش درمان، براساس ژنتیک افراد داشته باشم. امروزه ابتلا به سرطان در سنین مختلف در جوامع، رشد چشمگیری داشته و این بیماری یکی از دلایل اصلی مرگ و میر پس از مشکلات قلبی عروقی در کشورهای مختلف می‌باشد و از سوی سازمان بهداشت جهانی به عنوان بحران خاموش جامعه بشری یاد شده است که این آمار نگران کننده ما را برآن داشت که با انتشار چنین مجله ای در جهت ارتقاء آگاهی و سطح سلامت جامعه بشری و همچنین کمک به پیشبرد درمان هدفمند و به روز، گام برداریم.

رویکرد اصلی در پزشکی شخصی تعیین پروفایل ژنومی در موتاسیون‌های شناخته شده ای است که تأثیر مثبت یا منفی آنها براساس پژوهش‌های گذشته به اثبات رسیده است.

در پایان از کلیه دانشگاه‌ها و مراکز علمی و اساتید و پزشکان محترم که نسبت به همکاری در مجله لطف داشته اند و از دریافت آن ابراز قدردانی کرده اند، کمال تشکر را دارم. بدیهی است پیشنهادات همکاران محترم در ارتقاء علمی مجله موجب کمال تشکر و امتنان خواهد بود.

به آن امید که جهانی عاری از رنج و درد دست یابیم و همه هموطنان عزیزمان در سلامت کامل روح و جسم به سر برند



مترجم: فاطمه گنجی

کارشناسی ارشد فیزیولوژی
دانشگاه بابل

علم نوین پزشکی شخصی (Personalized Medicine)؛ ترجمه امید به عمل

پیشرفت در علوم ژنومیکس و پروتئومیکس در طی دهه گذشته موجب پیدایش و تکامل درمان و تشخیص بیماری به صورت «هدفمند» شده است که این هدفمندی خود موجب پیشرفت و افزایش الزامی سطح اطلاعات نسبت به پروفایل ژنتیکی اشخاص می شود. این اطلاعات برای دستیابی هر چه بیشتر به پزشکی فرد محور (شخصی) در زمینه مراقبت های پزشکی و سلامت لازم است.

آزمایش های ژنتیکی و بررسی پروفایل ژنتیکی افراد ما را قادر می سازد تا استعداد آسیب پذیری و ابتلای افراد را به بیماریها مشخص کرده و پیش بینی کنیم هر بیمار تحت درمان چگونه به دارویی مشخص پاسخ خواهد داد و بدین صورت بیماران را با چرخه درمانی درست درمان کنیم.

علم جدید پزشکی فرد محور پتانسیل حذف راه های درمانی غیر ضروری، کاهش آسیب های عوارض جانبی داروها و افزایش کارایی درمان را داراست و در نهایت موجب افزایش سطح سلامت می شود.

معمولاً پزشکی فرد محور در عبارت «تشخیص دارویی مناسب برای فرد مناسب در زمان درست» خلاصه می شود. تعریف های بسیار زیاد دیگری برای پزشکی فرد محور در نظر گرفته شده است؛ چون دامنه این علم بسیار

جامع و گسترده است و هیچ حدود مرزی ندارد. پرایس واتر هوس کوپرز در این باره می گوید: «پزشکی شخصی علمی جامع و به عنوان سرمایه ای متمرکز بر سلامت است که در نهایت هدف آن دسترسی به پیشگیری و مراقبت است.»

پزشکی شخصی نوآوری بسیار جامع و از هم گسیخته ای است که باید برای آن مدل برنامه جدید تجاری به خصوص در زمینه صنعت سلامت فراهم آید.

از آنجایی که مرزهای بین پزشکی سنتی و پیشنهادها در زمینه خدمات و محصولات سلامت و پزشکی مبهم هستند و امروزه این روند به سمت سلامت و مراقبت به سرعت در حال رشد است، حتی شرکت های خارج از حوزه صنعت سلامت و پزشکی نیز موقعیتی جدید برای فعالیت پیدا کرده اند. برای رقابت در این عرصه، سازمانها و مؤسسه ها نیازمند دستیابی به شیوه های جدید، روابط جدید و حتی راه های جدید هستند.

حرکت به سمت پزشکی شخصی اجتناب ناپذیر است؛ ولی این حرکت ساده نخواهد بود. از آنجایی که شرکت های فعال در این زمینه به دنبال مدلی ثابت و اجرایی در طولانی مدت هستند، اولین واقعیتی که به وضوح نمایان می شود، نیاز آن ها به همکاری است.

پزشکی شخصی علم و فعالیت تعهد آمیز پیچیده ای است که هیچ مؤسسه یا

شرکتی به تنهایی با توانمندی های کنونی خود قادر به موفقیت در آن نخواهد بود. موفقیت قابل قبول، علاوه بر همکاری، به کارشناسان خبره، تمرکز هر چه بیشتر بر مصرف کننده، برنامه ریزی و افق دید طولانی مدت نیز وابسته است. پزشکی شخصی مسابقه و نبردی طولانی مدت، بر خلاف دوی سرعت و همانند دوی ماراتون است. روند عمده در پزشکی شخصی عبارت است از:

۱. رشد روزافزون تعداد شرکت هایی که با کوشش وارد این فضا می شوند؛
۲. ورود شرکت های خارج از حوزه صنعت سلامت؛
۳. نیاز مبرم به همکاری ها برای دست یافتن به موفقیت.

همکاری و تلاش های مورد نیاز شرکت ها، سازمان های دارویی، سازمان های بیوتکنولوژی، شرکت های dx های AMC، سیستم های فراوری AMC و دولت میبایست:

۱. به دنبال راهها و چرخه های جدید اثبات، تشخیص، درمان و پیشگیری هدفمند باشند.
۲. چارچوب کاری و قوانینی برای حفظ حریم افراد و قوانین IP برای حمایت از تکامل محصولات جدید را طراحی و تنظیم کنند.

۳. استراتژی های بازپرداختی طراحی کنند که موجب تشویق و افزایش هر چه

بیشتر نوآوری ها و کاهش ریسک ها شود.
۴. به منظور دستیابی به موفقیت، به طور دائمی آزمایش ها و طرح های درمانی را در سطحی گسترده و با تلاشی مستمر انجام دهند.

۵. به نشر اکتشافات و ترجمه اطلاعات به صورت جامع سرعت ببخشند.
سرمایه گذاران و افرادی که هزینه می کنند نیز نیازمند رعایت نکات ۳ و ۴ و ۵ هستند.

در عمق بحث پزشکی شخصی، پزشکی فرد محور صنعت سلامت را از نو تعریف کرده و تمام مدل های تجاری پیش از خود را رد می کند.

پزشکی شخصی: علم جدید در سال ۱۸۹۸، ویلیام استوارت هالستر که به عنوان پدر علم جراحی آمریکا شناخته می شد، به کشف جدیدی در درمان سرطان سینه دست یافت و آن را به نام «ماستکتومی ریشه ای» کامل کرد. یک سده بعد، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) نوآوری بنیادی تری را اثبات و تأیید کرد: ترکیبی زیستی به نام تراستوزوماب که به سلول های برخی از تومورهای سرطانی وصل می شود و

سیستم دفاعی بدن را برای حمله به آن تحریک کرده و احتمالاً از تقسیم و ازدیاد سلول ها جلوگیری می کند.

تراستوزوماب بیشتر با اسم تجاری هرسپتین شناخته میشود و یکی از داروهای اولیه ای است که اهمیت ژنتیک را در درمان بیماری ها نشان می دهد. این دارو تنها برای بیمارانی تجویز می شود که علائم بیان بیش از حد پروتئین HER-2 را نشان داده اند.

ظهور این علائم به دلیل جهش یک ژن نشانگر مهاجم از انواع سرطان هاست. هرسپتین، بر خلاف داروهای شیمی درمانی که به تمام سلول های در حال تقسیم با سرعت تکثیر زیاد از قبیل سلول های سالم بدن مثل سلول های فولیکول مو حمله می کنند، طوری طراحی شده است که فقط به صورت هدفمند به سلول های عامل بیماری (سرطان) حمله می کند و در نتیجه، این دارو عوارض جانبی از قبیل ریزش شدید مو و مشکلات گوارشی را در پی ندارد. به علم جدید پزشکی شخصی خوش آمدید

در طی ده سال گذشته، تحقیقات



پیشرفته و تخصصی در زمینه ژنومیکس (مطالعه ساختار ژنتیکی ارگانیسمها) و پروتئومیکس (مطالعه پروتئین هایی که توسط ژن ها تولید میشوند یا به عبارتی، آن پروتئینها با بیان آنها ساخته می شوند) موجب افزایش سطح درک و اطلاعات ما از تفاوت های شخصی بین افراد و گشایش راه جدیدی برای دستیابی هر چه بیشتر پزشکی فرد محور به تندرستی و مراقبت از سلامت شده است.

دکتر فرانسیس کولین، بنیان گذار و عضو هیئت مدیره مرکز ملی تحقیقاتی ژنوم انسانی و مؤسسه ملی سلامت شخصی که در حال حاضر سرپرست NIH است، می گوید: «اگر شما خواستار درک و شناخت نوعی بیماری هستید، علم ژنتیک همانند نوری روشن می تواند تاریکی های مبهم این مسیر و نا آگاهی های ما را از بیماری روشن کند و امکان فراهم کردن راه بهتری از شناخت، پیشگیری و درمان را به وجود بیاورد.»

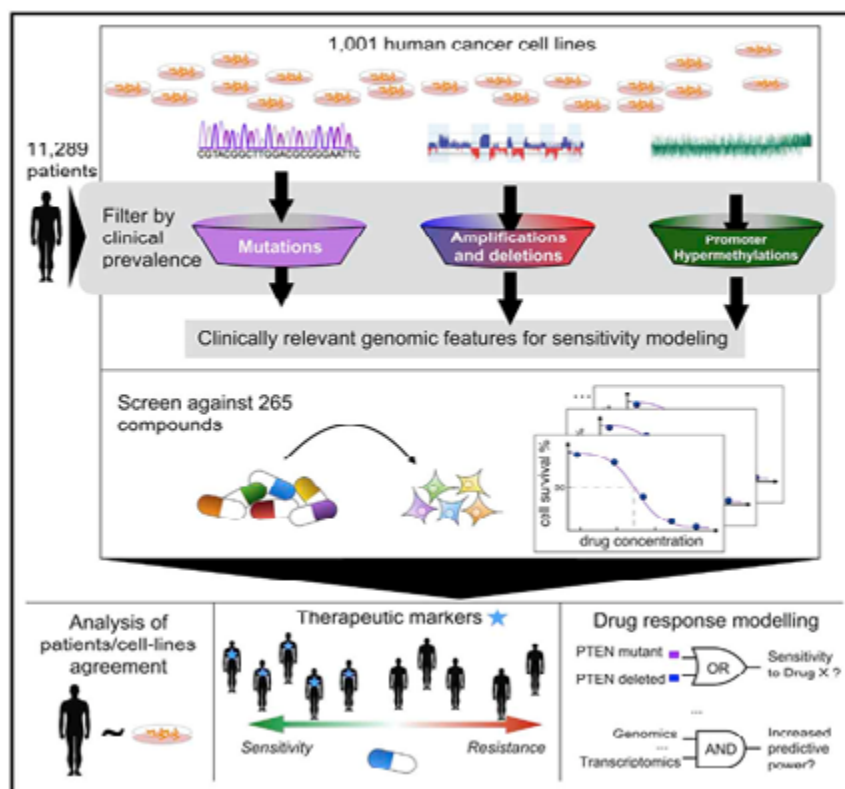
علم ژنومیکس و پروتئومیکس دارای پتانسیل برای مراقبت های سلامت و پزشکی فرد محور هستند که

چشم انداز نقش فارماکوژنومیک در سرطان



مترجم دکتر نازنین نامی مقدم

Graphical Abstract



اهمیت مقایسه ارتباط بین داده‌های مختلف در پیش‌بینی پاسخگویی به داروهاست. آنالیزها و مجموعه داده‌های به‌دست‌آمده منبعی غنی از ارتباط بین ژنوتیپ با فنوتیپ سلولی هستند که منجر به شناسایی درمان‌های انتخابی منحصربه‌فرد برای زیر مجموعه‌های سرطانی می‌شوند.

مشروح در انسان و حساسیت به ۲۶۵ داروی مرتبط با آن به‌درازد. ما توانستیم رده سلول‌هایی را که کاملاً تکرار شده است، در سلول‌های سرطانی پیدا کنیم که این خود به میزان تأثیرگذاری داروها وابسته است و منجر به پاسخ‌دهی از جمله حساسیت و مقاومت دارویی شده و اهمیت بافت تحت تأثیر درمان با آن دارو را داشته است. اساس این مدل منطق ترکیب تفاوت‌ها و تأثیرگذاری آن‌ها بر حساسیت به داروها را پوشش می‌دهد؛ درحالی‌که مدل Machine learning بیانگر

نگاهی به نقش فارماکوژنومیک در ۱۰۰۱ سلول سرطانی انسان موجب شده است به کاربردهای جدید درمانی برای صدها داروی ضدسرطانی شناخته‌شده توجه بیشتری بشود.

نکات مهم
۱. ما در این بررسی، ۱۱۲۸۹ تومور و ۱۰۰۱ رده سلولی را به‌صورت اطلاعات مولکولی هتروژنی جمع‌آوری کردیم.

۲. پاسخ‌دهی ۱۰۰۱ رده سلولی سرطانی را به ۲۶۵ داروی ضدسرطان بررسی کردیم.

۳. تعداد زیادی از انحرافات و اختلالات انکوژنی را که به داروهای ضدسرطان حساس هستند، شناسایی و معرفی کردیم.

۴. مطالعات ما موجب به‌وجود آمدن یک منبع اطلاعاتی درمانی برای زیرمجموعه‌های سرطانی شد.

خلاصه

مطالعات سیستماتیک ژنوم سرطانی موجب دست‌یافتن به بینش بی‌سابقه‌ای از طبیعت ساختار مولکولی سرطان شد. استفاده از این اطلاعات برای راهنمایی و تکامل و کاربرد این روش‌های درمانی در کلینیک‌ها هنوز چالش برانگیز است. در این مقاله گزارش می‌دهیم که چگونه مشتقات متفاوت سرطان‌ها در ۱۱۲۸۹ تومور در ۲۹ بافت که شامل بافت‌های سوماتیک، تغییرات تعداد رونوشت‌ها، متیلاسیون DNA و بیان ژن هستند، می‌تواند به ۱۰۰۱ رده سلولی سرطانی

مناسب می‌شود. ۳. از دیگر شاخصه‌های علم پزشکی شخصی پیشگیرانه بودن آن است که موجب تسهیل مسیردستیابی به سلامت و پزشکی شده و در واقع موجب تغییر تمرکز از بیماری به سلامتی می‌شود. ۴. دیدگاه پیش‌بینی‌کننده این علم بیماران را قادر می‌سازد که تصمیم‌های آگاهانه بگیرند و مسئولیت سلامت خودشان را بر عهده داشته باشند. بازار فعالیت‌های پزشکی شخصی به سرعت در حال رشد است

درحالی‌که بازار فعالیت‌های پزشکی شخصی تشخیصی و درمانی به سرعت در حال رشد است و پتانسیل بسیار بالایی را نشان می‌دهد، بزرگ‌ترین موقعیت این بازار ورای خدمات و محصولات اصلی آن، بیشتر در زمینه مصرف‌کننده یا مشتری محوری و کمتر به‌شیوه سنتی است.

منبع:

www.pwc.com/us/en/health-industries/topics/personalized-medicine.html

می‌گوید: «به مشخصات ژنوم من و خودتان نگاهی بیندازید که در شش میلیون نوکلئوتید که واحد اصلی و بنیادی اسیدهای ارگانیکی هستند و در تمام سلول‌های موجودات زنده یافت می‌شوند، باهم تفاوت دارند. بنابراین ما در معرض تمام انواع بیماری‌ها هستیم.»

علم جدید پزشکی شخصی به دلیل چهار ویژگی و خصوصیت آن که در ادامه ذکر خواهد شد، موجب نمایان شدن این دستاورد به نام پزشکی P4 TM توسط دکتر هود و ISB شده است: ۱. این علم کاملاً فردمحور بوده و بر اساس درک این موضوع است که چگونه تفاوت‌های ژنتیکی نیازمند درمان‌های شخصی هستند.

۲. علم پزشکی شخصی قابل پیش‌بینی است و قابلیت شناسایی موقعیت‌ها و ساختارهایی که فرد در آینده ممکن است به آن دچار شود و چگونگی پاسخ به درمان آنها را دارد و در نهایت موجب تکامل استراتژی سلامتی و درمانی

فراهم‌کنندگان این علوم را قادر می‌سازد داروها را بر اساس ساختار و پروفایل ژنتیکی افراد به هم ارتباط دهند، آن‌ها را همانند سازند و به این شناخت دست یابند که چه کسی مستعد آسیب‌پذیری از کدام موقعیت سلامت است و مشخص کنند کدام بیمار تحت درمان به چرخه و روند درمانی مشخص پاسخ خواهد داد، علمی که به آن فارماکوژنومیکس گفته می‌شود. توسعه این علم کمک خواهد کرد درمان‌های غیرضروری حذف شوند، پتانسیل واکنش‌های عکس و عوارض جانبی تا حد ممکن کاهش یابند و در نهایت، در روند درمانی و سطح سلامت بیمار پیشرفت حاصل شود.

اکتشافات اخیر دانشمندان موجب پیدایش دیدگاه جدیدی به بیماری‌ها شده است که تمرکز آن بر واکنش‌های منحصربه‌فرد در سطح مولکولی است. دکتر لری هود، از بنیان‌گذاران مؤسسه زیست‌شناسی سیستماتیک (ISB) و از پیشگامان پزشکی شخصی



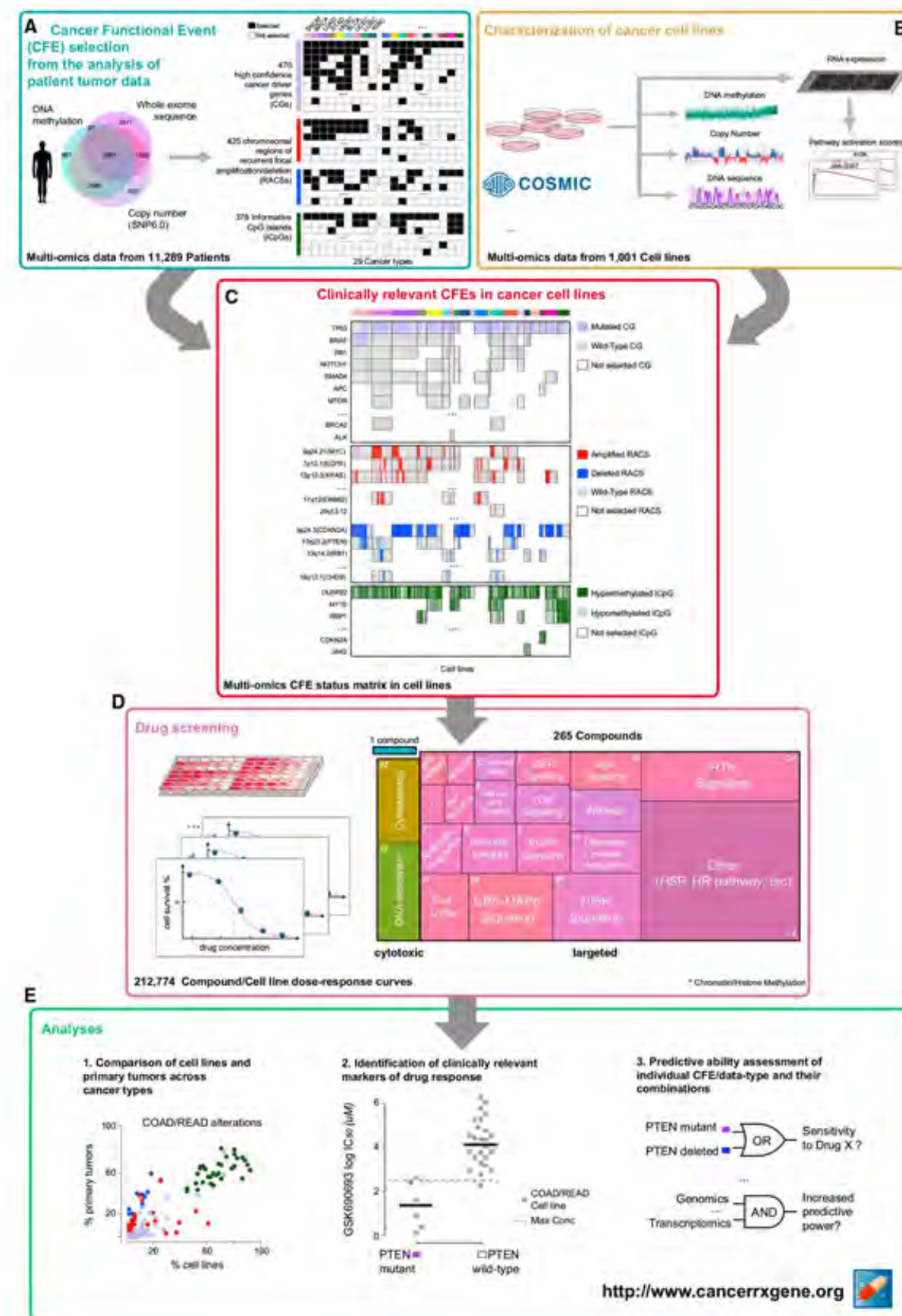
مقیاس ژن‌های محرک و به‌وجودآورنده سرطان، انجام این غربالگری بسیار دشوار بود؛ ولی امروزه مشاهده حساسیت دارویی در چنین مدل‌هایی از طریق بزرگ‌نمایی و دقت‌های بالینی مربوط به تغییرات انکوژنیک بسیار ساده‌تر شده است.

در حال حاضر، از بین ۱۱۲۸۹ تومور که شامل ۲۹ نوع تومور است، جهش سوماتیک و تغییرات تعداد رونوشت‌ها و هاپیرمتیلاسیون را برای تهیه کاتالوگی بالینی از ژن‌های متناوب جهش‌یافته سرطان بررسی کردیم. این تغییرات انکوژنیک توسط ۲۶۵ ترکیب ضدسرطانی در بین ۱۰۱ رده سلول سرطانی، در جهت بررسی حساسیت‌های دارویی غربالگری شده است.

آزمایش‌های بالینی بسیار پیچیده و گران‌بها هستند. اطلاعات پیش‌بالینی با کمک به طبقه‌بندی کردن بیماران می‌تواند به‌طور چشمگیری احتمال موفقیت در تکامل و پیشرفت بالینی را افزایش دهد. بنابراین، در مدل‌های پیش‌بالینی بیولوژیکی که به همان اندازه مدل‌های منطقی احتمال وقوع دارند، دارا بودن هر دو خصوصیت مولکولی و تنوع‌های درمانی و نیز پاسخ‌دهی به آن‌ها ضرورت دارد. رده سلول‌های سرطانی انسانی مدل آزمایشی بسیار ساده‌ای است که به‌طور گسترده برای تکامل دارویی به کار می‌رود. در مقیاس بزرگ‌تر، برای شناسایی بالینی تداخلات بین ژن و دارو، غربالگری میزان حساسیت سلول‌های سرطانی به دارو صورت می‌گیرد. در گذشته، به دلیل ناقص و کوچک بودن

مقدمه

سرطان به دلیل اکتساب تغییرات سوماتیکی در ژنوم در حال افزایش است که بر عملکرد ژن‌های کلیدی در سرطان تأثیر می‌گذارد. برخی از این تغییرات مستلزم تعیین پاسخ‌دهی به درمان در کلینیک هستند. مطالعات صورت گرفته روی اطلس ژنوم سرطان و ائتلاف بین‌المللی ژنوم سرطان (ICGC) توانسته است کاتالوگی جامع از ژن‌های سرطانی را که در تشکیل تومور نقش داشته‌اند، به وجود آورد. این دیدگاه نوظهور در زمینه تفاوت‌های انکوژنیک در سرطان به سلسله‌مراتب پروسه‌های فعالیت و چرخه‌های درمانی که ممکن است راهنمای درمان‌های آینده برای بیماران باشند، اشاره می‌کند.





ابتدا آن‌ها را در پانل‌های رده سلولی خود به نمایش درمی‌آوریم که در آن پروفایلی از رده سلول‌هایی است که حساسیت بسیار زیادی به داروهای ضدسرطان دارند. از بین ۹۹۰ رده سلول سرطانی، ۲۶۵ دارو غربالگری شدند و ۲۱۲۷۷۴ منحنی پاسخ به دارو به دست آمد.

تأثیر هر دارو بر تعداد سلول‌هایی که به‌عنوان حساسیت مدل استفاده می‌شوند، به‌عنوان IC_{50} (میزان غلظت دارو تا ۵۰ درصد کاهش یافته است) یا AUC (سطح زیر منحنی پاسخ به دارو) بررسی شد. این فرایند خود منجر به توسعه داده‌های فارماکوژنومیک می‌شود.

ANOVA به توصیف تجزیه و تحلیل جایگاه برهم‌کنش دارویی می‌پردازد: ترکیباتی که شامل ۱۹ عامل سائوتوکسیک و ۲۴۲ عامل هدفمند در برابر ۲۰ مسیر کلیدی پروسه سلولی شناخت سرطان هستند، انتخاب شده‌اند. این ۲۶۵ ترکیب شامل ۴۸ دارو در سطح بالینی و ۷۶ دارو در حال توسعه و ۱۴۱ دارو در آزمایشگاه است.

حدود ۷ ترکیب به صورت تکرار بیولوژیکی و از ارتباط IC_{50} با پیرسون

باشد؛
۲. تعداد رونوشت از قطعات نابهنجار متناوب کانونی (RACSs) در آرایه‌های ۶ SNP؛
۳. دست‌یابی به اطلاعات خبردهنده از ۵'-3' Phosphate-G-C هاپرمیتیل‌شده در جایگاه پروموتورن CpGs با استفاده از جزئیات متیلاسیون DNA که از آن به بعد، در مجموع به آن رویداد فعالیت سرطان (CFES) اطلاق می‌شود.

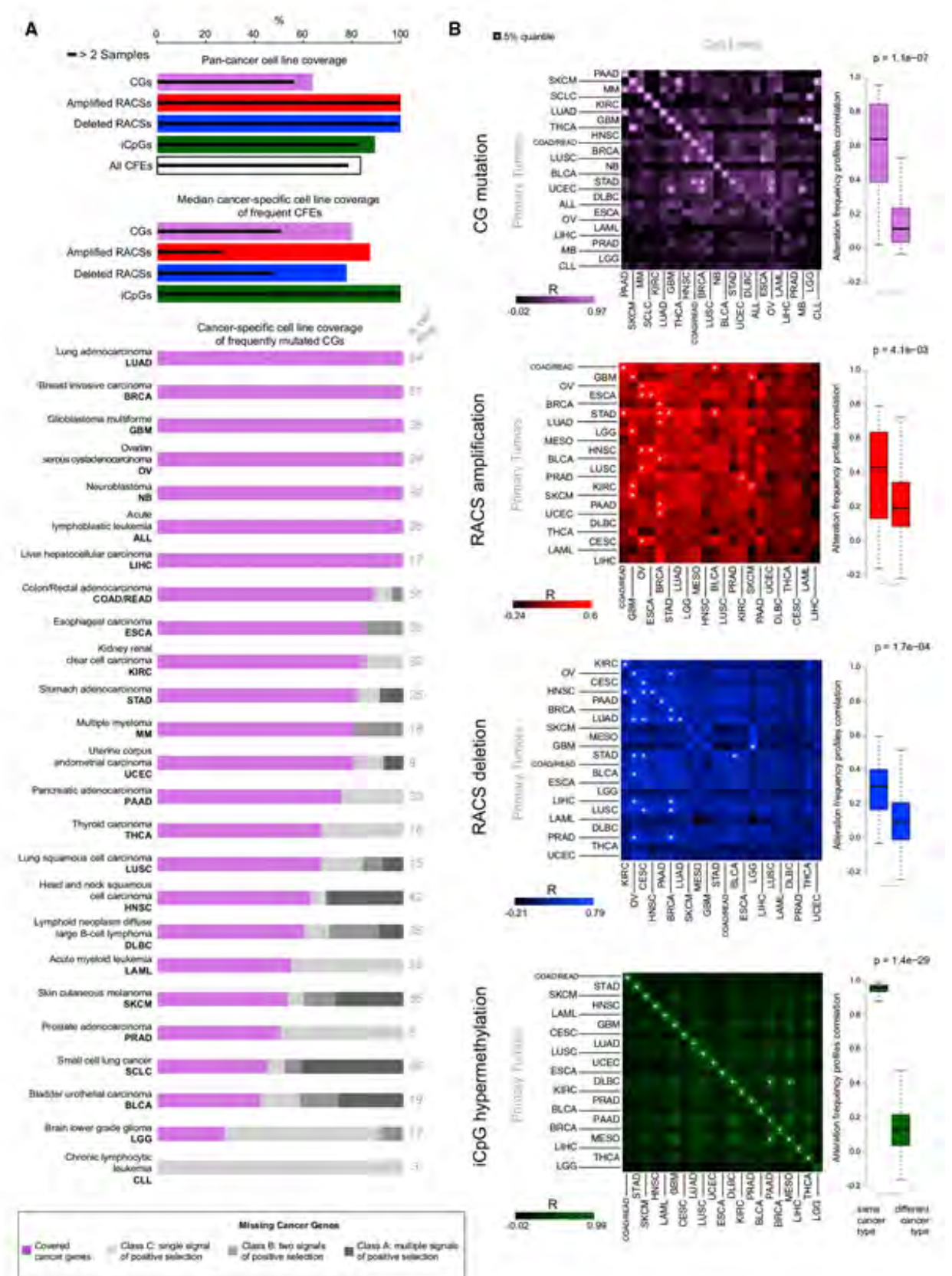
تغییرات انکوژنیک در تومورهای بیماران از بین رده‌های سلولی جمع‌آوری و نگهداری شد؛ سپس در مرحله بعدی میزان جهش در سلول‌های سرطانی در تومور را بررسی کردیم. CFES را توسط ترکیبی از داده‌هایی از تومورها، برای مثال سرطان پانکراس که شناخته‌شده‌تر از هر نوع سرطانی است، شناسایی کردیم. داده‌هایی از WES که متشکل از سلول‌های متنوع سوماتیک است از ۴۸ مطالعه‌ای که روی نمونه‌های تومور صورت گرفته است، به دست می‌آید.

دیدگاه درمانی مدل سرطان انسانی و برهم‌کنش آن با فارماکوژنومیکس برای کشف این موضوع که چگونه CFES تعیین‌شده بر پاسخ‌دهی تومورهای اولیه به دارو تأثیر می‌گذارد،

ما باتوجه به این جزئیات و اطلاعات، به اکتشافاتی که برخی از آن‌ها در ادامه می‌آیند، دست یافتیم:
۱. مشخص کردن حد و میزان کدام رده سلولی سرطانی موجب تکرار تغییرات انکوژنیک در تومورهای ابتدایی می‌شود.
۲. کدام تغییرات انکوژنیک منطبق با حساسیت دارویی هستند.
۳. چگونه ترکیب منطقی چندگانه تغییرات برای حساسیت‌های دارویی بیان واضح‌تر و بهتری دارد.
۴. مشارکت مرتبط انواع مختلف جزئیات و اطلاعات مولکولی چه به صورت فردی و چه به صورت مشارکتی در پیشگویی‌های پاسخ دارویی به چه میزان است.

نتایج

تغییرات انکوژنیک در تومورهای انسانی ما با استفاده از TCGA و ICGA و مطالعات دیگر، نقشه جامعی از تغییرات انکوژنیک در تومورهای انسانی فراهم آوردیم. نقشه شامل این اطلاعات است:
۱. ژن‌های سرطان (CGS) که در آن برای هر الگوی جهش در توالی‌یابی کامل اگزونی (WES) سازگار با انتخاب مثبت





بحث و گفتگو

ساخت منابع اطلاعاتی فارماکوژنومیکس رده سلول‌های سرطانی ابزار بسیار مهمی برای تکامل و پیشرفت دارویی هستند. در حال حاضر، با استفاده مجدد از تلاش‌ها و یافته‌های قبلی، با توزیع و گسترش در علم فارماکولوژی، ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس و خصوصیات اپی‌ژنتیکی از ۱۰۰۱ رده سلولی سرطان انسانی به این مرحله رسیده‌ایم. این اطلاعات را می‌توانید از طریق COSMIC و ژنومیکس حساسیت دارویی در وب پورتال سرطان بیابید (www.cancerrxgene.org).

بررسی‌های ما روی بیش از یازده هزار نمونه تومور بیماران و در حلقه بعدی، ویژگی‌های برجسته سرطان در رده سلولی نمونه‌ای از گستردگی مقیاس توالی‌یابی سرطان و کاربرد در تحقیقات بیولوژیکی و بزرگ‌نمایی پتانسیل

مولکولی (CGs و RACS و iCPGs) و بیان ژنی در جهت توضیح متغیرها در پاسخ دارویی استفاده کردیم. به منظور اثبات این قضیه، تمام مقدار IC₅₀ استفاده شد و همچنین برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از سرطان پانکراس که نوعی سرطان شناخته شده است، استفاده کردیم. برای انجام آن، ۱۸ نوع سرطان با حجم نمونه‌های مناسب ANOVA < ۱۵N رده‌های سلولی را به کار گرفتیم. برای سرطان پانکراس، ANOVA یک سری از CFESها را که شامل ۲۶۷ تا CG، ۴۰۷ تا RACS و الحاق سه ژن EWSR1-FL1 و BCR-ABL و EWSR1-X بود، برگزید.

علاوه بر این، ما به ۲۶۵ ترکیب به تعداد ۶۸۸ واکنش شناخته شده دارویی بین یک جفت واحد دارویی CFES با ۵۴۰ سرطان پانکراس و ۱۷۴ اصابت هدفمند مخصوص به سرطان دست یافتیم.

غربالگری کرده (R=۰/۶۵) ترکیبی با ۰/۷۸ بیشترین میزان ارزش IC₅₀ که روبه کاهش است، به دست می‌آید که میزان حساسیت و یا مقاومت آن‌ها بررسی می‌شود.

آنالیز کلاستر بر پایه میزان ارزش AUC است که تأییدی آن بر اساس ترکیباتی که باهم در اهداف جزئی یا با اهدافی که مسیر یکسان با پروفایل فعالیت مشابه دارند، تداخل دارند.

ما از سه چارچوب تحلیلی مجزا برای تعریف سهم CFES به منظور پیش‌بینی حساسیت دارویی استفاده می‌کنیم. ANOVA برای شناسایی CFES تنها به عنوان نشانگر پاسخ دارویی استفاده می‌شود. مدل منطبق آن صورت ترکیبی از شناسایی CFES را که منجر به بهبود پیش‌بینی پاسخ دارویی می‌شود، باعث می‌شود.

در پایان ما از الگوریتم machine learning برای دستیابی به توزیع هر نوع داده



نتیجه گیری

ارتباط بالینی در گزارش‌های مدل‌های فارماکولوژیکی است.

اکثریت CFESها از روی دامنه گسترده‌ای از انواع تومورهای گرفته شده از پیل بزرگ رده سلولی و گاهی اوقات از فراوانی مشاهدات یکسان گروه بیماران برگرفته شده‌اند. به هر حال، تصویر این اطلاعات هنوز به اتمام نرسیده است. بسیاری از CFESها با فراوانی کم تا متوسط (۲ تا ۵ درصد) با رده تک سلولی یا بدون آن نمایش داده می‌شوند که پوشش آن با نوع سرطان متفاوت است.

ما وارد حیطه پزشکی شخصی سرطان شده‌ایم، جایی که بسیاری از داروها با مولکول‌های کوچک که به عنوان زیرگروهی از بیماران تعریف می‌شوند، فعال هستند؛ برای مثال حساسیت دارویی ۳ تا ۷ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پانکراس به علت ژن EML4-ALK است.

نادر بودن ژنوتیپ سرطان و بافت‌ها محدودیت محسوب می‌شود. تکنولوژی جدید کشت سلولی این زمینه را برای فراهم کردن تنوع و مشتقات رده سلولی با کارایی مطلوب به وجود آورده است که در نتیجه، موجب افزایش تعداد ست‌های رده سلولی و در نهایت باعث گسترده شدن تنوع مولکولی برای احتمالات واقعی در ارتباط با این بیماری می‌شود.

سرطان؛

۵. زمان بندی بیان ژن؛
۶. مقایسه خصوصیات و شباهت‌های رده سلولی با تومور؛
۷. سنجش میزان زیست‌پذیری سلول؛
۸. مدل آماری تحلیلی پاسخ دارویی.

شماره دسترسی به توالی‌یابی و تعداد رونوشت‌ها و زمان بندی متیلاسیون که در این مقاله گزارش شده است، به ترتیب عبارت است از:

EGA: EGAS00001000978, GEO: GSE68379 and Array Express: E-MTAB-3610

اطلاعات مکمل

اطلاعات تکمیلی شامل پروسه‌های آزمایشی، ۶ شکل، ۷ جدول و ۱ فایل جزئیات است که در مقاله‌ای که ذکر می‌شود، به صورت آنلاین در دسترس است:

dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.017

منبع:

dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.017

تکامل و پیشرفت بالینی در درمان مولکولی هدفمند سرطان هنوز به عنوان موضوع مهم و داغ میزگردها مطرح است. آنالیزهای کنونی ما محدود به بانک اطلاعاتی ژنومیکس بیماران در دسترس، رده‌های سلولی و غربالگری ترکیبات، تغییرات و تنوع متدلوژیکی و بیولوژیکی به اندازه همان محدودیت‌های ذاتی و معمول استفاده از رده سلولی در محیط آزمایشگاه است. با وجود این، نتایج تحقیقات ما بیانگر تلاشی جامع برای توصیف دیدگاه بالینی واکنش دارویی و فارماکوژنومیکس در مدل سلولی سرطان در جهت کامل کردن تلاش‌های پیشین است.

تمام اطلاعات آنالیز می‌بایست با تأثیر دارویی بر تغییرات انکوژنتیکی هم‌خوانی داشته باشند تا بتوانند بینش کاملی را درباره سرطان شناسی به وجود بیاورند و موجب تکامل استراتژی طبقه بندی بیماران به منظور طراحی و در نظر گرفتن روش‌های بالینی مناسب با درمان آن بیمار شوند.

۱. مراحل آزمایش عبارت‌اند از:
۱. تقسیم بندی و مشخص کردن رده‌های سلولی سرطانی مختلف؛
۲. شناسه‌های متنوع در تومورها؛
۳. زمان بندی متیلاسیون؛
۴. شناسایی رویدادهای عملکردی

وضعیت سرطان پستان در زنان ایران



دکتر ناصر پارسا

پزشک و پژوهشگر ارشد در ژنتیک مولکولی و سرطان‌شناسی، انسیتو ملی بهداشت، وزارت بهداشت آمریکا. عضو هیئت‌علمی و هیئت‌مدیره مرکز جامع سرطان و انجمن سرطان ایران و انجمن سرطان آمریکا. مشاور علمی در امور بین‌الملل به بنیاد بیماران خاص و سازمان نظام پزشکی و خیرین سلامت کشور. عضو هیئت‌امنا و رئیس هیئت‌مدیره بنیاد خیریه مهیار (حمایت از بیماران مبتلا به سرطان).

سرطان سینه یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان ایرانی محسوب می‌شود و سالانه ۷,۰۰۰ زن ایرانی به این سرطان مبتلا می‌شوند. در حالیکه در جهان ۱,۵۰۰,۰۰۰ زن به سرطان پستان مبتلا می‌شوند. از هر ۱۰۰,۰۰۰ زن ایرانی ۲۲ نفر به سرطان سینه مبتلا می‌شوند. لذا با توجه به این که ۷۰ درصد این بیماران بالای ۵ سال عمر می‌کنند اکنون حدود ۷۰,۰۰۰ زن مبتلا به این

بیماری در کشور داریم و این آمار کمی نیست. بویژه آن که سن ابتلا به سرطان سینه در ایران ۵ سال پایین‌تر از سطح جهانی است. در زمان حاضر به طور متوسط سن ابتلا به این بیماری در ایران بین ۴۵ تا ۵۵ سال است در حالی که این سن در کشورهای غربی بین ۵۰ تا ۶۰ سال است. از هر ۸ خانم بالای ۷۰ سال، یک خانم سرطان سینه می‌گیرد. بیماری سرطان پستان مانند سایر بیماری‌های سرطان ۴ مرحله اول تا چهارم دارد، مرحله اول آن کاملاً قابل علاج قطعی است، مرحله دوم و سوم، مرحله کلینیکی است که بیمار باید تحت درمان‌های خاص و عمدتاً جراحی و شیمی‌درمانی قرار گیرد؛ اما مرحله چهارم زمانی است که بیماری بسیار پیشرفت کرده است و کار زیادی برای درمان آن نمی‌توان انجام داد. در سرطان سینه، مبتلایان شانس بالایی برای زنده ماندن داشته و پس از درمان، احتمال بازگشت و عود مجدد بیماری

وجود دارد. بنابراین بیماران مبتلا به سرطان سینه باید تحت نظر پزشک معالج قرار بگیرند. احتمال پیشگیری از ۴۰ درصد انواع سرطان‌ها وجود دارد، سرطان سینه نیز یکی از انواع سرطانی است که به راحتی می‌توان با تشخیص زودرس از آن پیشگیری کرد و تنها شرط آن، هوشیار بودن مردم جامعه بخصوص زنان است. سابقه فامیلی احتمال ابتلا به سرطان سینه را ۵ برابر افزایش می‌دهد، حدود ۷ درصد سرطان‌های پستان بصورت انتقال فامیلی یا ارثی است. حداقل ۲۰ ژن زمینه ساز بروز سرطان پستان است. به عنوان مثال BRCA1 و BRCA2 دو ژن انسانی هستند که در حالت طبیعی بعنوان ژن‌های جلوگیری کننده از سرطان سینه نام دارند. بدین معنی که در حالت طبیعی و غیر جهش یافته، از رشد غیرنرمال سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. زمانی که در آنها جهشی بوجود می‌آید درست برعکس عمل می‌کنند.



این ژن‌های معیوب معمولاً از والدین به فرزندان می‌رسند و باعث افزایش ریسک سرطان پستان در فرزندان می‌شوند. زنانی که این ژن معیوب را از والدین خود به ارث می‌برند ۵ برابر بیشتر شانس ابتلا به سرطان را نسبت به افراد بدون ژن معیوب دارند. همچنین ریسک ابتلا به سرطان تخمدان هم در این افراد بیشتر است. جالب است که ژن معیوب می‌تواند از طرف پدر و یا مادر به فرزندان منتقل شود. یعنی پدر هم به همان اندازه مادر می‌تواند حامل این دو ژن جهش یافته باشد و آن را به فرزندان منتقل نماید. سرطان پستان ارثی، بیشتر در سنین جوانی اتفاق می‌افتد و دو طرفه بودن آن بیشتر است. حدود ۹۳ درصد سرطان‌های پستان غیر ارثی است و فرد را مبتلا به سرطان می‌نماید. قابل توجه است که این تغییرات ژنتیک به نسل بعدی منتقل نمی‌شود. این جهش ژنتیکی در این دسته بر اثر عوامل محیطی بوجود می‌آید. این عوامل سرطان زای محیطی شامل دخانیات، غذای ناسالم، هوای آلوده به مواد شیمیایی، مواد سمی محیطی، سن، جنسیت، هورمون درمانی، افزایش وزن و سقط

جنین غیرطبیعی می‌باشد. این دسته از سرطان پستان معمولاً در سنین بالا دیده می‌شود. از این رو پیشگیری از این سرطان بسیار حائز اهمیت است تا این بیماری در مراحل ابتدایی تشخیص داده شود. درد، التهاب، تورم، قرمزی و فرو رفتگی نوک سینه از علائم شایع سرطان سینه به شمار می‌رود. سابقه فامیلی ابتلا به سرطان، اولین حاملگی بالای ۳۰ سال، قاعدگی زیر ۱۲ سال، یائسگی بالای ۵۵ سال، عدم حاملگی، عدم شیردهی و هورمون درمانی بعد از یائسگی از عوامل خطر در ابتلا به سرطان سینه هستند. روند رو به رشد بیماری سرطان سینه در ایران نزدیک به ۶ درصد در سال است که وضعیت را در حد تقریباً خطرناک قرار داده است. دردهای شایع سینه به دو دسته دوره‌ای و غیردوره‌ای تقسیم می‌شود که دردهای دوره‌ای در زنان ۳۰ تا ۳۵ ساله در نیمه دوم قاعدگی یا در صورت مصرف هورمون دیده می‌شود. دردهای دوره‌ای غالباً دو طرفه هستند و به علت شدت درد به زیر بغل منتشر می‌شوند و همچنین با مصرف کافئین یا در صورت اضطراب و افسردگی تشدید می‌شوند و عموماً علت این دردها تغییرات

هورمونی است. دردهای غیردوره‌ای بدون ارتباط با قاعدگی هستند، معمولاً در افراد بالای ۴۰ سال دیده می‌شود و ماهیت سوزنی یا کششی دارند. علت دردهای غیردوره‌ای عموماً کیست‌های ناحیه سینه، دردهای قلبی و عضلانی، توده‌های خوش خیم یا بدخیم سینه هستند.

یکی دیگر از نگرانی‌های زنان در ارتباط با سرطان پستان به بحث زیبایی و حفظ تناسب اندام آنها بر می‌گردد. پزشکان ایرانی تقریباً از حدود ۲۰ سال پیش در عمل جراحی سرطان سینه قادر به حفظ سینه‌ها بوده‌اند. ضمن این که استفاده از پروتزهای سینه می‌تواند نگرانی خانم‌ها را در این باره برطرف کند. با این حال زنان جامعه ما باید برای تشخیص زودرس ترکیبی از معاینات شخصی و کلینیکی و ماموگرافی را فراموش نکنند و برای درمان می‌توانند ترکیبی از جراحی (ماستکتومی یا برداشتن کامل پستان؛ برداشتن ربع پستان یا برداشتن بخش کوچکی از پستان)، دارودرمانی (شیمی درمانی، بلوک هورمونی، مونوکلونال آنتی بادی) و رادیوتراپی را انتخاب کنند.

معرفی آزمایش OncoTRACE



DNA در گردش درون پلاسما به عنوان جایگزین نمونه برداری های نقاط متاستاتیک در بیماران مبتلا به سرطان سینه



مترجم: الهام شجاعی نیا

کارشناسی ارشد
زیست شناسی

موتاسیون در تومور با استفاده از روش Ion Torrent تشخیص دادنی نبود، در نمونه پلاسما وجود موتاسیون در PTEN (p.Q171E) و SMAD4 (p.E394*) تشخیص داده شد. بیوپسی متاستاز کبد در همین زمان، فقط وجود موتاسیون PTEN را تشخیص داد. در بیماری با ER+/HER2 سرطان سینه موتاسیون PIK3CA در پلاسما تشخیص داده شد؛ ولی در متاستاز کبد دیده نشد. این بیمار در زمان جمع آوری پلاسما، متاستازهای متعددی در کبد و استخوان داشت. این نتایج که با استفاده از روش Illumina technology به دست آمد، نشان داد که در برخی نمونه ها، آنالیز نمونه پلاسما در مقایسه با بیوپسی تنها، می تواند نشانگر بهتری برای تشخیص موتاسیون در بیمارانی باشد که متاستاز داده اند.

امروزه، بررسی مولکولی بر روی بیوپسی متاستازیک یا تومور اولیه متمرکز است؛ ولی به دلایلی، استفاده از این روش برای همه بیماران ممکن نیست. باتوجه به مطالعه اخیر، circulating plasma DNA می تواند به عنوان یک روش جایگزین بیوپسی برای آنالیز مولکولی متاستاز باشد که قادر است موتاسیون ها را در فرکانس آلی پایین تشخیص دهد. این روش غیرتهاجمی و با هزینه معقول است و می تواند به تعداد بیشتری از بیماران کمک کند تا از آنالیز مولکولی و در نتیجه درمان هدفمند و اختصاصی به کمک پزشکی شخصی بهره مند شوند.

نتایج این مطالعه، به این صورت بود که در ۴ تن از بیماران، هیچ موتاسیونی در بیوپسی تومور و پلاسما دیده نشد. در ۹ تن از بیماران، موتاسیون در نمونه بیوپسی و پلاسما مانند هم بود. در دو تن از بیماران، موتاسیون در پلاسما تشخیص داده شد؛ در حالی که در تومور چنین موتاسیونی یافت نشد و در ۲ تن از بیماران، موتاسیون تشخیص داده شده در نمونه تومور در پلاسما دیده نشد. بنابراین در ۷۶ درصد از بیماران (۱۳ بیمار از ۱۷ بیمار) نتایج تومور و پلاسما

سرطان سینه، شایع ترین نوع سرطان در میان زنان است و نوع متاستاز داده آن عمدتاً درمان ناپذیر تصور می شود. درمان هدفمند با داروهایی از قبیل Tamoxifen برای درمان (BC) (ER)-positive (estrogen-receptor) و Trastuzumab برای human epidermal growth factor positive-(HER2) از پیشرفت-های عمده در درمان سرطان سینه است. در این نمونه ها، دارو به طور اختصاصی به طرف سلول هدف می رود. برنامه غربالگری مولکولی (molecular screening) با استفاده از روش next-generation sequencing (NGS)، بیوپسی نقاط متاستاز را آنالیز می کند. متأسفانه برخی از بیماران مبتلا به سرطان سینه متاستازیک، از انجام این آنالیز به دلایل زیر محروم اند: دسترسی نداشتن به آسیب متاستاتیک، بی میلی به انجام دادن عمل جراحی و نبود مقدار کافی سلول برای آنالیز کمی و کیفی. پیشرفت های اخیر در تشخیص دادن DNA آزاد و تعیین آن در پلاسمای سلولی، ما را برای دستیابی به روش غیرتهاجمی برای بررسی ژنوتیپ تومور امیدوار می سازد. برای تعیین اینکه آیا می توان از پلاسما به عنوان روش جایگزین بیوپسی متاستاتیک در بررسی مولکولی استفاده کرد، مطالعه آزمایشی روی پیل ۵۰ زن در دسترس انجام شد که به بررسی جداگانه تومور (تومور اولیه و تومور متاستاتیک) و پلاسمای ۱۰۰ نمونه از ۱۷ بیمار با سرطان سینه متاستاتیک منجر شده است.

- سرعت بسیار بالای تشخیص (از زمان تأیید شدن بیومارکرها، کمتر از ۵ روز برای آنالیز زمان لازم است)
- انجام آزمایش غیرتهاجمی در بافت های بدن (با استفاده از نمونه خون ساده)
- حساسیت بسیار بالا که منجر به شناسایی زودهنگام عود تومور می گردد (در مقایسه با روش تصویربرداری که تنها تومورهای بزرگ تر از ۰/۵ سانتی متر را شناسایی می کند). لذا این روش قادر است عود بیماری را ۶ ماه زودتر از روش تصویربرداری تشخیص دهد.
- اطلاعات بدست آمده از این روش نیمه کمی بوده، فرآیند تشخیص را دقیق تر نموده و آنکولوژیست را قادر می سازد تا پاسخ بیمار به روش درمانی انتخاب شده را زودتر دریابد. گزارش آزمایش OncoTRACE در صفحه ۵۴

تومور بیمار: بیومارکهای شخصی شده که می توانند همان جهش ها، بازاریابی های ژنتیکی و ... باشند.

* تأیید بیومارکهای شناسایی شده و طراحی آزمایشی اختصاصی جهت ردیابی آنها در خون.

* آنالیز نیمه کمی بیومارکهای اختصاصی بیمار در نمونه خون ساده.

مزایا

مزایای تشخیصی این روش جدید به شرح زیر است:

- فرصت های جدید درمان را شناسایی نمود.
- مکانیسم بالقوه مقاومت را تعیین نمود.
- اختصاصیت بسیار بالا: بیومارکهای شناسایی شده کاملاً اختصاصی و منحصر به تومور بیمار می باشد.

OncoTRACE دستاوردی نوین از OncoDNA است که با بهره گیری از بیومارکهای اختصاصی بیمار، به منظور مانیتورینگ روند درمان سرطان با حساسیت بسیار بالا در بیوپسی مایع (نمونه تست خون) به کار گرفته می شود. بعلاوه OncoTRACE با ارزیابی شاخص های پاسخ زود رس به درمان، آنکولوژیست را در انتخاب بهترین روش درمانی و یا تغییر درمان فعلی یاری می دهد.

توصیف

OncoTRACE آنالیز افتراقی ژنوم سلولهای تومور و DNA سلول سالم بیمار سرطانی را انجام می دهد. این آنالیز متشکل از سه مرحله می باشد: * شناسایی بیومارکهای اختصاصی

درمان انفرادی سرطان: تشخیص مولکولی، بیومارکرهای پیش بینی کننده و مقاومت دارویی



سارا ملیح

دانشجوی کارشناسی ارشد
بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده
پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
همدان



مسعود سعیدی جم

دانشیار گروه پزشکی مولکولی و
ژنتیک، مرکز تحقیقات پزشکی
مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی
همدان



نرگس ملیح

دستیار پزشکی اجتماعی،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی شهید بهشتی

چکیده

در دهه اخیر، درمان انفرادی، انقلابی در درمان سرطان ایجاد کرده است. درمان انفرادی به معنای به کارگیری دانش ژنومیک و دیگر مطالعات آزمایشگاهی برای انتخاب درمان مناسب برای یک فرد بیمار است. توسعه روش‌های نوین توالی‌یابی با بازده بالا امکان طبقه بندی زیرمجموعه‌های مولکولی تومور، شناسایی بیومارکرهای جدید و تولید داروهای هدفمند به منظور افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی آن را فراهم آورده است. در این مقاله مروری به بحث درباره چالش‌های پیش روی درمان انفرادی سرطان، تشخیص مولکولی، بیومارکرهای پیش بینی‌کننده و مکانیسم مقاومت دارویی در برابر درمان‌های هدفمند، خواهیم پرداخت.

کلمات کلیدی: پزشکی انفرادی، درمان هدفمند، فارماکوژنومیک، مقاومت دارویی، بیومارکر

۱. مقدمه

سرطان یکی از علل مرگ و میر در جهان بشمار می‌رود. علیرغم اختصاص میلیاردها دلار به تحقیقات سرطان، طبق آمار سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲، ۱۴/۱ میلیون مورد جدید سرطان، ۸/۲ میلیون مرگ ناشی از سرطان و ۳۲/۶ میلیون نفر مبتلا به سرطان (۵ سال بعد از تشخیص) در جهان گزارش شده است (globocan.iarc.fr/Pages/fact.sheets_cancer.aspx). پیشرفت‌های اخیر در دانش مولکولی ما از علل سرطان و عوامل مؤثر در گسترش آن، منجر به ظهور دوره جدیدی در

درمان سرطان شده است. امروزه تفاوت در پاسخ به درمان در سرطان‌های مشابه، به خوبی شناخته شده است؛ در برخی بیماران هیچ پاسخی به درمان مشاهده نمی‌شود، در صورتی که برخی دیگر پاسخ‌های شدیدی نشان می‌دهند. واضح است که مفهوم "یک دارو برای همه مبتلایان به یک نوع بیماری" نادرست است و به یک رویکرد شخصی‌تر شده نیاز است. اگرچه شخصی سازی برخی داروهای خاص در دوره قبل از ژنومیک انجام گرفته، اما مفهوم درمان شخصی به گونه‌ای که در این مقاله به آن می‌پردازیم متعاقب توسعه مطالعه بیماری‌های انسانی در سطح مولکولی، پیشرفت در تشخیص مولکولی و توسعه داروهای براساس "Omics" مانند ژنومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس و بیومارکرها می‌باشد.

قلمرو وسیع درمان انفرادی شامل ارزیابی استعداد ابتلا، تعیین پیش آگهی، تلفیق تشخیص با درمان و ارزیابی درمان می‌باشد [۲۷]. همان طور که می‌دانیم، سرطان به خودی خود و همچنین در ارتباط با محیط میزبان خود، بیماری پیچیده‌ای است و از دیدگاه مولکولی دو سرطان حتی با وجود تشابهات نوع بافت، با یکدیگر یکسان نیستند [۲۲]. اگرچه DNA سلول‌های متفاوت مشابه است، ژن‌های کد کننده در یک ارگان با ارگان دیگر متفاوت است. تومورهای سرطانی مختلف ممکن است DNA مشابه داشته باشند اما الگوی بیان ژن در انواع مختلف تومور متفاوت می‌باشد. روش‌های نوین شخصی سازی درمان، بر پایه درمان هدفمند می‌باشد. در درمان هدفمند داشتن اطلاعاتی درباره مسیرها و اجزاء مختل شده که منجر به سرطان می‌شوند ضروری می‌باشد. این امر از طریق علوم "Omics" ممکن شده است و این اهداف می‌توانند به عنوان بیومارکر در پیش بینی پاسخ به درمان، تعیین پیش آگهی، بررسی پاسخ به درمان و همچنین هدایت فرایند درمان به کار روند [۱، ۱۳، ۳۰].

درمان انفرادی سرطان، بکارگیری خصوصیات مولکولی تومور و محیط کوچک اطراف آن و همچنین ویژگی‌های بیمار، به منظور جهت دهی درمان ارائه شده و درمان مؤثرتر سرطان با سمیت کمتر است. مقصود از این مدل درمانی، هدف قرار دادن جهش‌هایی که منجر به رشد تومور و بقاء آن می‌شوند با تجویز ترکیب دارویی صحیح، برای شخص صحیح، در زمان صحیح می‌باشد [۲۰].

تکنولوژی‌های نوظهور نسل دوم توالی‌یابی (NGS) DNA، مطالعه بیولوژی تومور را بیش از پیش متحول کرده است. بکارگیری این تکنیک‌های مولکولی، نشان داد که اغلب تومورهای که از لحاظ هیستوپاتولوژیکی جامد شناخته می‌شوند، دارای نا همگونی

داخل توموری می‌باشند و شامل زیر مجموعه‌های مولکولی کوچک فراوان هستند که از خطاهای مولکولی مشخصی نشأت گرفته اند. این نا همگونی‌های توموری سبب می‌شوند رویکرد یک دارو برای همه یا رژیم تک دارویی برای بیماران دارای یک نوع تومور نامطلوب واقع شود و منجر به بروز مقاومت دارویی گردد [۲، ۳۱]. توسعه تکنولوژی‌های با بازده بالا مانند ریز آرایه و توالی‌یابی نسل بعد برای نمایه‌های ژنی یا پروتئینی و مسیرهای پیام رسانی سرطان را، کشف اهداف درمانی و بیومارکرهای پیش بینی‌کننده را تقویت نموده است [۶]. درمان شخصی سرطان براساس درمان هدفمند، اساساً یک هدف قابل دستیابی می‌باشد که برای تحقق آن نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد. با وجود خوش بینی‌های اولیه، به اثبات رسیده است که این رویکرد به درمان سرطان می‌تواند با مشکلاتی همراه باشد که به دلیل نا همگونی ذاتی سرطان و گسترش مستمر مقاومت دارویی می‌باشد [۲۷]. از آنجا که اجرای موفق درمان انفرادی سرطان نیازمند آگاه سازی متخصصان انکولوژیست، پزشکی مولکولی، داروشناسان، داروسازان و متخصصین سایر علوم مرتبط، با پیشرفت‌های اخیر علوم ژنومیک، پروتئومیک، فارماکوژنومیک و... می‌باشد، در این مقاله سعی شده است تا به معرفی جایگاه فعلی و مسائل پیش روی تشخیص مولکولی سرطان بپردازیم و چالش‌های شناسایی و کاربرد بیومارکرهای پیش بینی‌کننده و علل مقاومت دارویی را مورد بحث قرار دهیم.

۲. روش‌های تشخیصی مولکولی

ورود نوظهور تکنولوژی‌های نسل دوم توالی‌یابی، مطالعه بیولوژی تومور را بیشتر از همیشه متحول کرده است. پیشرفت سریع تکنولوژی‌های با

بازده بالا در دهه اخیر (NGS)، طیف سنجی جرمی و... امکان به کارگیری سیستم‌های بیولوژی را در سطوح مختلف از توالی‌یابی کامل ژنوم (WGS) و توالی‌یابی کامل اگزوم (WES) تا متابولوم کامل و پروتئوم، با کیفیت بسیار بالا و قیمت مناسب فراهم آورده است. با استفاده از سیستم‌های بیولوژیکی در سطوح مختلف "Omics"، می‌توان پدیده‌های بیولوژیکی پیچیده را به سمت فهم خصوصیات و پاتولوژی‌های پیچیده بیولوژیکی هدایت کرد. هدف از روش‌های تشخیصی مولکولی، شناسایی بیماران مبتلا به سرطان با بیشترین احتمال پاسخ مثبت به درمان‌های هدفمند است. در پی آن می‌توان بیماران را به طور منظم ارزیابی کرد و نمایه‌ی شخصی از وضعیت ژنوم، اپی ژنوم، ترنسکریپتوم، پروتئوم و متابولوم فرد بیمار در زمان گرفتن نمونه، تهیه کرد. این امضا های مولکولی، پزشکان را قادر خواهد ساخت تا ارزیابی خطر، پیشگیری بیماری، تشخیص و درمان را برای بیمار خاص ارائه دهند [۱۳، ۳۲]. طبقه بندی بسیاری از سرطان‌ها براساس تشخیص مولکولی به هدایت درمان کمک می‌کند. اختلالات مولکولی اکنون برای طبقه بندی جزئی تومورهای بدخیم به زیرگونه‌های مولکولی یکنواخت به کار می‌روند، برای مثال تومورهای با جهش در گیرنده تیروزین کینازی لنفوم آناپلاستیک (ALK) یا گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) بروز بالینی و درمان‌های هدفمند مشخصی دارند [۶، ۱۳، ۲۰، ۲۴].

توالی‌یابی نسل بعد (NGS) توالی‌یابی نسل بعد یک فرایند بسیار موازی شده می‌باشد که امکان توالی‌یابی میلیون‌ها مولکول را به صورت همزمان فراهم می‌نماید. در سال‌های اخیر روش‌های NGS متعددی مورد استفاده قرار گرفته اند: ۱- تکنولوژی Pyro-sequencing توسعه یافته توسط شرکت Life Sciences، که از لوسیفراز

برای خواندن سیگنال هایی که هنگام اضافه شدن هر نوکلئوتید به رشته الگوی DNA تولید می شود، استفاده می نماید. ۲- تکنولوژی های متعدد توسعه یافته توسط Illumina که برای توالی یابی، از تکنیک اختتام با رنگ برگشت پذیر استفاده می کند که در هر چرخه، یک نوکلئوتید را به DNA الگو اضافه می کند. ۳- توالی یابی SOLiD متعلق به شرکت Life Technologies، که توالی یابی، با اتصال ترجیحی یک قطعه نوکلئوتیدی با طول ثابت انجام می گیرد [۱۱]. تکنولوژی های توانمند و نوظهور توالی یابی DNA، برتری های بسیاری را در مقایسه با تکنیک های رایج به نمایش گذاشته اند، از آن جمله می توان به افزایش حساسیت و توانایی تشخیص اختلالات چند گانه ژنومی سرطان اشاره کرد. علاوه بر آن، افت قابل توجه هزینه های تعیین توالی، این تکنیک ها را بیش از پیش در دسترس تحقیقات بالینی قرار داده است. از ویژگی های مهم دیگر این است که این تکنولوژی ها توانایی بررسی انواع مختلفی از مواد ورودی مانند RNA، DNA، کروماتین و قسمت های مختلفی از نواحی ژنوم (کل ژنوم، اگرزوم، ترنسکرپتوم) را دارا می باشند [۲]. این تکنولوژی ها همچنین داده های بسیاری را درباره ی محتوا و پیچیدگی اختلالات ژنومی سرطان شامل جهش های نقطه ای، حذف و اضافه های کوچک، اختلالات تعداد نسخه ژنی و تفاوت های ساختاری تولید کرده اند. به عنوان مثال، WGS، امکان تشخیص تغییرات تعداد نسخه ژنی و بازآرایی های ساختمانی را با پوشش بیشتر هم برای تومور و هم DNA طبیعی همتای آن (رده زایا) فراهم می کند. تحلیل فارماکوژنومیک یکی دیگر از کاربردهای WGS می باشد. به خوبی ثابت شده است که دارو های یکسان که به افراد مختلف تجویز می شوند می توانند به علت تفاوت در ژنوم افراد، زمینه ای ژنتیکی و سبک زندگی اثر بخشی متفاوتی داشته باشند.

بنابراین، داده های ژنتیکی می توانند برای تجویز داروی مناسب با مقدار مناسب به کار روند تا عوارض جانبی درمان کاهش یابد [۱۷، ۲۸]. چالش های روش های تشخیصی مولکولی به منظور به کار گیری روش های تشخیصی مولکولی در مطالعات بالینی، چند نکته مهم را باید در نظر داشت، که شامل: طراحی مطالعه، هزینه ها، کیفیت نمونه ها، محتوای تومور، اعتبار تحلیلی، گواهی متمم ارتقاء آزمایشگاه بالینی (CLIA)، زمان دوره گردش و تحلیل های بیوانفورماتیک می باشد. • طراحی مطالعه: استراتژی های فعلی تعیین توالی تومور، ارزیابی همزمان چندین ژن را ممکن می سازد و دامنه آن از توالی یابی ۱۰ ژن تا توالی یابی کل ژنوم متغیر است. پنل های توالی یابی قبل از NGS شامل Oncomap (۳۳ ژن) و SNPshot (۱۳ ژن) می باشند و بر انکوژن های منتخب با نقاط داغ مشخص تکیه دارند که تنها تعداد محدودی از جهش های انکوژن ها را تشخیص می دهند. در مقابل، توالی یابی کامل ژنوم امکان ارزیابی کل ژنوم و بررسی چندین اختلال مانند حذف و اضافه شدن های ژنتیکی، بازآرایی ساختمانی و تغییرات تعداد نسخه ژنی را به طور همزمان فراهم می آورد. بنابراین نوع توالی یابی باید بر اساس هدف انتخاب گردد [۳۱].

• هزینه ها: هزینه ها براساس تعداد ژن توالی یابی شده و عمق توالی یابی (عمق پوشش) متغیر است. • کیفیت بافت: کیفیت بافت متاثر از عمر بافت، مدت زمان تثبیت و ساینده نمونه می باشد. بافت های تازه منجمد شده برتری های مهمی نسبت به نمونه های تثبیت شده با فرمالین و آغشته به پارافین (FFPE) دارند. این امر به این دلیل است که بافت تازه منجمد شده، احتمال انعکاس دقیق مرحله فعلی بیماری را بیشتر می نماید خصوصاً اگر بیمار درمان های قبلی سایتوتوکسیک که موجب بروز مقاومت می شوند،

دریافت کرده باشد. کیفیت DNA و RNA در بافت تازه منجمد شده عموماً بهتر از نمونه های FFPE می باشد. اگرچه بسیاری از گروه ها، پروتکل هایی را برای کاربرد مؤثر تر نمونه های FFPE معرفی کرده اند [۸، ۱۵، ۲۶]. • محتوای تومور: محتوای تومور، انعکاسی از ترکیب زمینه ای سلول های توموری، بافت های طبیعی مجاور و دیگر اجزاء بافت استروما می باشد که در حساسیت تشخیص گونه های توموری اثرگذار هستند. برای مثال، برای یک نمونه توموری با ۵۰٪ محتوای تومور، حساسیت تشخیص اختلالات هتروزیگوت ۲۵٪ می باشد. مقادیر کم بافت یا اسید نوکلئیک، بر حساسیت NGS تأثیر منفی دارد، زیرا مقادیر کم DNA نیاز به یک مرحله تکثیر آنزیمی دارد که منجر به توالی یابی تعداد زیادی قطعات DNA دوبرابر شده می گردد و ممکن است حساسیت تشخیص موتاسیون هایی را که تنها در درصد کمی از DNA وجود دارد، تحت تأثیر قرار دهد. عمق توالی یابی با حساسیت در تشخیص موتاسیون ها در نمونه های بافتی ناهمگون نسبت مستقیم دارد، بنابراین می تواند برای نمونه هایی با محتوای توموری محدود به کار گرفته شود [۲۰].

• اعتبار تحلیلی: اعتبار تحلیلی به این معنی است که آزمایش آنچه را که ادعا می کند اندازه می گیرد، اندازه گیری کند و این کار را با دقت، حساسیت و اختصاصیت کافی انجام دهد. اعتبار تحلیلی در تمامی مراحل توالی یابی از تهیه نمونه گرفته تا تحلیل نرم افزاری آن باید رعایت شود. در حال حاضر هیچ استاندارد رسمی برای حداقل عمق توالی یابی وجود ندارد. چنین استاندارد هایی در حال توسعه هستند، اگرچه آزمایشگاه ها و شرکت ها ملزم به تعیین حساسیت و اختصاصیت آزمایشات خود در مقایسه با نمونه های مرجع هستند. نمونه های مرجع می توانند نمونه های DNA کنترل کیفی

شده از یک شرکت ثانویه یا نمونه های یک آزمایشگاه توالی یابی بالینی باشند. نمونه های مرجع می توانند برای تعیین کارایی آزمایشگاهی در تشخیص گونه ها و همچنین تعیین محدودیت های تشخیص به کار روند [۲۶].

• گواهی: آزمایشگاه هایی که داده های حاصل از توالی یابی تومور را با هدف کاربرد در تصمیم گیری برای درمان ارائه می دهند، باید از تکنیک های آزمایشگاهی مناسبی برخوردار باشند. متمم ارتقاء آزمایشگاه های بالینی (CLIA) در آمریکا برای تضمین کیفیت بالای تست های آزمایشگاهی شامل: دقت، اعتبار و ارائه به موقع نتایج تست های بالینی، تصویب شد. آیین نامه همچنین باید آموزش پرسنل مجرب، تجهیزات و مواد مورد استفاده، سازمان دهی عملیات آزمایشگاهی، اقدامات کنترل کیفی و آزمون های کارایی، نگهداری و رفع نقص تجهیزات و فرایندها و همچنین تفسیر نتایج را مورد توجه قرار دهد. جوامع تخصصی متعددی شامل کالج آسیب شناسان آمریکا، مؤسسه ملی سرطان آمریکا، سازمان غذا و دارو آمریکا، انجمن ژنتیک انسانی آمریکا و کالج آمریکایی ژنتیک پزشکی و ژنتیک، راهنمایی جهت به کارگیری NGS منتشر کرده اند [۱۰، ۲۰، ۲۱، ۳۱].

• مدت زمان گردش: زمان گردش برای نتایج، فاصله بین انجام آزمایش یا دریافت نمونه تا اعلام نتیجه می باشد. برای بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته که تحت درمان با عوامل تحقیقاتی هستند، زمان گردش ۸-۴ هفته بسیار طولانی می باشد و برای تصمیم گیری های بالینی عملی نیست. در حال حاضر آزمایشات روتین برای ژن های منفرد ۲-۱ هفته زمان می برد و ما انتظار داریم که تکنیک های NGS بتواند زمان گردش را به کمتر از ۱۴ روز کاهش دهد [۲۶].

• تحلیل بیوانفورماتیک: چالش اصلی محاسباتی برای روش های تشخیصی

مبتنی بر NGS، تاسیس یک شبکه محاسباتی معتبر می باشد. شبکه محاسباتی باید امکان ذخیره سازی ایمن فایل های داده حجیم و همچنین دسترسی به دستگاه های محاسباتی با کارایی بالا به منظور تحلیل سریع داده ها را فراهم نماید [۵، ۱۵، ۲۰، ۲۳].

۳. بیومارکرهای پیش بینی کننده

همانطور که اشاره شد، بافت تومور، هم در میان سلول های بدخیم و هم در اجزای بافت استروما دارای ناهمگونی می باشد. علاوه بر آن، ناهمگونی بیشتری شامل محتوای متغیر فیبروز و نکروز و تغییرات خصوصیات سرطانی، می تواند بین تومور های اولیه و متاستازی و بین تومور های قبل از درمان و مقاوم به درمان یافت شود. بنابراین به منظور ارزیابی دقیق تر بیماری و پاسخگویی به درمان، در طول فرایند تصمیم گیری بالینی باید تومورها با روش های تشخیص مولکولی در چندین مقطع زمانی مورد بررسی قرار گیرند. تشخیص تومور براساس بالین، امکان کشف بیومارکرهای پیش بینی کننده جدید حساسیت و مقاومت را فراهم می آورد که می تواند برای هدایت انتخاب مناسب ترین درمان برای هر بیمار به کار رود [۳۱]. بیومارکرهای پیش بینی کننده که می توانند نتیجه سرطان را پیش بینی کنند و به تعیین کاربرد بهینه داروهای جدید کمک کنند برای تعیین اثر بخشی درمان های خاص لازم هستند. بیماران براساس سطوح مارکر برای یک درمان خاص انتخاب می شوند که احتمال پاسخ مثبت به درمان را نشان می دهد. بیومارکرهای پیش بینی کننده به انتخاب مقادیر مناسب دارو کمک می کنند و قادر به پیش بینی سمیت می باشند که این امر بیومارکرهای پیش بینی کننده را قادر می سازد تا هزینه های کلی مراقبت های بهداشتی را کاهش دهد و کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد.

۴. مقاومت دارویی

بیومارکرهای پیش بینی کننده معمولاً یا هدف مستقیم داروها هستند (مثل گیرنده استروژن و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسان (HER2) یا مولکول های دخیل در ترمیم DNA هستند (مثل متیل گوانین متیل ترانسفراز) و یا پلی مورفیسم ژن های دخیل در متابولیسم دارو (مثل تیوپورین متیل ترانسفراز، یوریدین گلوکورونیل ترانسفراز) می باشند. در حال حاضر به دنبال تقریباً تمام رخداد های ضروری برای بقا و پیشرفت سلول های سرطانی برای کشف داروهای ضد سرطان هستند. در میان آنها گیرنده های فاکتور های رشد و مولکول های پیام رسان غیر گیرنده ای که باعث بقاء، تکثیر و پیشرفت سرطان می شوند، بزرگترین گروه را تشکیل داده اند. در واقع بیشترین موفقیت درمان هدفمند در این زمینه، با اعضای خانواده گیرنده تیروزین کیناز، EGFR و HER2 گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسان و همچنین مولکول های پیام رسان غیر گیرنده مانند K-RAS بوده است. این روند با هدف های دیگری مثل ALK و BRAF ادامه پیدا کرد. دیگر اهداف احتمالی شامل گیرنده ها مثل MET، FGFR، PDGFR و مولکول های پیام رسان غیر گیرنده مثل PI3K، AKT یا فسفواینوزیتید-۳ کیناز، یا پروتئین کیناز B و پروتئین فعال شده با میتوزن (MEK) / کیناز تنظیم شده با پیام های خارج سلولی می باشد. بیومارکرهای پیش بینی کننده به طور فزاینده ای در مراحل اولیه توسعه بالینی درمان های هدفمند، مشارکت داشته اند [۳، ۴، ۱۲، ۱۳، ۲۵، ۲۷، ۲۹].

حتی در موارد ایده آل تعیین اختلالات مولکولی قابل ردیابی که در رشد تومور و یا بقاء آن دخالت دارند و حتی دست یابی به یک پاسخ مؤثر با مهار کردن آن، این درمان برای مدت زمان محدودی اثر بخش است. علاوه بر

آن پیچیدگی زیاد سلول‌های توموری، سبب توسعه مقاومت دارویی به درمان هدفمند می‌شود. مقاومت به درمان‌های هدفمند، می‌تواند از قبل به دلیل حضور اختلالات همزمان وجود داشته باشد یا ناشی از پاسخ‌های تطبیقی مانند فقدان هدف، انتخاب کلون‌های مقاوم یا فعال سازی مسیر های پیام رسانی جایگزین القا شده توسط درمان‌های هدفمند باشد مقاومت همچنین می‌تواند با اکتساب جهش های جدید منجر به فعال شدن مسیرهای پیام رسانی ضروری برای بقاء سلول توموری، ایجاد شود [۲,۷,۸,۱۴,۱۹,۲۰]. بنابراین پیشنهاد می‌شود که بیوپسی های جزئی چند مرتبه انجام شود تا اختلالاتی که در تومور اولیه تشخیص داده نشده‌اند و در طول گسترش تومور به وجود آمده‌اند و در کاهش تاثیر رویکرد درمانی مؤثرند، شناسایی شوند. برای تشخیص ساب کلون های نادر، علاوه بر بررسی تومور اولیه، ضایعات عود کننده و متاستاتیک هم باید به منظور تشخیص اختلالات ناشایع بررسی شوند تا مشخص شود که آیا این اختلالات در بروز مقاومت نقش دارند و آیا می‌توانند به عنوان هدف درمانی باشند یا خیر. اما چون گرفتن چندین بیوپسی پر هزینه و خطرناک و در برخی موارد ناممکن است نیاز به استفاده از روش‌های جایگزین مثل تصویر برداری مولکولی یا آنالیز سلول‌های توموری موجود در گردش خون یا DNA آزاد موجود در گردش خون داریم. این روش‌ها که در مطالعات فعلی در حال پیگیری هستند، در صورتی که مشخص شود بیومارکرهای غیر تهاجمی، انعکاسی از اختلالات مولکولی در ضایعات توموری مختلف هستند و در برخی موارد می‌توانند پیش بینی کننده پاسخ به درمان های هدفمند باشند، این بیومارکرها می‌توانند علاوه بر انتخاب بیمار برای درمان، برای ارزیابی تغییرات مولکولی و برای جستجوی مارکرهاى مقاومت

اکتسابی نیز به کار روند. به منظور جلوگیری از مقاومت دارویی استفاده از چند دارو به طور همزمان ممکن است در اغلب سرطان‌ها اجتناب ناپذیر باشد [۲,۱۶,۱۸,۲۵].

۵. چالش‌های اجرای درمان انفرادی سرطان

به منظور تحقق اهداف درمان انفرادی سرطان، چالش‌های فراوانی وجود دارد. تشخیص محرک‌های کلیدی سرطان را از میان اختلالات ژنومی متعدد و پیدا کردن راه‌هایی برای هدف قرار دادن آنها، می‌تواند چالش برانگیز باشد [۱۴]. ناهمگونی توموری ممکن است منجر به ظهور کلون‌های مقاوم گردد. تکامل مولکولی می‌تواند سبب شود تا برخی کلون‌ها با اختلالات خاص در اثر درمان هدفمند یا در نتیجه جهش زایی پرتو درمانی و شیمی درمانی دستخوش تغییراتی شوند. برای مثال در سرطان سینه، عدم مشابهت بین بیومارکرهای تومور‌های اولیه و متاستاز ها، نشان دهنده برآیند بدتری است. بنابراین تکامل مولکولی نیازمند گسترش رویکردهایی برای تشخیص و کنترل ناهمگونی تومور می‌باشد. چالش نظارتی، که طی آن بیومارکرهایی که به منظور تصمیم‌گیری‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند، باید در CLIA، متمم توسعه آزمایشگاه‌های بالینی مورد تایید قرار گیرد. این روند می‌تواند هزینه‌های هنگفت و تاخیر بسیاری در به کارگیری بیومارکر به دنبال داشته باشد [۲۷]. اختلالات ژنومی متعددی می‌توانند در گسترش سرطان مشارکت داشته باشند که در نظر گرفتن همزمان آنها برای یافتن درمان مناسب، چالش برانگیز است [۲]. هیچ تکنولوژی تحلیل زیستی ارزان و قابل حملی وجود ندارد که بتواند در مکانی در نزدیکی بیمار به کار رود [۲۸]. درمان شخصی، برای بیماران و جامعه، هم از نظر اخلاقی و هم اقتصادی هزینه‌هایی را در پی

دارد [۹]. از چالش‌های دیگر می‌توان به کیفیت بیوپسی‌ها و نگهداری آنها، کمبود داروهای موثر علیه اغلب اختلالات ژنومی، محدودیت‌های تکنیکی آزمایشات مولکولی و اعتبار آزمایشات انجام شده، اشاره کرد [۲۰].

۶. افق پیشرو در درمان دقیق سرطان

انتظار می‌رود که تلاش‌های آینده در جهت جامع تر کردن بررسی زیرمجموعه‌های مولکولی سرطان‌های ناهمگون باشد که نیازمند پیشرفت‌های تکنولوژیکی در NGS با بازده بالا، توانایی‌های بیوانفورماتیک‌ی جدید برای مدیریت مقادیر زیاد داده و همکاری میان دانشمندان با تخصص‌های گوناگون می‌باشد [۱۲]. اغلب ژن‌هایی که در عمده سرطان‌های انسانی دخیل هستند تا پنج سال آینده شناسایی خواهند شد که این امر فرصتی است برای گسترش طیفی از داروها که ناهنجاری‌های مولکولی خاصی را هدف قرار می‌دهند [۲۷]. همچنین توانایی بررسی سلول‌های توموری در گردش یا DNA‌های فاقد سلول، به منظور دریافت تصویر کامل تری از کلون‌های دارای چند منشأ و متاستازی و تسهیل تکرار تحلیل‌ها وجود دارد که می‌تواند با متابولومیکس یا تصویر برداری مولکولی توانمند تر شود [۴]. هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطان نیز یک استراتژی جدید در تحقق رویای درمان شخصی سرطان می‌باشد که با حذف سلول‌های بنیادی سرطان، مهار مقاومت دارویی، تهاجم و متاستاز امکان پذیر می‌شود و می‌تواند منجر به برآیند درمانی بهتر بیماران مبتلا به سرطان گردد [۱۶].

۷. نتیجه‌گیری

NGS و استراتژی‌های بر پایه “Omics” سرطان شناسی را در مسیری قرار داده‌اند که فرصت‌های بسیاری برای مطالعات

بیومارکر محور ایجاد کرده است. این امر مستلزم تکامل همراه طراحی مطالعات ژنوم محور و تکنولوژی‌های توالی‌یابی می‌باشد و داده‌هایی را فراهم می‌آورد که ژنوم تومور را به اثر بخشی درمان مرتبط می‌سازد. - علاوه بر آن، تکنولوژی‌ها و روش‌هایی که بررسی سلول‌های مجزا در مقیاس بالینی را ممکن می‌سازند، مطالعه سلول‌های بنیادی سرطان، ساب کلون‌های توموری و اجزاء محیط مجاور تومور را تسهیل می‌نمایند [۲۶].

۸. مراجع

۱. رفیعی، علیرضا و امجدی، ام البنین؛ پزشکی انفرادی: پلی بین پزشکی فعلی و پزشکی آینده، مجله آموزشی-پژوهشی تعالی بالینی، دوره اول، شماره ۲، تابستان ۹۲، صفحات ۶۸-۴۸

- Arnedos, M., et al., The genetic complexity of common cancers and the promise of personalized medicine: is there any hope? J Pathol, 2014 (1096-9896 (Electronic)).
- Arteaga, C.L. and J. Baselga, Impact of Genomics on Personalized Cancer Medicine. Clinical Cancer Research, 2012. 18(3): p. 612-618.
- Castro, D.G.d., et al., Personalized Cancer Medicine: Molecular Diagnostics, Predictive biomarkers, and Drug Resistance. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2013.
- Chin, L., J.N. Andersen, and P.A. Futreal, Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine. Nature medicine, 2011. 17(3): p. 297-303.
- Cho, J.Y., Molecular Diagnosis for Personalized Target Therapy in Gastric Cancer. J Gastric Cancer, 2013 (2093-582X (Print)).
- De Palma, M. and D. Hanahan, The biology of personalized cancer medicine: Facing individual complexities underlying hallmark capabilities. Molecular Oncology, 2012. 6(2): p. 111-127.
- Dias-Santagata, D., et al., Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. EMBO Molecular Medicine, 2010. 2(5): p. 146-158.
- Fleck, L.M., Just caring: Assessing the ethical and economic costs of personalized medicine. Urologic Oncology, 2014 (1873-2496 (Electronic)).
- Gonzalez-Angulo, A.M., G.B. Hennessy Bt Fau - Mills, and G.B. Mills, Future of personalized medicine in oncology: a systems biology approach. J Clin Oncol., 2010 (1527-7755 (Electronic)).
- Grada, A. and K. Weinbrecht, Next-Generation Sequencing: Methodology and Application. J Invest Dermatol, 2013. 133(8): p. e11.
- Huang, M., et al., Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. Trends in pharmacological sciences, 2014. 35(1): p. 41-50.
- Kalia, M., Personalized oncology: Recent advances and future challenges. Metabolism, 2013. 62, Supplement 1 (0): p. S11-S14.
- Kasaian, K. and S.J.M. Jones, A new frontier in personalized cancer therapy: mapping molecular changes. Future Oncology, 2011. 7(7): p. 873-94.5.
- Kerick, M., et al., Targeted high throughput sequencing in clinical cancer Settings: formaldehyde fixed-paraffin embedded (FFPE) tumor tissues, input amount and tumor heterogeneity. BMC Medical Genomics, 2011. 4(1): p. 68.
- Li, Y., et al., Targeting MicroRNAs for personalized cancer therapy. Med Princ Pract, 2013 (1423-0151 (Electronic)).
- Ma, Q. and A.Y.H. Lu, Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. Pharmacological Reviews, 2011. 63(2): p. 437-459.
- McDermott, U. and J. Settleman, Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(33): p. 5650-5659.
- McDermott, U., J.R. Downing, and M.R. Stratton, Genomics and the Continuum of Cancer Care. New England Journal of Medicine, 2011. 364(4): p. 340-350.
- Meric-bernstam, F. and G.B. Mills, Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. Nature Reviews. Clinical Oncology, 2012. 9(9): p. 542-8.
- Parkinson, D.R., B.E. Johnson, and G.W. Sledge, Making Personalized Cancer Medicine a Reality: Challenges and Opportunities in the Development of Biomarkers and Companion Diagnostics. Clinical Cancer Research, 2012. 18(3): p. 619-624.
- Rao, D.D., et al., RNA interference and personalized cancer therapy. Discov Med, 2013 (1944-7930 (Electronic)).
- Rashid, M., et al., Cake: a bioinformatics pipeline for the integrated analysis of somatic variants in cancer genomes. Bioinformatics, 2013. 29(17): p. 2208-2210.
- Rosenblum, D. and D. Peer, Omics-based nanomedicine: The future of personalized oncology. LID - S0304-3835(13)00549-1 [pii] LID - 10.1016/j.canlet.2013.07.029 [doi]. Cancer Lett, 2013 (1872-7980 (Electronic)).
- Schilsky, R.L., Personalized medicine in oncology: the future is now. Nature Reviews. Drug Discovery, 2010. 9(5): p. 363-6.
- Simon, R. and S. Roychowdhury, Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery, 2013. 12(5): p. 358-369.
- Tulbah, A., et al., The journey toward personalized cancer therapy. Adv Anat Pathol, 2014 (1533-4031 (Electronic)).
- Vaiopoulou, A., G.A. Gazouli M Fau - Karikas, and G.A. Karikas, Pharmacogenomics: current applications and future prospects towards personalized therapeutics. J BUON, 2013 (1107-0625 (Print)).
- van't Veer, L.J. and R. Bernards, Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. Nature, 2008. 452(7187): p. 564-570.
- Verma, M., Personalized Medicine and Cancer. Journal of Personalized Medicine, 2012. 2(1): p. 1-14.
- Wistuba, I.I., et al., Methodological and practical challenges for personalized cancer therapies. Nat Rev Clin Oncol, 2011. 8(3): p. 135-141.
- Yadegarazari, R., et al., Improved Real-Time RT-PCR Assays of Two Colorectal Cancer Peripheral Blood mRNA Biomarkers: A Pilot Study. Iranian Biomedical Journal, 2013. 17(1): p. 15-21.

Population based projects

Country	Name	Details	Reference
United Kingdom	UK10K	4000 healthy British and 6000 with extreme health problems	[1]
Netherlands	GoNL	250 trios (father, mother and child) of Dutch descent	[2]
South Africa	NA	1 from Southern Kalahari, 3 from Northern Kalahari, 1 Bantu from South Africa	[3]
Singapore	Singapore Genome Variation Project	268 individuals from the Chinese, Malay, and Indian population groups in Southeast Asia	[4]
Italy	SardiNIA Project	2,000 sequenced Sardinian people	[5]
Iran	The Iranian Genomes Project	study of Iranian American people (study under design)	[6]
Germany	PopGen (German)	Genotyping of 10,000 German people	[7]

پزشکی آینده

ترکیب پزشکی

ژنومیک و طب سنتی



پروفسور علی کرمی

متخصص فناوری زیستی پزشکی
استاد مرکز تحقیقات بیولوژی
مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی
بقیه ... (عج)

بسیاری در کشف تنوع ژنتیکی، انواع موتاسیون‌ها و درک ما از ژنتیک جمعیت داشت به همین دلیل پروژه‌های متعددی در این مورد صورت گرفت. یکی از این پروژه‌ها ژنوم ایران بود. حدود ۱۵ سال پیش طرح پروژه ژنوم ایرانیان را به مسئولین و نهاد های مختلف ارائه دادیم تا به انجام برسانند اما متأسفانه اهمیت این موضوع درک نگردید تا اینکه مشخص شد پروژه ژنوم ایرانیان در دانشگاه استنفورد آمریکا کلید خورده است. جدول زیر تعدادی از پروژه‌های جمعیت جهان است که پروژه ژنوم ایرانیان که متأسفانه در آمریکا انجام شده جزء آنهاست.

بیوانفورماتیک و توسعه فناوری سیستم بیولوژی امکان بررسی ارتباطات بین ژن‌ها و پروتئین‌ها را فراهم ساخت که کمک بزرگی به شناخت ما از فرایندهای بیماری‌زایی، اختلالات و آسیب‌ها نمود. پس از آن مشخص شد برای کشف تنوع ژنتیکی لازم است تعداد بیشتری ژنوم انسان مورد بررسی قرار گیرد. به همین دلیل پروژه عظیم ۱۰۰۰ ژنوم (۱۰۰۰ Genome Project) آغاز شد تا شاید با مقایسه ژنوم نژادهای مختلف انسان و تنوع ژنتیکی شناخت بیشتری از تنوع بیماری‌ها و علل آن شناسایی گردد. اما هنوز سئوالات بسیاری باقی بود هرچه جلوتر می‌رفتیم مشکلات بیشتری برای کمک به پزشکی آینده در پیش بود. فعالیت بسیاری از پروتئین‌ها و ساختارهای ژنتیکی مشخص نبود؟ اینکه چطور فقط ۱٪ ژنوم انسان کدکننده پروتئین‌های فعال است و ۹۹٪ دیگر به عبارتی پروتئینی رمز نمی‌کند برای ما بسیار شگفت‌انگیز بود. بنابراین گام بعد، شناسایی فعالیت این بخش‌هاست که قطعاً نمی‌توانست هیچ فعالیتی نداشته باشد به همین دلیل پروژه ENCODE آغاز گردید The Encyclopedia of DNA Elements و پیرو آن پروژه‌های ژنوم جمعیت‌ها برای درک تنوع‌های ژنتیکی ملل مختلف در دستور کار قرار گرفتند. پروژه‌های ژنوم جمعیتی: تعیین ژنوم جمعیت‌های مختلف ارزش

توسعه پرشتاب فناوری‌های نوین زیستی و مولکولی و کشف فرایندهای زیستی در حوزه بیماری‌ها در حال گشودن دریچه‌های جدیدی برای توسعه سلامت در جامعه است. شناخت ما از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی و علل و ریشه بیماری‌ها و آسیب‌ها، دانش پزشکی را به سمت و سویی صحیح آن سوق می‌دهد. پایان پروژه ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ آغازی برای شناخت دقیق‌تر اندازه ژنوم انسان، تعداد ژن‌ها و پروتئین‌ها و نقش آنها در عملکردهای سلولی و بیماری‌ها بود. وقتی مشخص شد هر سلول انسان با ۴۶ کروموزوم ژنومی معادل ۳ میلیارد نوکلئوتید و حدود ۲۵ هزار ژن و پروتئین را داراست، تازه مشخص شد که با دشواری‌های بسیاری برای کشف علل بیماری‌ها مواجه هستیم. عصر اومیکس که شامل ژنومیکس، پروتئومیکس، ترانسکریپتومیکس و متابولومیکس آغاز شده بود تا ما را برای کشف علل بیماری‌ها و راه‌های نوین درمانی یاری دهد. ابزارهای جدیدی مانند میکروآرای برای مطالعه ژنوم و تعداد زیاد ژن‌ها و پروتئین‌ها در اختیار ما قرار گرفت تا بجای آنالیزهای تک ژنی بتوانیم تاثیرگذاری ژن‌های مختلف بروی یکدیگر را مطالعه کنیم و در کنار آن نرم افزارهای پیشرفته

مولکولی و ساختاری است که می‌تواند ارزش بسیاری در ابعاد تحقیقات، پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها داشته باشد. در پزشکی کنونی تشخیص و درمان اکثراً بر اساس علایم بالینی و آزمایش‌های پاراکلینیکی غیر مولکولی است. به همین دلیل همه افرادی که دارای علایم مشترکی در یک بیماری هستند به یک روش درمان می‌شوند و این مشکل‌ساز است زیرا افراد مختلف به دلیل تفاوت‌های بیولوژیک و ساختاری پاسخ‌های مختلفی به درمان خواهند داشت.

در حالی که در پزشکی سنتی یا اسلامی و ایرانی علاوه بر اشتراک در علایم برای درمان، موارد دیگری نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد که شباهت بسیاری به پزشکی شخصی یا آینده پزشکی فردی دارد.

در طب سنتی یا اسلامی هر فرد بر اساس چند ویژگی با فرد دیگر متمایز است که از نظر طبع به ۴ گروه گرم، سرد، مرطوب و خشک و از نظر مزاج به ۴ گروه دمو، صفراوی، بلغمی و سوداوی تقسیم می‌شود که ترکیب

است که ارزش چندانی ندارد. از لحاظ حقوقی اینکه یک کشور دیگر بخصوص آمریکا که هیچ رابطه رسمی بین دو کشور وجود ندارد اقدام به تعیین توالی ژنوم یک کشور دیگری مانند ایران نماید نیازمند پیگیری جدی از طرف مسئولین است که ابعاد حقوقی و قانونی مالکیت معنوی داده‌های حاصل از این تحقیق مورد بررسی جدی قرار گیرد. امیدواریم مدیران این پروژه که سه نفر از آنان ایرانیان ساکن آمریکا می‌باشند آنقدر تعلق ملی داشته باشند که اولاً این داده‌ها را در اختیار دانشمندان ایرانی قرار دهند و ثانیاً از نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها بهره‌برداری‌های تجاری و اقتصادی صورت نگیرد که در تضاد کامل با قوانین مالکیت معنوی و زیستی کشورها بر اساس قانون تنوع زیستی و حق حفاظت از داده‌های زیستی هر کشور است.

پزشکی شخصی یا Personal Medicine شباهت ۹۹٫۵ درصدی ژنوم انسان‌ها با هم و تفاوت ۰٫۵ درصدی بین دوانسان با توجه به اندازه بزرگ ژنوم انسان نشان دهنده تفاوت‌های ارزشمندی در بعد

پروژه ژنوم ایرانیان: این پروژه در سال ۲۰۱۴ در استنفورد آمریکا با حمایت مالی یک بنیاد خیریه ایرانی بنام پارسا آغاز گردید. سایت پروژه irangen.com



این پروژه با جمع‌آوری نمونه از اقوام مختلف ایرانی ساکن آمریکا بخصوص لس‌آنجلس کالیفرنیا صورت گرفت. ما مکاتبات مختلفی با مدیر این پروژه خانم دکتر کسانا دانشجو در سال‌های گذشته برای دریافت داده‌های ژنومی ایرانیان که جهت تحقیقات و توسعه سلامت توسط دانشمندان کشورمان بهره‌برداری گردد داشته ایم ولی متأسفانه تا کنون داده‌ای در اختیار ما قرار نگرفته است. در سایت این پروژه صرفاً یک فایل ناقص از یک آنالیز موجود

اینها با هم نشان دهنده ویژگی‌های هر فرد است.

انواع مزاج

مزاج‌های اصلی را می‌توان در نه طبقه به شرح ذیل دسته‌بندی کرد:

- ۱- گرم و خشک که صفراوی می‌گویند.
- ۲- گرم و تر که دموی می‌گویند.
- ۳- سرد و تر آن‌ها را بلغمی می‌گویند.
- ۴- سرد و خشک آن را سوداوی می‌گویند.
- ۵- در حالت تعادل هستند این افراد مزاج معتدل دارند.
- ۶- گرم و از لحاظ تری و خشکی معتدل هستند.
- ۷- تر و از لحاظ گرمی و سردی معتدل هستند.
- ۸- مزاج سرد دارند و از لحاظ تری و خشکی معتدل هستند.
- ۹- مزاج خشک دارند و از لحاظ گرمی و سردی معتدل هستند

بدیهی است ریشه این تفاوت‌های فردی ژنتیکی است. در طب سنتی، درمان افراد با طبع و مزاج‌های مختلف متفاوت است هر چند دارای یک نوع بیماری باشند. این دقیقاً مشابه پزشکی شخصی مبتنی بر ژنتیک متفاوت افراد است.

در پزشکی آینده هر فرد بر اساس داده‌های ژنتیکی خود درمان خواهد شد. با توجه به اینکه تفاوت طبیعت افراد برخاسته از ساختار ژنتیکی و

تأثیر عوامل محیطی در رشد و نمو او می‌باشد. بنابراین نقش عوامل زیر در درک طبیعت هر فرد بسیار ارزشمند است.

ضرب المثل معروفی است که: بگو چه میخوری تا بگویم چیستی یا کیستی؟ یا از ابوعلی سینا جمله معروفی است که: غذای تو دوی توست و دوی تو غذای توست.

نکته حائز اهمیت این است که یک فرد ساخته ژنتیک، نوع محیط و نوع تغذیه مادر و خود است. اینکه هر فردی چه نوع غذایی مصرف می‌کند و علاقمند به چه نوع مواد غذایی است و بر عکس چه مواد غذایی را دوست ندارد نشان دهنده تنوع ساختار زیستی اوست.

علت تفاوت‌های ظاهری، آناتومیک، فیزیولوژیک، زیستی، رفتاری، خلق خو، عادات و کنش‌ها و واکنش‌های هر فرد در علایق و سلیقه‌ها هم زمینه‌های ژنتیکی و هم محیطی دارد.

اینکه امروزه دانشی به نام ژنتیک رفتار بطور گسترده‌ای در حال توسعه است و نقش ژنتیک در اختلالات رفتاری و روانی و شخصیتی روز بروز اهمیت پیدا می‌کند، ارزش پزشکی آینده بر اساس تفاوت‌های ژنتیکی و زیستی را روشن می‌سازد.

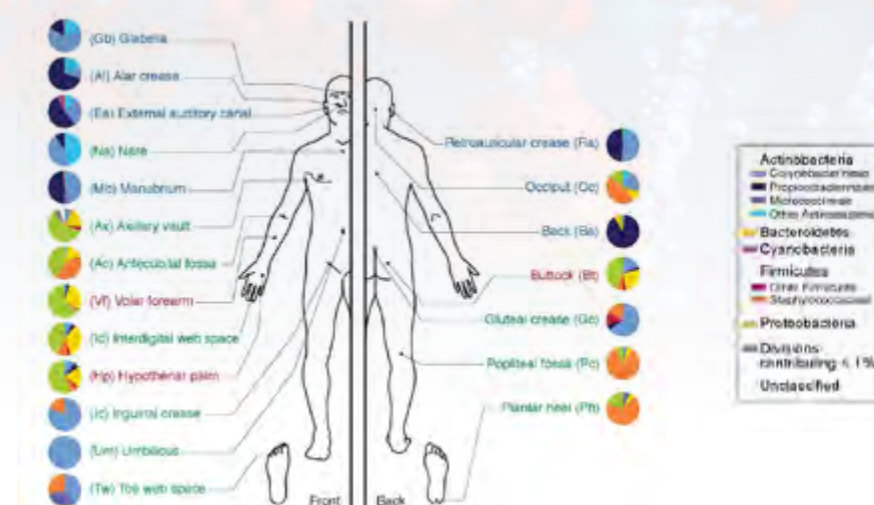
از مشکلات پزشکی کنونی اینست که نقش تفاوت‌های زیستی، مولکولی و طبع و مجاز هر فرد در درمان او مطرح نیست. اشکال دوم اینست که بجای

درمان‌های طبیعی بیشتر از مواد شیمیایی استفاده می‌شود.

در حالی که در پزشکی‌های مکمل مثل طب سنتی، اسلامی و ایرانی به تفاوت‌های طبع و مزاج فرد بسیار اهمیت می‌دهند و در درمان نیز از عناصر و مواد طبیعی استفاده می‌شود. کشفیات نوین پزشکی مولکولی و آگاهی ما از ساختارهای ژنتیکی افراد آنقدر ارزشمند است که بدون توجه به آنان بسیاری از بیماری‌های سخت قابل درمان نیست. هیچکس منکر توانمندی‌های پزشکی نوین در پیش‌گیری تشخیص و درمان بیماری‌ها نیست ولیکن در صورت تلفیق این دو دانش که یکی حاصل هزاران سال تجربه حکیمان و دانشمندان ملل مختلف است و دیگری حاصل پیشرفت‌های علوم و فناوری‌های نوین زیستی و پزشکی آنگاه می‌توان به پزشکی شخصی نوین رسید که هر فرد را بطور مستقل مورد بررسی و درمان قرار می‌دهد.

نقش ساختار زیستی و میکروبیوم در پزشکی آینده:

کشفیات جدید در حوزه زیستی مشخص نموده است که دو عامل در سلامت انسان بسیار مؤثر است یکی ژنتیک و ساختار زیستی و مولکولی هر فرد و عامل بسیار مهم دیگر میکروبیوم هر فرد Microbiom



اهمیت میکروبیوم یا مجموعه میکروب‌هایی که در طول هزاران سال انطباق در کنار هم در یک ارگان یا بافت و یا موجود، بطور هم زیست زندگی می‌کنند و سلامت آن موجود مربوط به حضور آن میکروب‌ها می‌باشد و در اثر به هم خوردن آن نظم و از بین رفتن یکی یا چند میکروب از آن جمعیت میکروبی سلامت آن مجموعه به هم خواهد خورد.

قبلاً دانش ما در میکروبیوم طبیعی انسان سالم بسیار کم بود. زیرا با کشت و نمونه‌برداری از بخش‌های مختلف بدن تعداد محدودی میکروب قابل کشت و جداسازی بود و هزاران میکروب و ویروس دیگر قابل کشت بودند. ولی با فناوری‌های ژنومیک دانشمندان پروژه میکروبیوم انسان را شروع کردند که منجر به شناسایی جمعیت میکروبی بدن سالم در اندام‌های مختلف شد. بعنوان مثال مشخص شد در دستگاه گوارش انسان هزاران میکروب مختلف زندگی می‌کنند. مطالعه افراد سالم و بیمار از نظر تفاوت جمعیت میکروبی نقش مهمی در تشخیص و درمان بیماران دارد. به همین ترتیب تعیین میکروبیوم سایر اندام‌ها و ارگان‌های بدن انسان سالم و بیمار نقش بسیار مهمی در سلامت او دارد مثلاً میکروبیوم پوست، دهان، دندان، چشم، دستگاه تناسلی زن و یا مرد.

در این روش دانش متاژنومیکس نقش بسیار مهمی ایفا کرده است یعنی داده‌های ژنومی جمع‌کثیری از میکروب‌ها در یک ارگان یا موجود. حال هر روز نقش میکروبیوم در بیماری‌های مختلف از بیماری‌های ساده گوارشی تا انواع سرطان‌ها اثبات می‌شود.

عامل سوم و اساسی که سلامت انسان وابسته به آن است داشتن سیستم ایمنی سالم است. هر نوع نقص یا ضعف در سیستم ایمنی سبب پایین آمدن قدرت دفاعی بدن در مبارزه با بیماری‌ها و توسعه بیماری‌های مختلف است.

جمع‌بندی:

پزشکی آینده با وضعیت کنونی بسیار متفاوت خواهد بود. در پزشکی آینده بر اساس ویژگی‌های فردی مبتنی بر داده‌های ژنومی، طبع و مجاز و میکروبیوم و سیستم ایمنی هر فرد پیشگیری، تشخیص و درمان صورت خواهد گرفت. در پزشکی آینده پیشگیری بر درمان مقدم خواهد بود و مهمترین عواملی که سبب توسعه سلامت خواهد بود عبارتند از: تغذیه سالم و ارگانیک و غیر تراریخته، پرهیز از هر گونه آلودگی‌های شیمیایی، کاهش استرس و اضطراب، ورزش و تحرک، خواب صحیح و کامل و آرامش روحی و معنوی با نیایش. بشر با توسعه علم و دانش اومیکس، اپی ژنومیکس، میکروبیوم و شناخت و تقویت سیستم ایمنی ذاتی و فعال روز بروز در حال درک اصلاح سبک زندگی مختل شده کنونی جهت پیشگیری از بیماری‌های خطرناک فزاینده جهان کنونی است.

افزایش دانش و آگاهی مردم از خطرات و بیماری‌های کشنده سبب شده است آنان به الگوهای زندگی سالم توجه کنند.

هر فرد با شناخت دقیقی که از وضعیت زیستی خود خواهد داشت و هر پزشکی که وضعیت شخصی بیمار از لحاظ ژنومیک و میکروبیوم و طبع و مزاج را بشناسد قطعاً پیشگیری، تشخیص و درمان او بهتر و کامل‌تر خواهد بود.

پزشکی آینده ترکیبی از دانش و فناوری‌های نوین با هزاران سال تجربه جهانی حکیمان و روی آوردن به زندگی طبیعی، تغذیه سالم، داروهای با منشا طبیعی و تقویت سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی جهت پیشگیری و درمان بیماری‌ها توسط سیستم دفاعی فوق پیشرفته بدن انسان خواهد بود.

پزشکی شخصی تنها راه صحیح توسعه جامعه سالم است زیرا پزشکی کنونی بدون توجه به تفاوت‌های زیستی، روحی روانی و ژنومیک، میکروبیوم و

سیستم دفاعی هر فرد دارای نقاط ضعف جدی است.

ضمن توجه جدی دولت و مسئولین به اصلاح زیر ساخت‌های بیمارکننده مردم امید است پزشکان و متخصصین و دانشمندان ایرانی با تلفیق پزشکی نوین آینده‌نگر شخصی که در فوق اشاره شد با تجارب ارزشمند طب سنتی، اسلامی ایرانی و سایر پزشکی‌های مکمل و توصیه به اصلاح سبک زندگی و پیشگیری مقدم بر درمان اقدام و با رویکرد و نگاه حاکم بر موضوع "پزشکی شخصی" جامعه‌ای سالم و با نشاط را داشته باشیم.

منابع:

1. Kaye, Jane, et al. "Managing clinically significant findings in research: the UK10K example." *European Journal of Human Genetics* (2014). <http://www.nature.com/ejhg/journal/vaop/ncurrent/full/ejhg2013290a.html>
2. Boomsma, Dorret I., et al. "The Genome of the Netherlands: design, and project goals." *European Journal of Human Genetics* 22.2 (2014): 221-227. <http://www.nature.com/ejhg/journal/v22/n2/full/ejhg2013118a.html>
3. Schuster, Stephan C., et al. "Complete Khoisan and Bantu genomes from southern Africa." *Nature* 463.7283 (2010): 943-947. <http://www.nature.com/nature/journal/v463/n7283/full/nature08795.html>
4. Teo, YY; Sim, X; Ong, RT; Tan, AK; Chen, J; Tantoso, E; Small, KS; Ku, CS; Lee, EJ; Seielstad, M; Chia, KS (2009). "Singapore Genome Variation Project: a haplotype map of three Southeast Asian populations". *Genome Res.* 19:2154-62. doi:10.1101/gr.095000.109. PMC 2775604 . PMID 19700652.
5. List of publication from the Sardinia project: <https://sardinia.irp.nia.nih.gov/Publications/publications.html>
6. R, Daneshjou, et al. "The Iranian Genomes Project". *American Society of Human Genetics*, 2013. <http://www.ashg.org/2013meeting/abstracts/fulltext/f130122166.htm>
7. Krawczak, M., et al. "PopGen: population-based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships." *Public Health Genomics* 9.1 (2006): 55-61.



مترجم: راضیه آموزگار

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

هدفی دست‌نایافته در سرطان

برخورد ما با بیماری را تغییر می‌دهند. پیشرفت‌های کلیدی صورت گرفته در زمینه تحقیق روی تغییرات ژنتیکی است که به تومورهای کلیوی اجازه می‌دهد منبع خون‌رسانی اختصاصی برای خود ایجاد کرده و رشد کنند. داروهای جدید مسیرهای خاصی را در این فرایند هدف قرار می‌دهند و نویددهنده درمان اختصاصی هستند که نسبت به درمان‌های قبلی مؤثرترند و عوارض کمتری دارد. موتزر معتقد است: «با این داروها که همگی در طی یک سال پا به عرصه نهاده‌اند، الگوی برخورد با بیماری تغییر کرده است.»

اما این تحولی است که به نظر می‌رسد توسط سرطان کلیوی در مراحل اولیه اتفاق افتاده است. درمان‌های هدفمند از بازگشت مجدد تومورهای اولیه جلوگیری نمی‌کنند و می‌توانند اثرات سمی جدی نیز داشته باشند. این داستان که از خبرهای خوب و بد تشکیل شده است، مکانیسم بیماری را به محققان می‌آموزد.

هدف گرفتن مسیرهای سرطان

درمان هدفمند از کشف ژنی به نام VHL آغاز شد که در بیشتر افراد مبتلا به سرطان کارسینوم سلول کلیوی (RCC) که شامل ۷۰ درصد سرطان‌های

کلیوی است، غیرفعال شده است. وقتی عملکرد این ژن حفظ شود، با تنظیم آنژیوژنز (تشکیل عروق خونی جدید) تومورها را سرکوب می‌کند. تومورها برای رشد به منبع خون‌رسانی اختصاصی برای خود نیاز دارند که فقدان VHL امکان این رگرایی را فراهم می‌کند. محققان سرخ‌هایی کشف کرده‌اند که نویددهنده داروهای است که با متوقف کردن رگرایی با سرطان مقابله می‌کنند. اولین بار جودا فولکمن، محقق آمریکایی عرصه عروق، در سال ۱۹۷۱ مکانیسم این داروها را ارائه کرد. اولین داروی ضد رگرایی برای هر نوع سرطان Bevacizumab است که در سال ۲۰۰۴، اثر آن برای سرطان کولون متاستاتیک به اثبات رسیده بود. این دارو تاکنون برای درمان سرطان‌های مختلفی از جمله RCC پیشرفته تأیید شده است. اولین داروهای ضد رگرایی که به طور خاص برای درمان RCC به کار می‌روند، سورافنیب (Sorafenib) و سانیتینیب (Sunitinib) هستند که در سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۶ تأیید شده‌اند. موتزر معتقد است: «این داروها روشی را که ما با این بیماری برخورد می‌کردیم، از شیمی درمانی به سمت داروهای هدفمند شده تغییر دادند» و نیز می‌گوید: «این داروها دوران کاملاً جدیدی از درمان را آغاز کردند.»

دوره جدیدی از درمان

داروهای مدنظر رویکرد درمان سرطان کلیه را تغییر دادند. داروهایی که به تازگی موفق به دریافت تأییدیه شده‌اند، به بیماران شانس بیشتری برای زنده ماندن می‌دهند.

دارو	نام تجاری	مسیر مدنظر	تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای RCC*	تأیید آژانس پزشکی اروپا برای RCC*
سورافنیب (Sorafenib)	نکساوار (Nexavar)	VEGFR	۲۰۰۵	۲۰۰۶
سانیتینیب (Sunitinib)	ساتنت (Sutent)	VEGFR	۲۰۰۶	۲۰۰۶
تمسیرولیموس (Temozolimus)	توریس (Torisel)	mTOR	۲۰۰۷	۲۰۰۷
اورولیموس (Everolimus)	افینیتور (Afinitor)	mTOR	۲۰۰۹	۲۰۰۸
بواسیزوماب (Bevacizumab)	آواستین (Avastin)	VEGF-A	۲۰۰۹	۲۰۰۸
پازوپانیب (Pazopanib)	وترینت (Votrint)	VEGFR	۲۰۰۹	۲۰۱۰
آکسیتینیب (Axitinib)	اینلیتا (Inlyta)	VEGFR	۲۰۱۲	۲۰۱۲
نی‌ولوماب (Nivolumab)	اوپدیو (Opdivo)	مهارکننده بازرسی (PD-1)	۲۰۱۵	۲۰۱۶
کابوزانتینیب (Cabozantinib)	کابومتیکس (Cabometyx)	AXL و VEGFR, MET	۲۰۱۶	هنوز تأیید نشده است.
لنواتینیب (Lenvatinib)	لنویما (Lenvima)	VEGFR	۲۰۱۶	هنوز تأیید نشده است.

تمسیرولیموس (Temozolimus) و اورولیموس را به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۹ برای درمان RCC پیشرفته تأیید کرد. مسیر سوم مولکولی را درگیر می‌کند که انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی آن را تولید می‌کنند. این مولکول لیگاند PD-L1 است که به گیرنده‌ای به نام PD-1 روی سلول‌های ایمنی به نام T-Cell متصل می‌شود و مانع حمله این سلول‌های ایمنی به سرطان می‌شود. در دسامبر ۲۰۱۵، نی‌ولوماب (Nivolumab) برای درمان RCC پیشرفته تأیید شد. مهارکننده نقاط بازرسی سلولی PD-1 را روی T-Cells بلاک می‌کند و امکان یافتن و از بین بردن تومور را برای این سلول‌ها فراهم می‌سازد.

نویدها و مشکلات

تا زمانی که داوطلبان سال‌های گذشته روی صحنه بودند، ازدیاد داروهای جدید نتایج مثبت ولی پیچیده‌ای داشت. موتزر آزمایش‌های تصادفی را روی چندین نمونه از این داروها انجام داد و دریافت که در مجموع امید به بقا افزایش یافته

سورافنیب و سانیتینیب (Sorafenib & Sunitinib) راه را باز کردند. در طول ۱۰ سال بعد (همان دوران جدید درمان) پازوپانیب (Pazopanib) و آکسیتینیب (Axitinib) هم کشف شدند. هرکدام از این داروها گیرنده‌های تیروزین کیناز یک آنزیم را که در رشد عروق خونی دخیل هستند، هدف قرار می‌دهند. این گیرنده‌ها همان گیرنده‌های فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFRs) هستند. در بهار ۲۰۱۶، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای درمان RCC دو مهارکننده دیگر VEGFR به نام‌های کابوزانتینیب (Cabozantinib) و لنواتینیب (Lenvatinib) را در ترکیب با اورولیموس (Everolimus) تأیید کرد. این داروهای جدید مؤثرتر از داروهای سابق هستند، به نحوی که هم امید به زندگی را افزایش می‌دهند و هم پیشرفت تومور را به تأخیر می‌اندازند. طبق گفته موتزر «این مزیت ممکن است به این دلیل باشد که داروها علاوه بر VEGFR، مسیرهای دیگری را نیز هدف قرار می‌دهند.» گروه جدید دیگری از داروها آنزیم دیگری را که مرتبط با رگرایی است، به نام mTOR، هدف قرار می‌دهد. FDA داروهای

پازوپانیب و سانیتینیب میانگین طول مدت بقا را به دوونیم سال افزایش دادند. موتزر می‌گوید: «بیماران برای مدت معینی بیماری خود را تحت کنترل دارند و پس از آن عموماً بیماری پیشرفت می‌کند و ما خیلی کم شاهد بهبودی کامل هستیم.» این نتایج نائومی هاس را که در دانشگاه مرکز سرطان شناسی آبرامسون پنسیلوانیا در فیلادلفیا به طور اختصاصی روی سرطان کلیه و پروستات کار می‌کند، ناامید کرد. او معتقد است: «هیجان اولیه‌ای که به دنبال تأیید داروها ایجاد شده بود، کم‌رنگ شده است. زمان که سپری شد، ما دریافتیم داروها عوارض جانبی زیادی دارند و تنها تعداد کمی از افراد سرطان‌شان به طور کامل درمان شد.» داروها برای درمان تومورهای اولیه کاربرد ندارند. اگر RCC قبل از گسترش به فراتر از بافت کلیه تشخیص داده شود، امید به بقا بیشتر خواهد بود. متأسفانه چون تومورها در مراحل اولیه به ندرت درد یا خون‌ریزی چشمگیری ایجاد می‌کنند، به صورت تصادفی و پس از تصویربرداری‌های تشخیصی که به دلایل دیگری صورت می‌گیرند،

تشخیص داده می‌شوند. اگر تومورها در مراحل اولیه تشخیص داده نشوند، معمولاً تا زمانی که متاستاز ندهند، تشخیص داده نمی‌شوند.

درمان اصلی برای مراحل اولیه تومورها جراحی است. بسته به وسعت تومور برای مثال تومور کلیه، قسمتی از آن با تمام آن برداشته می‌شود. غده فوق کلیه و گره‌های لنفاوی نزدیک کلیه نیز ممکن است برداشته شوند. پیگیری درمان شامل مشاهده کلیه‌ها برای بررسی گسترش مجدد تومور است. آزمون‌های بالینی که در رابطه با شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی و درمان وابسته به سیستم ایمنی با اینترلوکین ۲ یا اینترفرون صورت گرفته‌اند، هیچ‌کدام تفاوتی در بازگشت مجدد تومور نشان نداده‌اند.

با استفاده از جداول محاسباتی (نوموگرام)، پزشکان می‌توانند احتمال خطر بازگشت مجدد تومور را تعیین کنند. جدول ممکن است شامل معیارهایی مانند مرحله تومور در زمان جراحی، وضعیت بیمار برای مثال میزان علائم یا سطح فعالیت فیزیکی، مرحله تومور بر اساس سیستم مرحله‌بندی Fuhrman و وجود نکروز در تومور باشد. تومورها در صورتی پرخطر محسوب می‌شوند که بر اساس معیارهای یادشده، احتمال بازگشت مجدد آن‌ها ۴۰ درصد یا بیشتر باشد.

در مطالعه‌ای در اوایل امسال، هاس نشان داد داروهای ضد رگ‌زایی سانیترینیب و سورافنیب برای افراد در مراحل اولیه RCC که در خطر جدی عود مجدد هستند نیز مؤثر است. چون این داروها پیشرفت تومورهای پیشرفته را مهار کردند، این امیدواری وجود داشت که از بازگشت آن نیز جلوگیری کنند؛ اما این‌گونه نبود. هاس گزارش داد: «من بسیار شگفت‌زده شدم از اینکه در نسبت خطر ما، منحنی‌ها ظاهراً با ماده بی‌اثر یکسان بودند.»

این مطالعه زودتر از زمان برنامه‌ریزی شده متوقف شد. زمان عود مجدد تومور در افرادی که بعد از جراحی تومور اولیه

با داروها درمان شده بودند، تفاوت چشمگیری با گروه کنترل نداشت. پرسش این است که چرا؟ هاس فکر می‌کند پاسخ این پرسش به محققان کمک خواهد کرد که دریابند RCC چگونه گسترش می‌یابد. هاس این‌گونه توضیح می‌دهد که درمان ممکن است به این دلیل برای مراحل اولیه RCC اثر نکرده باشد که در مقایسه با تومورهای بزرگ و پر عروق و متاستاتیک، میکرومتاستازهایی که در فرایند عود مجدد بیماری تومورهای جدید را بنا می‌نهند، احتمالاً هنوز منبع خون‌رسانی اختصاصی خود را ندارند.

همچنین، در مقایسه با آنچه در بیماران با تومور پیشرفته مشاهده شده است، داروها در افرادی که مراحل اولیه بیماری را طی می‌کرده‌اند، عوارض شدیدتری را به وجود آورده‌اند. عوارض به‌طور عمده عبارت‌اند از: افزایش فشار خون، سندرم hand-foot (بینه‌هایی روی دست‌ها و پاها که ممکن است بزرگ و دردناک باشند)، بثورات و خستگی. هاس می‌گوید: «مشخص نیست چرا میزان بروز عوارض جدی داروها در افراد با تومور مراحل اولیه بیشتر است.» گرچه ممکن است افراد مورد مطالعه او، نسبت به افراد با مراحل پیشرفته‌تری از تومور، به دلیل سطح سلامت مطلوب‌تر بیشتر به عوارض توجه کرده و آن‌ها را گزارش کرده باشند. هاس فکر می‌کند ممکن است داروها در افرادی که توموری ندارند، عوارض بدتری را ایجاد کنند. او احتمال می‌دهد: «توموری وجود ندارد که این داروها با آن مبارزه کنند؛ بنابراین ممکن است اثرات خارج از هدف داشته باشند»، «آن‌ها به اعضای سالم صدمه می‌زنند و باعث می‌شوند افراد احساس بدتری داشته باشند.»

اسکودیر گزارش می‌دهد آزمون‌هایی برای بررسی اثر بقیه مهارکننده‌های VEGFR در RCC اولیه در حال انجام هستند؛ اما او به نتایج امیدوار نیست. او پیش‌بینی می‌کند: «احتمال اینکه

نتایج تمام این آزمون‌ها منفی شود، بسیار زیاد است.» اسکودیر می‌گوید: این داروها همچنین در سایر انواع سرطان نیز مانند سرطان پستان و سرطان کولورکتال با شکست مواجه شده‌اند. او معتقد است: نتایج منفی مطالعه هاس «تعجب‌آور نبود».

تغییر استانداردهای مراقبت

خبرهای خوبی نیز وجود دارد. داروهای ضد رگ‌زایی، استانداردهای مراقبت در طول دوره RCC را به نحوی تغییر داده‌اند که باعث افزایش طول عمر بیماران با کیفیت معقولی از زندگی می‌شود.

به دنبال تغییر از شیمی‌درمانی به ایمنی‌درمانی و سپس به ضد رگ‌ها، هم‌زمان با انتقال داروهای جدید از آزمایشگاه به بالین، دستورالعمل‌های پیشنهادی برای ترتیب استفاده از این داروها نیز تغییر کرد. تا ۴ خط دفاعی در مقابل RCC لازم است؛ زیرا در بیشتر موقعیت‌ها، تومور در نهایت به داروهای که مسیر خاصی را هدف قرار می‌دهند، مقاومت نشان می‌دهد. استراتژی مقابله با آن تا زمانی که تومور درمان نشده است، تغییر دارو و اغلب استفاده از داروهایی است که مسیری متفاوت از داروی قبل را تحت تأثیر قرار می‌دهند. دستورالعمل‌ها ممکن است متفاوت باشند؛ اما خط اول درمان شامل یکی از این مراحل خواهد بود: ایمنی‌درمانی، مهار کننده VEGFR یا مهار کننده mTOR. وقتی مقاومت ایجاد می‌شود و سرطان پیشرفت می‌کند، روش درمان بیماران به استفاده از نوعی مهار کننده VEGFR یا mTOR دیگر یا nivolumab که مهار کننده نقاط بازرسی است، تغییر می‌شود.

اما موتز با ترکیب کردن داروها، برای هدف قراردادن هم‌زمان سه مسیر، به نتایج امیدوارکننده‌ای رسیده است. او از ترکیب لنواتینیب با اورولیموس استفاده کرد. لنواتینیب هر دو، VEGFRs و

گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست، را هدف قرار می‌دهد و همچنین تصور می‌شود که بر رگ‌زایی RCC نیز تأثیر بگذارد. اورولیموس نیز mTOR را هدف قرار می‌دهد. این ترکیب، نسبت به استفاده از اورولیموس به تنهایی، هم قبل از پیشرفت سرطان و هم در مجموع منجر به افزایش امید به بقا می‌شود. موتز امیدوار بود که نتیجه خوبی به دست بیاورد؛ با وجود این از عظمت پیشرفت به دست آمده متعجب شد؛ چون ترکیب دارویی به‌طور میانگین ۱۴/۶ ماه از پیشرفت تومور جلوگیری کرد. فاز دوم آزمون‌ها منجر به تأیید لنواتینیب و اورولیموس توسط FDA برای درمان RCC پیشرفته شد. موتز هم‌اکنون در حال برنامه‌ریزی آزمون تصادفی کنترل شده‌ای برای مشاهده اثر لنواتینیب در ترکیب با دو داروی دیگر در مقایسه با سانیترینیب به عنوان داروی کنترل است.

موتز، هم‌زمان با اسکودیر، همچنین دریافت که کابوزانتینیب نسبت به اورولیموس امید به بقا را بیشتر می‌کند. موتز بر این عقیده است که «ما دقیقاً نمی‌دانیم چرا نتایج تا این حد خوب بودند.» این دارو علاوه بر مهار VEGFRs، دو تیروزین کیناز دیگر به نام‌های MET و AXL را نیز که در افراد با مراحل پیشرفته‌تر RCC سلول شفاف یافت می‌شوند و با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط‌اند، مهار می‌کند. موتز احتمال می‌دهد اثر بر این پروتئین‌ها منجر به این نتایج شده باشد.

درمان شخصی‌سازی شده (درمان اختصاصی)

درمان‌های جدید دستورالعمل‌های درمان را به هدفی مؤثر تبدیل کرده‌اند. اسکودیر می‌گوید: «هم‌اکنون اولویت تحقیق این است که تعیین کنیم چگونه بهترین درمان را برای بیمار انتخاب کنیم»، «ما واقعاً نیاز داریم بدانیم چگونه از داروهایی که داریم استفاده کنیم.» به عنوان مثال، اگر دارویی برای ۳۰ درصد

بیماران مؤثر واقع می‌شود، چگونه آن ۳۰ درصد را که باید به آن‌ها دارو را بدهید، تعیین می‌کنید؟ گرچه بیماران به‌طور معمول بر اساس خطر عود مجدد، مرحله سرطان و درمان‌های قبلی برای درمان طبقه‌بندی می‌شوند، نوید درمان شخصی (درمان اختصاصی) این است که درمان‌ها می‌توانند مختص مسیرهای سرطان در هر فرد باشند: انتخاب داروی مناسب برای بیمار مناسب.

به جای بمباران RCC با داروهایی که مسیرهای مختلفی را هدف قرار می‌دهند، در آینده اول مسیر هدف شناسایی می‌شود. اسکودیر پیش‌بینی می‌کند: «با مهار کننده mTOR، احتمالاً در آینده‌ای بسیار نزدیک، ما تنها بیمارانی را که mTOR در مسیر آن‌ها دخیل است، درمان می‌کنیم.»

اما برای انتخاب بهترین درمان، پزشکان به آزمایش‌هایی نیاز دارند که به آن‌ها بگوید مسیر مربوط کدام است. اسکودیر می‌گوید: «این آزمایش‌های لازم ممکن است شامل بیومارکرها یا روش‌های ژنومی و توالی‌یابی نسل بعد برای تعیین فنوتیپ تومور باشند.» در چند سال آینده، نتایج مطالعاتی که انتخاب درمان بر اساس فنوتیپ تومور را می‌آزمایند، باید به دست آمده باشند. مزیت درمان شخصی (درمان اختصاصی) فقط اثربخشی بیشتر آن نیست، بلکه از عوارض جانبی تجمعی ناشی از گرفتن هم‌زمان چند دارو نیز جلوگیری می‌کند.

محققان همچنین نیاز دارند بدانند داروها چه مدت و با چه دوزی باید داده شوند. اسکودیر بیان می‌کند: «ما می‌خواهیم به میزان لازم و نه خیلی زیاد به آن‌ها دارو بدهیم، برای جلوگیری از ایجاد عوارض در عین حفظ اثربخشی دارو.»

نتایج امیدوارکننده درمان‌های هدفمند، هدف از درمان را برای افراد مبتلا به RCC پیشرفته تغییر می‌دهد. پیش‌ازین، پزشکان درباره بقای بدون پیشرفت

(مدت زمان پیشرفت سرطان) و بقای کلی (مدت زمان تا فوت بیمار) صحبت می‌کردند. هم‌اکنون آن‌ها با جرئت دربارهٔ از بین رفتن کامل سرطان سخن می‌گویند. اسکودیر بر اساس میزان پاسخ به داروهای جدید و افزایش میزان بقایی که گزارش شده است، فکر می‌کند که ممکن است در چند سال آینده بهبودی کامل در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران حاصل شود.

بر اساس گفته اسکودیر پیشرفت‌هایی که در بهبود بقای بیماران رخ داده، به صورت دولبه عمل کرده است: «شما بیمارانتان را به دفعات بیشتری می‌بینید و با آن‌ها دوست می‌شوید؛ با این حال در نهایت آن‌ها می‌میرند.» او اعتراف می‌کند که ناتوانی در ارائه درمانی قطعی خسته‌کننده است. با درمان‌های جدید و افزایش پیش‌آگهی‌ها، او امیدوار است که خبرهای بهتری به بیماران بدهد.

منبع:

CAROLYN BROWN
NATURE, VOL537, S108, 2016



فاطمه سرخه

کارشناس مهندسی پزشکی
دانشگاه صنعتی امیرکبیر

پرتودرمانی شخصی

ژن همراه با بررسی‌های خوشه‌ای، محققان روشی ریاضی را معرفی کرده‌اند که به‌طور موفقیت‌آمیزی شدت پرتوی لازم برای درمان دو نمونه توموری را پیش‌بینی می‌کند.

پرتودرمانی در ۵۰ درصد از بیماران عوارض جانبی شدیدی بر جای می‌گذارد. چند نمونه سمیت با پاسخ‌های رونویسی غیرطبیعی به پرتو مشاهده شده است. غربالگری خونی برای سطح فعالیت ۲۴ ژن ممکن است بیمارانی را که احتمال پاسخ‌های شدیدتری به پرتو دارند، شناسایی کند. این ابزار در انتخاب درمان برای بیماران خاص به پزشکان کمک می‌کند. بعضی علائم نشانگر بیمارانی هستند که ممکن است پاسخ شدید غیرمعمولی به پرتو داشته باشند. بیمارانی که به بیماری‌های خودایمنی مانند دیابت یا لوپوس مبتلا هستند یا آن‌هایی که بیماری‌های مشخص ژنتیکی نادر دارند، باید با دقت پایش شوند یا از پرتودرمانی خودداری کنند. حتی با وجود این نشانه‌های واضح، بعضی بیماران از بدشکلی، معلولیت یا اثرات بسیار دردناک رنج می‌برند. برخی از این آثار عبارت‌اند از: زخم‌هایی که بهبود نمی‌یابند، سوختگی‌های پوستی که نیازمند جراحی پلاستیک هستند و یا آسیب‌های مغزی. تلاش‌های گذشته در استفاده از غربالگری سلول‌های سرطانی در جهت شناسایی این بیماران با شکست مواجه شده‌اند. غربالگری خون به‌منظور بررسی سلول‌های سرطانی شامل آزمایش‌هایی است که برای بیمار دست‌یافتنی‌تر است. بیمارانی که به پرتودرمانی پاسخ‌های

ضعیفی می‌دهند، احتمالاً سلول‌هایی دارند که آسیب‌های DNA را به‌خوبی شناسایی یا ترمیم نمی‌کنند. این سلول‌ها ممکن است ژن‌های متفاوتی را فعال کنند و یا نسبت به سلول‌های نرمال بیان متفاوتی از ژن‌های مشابه در برابر پرتو داشته باشند. با دانستن اینکه کدام بیمار سمیت پرتویی شدیدتری دارد، می‌توان تصمیم‌های درمانی بهتری گرفت. برای سرطان‌های پستان یا پروستات، روش‌های جراحی ممکن است به اندازه پرتودرمانی مؤثر باشند. برای دیگر بیماران سرطانی احتمال دارد پرتو بهترین درمان باشد. باوجود این، بیمارانی که در معرض خطر سمیت شدید در واکنش به پرتو هستند، احتمالاً سرطان‌هایی دارند که در پاسخ به دوزهای کمتر پرتو نیز می‌میرند. در این افراد، احتمالاً پرتو با دوز بسیار بسیار پایین همچنان یک گزینه خواهد بود. حتی آن بیمارانی که سمیت شدید پرتویی ندارند نیز از این مطالعه سود می‌برند. اگر شما بیمارانی دارای سمیت را استثنا کنید، بیماران باقی‌مانده واجد شرایط پذیرش دوزهای بالاتر پرتو خواهند بود. اگر بیماران به‌صورت انفرادی درمان شوند، تعداد زیادی از آن‌ها می‌توانند دوزهای بالاتر و مؤثرتری را دریافت کنند. پیش از اینکه پرتودرمانی شخصی امکان‌پذیر شود، محققان باید ۲۴ ژن را روی تعداد بیشتری از بیماران بررسی کنند. پس از آن، این غربالگری نیاز به تجاری شدن دارد تا در دسترس آزمایشگاه‌های پزشکی قرار گیرد. پروفایل ژنتیکی پاسخ تومور به

روش‌های درمانی موجود می‌تواند به پزشکان در تجویز پرتودرمانی شخصی برای بیماران سرطانی کمک کند. یافته‌ای مهم در این زمینه این است که گروهی سه‌تایی از پروتئین‌های موجود در سلول‌های سرطانی (کیناز (ERK) و GADD45B و NK-kB) تومور را از تخریب به‌وسیله پرتودرمانی محافظت می‌کنند و بنابراین باعث مقاومت پرتویی می‌شوند. این پروتئین‌ها در اثر پرتوهای یون‌زا به‌صورت دسته‌های دوتایی فعال می‌شوند، احتمال زنده ماندن سلول را افزایش می‌دهند و از سلول‌ها در برابر سمیت سلولی که به‌وسیله پرتوهای یون‌زا القا می‌شود، دفاع می‌کنند. تزریق داروهایی که این پروتئین‌ها را مهار می‌کنند، ممکن است منجر به اثربخشی پرتوهای با دوز کمتر در سرطان‌ها شود. این راهکار نه تنها برای سرکوب تومور، بلکه برای کاهش اثرات جانبی پرتو بر بیمار کمک‌کننده است. فهم عمیق‌تر درباره رابطه بین این مولکول‌های پروتئینی که از طریق آزمایش‌های ژنتیکی به دست می‌آید، کلید حمله‌ای موفق به سرطان است. اگر کسی بتواند سلول‌های سرطانی را نه فقط از نظر بیان این سه پروتئین، بلکه برای هزاران پروتئین دیگر بررسی کند، اثر انگشت ژنتیکی سلول‌های سرطانی را فراهم می‌آورد که کمک بزرگی در برنامه‌ریزی برای یافتن راهکارهای بهتر برای درمان سرطان خواهد بود.

استفاده از بیومارکرهای حساسیت پرتویی در پرتودرمانی شخصی

فهم بیولوژی سیستم‌ها در زمینه حساسیت پرتویی برای شناسایی بیومارکرهای اختصاصی پرتویی به کار رفته است. نویسندگان از مدل‌سازی حساسیت پرتویی (سهم زنده‌مانی در دوز ۲ Gy، در ۴۸ رده سلولی سرطان انسانی) استفاده می‌کنند. از الگوریتم رگرسیون خطی برای ادغام بیان ژن با متغیرهای

بیولوژیکی شامل وضعیت ras (mut/wt)، بافت منشأ و وضعیت p53 استفاده شده است. پلتفرم کشف بیومارکر، ارائه شبکه‌ای تحلیل رگرسیون خطی است. شبکه ۵۰۰ ژن اول که به‌وسیله این راهکار شناسایی شد، به ۱۰ شبکه هاب کاهش یافت که عبارت‌اند از: c-Jun، HDAC1، RELA NFkB، PKC-beta، SUMO-1، p65 از c-Ab1، STAT1، AR، CDK1 و IRF1. ژن هدف مرتبط با داروهای حساس‌سازی به پرتو به شبکه مربوط بودند که این نشان‌دهنده ارتباط بالینی بین آن‌هاست. علاوه بر این، این مدل چهار خوشه مهم حساسیت پرتویی ژن‌ها و دوره‌ها را نیز شناسایی کرد. Ras بافت منشأ متغیرهای غالبی در آنالیز بودند و برهم‌کنش آن‌ها با بیان ژن نیز بسیار تأثیرگذار بود. مسیرهای بیولوژیکی ضعیف شامل ترمیم DNA، چرخه سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده و متابولیسم بین خوشه‌ها متفاوت بودند. شبکه هاب c-Jun با استفاده از یک راهکار knockdown در رده سلولی انسانی نشان‌دهنده سرطان‌های مختلف تأیید شد. این روش کشف بیومارکر پرتویی جدید با استفاده از روش مدل‌سازی بیولوژی سیستمی، نقشی اساسی در ادغام بیولوژی با سرطان‌شناسی پرتویی بالینی برای درمان‌های شخصی‌شده دارد. این مدل‌سازی به‌صورت بالینی در سرطان‌های کولون، مری، معده و سینه اثبات شده است. چنین آزمایش‌های مولکولی حساسیت پرتویی تومور نقشه راهی برای درمان پرتویی شخصی بر اساس بیولوژی افراد است. مرکز سرطان موفیت و سی ورجنس در حال تجاری‌سازی این آزمایش‌ها هستند.

استفاده از تصویربرداری برای پایش پرتوی ایمونودرمانی لنفومای غیرهوچکین

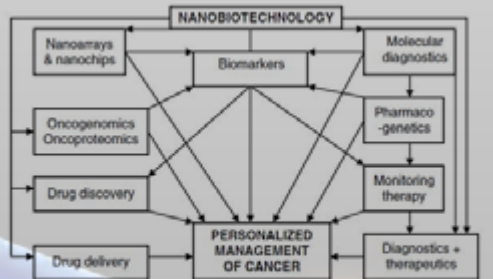
دوز پرتو Rituximab ید رادیواکتیو به مغز قرمز، با روش‌های شمارش خون محیطی غیرمستقیم تخمین زده می‌شود.

دوزسنجی مغزی شخصی با روش‌های تصویربرداری گاما با اندازه‌گیری مستقیم غلظت فعالیت ید رادیواکتیو در مغز استخوان، سمیت میلوئیدی خون‌ساز را دقیق‌تر پیش‌بینی می‌کند. در مطالعه‌ای، با استفاده از تصویربرداری کمی سریالی از کل بدن، همراه با SPECT/CT، جذب مغز قرمز در بیماران تحت پرتودرمانی NHL با Rituximab ید رادیواکتیو اندازه‌گیری شد. سرعت حذف فعالیت پرتویی از تمام بدن که با تصویربرداری اندازه گرفته شده بود، به‌طور چشمگیری کمتر از متوسط نیمه عمر مؤثر محاسبه شده از طریق روش خون‌گیری محیطی بود. غلظت‌های فعالیت میانگین در مغز استخوان که با روش‌های SPECT/CT و خون‌گیری محیطی اندازه‌گیری شده بود، در قیاس با زمان تزریق، باهم هماهنگ بودند. سمیت نوتروفیلی با دوز جذب‌شده SPECT/CT اندازه‌گیری شده به‌وسیله SPECT/CT مرتبط بود؛ درحالی‌که روش خون‌گیری محیطی هیچ ارتباطی را بین سمیت‌های خونی و پارامترهای یادشده نشان نمی‌داد.

نقش نانوبیوتکنولوژی در کنترل شخصی سرطان

نقش نانوبیوتکنولوژی در ارائه روش‌های شخصی برای کنترل سرطان یک دهه پیش شناسایی شد. تشخیص برپایه نانو، پتانسیل تشخیص زودرس سرطان را دارد. نانوبیوتکنولوژی همچنین تشخیص بیومارکرهای سرطانی را تسریع می‌کند که این امتیاز در تشخیص و درمان سرطان سودمند است. شخصی کردن درمان سرطان بر اساس فهم بهتر بیماری در سطح مولکولی است که نانوبیوتکنولوژی نقش مهمی در این حیطه دارد. اجزای مختلف درمان شخصی سرطان که مربوط به حوزه نانوبیوتکنولوژی هستند، در شکل ۱ نشان داده شده است. مثالی از کاربرد نانوبیوتکنولوژی در بهبود کنترل سرطان، استفاده از نانوذرات پارامغناطیسی هدفمند شده

با آلفا nu بتا ۳ است برای شناسایی غیرتهاجمی نواحی بسیار کوچک رگ‌زایی که وابسته به تومورهای است که در حال تولید ملانوما هستند. به‌منظور افزایش کنتراست در اسکن MRI معمول، هر ذره با هزاران مولکول فلزی پر می‌شود. سطح هر ذره با ماده‌ای که به رگ‌های خونی تازه تشکیل شده در نواحی توموری می‌چسبد، پوشانده می‌شود. این روش امکان شناسایی بیومارکرهای پراکنده را به‌وسیله MRI در بدن فراهم می‌کند؛ درحالی‌که هنوز نمی‌توان رشد سلول‌های سرطانی را به‌وسیله MRI معمول شناسایی کرد. شناسایی زودرس به‌طور بالقوه اثربخشی درمان را به‌خصوص در ملانوما افزایش می‌دهد. مزیت دیگر این راهکار این است که همان نانوذرات به‌کاررفته برای شناسایی ناحیه توموری را می‌توان به‌منظور انتقال دارو به تومور استفاده کرد، بدون اینکه سمیتی ایجاد کنند. MRI همراه با نانوذرات پزشکان را قادر می‌سازد تا با مقایسه اسکن MRI قبل و بعد از درمان، به‌راحتی اثربخشی درمان را ارزیابی کنند. این یافته بعضی از اجزای بسیار مهم درمان شخصی را فراهم می‌کند: شناسایی زودتر، ترکیب تشخیص و درمان، و پایش کارایی درمان.



شکل ۱: نقش نانوبیوتکنولوژی در مدیریت شخصی سرطان

دندریمرها دسته جدیدی از نانوذرات سه‌بعدی با ساختار هسته‌پوسته هستند که می‌توان آن‌ها را به‌طور دقیقی برای کاربردهای مختلف، مانند سرطان‌شناسی، تولید کرد. روش‌های شیمیایی خاص کنترل دقیق ویژگی‌های فیزیکی و

شیمیایی دندریمرها را فراهم می‌کند. این ذرات در انتقال دارو بسیار مفید هستند و نیز این قابلیت را دارند که برای تولید داروهای جدید با فعالیت‌های نو استفاده شوند. دندریمرهای تک‌ظرفیتی خودبه‌خود با اهداف دارویی چندگانه برهم‌کنش دارند. می‌توان از این نانوذرات برای درمان‌های هدفمند جدید سرطان استفاده کرد. دندریمرها می‌توانند با استفاده از الیگونوکلیوتیدهای مکمل DNA به‌بخش‌های دارای عملکرد زیستی مختلف مانند فولیک اسید متصل شوند و مولکول‌های شاخه‌ای تولید کنند که سلول‌های سرطانی را پایش افزایش یافته گیرنده فولات را هدف قرار می‌دهند.

طراحی درمان‌های شخصی سرطان درآینده

فهم بهتر بیولوژی سرطان طراحی درمان‌های آینده سرطان را افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، می‌توان از PCR تقریباً برای بررسی کارایی درمان‌های جدید لوسمی استفاده کرد. اهداف آینده برای درمان سرطان احتمالاً شامل پروتئومیکس‌های ناقص یا خود ژن‌های سرکوب‌کننده توموری خواهد بود. احتمالاً روشی از ژن‌درمانی برای اصلاح یا جایگزینی ژن دارای نقص به کار می‌رود. در سرطان‌ها، با سبب‌شناسی عاملی، احتمالاً می‌توان یک یا دو مرحله را در مسیری پیچیده قطع و در نتیجه تولید نهایی تومور را متوقف کرد. مطالعات با استفاده از تحلیل‌های سریالی بیان ژن نشان داده‌اند که تومور و اندوتلیوم نرمال در سطح مولکولی متمایز هستند. این یافته ممکن است دلالت مهمی در پیدایش درمان‌های رگ‌شناسی داشته باشد.

موش‌های جهش‌یافته فاقد سیکلین D1 همگی به تومورهای سینه که با neu و ras (ژن‌های دخیل در بیشتر سرطان‌های سینه) القا شده‌اند، مقاوم‌اند؛ درحالی‌که به تومورهای ایجادشده با دیگرانکوژن‌ها مانند Wnt-1 و c-myc حساس‌اند. البته

این اطلاعات باید در ارتباط با انسان نیز بررسی شوند. نتایج نشان می‌دهند که سرطان‌های سینه در انسان را که با neu و ras ایجاد شده‌اند، می‌توان با ترکیبات ضد سیکلین D1 درمان کرد. چنین روشی این قابلیت را دارد که به‌عنوان درمان شخصی سرطان مطرح باشد. پروفایل مولکولی بیماران مبتلا به سرطان سینه را می‌توان با چپ‌ها یا آزمایش‌های DNA مشخص کرد.

استفاده از تکنولوژی‌های جدید در آزمایش‌های بالینی اولیه امکان ارزیابی سریع کارایی عوامل ضدسرطان را افزایش می‌دهند. Cyclacel Ltd مفهوم سرهم‌کردن یک ابزار را بیان می‌کند که امکان تولید منطقی دارو را نسبت به روش آزمون و خطا فراهم می‌سازد. شناسایی مولکول‌های بیومارکر اختصاصی در بافت توموری به پیش‌بینی نتایج بالینی در پاسخ به درمان دارویی کمک می‌کند. چنین بیومارکریایی را می‌توان از طریق روش‌هایی از قبیل ایمونوهیستوشیمی و میکروآری و qPCR شناسایی کرد. ابزار آزمایش‌های بالینی سرطان شامل بیومارکریایی است که می‌توانند فعالیت ضدتوموری داروهای ضدسرطان را شناسایی کرده و بیماران را به سمت انتخاب درمان‌های دارویی اختصاصی هدایت کنند.

درمان شخصی سرطان بر پایه سلول‌های بنیادی سرطانی

سرطان‌ها ممکن است بر پایه سلول‌های بنیادی سرطانی باشند که ویژگی خودتجدیدی سلول‌های بنیادی نرمال را دارند. سلول‌های بنیادی سرطانی تومورهای جدیدی را تشکیل می‌دهند و احتمالاً با درمان‌های رایج از بین نمی‌روند. این مسئله ممکن است بر تصمیم‌گیری برای درمان‌های جدید تأثیر گذار باشد. سلول‌های بنیادی سرطانی سلول‌هایی با تقسیم آهسته هستند و به‌طور ذاتی به دارو مقاوم‌اند و برای موفقیت طولانی‌مدت در درمان

سرطان لازم است که حذف شوند. می‌توان از فرضیه سلول‌های بنیادی سرطانی برای ارتباطدهی بهتر بین راهکارهای درمانی برای بیماران شخصی بهره گرفت. بیشتر داروهای ضدسرطان معمول، با برهم‌زدن تکثیر یا زنده‌مانی سلول‌ها، حجم تومور را کاهش می‌دهند. حتی داروهای هدفمند جدیدتر، از قبیل مهارکننده‌های گیرنده تیروزین کیناز و تعدادی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که اثربخشی بهتری نسبت به داروهای قبلی داشتند نیز هنوز به‌طور گسترده‌ای تکثیر و زنده‌مانی و مسیرهای رگ‌زایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که ممکن است بر سلول‌های بنیادی سرطانی اثر نداشته باشند. سلول‌های بنیادی سرطانی با چنین راهکارهایی کشته نمی‌شوند. برای شناسایی و جداسازی و تعیین پروفایل ژنتیکی جمعیت سلول‌های بنیادی از بیماران مختلف سرطانی به روش‌های پیشرفته نیاز است. سلول‌های بنیادی سرطانی که از نمونه‌های بالینی هر فرد تکثیر شده‌اند، باید از نظر پروفایل ژنی و حساسیت به عوامل مختلف بررسی شوند. نتایج این بررسی می‌تواند به بیمار در تصمیم‌گیری برای انتخاب بهترین راهکار درمانی کمک کند. عوامل ضدسرطانی آینده باید آن دسته از مسیرهای مولکولی را هدف قرار دهند که در تکثیر و زنده‌مانی سلول‌های بنیادی سرطانی نقش دارند. بنابراین، فهم بهترین مسیرها و یافتن نقش آن‌ها در سلول‌های بنیادی سرطانی منجر به تولید نسل جدیدی از درمان‌های ضدسرطانی مؤثر خواهد شد.

نقش اپی ژنتیک در یافتن درمان‌های سرطان شخصی

علاوه بر عوامل ژنتیکی، سرطان نوعی بیماری اپی ژنتیکی نیز هست. اپی ژنتیک به کنترل بیان ژن به‌صورت انتخابی گفته می‌شود که در آن توالی DNA تغییر نمی‌کند. تنظیم اپی ژنتیکی رونویسی ژن یک شاخص بیولوژیکی اساسی در

تمایز سلولی است و نقش مهمی در بروز بعضی بیماری‌های انسان به‌خصوص سرطان دارد. این تنظیم به‌واسطه تغییر کووالان DNA و پروتئین‌ها، به‌خصوص هیستون‌ها، با فعالیت آنزیمی صورت می‌گیرد که انتقال کنفورماسیونی بین مراحل فعال و غیر فعال کروماتین را کنترل می‌کند. تخریب فعالیت آنزیم‌های اپی ژنتیکی مربوط به بیماری، مکانیسمی برای ابداع دارو در بیماری‌هایی مانند سرطان ایجاد می‌کند. الگوهای متیلاسیون DNA در سلول‌های سرطانی تغییراتی می‌کنند که این تغییرات به‌عنوان اهداف درمانی ارزشمندی مطرح هستند؛ زیرا چنین تغییراتی راحت‌تر از تغییرات ژنتیکی برمی‌گردند. زمانی که این درمان‌ها همراه با داروهای شیمی‌درمانی معمول استفاده شوند، ممکن است در حساس‌کردن تومورهای مقاوم به دارو مفید باشند.

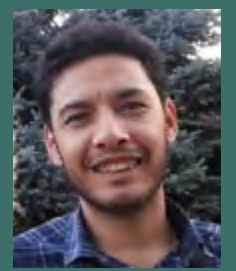
گروه Epizyme Inc بر کشف داروهای جدید کوچک مولکولی تمرکز دارد که به‌عنوان مهارکننده‌های انتخابی در آنزیم‌های اپی ژنتیکی کلیدی عمل می‌کنند. عملکرد گروه منحصربه‌فردی از آنزیم‌ها به نام هیستون متیل ترانسفرازها (خانواده‌ای از آنزیم‌های استفاده‌کننده از S آدنوزین متیونین) اضافه‌کردن انتخابی گروه‌های متیل به جایگاه‌های خاص روی هیستون‌ها را کنترل می‌کند. زمانی که گروه متیل روی هیستون قرار می‌گیرد، ژن‌های تحت تأثیر آن هیستون روشن یا خاموش می‌شوند تا وقتی که آنزیمی دیگر به نام هیستون دمتیلاز، واحد شیمیایی متیل را بردارد. گروه‌های دیگر آنزیمی نیز هستند که می‌توانند گروه‌های شیمیایی دیگر را به DNA و هیستون‌ها اضافه کنند یا آن گروه‌ها را از روی آن‌ها بردارند و باعث کنترل موقتی بیان ژن شوند. فعالیت گروه Epizyme Inc عبارت است از هدف‌گیری هیستون متیل ترانسفراز که با استفاده کامل از درس‌های آموخته از کینازها به‌عنوان اهداف دارویی، پلتفرم‌های فنی را برای پردازش موازی چندین آنزیم با مکانیسم مشابه فراهم می‌کند. در گروه Epizyme Inc دو برنامه براساس

اپی ژنتیک بوده‌اند: هدف‌گیری DOT1L برای درمان لوسمی دودمانی مخلوط و هدف‌گیری EZH2 برای درمان لنفوماهای غیروچکین مشخص و نیز زیرگروه‌های سرطان سینه. هر دو این پروژه‌ها در مراحل تحت بالینی هستند. تغییرات غیرعادی اپی ژنتیکی اغلب با انواع مشخصی از سرطان مرتبط‌اند و استفاده‌های بالقوه‌ای به‌عنوان بیومارکرها دارند. ایجاد بیومارکرهای متیلاسیون DNA پیش‌بینی‌ای از پاسخ به شیمی‌درمانی هستند؛ باوجود این هنوز در مراحل ابتدایی‌اند. نتایج چندین تحقیق ارتباط‌هایی را بین بیومارکرهای متیلاسیون DNA و پاسخ به شیمی‌درمانی گزارش کرده‌اند.

منبع:

Kewal K. Jain, MD, FRACS, FPM Jain
Phama Biotech, Basel, Switzerland
Textbook Personalized Medicine, 253-259

مراقبت‌های بهداشتی به سمت فردمحور شدن می‌روند



مهدی معصومی

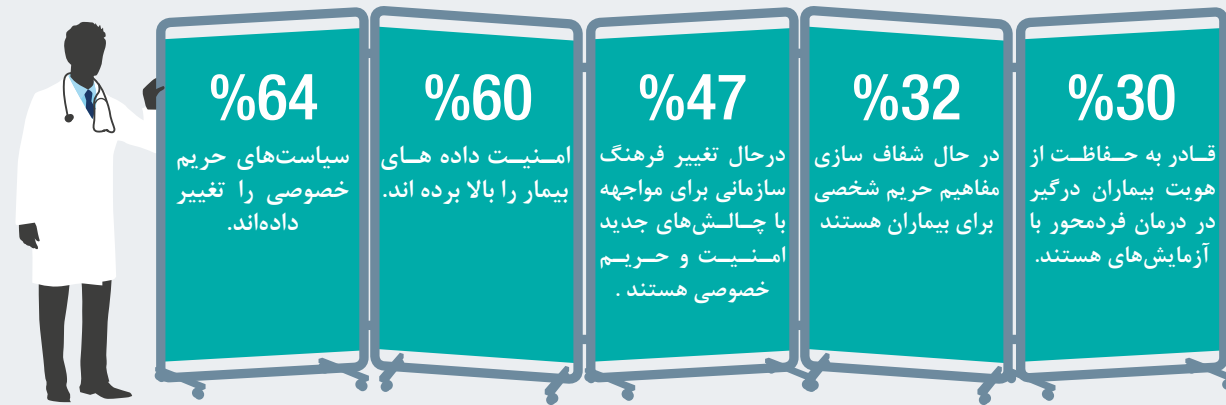
آزمایشگاه بیوانفورماتیک
پارس سیلیکو

توجه به مراقبت‌های بهداشتی، رویکرد جدیدی به پژوهش، توسعه داروسازی و عملکردهای بالینی بخشیده است. این رویکرد جدید که با نام پزشکی فردمحور (Personalized Medicine) شناخته می‌شود، از مفاهیم ژنتیک و ژنومیکس، Big Data و از همکاری‌های رو به تزاید بهره می‌گیرد تا از مدل سنتی "یک سائز به تن همه می‌خورد" فراتر رود و به سمت درمان‌های اختصاصی برای هر فرد حرکت کند و نوید پایین آمدن هزینه‌ها، کارایی و نتیجه بهتر برای بیماران را برده‌د. برای این منظور، فرهنگ و تکنولوژی باید به خدمت گرفته شوند.

اگرچه تغییرات وسیعی در جهت متناسب سازی حریم خصوصی و امنیت با این مدل در حال انجام است،

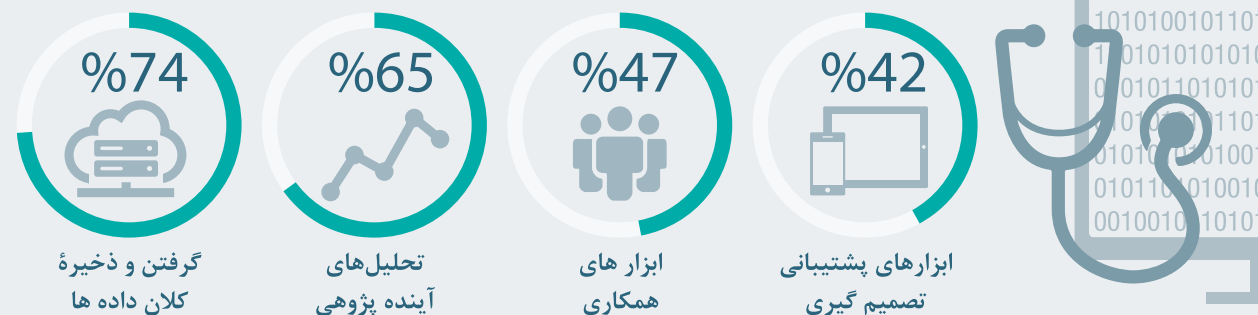
اما حفاظت شخصی یک تلاش مستمر است.

پاسخ دهندگان گفته‌اند که کارهای زیر را انجام داده‌اند:



دریافت ابزارهای صحیح در محل برای پزشکی فردمحور ضروری است.

پاسخ دهندگان به نظر سنجی گفته‌اند که فناوری‌های زیر در این راستا ضروری هستند:



برای دستیابی به پزشکی فردمحور صحیح، سازمان ها می‌بایست:

- همکاری میان پزشکان، پژوهشگران و سازمان های دارویی را افزایش دهند.
- بر نقش بیمار در هر گام از فرایند درمان تاکید کنند و اطلاعات و بازخوردهای آنان را در درمان فردمحور ضروری بدانند.
- راهبردهایی را برای نحوه برخورد با اختلافات فرهنگی حول اشتراک گذاری داده بین سازمان ها یا بین بیماران و پزشکان تدوین کنند.
- برای تغییرات قانونی و تغییرات مهارتی نیروی کار آماده باشند.
- از وجود ابزارهای مناسب برای پشتیبانی از تحلیل داده ها، همکاری ها و امنیت در محل اطمینان حاصل کنند.

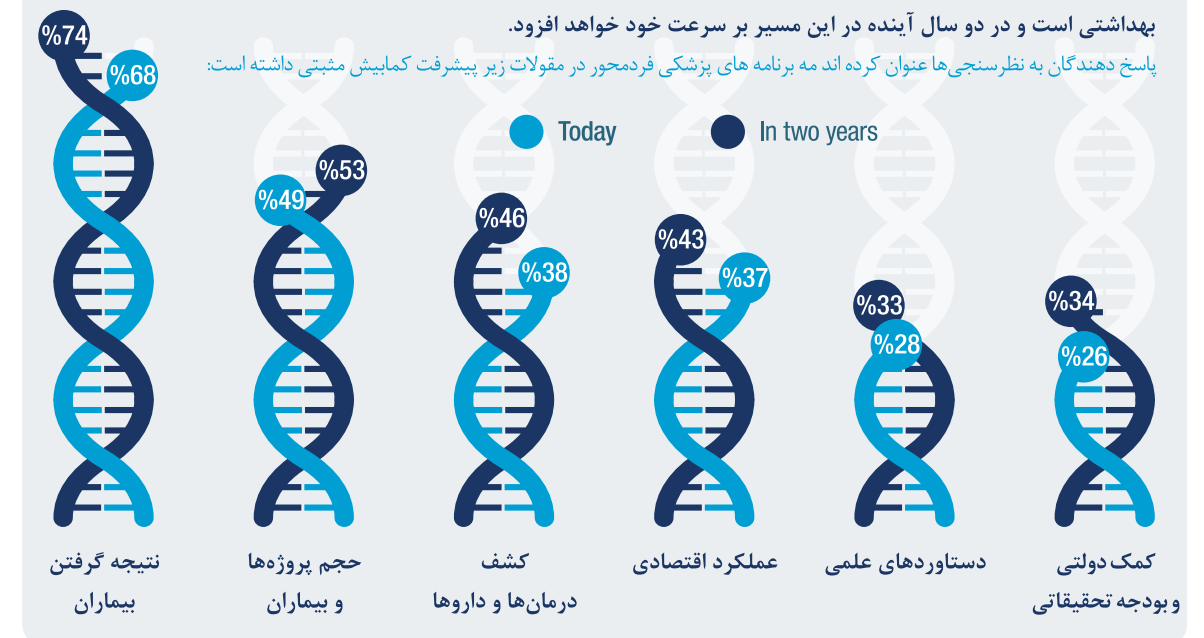
منبع:

www.oxfordeconomics.com/personalized-healthcare

پزشکی فرد محور هم اکنون در حال محقق کردن مژده‌هایش مبنی بر بهبود مراقبت‌های

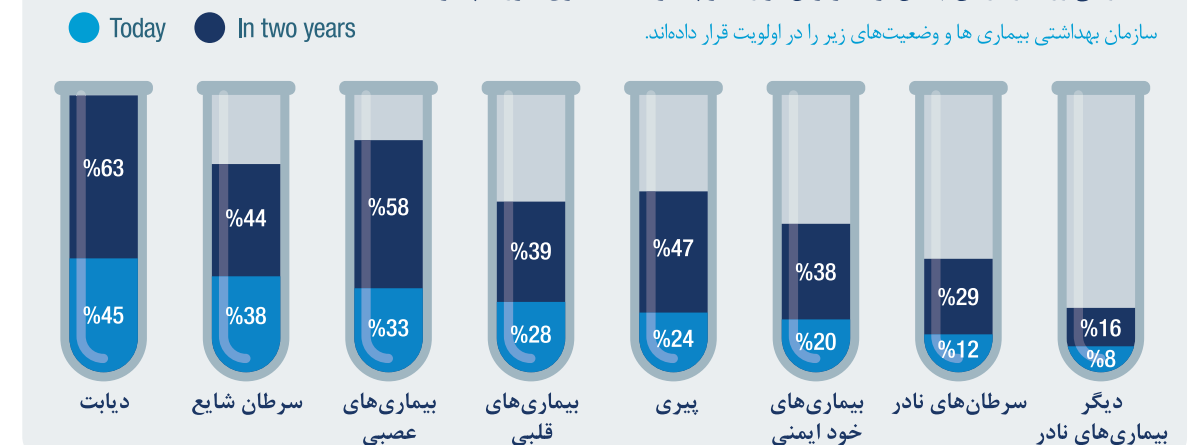
بهداشتی است و در دو سال آینده در این مسیر بر سرعت خود خواهد افزود.

پاسخ دهندگان به نظرسنجی‌ها عنوان کرده‌اند که برنامه های پزشکی فردمحور در مقولات زیر پیشرفت کمابیش مثبتی داشته است:



انتظار می رود در درمان چالش برانگیزترین موارد نیز پیشرفت مستمری صورت پذیرد.

سازمان بهداشتی بیماری ها و وضعیت های زیر را در اولویت قرار داده اند.



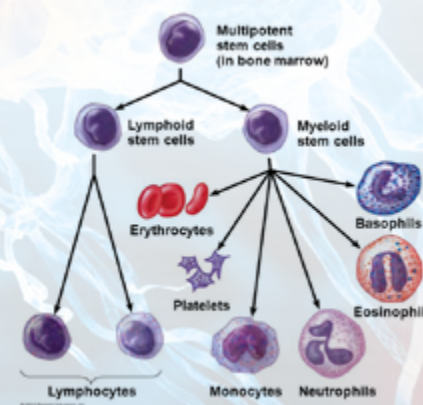


وحیدرضا اصفهانی

کارشناس زیست شناسی
سلولی مولکولی
دانشگاه علوم دارویی تهران

کاربرد سلول های بنیادی در پزشکی شخصی

سلول های بنیادی بالغ:



و استخوانی، ترمیم سوختگی ها و ضایعات پوستی، ترمیم لوزالمعده و ترشح انسولین و ترمیم سایر بافت های آسیب دیده با استفاده از سلول های بنیادی مغز استخوان، خون بندناف و سایر سلول های بنیادی یک فرد بالغ درحال انجام است.

سلول بنیادی و کاربرد آن در پزشکی شخصی:

سلول های بنیادی سلول های اولیه ای هستند که توانایی تمایز به انواع سلول ها را دارا می باشند و شامل سلول های بنیادی جنینی، سلول های بنیادی بالغین و سلول های بنیادی خون بند ناف می گردند. این سلول ها قدرت تقسیم و بازسازی خود و تبدیل به سلول های کندروسیت، هپاتوسیت و تخصصی مانند نرون استئوبلاست را دارند لذا می توانند در آینده جهت درمان بیماری های مختلف مانند دیابت، آرتروز و ضایعات نخاعی مورد استفاده قرار گیرند.

سلول های بنیادی یک کلاس از سلول های تمایز نیافته هستند که قادر به تمایز به انواع سلول های تخصصی هستند. معمولاً، سلول های بنیادی از دو منبع اصلی آمده است:

- جنین تشکیل شده در طول فاز بلاستوسیت از رشد جنینی (سلول های بنیادی جنینی)
- بافت های بالغ (سلول های بنیادی بالغ).

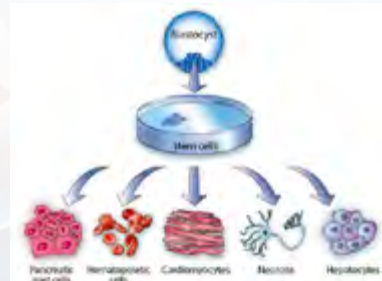
سلول بنیادی مادر تمام سلول هاست و توانایی تبدیل به تمام سلول های بدن را دارد. این سلول ها توانایی خود نوسازی (Renewing) و تمایز (Differentiating) به انواع سلول های خونی، قلبی، عصبی و غضروفی را دارند. همچنین در بازسازی و ترمیم بافت های مختلف بدن بدنبال آسیب و جراحت مؤثر بوده و می توانند به درون بافت های آسیب دیده ای که بخش عمده سلول های آن ها از بین رفته است پیوند زده شوند و جایگزین سلول های آسیب دیده شده و به ترمیم و رفع نقص در آن بافت بپردازد. سلول درمانی شاخه ای از پزشکی شخصی است که در آن از تزریق سلول های فراوری شده در خارج از بدن برای ترمیم بافت و یا اعضای بیمار استفاده می گردد.

تاریخچه سلول بنیادی:

اولین پیوند خون بندناف در سال ۱۹۸۸ میلادی در فرانسه و توسط دکتر گلوکمن به یک کودک مبتلا به کم خونی فانکونی (یک نوع کم خونی مادرزادی) انجام گرفت. و مراکز بزرگ ذخیره این سلول ها در کشورهای مختلف جهان تأسیس گردیده است.

امروزه تحقیقات گسترده ای به منظور درمان بیماری ها و ضایعات عصبی، ترمیم بافت های آسیب دیده قلبی

سلول های بنیادی جنینی



این سلول ها، سلول های بنیادی اولیه نیز نامیده می شوند و از جنین در مرحله نمو حاصل می شوند پیش از آن که جایگزینی در رحم رخ دهد سلول های بنیادی جنینی می توانند به هر سه لایه آندودرم، اکتودرم و مزودرم تبدیل شوند و در صورت دریافت تحریکات ضروری و کافی به انواع مختلف سلول های بدن تکامل یابند. سلول های بنیادی جنینی در محیط کشت می توانند به صورت رده سلولی تمایز نیافته باقی بمانند و یا این که به رده های سلولی مختلف تبدیل شوند.

پروتئین های مختلف در تنظیم و کنترل سلول های بنیادی جنینی نقش دارند که شامل:

- Oct 4 protein -1
- protein Nanog -2
- Sox2 protein -3

سلول های بنیادی جنینی قوی ترین هستند چرا که آن ها باید تبدیل به هر نوع سلولی در بدن است. طبقه بندی کامل شامل:

- Totipotent - توانایی تمایز به انواع سلول امکان پذیر است.

- پرتوان - توانایی تمایز به انواع سلول ها - چند توان - توانایی افتراق یک خانواده از سلول.

- Oligopotent - توانایی تمایز به چند سلول.

- Unipotent - توانایی تنها تولید سلول از نوع خود است

کاربرد سلول های بنیادی:

اندام ها و بافت بازسازی

۱. درمان بیماری های قلبی عروقی:
در این روش ابتدا از مغز استخوان

بیمار نمونه گیری انجام می شود این نمونه گیری بدون اینکه آسیبی به سلامت بیمار وارد کند و بدون بیهوشی طی ۲۰ تا ۳۰ دقیقه انجام می شود. سلول بنیادی پس از فراوری در آزمایشگاه به ۲ روش به بیماران تزریق می شود. اگر بیماران نامزد عمل قلب باز باشند هنگام عمل در عضله قلب و اطراف منطقه دچار سکنه تزریق می شود اما اگر بیمار نامزد این عمل نباشد از طریق آنژیوگرافی، سلول به قلب بیمار منتقل می شود. پس از تزریق حدود ۳ ماه طول می کشد که اثر این درمان مشخص شود ولیکن بهبودی به مدت ۲ سال روند افزایشی دارد و پس از آن ثابت می شود. در میزان موفقیت سلول درمانی چند معیار بهبودی شامل: اکو، MRI، اسکن قلب، آزمایش خون PROBNP و بررسی می گردد.

۲. درمان دیابت:

تولید سلول های بنیادی از سلول های خون خود بیمار و سپس تبدیل آن ها به سلول های بتای تولید کننده انسولین در پانکراس است. موسسه سلول بنیادی هاروارد، بیمارستان زنان بریگهام، مرکز دیابت جوسلین، مؤسسه سرطان دانا فاربر و مؤسسه Semma Therapeutics با یکدیگر در این پروژه همکاری کرده اند و قصد دارند این سلول ها را تولید کرده و قابلیت آن ها را طی سه سال آینده در انسان ها آزمایش کنند.

۳. ایجاد پلاکت های خون

دانشمندان با کشت سلول های بنیادی جنینی بر روی شیشه توانستند این سلول ها را به مگاکاریوسیت ها تمایز دهند و از آن ها پلاکت تولید نمایند به طوری که پلاکت های تهیه شده در آزمایشگاه همانند پلاکت های طبیعی عمل می کردند.

۴. درمان سرطان

۵. درمان ضایعات نخاعی

۶. درمان آرتروز

نتیجه:

پیشرفت های صورت گرفته در علوم سلول های بنیادی بسیار امیدوار کننده

است. با استفاده از سلول های بنیادی خون ساز، پیشرفت شگرفی در درمان بیماری های خونی و سرطان رخ داده است. هرچند انسان زمان زیادی است که از وجود واحد سازنده بدن یعنی سلول آگاه شده و تحقیقات بسیار زیادی را در این زمینه انجام داده است اما نادانسته های او در مورد عملکرد سلول های گوناگون بسیار زیاد است. اما درمان با استفاده از سلول های بنیادی مبتنی بر پزشکی شخصی می باشد که در آینده تحولی عظیم در علوم پزشکی خواهد گذاشت. با وجود اینکه تحقیقات در مورد سلول های بنیادی موضوعی بحث انگیز است، اما فرایندهای اساسی و پایه ای سلول های بنیادی و نحوه ایجاد بافت ها، اعم از اختصاصی و افتراقی کشف شده اند. اکثر دانشمندان بر این اعتقادند که استفاده از سلول های بنیادی برای درمان و معالجه بیماری ها و عوارض بسیار زیادی که میلیون ها نفر با آن ها مواجه هستند، بسیار امیدبخش است. در هر حال زمان زیادی لازم است تا تحقیقات ادامه پیدا کرده و بودجه های مورد نیاز برای تبدیل اطلاعات به روش های مفید پزشکی تأمین شوند.

منابع:

- 1-A: Stem cell therapy for heart diseases. Br Med Bull 2011; 98: 143-159. 5 Behfar A, Crespo-Diaz R, Terzic A, Gersh BJ: Cell therapy for cardiac repair - lessons from clinical trials. Nat Rev Cardiol 2014; 11: 232-246. 6 Gyongyosi M, Wojakowski W, Lemarchand P, Lunde K, Tendera M, Bartunek J, Marban E, Assmus
- 2- Medical University of Utrecht, the heart and lungs
- 3- Hubrecht Institute for Developmental Research Stem Cell Netherlands
- 4-World Health Organization: Cardiovascular Diseases (CVDS). 2015.
- 5-www.who.int/cardiovascular-diseases/en/ (last accessed July 6, 2016).
- 6-Jessup M, Brozena S: Heart failure. N Engl J Med 2003; 348: 2007-2018.
- 7- Wu KH, Liu YL, Zhou B, Han ZC. Cellular therapy and myocardial tissue engineering: The role of adult stem and progenitor cells. Eur J of Cardio thoracic Surg 8-Maarten F, Khalid S. Therapeutic stem cells for cancer treatment: Hopes and hurdles in tactical warfare. Lancet Oncol



مترجم:
دکتر هدایت ایامی

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

پزشکی فرادقیق در کاردیولوژی

با بیماری قلبی عروقی در کشورهای با درآمد کم و متوسط، نسبت به کشورهای با درآمد زیاد، بسیار بیشتر است. همچنین این اختلاف چشمگیر در میان کشورها در ارتباط با سن، نژاد، قومیت و موقعیت جغرافیایی نیز مشاهده می‌شود. با فرض اینکه روند جاری در چاقی، دیابت شیرین، فشار خون بالا و استفاده از دخانیات ادامه یابد، مرگ‌ومیر جهانی ناشی از بیماری قلبی عروقی قبل از هفتادسالگی، ممکن است از ۵/۹ میلیون نفر در سال ۲۰۱۳، به ۷/۸ میلیون تا سال ۲۰۲۵ افزایش پیدا کند. این آمار و ارقام نگران‌کننده موجب شده است که تلاش‌هایی در جهت کاهش بار جهانی بیماری قلبی عروقی توسط انجمن‌های بین‌المللی قلب و عروق صورت پذیرد.

هم زمان با این ملاحظات اپیدمیولوژیکی، پیشرفت‌های عمده‌ای در ارتباط با پزشکی فرادقیق، در زمینه‌های متعددی از علوم پزشکی انجام شده است: ۱. تکمیل «پروژه ژنوم انسانی»، راه‌اندازی پروژه بین‌المللی HapMap، دسترسی پذیری توالی‌یابی نسل جدید و گزارش‌هایی در زمینه اهمیت پروتئومیک، متابولومیک، ترانسکریپتومیک و اپی‌ژنتیک توجه بسیاری را به مطالعه «اومیک‌ها» به منظور شناخت و درک بیماری‌های انسان معطوف کرده است.

۲. رایانش ابری و روش‌های جدیدی که در ارتباط با بیولوژی محاسباتی به وجود آمده‌اند، پرداختن به مجموعه داده‌های بزرگ (کلان داده) را ممکن

می‌سازند و دانش ما را در زمینه بیولوژی سامانه‌ها و پزشکی شبکه‌ای افزایش می‌دهند.

۳. پیدایش رکوردهای پزشکی الکترونیکی گسترده و شکوفایی فناوری انفورماتیک زیست‌پزشکی قابلیت دستیابی به منابع متعددی از داده‌ها را فراهم آورده است. این منابع پیش‌تر با سیستم مبتنی بر کاغذ در دسترس نبودند.

۴. محققان شبکه‌هایی از سایت‌ها برای ثبت نام شرکت‌کنندگان در مطالعات بالینی و فراهم‌ساختن زمینه به اشتراک گذاری داده‌های به دست آمده در تحقیقات و انجمن‌های بالینی به وجود آورده‌اند.

۵. جنبش خودسنجی، با هدف افزایش استفاده از دستگاه‌های پزشکی کاشت‌پذیر و به‌کارگیری اسمارت‌فون‌ها و دستگاه‌های سلامت همراه (mHealth) و برنامه‌ها، فرصتی برای دسترسی مداوم به داده‌های فیزیولوژیکی به شیوه‌ای پویا فراهم آورده است.

هم‌گرایی این پیشرفت‌ها همراه با مشارکت گسترده‌تر بیماران و عموم مردم در سیستم مراقبت سلامت، روش‌های نوینی برای کاهش بار بیماری قلبی عروقی و همچنین ارتقای سلامت قلب و عروق در اجتماع ارائه می‌دهد. این پیشرفت‌ها و پیشرفت‌های دیگر در زمینه زیست‌پزشکی نوین، فرصت‌های بی‌سابقه‌ای برای متخصصان قلب و عروق، به منظور فعالیت در جهان پزشکی فرادقیق فراهم می‌آورند که موضوع اصلی مقاله حاضر خواهد بود.

موضوعات مهم

۱. پزشکی فرادقیق یک راهبرد در حال تکامل برای پیشگیری از بیماری‌هاست و روش‌های درمانی را با توجه به ژنتیک افراد و متغیرهای محیطی و تجربی تنظیم می‌کند.

۲. متخصصان قلب و عروق برای تسهیل کشف علوم و فراهم‌کردن امکان تحقیقات بالینی مؤثرتر، با هدف تهیه اطلاعات دقیق‌تر به منظور ارتقای سلامت اشخاص و جوامع، از پزشکی فرادقیق بهره خواهند گرفت.

۳. اجرای پزشکی فرادقیق به ایجاد اکوسیستمی دیجیتال و غلبه بر محدودیت‌های اجتماعی سیاسی نیاز دارد، مسائلی که محققان قلب و عروق بررسی آن‌ها را آغاز کرده‌اند.

۴. تغییر الگوهای ذهنی در رویکرد ما به سلامت و بیماری و همچنین آموزش تأمین‌کنندگان مراقبت سلامت و عامه مردم، برای تحقق مزایای پزشکی فرادقیق لازم و ضروری است.

سیستم پزشکی جاری

به مدت چندین دهه، رویکرد مراقبت بالینی شامل ارزیابی مجموعه نسبتاً کوچکی از نشانه‌ها و علائم هر بیمار بوده است که در بازه زمانی کوتاهی، نمونه‌برداری شده و سپس با برداشت‌های بسیار ساده‌شده‌ای از بیماری انطباق داده شده است. در این ارزیابی، به میزان محدودی به تغییرات جداگانه در سبب‌شناسی و پاتوفیزیولوژی توجه می‌شود و در نهایت از طریق آن، درمانی کلی با رویکرد «روشی مناسب برای همه موقعیت‌ها» در نظر گرفته می‌شود. همچنین ناهمگونی در پاتوفیزیولوژی بیماری، تظاهرات بالینی آن و واکنش به درمان کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد. روش‌های درمانی ما به‌طور مشخص از طریق RCT‌ها تعیین می‌شوند که از دیدگاهی زیست‌آماری، اشخاص عضو شده را تحت رویکردی تقلیل‌گرا بررسی می‌کنند، رویکردی که فرض می‌کند این

افراد فنوتیپ مشترکی دارند. این رویکرد بر پایه فرضیه‌ای از پیش تعیین‌شده و شماری از رویدادها و کنترل خطاهای نوع ۱ و ۲ استوار است. زیرگروه‌ها بر اساس سن، جنسیت، عملکرد کلیه و بیماری‌های هم‌زمان اغلب در گزارش‌های کارآزمایی ارائه می‌شوند؛ ولی این گزارش‌ها با اظهارات احتیاطی درباره پرهیز از تفسیر بیش از حد یافته‌ها، با تعدد آنالیزها و احتمال زیاد یافتن تصادفی تفاوتی چشمگیر در یک یا چند زیرگروه همراه هستند. تلاش‌های کنونی در زمینه ارتقای کیفیت، با ایجاد نکاتی درباره راهبردهای درمانی درون رکورد‌های الکترونیکی پزشکی و ارائه پاداش به متخصصان بالینی که الگوریتم‌های مراقبتی فراگیر را رعایت می‌کنند، این دیدگاه تقلیل‌گرا را تداوم می‌بخشند. هرچند با استفاده از این رویکرد، نرخ میرایی کاهش یافته است؛ کاربرد این سیستم دشوار و پرهزینه بوده و با پیشرفت‌های چشمگیر در تحقیقات زیست‌پزشکی جاری که به ما اجازه می‌دهد تفاوت‌های جزئی در نشانه‌های بیماری و واکنش به روش‌های درمانی در میان افراد را بررسی کنیم، تطبیق داده نشده است.

تعریف پزشکی فرادقیق

یکی از ضعف‌های پزشکی نوین ابزارهای محدود برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی مزمن و فقدان درمان‌های مؤثری است که باید به جای پیامدهای بیماری، سبب‌شناسی صحیح بیماری را مدنظر قرار دهند. به منظور دستیابی به اهداف پیوسته پیشگیری مؤثر و درمان‌های شفاف‌بخش، باید بینش کامل‌تری از عوامل بیولوژیکی و محیطی و اجتماعی که آسیب‌پذیری بیماری را تحت‌الشعاع خود قرار می‌دهند، به دست آوریم. هرکدام از این عوامل ممکن است برای هر شخص، منحصر به فرد باشد. همچنین شبکه متغیرهای ژنتیکی که مسئول تفاوت‌های بیولوژیکی میان اشخاص است، ممکن

است با عوامل تعیین‌کننده بیماری (عوامل ژنتیکی یا محیطی یا هر دو) تعامل کرده تا فنوتیپ بیماری کاملاً مجزایی ایجاد کند. درک ابعاد این پیچیدگی برای «غلبه» بر بیماری به شیوه‌ای مدرن، ضروری خواهد بود. تعریف پزشکی فرادقیق، بسته به دیدگاه نویسندگان، متفاوت است. در مضمونی کلی، پزشکی فرادقیق به صورت مدلی از مراقبت سلامت تعریف می‌شود که شناسایی مؤثر و دقیق دوره مراقبتی بهینه برای هر بیمار را تسهیل می‌سازد. تصمیم‌گیری در پزشکی فرادقیق بر اساس اطلاعات در حال جریان که یک اکوسیستم صورت می‌گیرد که داده‌های بیولوژی سامانه‌ها، تحقیقات بالینی، تست‌های آزمایشگاهی شامل داده‌های مولکولی و اومیک، یافته‌های عکس‌برداری و رکورد‌های الکترونیکی سلامت را یکپارچه‌سازی می‌کند (شکل ۱ و ۲). بینش پزشکی فرادقیق بر اهمیت رویکردی دائماً در حال به‌روزرسانی (سیستم یادگیری) و توسعه ابزارهای انفورماتیک به منظور کمک به تأمین‌کنندگان مراقبت سلامت در تفسیر داده‌ها و سازگارسازی تصمیم‌های درمانی درباره هر بیمار بخصوص، تأکید می‌کند (شکل ۱). همان‌گونه که گروه کاری طرح پزشکی فرادقیق در ایالات متحده برای توصیه به مدیر NIH عنوان می‌کند، امید بر این است که شناخت بیشتر در زمینه آغاز و پیشرفت بیماری، واکنش به درمان و نتایج بهبود سلامت «به تشخیص‌های دقیق‌تر، راهبردهای پیشگیرانه منطقه‌ای، گزینش درمان بهتر و توسعه روش‌های درمانی بدیع بیانجامد.»

بنابراین، پزشکی فرادقیق یک راهبرد در حال تکامل برای پیشگیری از بیماری و متناسب‌سازی درمان است که متغیرهای ژنتیکی و محیطی و تجربی اشخاص را دربر می‌گیرد (کادر ۲، شکل ۲ و ۱). این رویکرد در مراحل اولیه خود قرار دارد؛ ولی شروع به ارائه اطلاعات سودمندی کرده است که موجب تغییر رویکرد سنتی



نگرفتند، رویکردی برای تعیین فنوتیپ بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی ارائه دادند که مقدمات پزشکی فرادقیق قلب و عروق امروزی را فراهم آورد. اثبات روش‌های درمانی که مبتنی بر شناخت دقیق‌تر الگوهای فنوتیپ و ژنوتیپ تنظیم شده‌اند و تبدیل آن‌ها به نتایج ارتقایافته (هدفی مهم در مواجهه با معضلات فراگیری مانند فشار خون بالا) برای تحقق پزشکی فرادقیق ضروری خواهد بود. در این زمینه، ارزیابی و کنترل بیماران مبتلا به سرطان با استفاده از پزشکی فرادقیق مدنظر قرار گرفته است. باوجود این، نکات مهم متعددی وجود دارد که تأکید بر آن‌ها سودمند خواهد بود. تشخیص عارضه‌ای بدخیم، حرکتی ناگهانی از وضعیت سلامت با خود به همراه دارد که بیمار پیش از تشخیص سرطان، آن را با خود داشته است. بنابراین، پرداختن به تشخیص سرطان جدید، حسی ناگهانی از فوریت پزشکی ایجاد می‌کند که اغلب به واکنش درمانی

سلامت همگانی و درجهت جلوگیری از مرگ و میر ناشی از سکته و بیماری قلبی مورد توجه قرار گرفته است. در گزینش داروهای ضد فشار خون، متخصصان بالینی به اختلاف‌های ظریف فنوتیپی بین بیماران مبتلا به فشار خون بالا، توجه بسیار کمی دارند. این بیماران با دنبال کردن الگوهای تحت درمان قرار می‌گیرند که از مطالعات جمعیتی گسترده حاصل شده‌اند. صنعت داروسازی به همراه این راهبرد درمانی و در واقع در نقش هدایت‌کننده آن، برای توسعه آن دسته از روش‌های درمانی که به تمایز میان زیرگروه‌های بیماران مبتلا به فشار خون بالا نیاز ندارند، از این ابزارها بهره گرفته است: شیوع گسترده فشار خون بالا در میان مردم، سهولت اندازه‌گیری فنوتیپ در این بیماری و داده‌های ارزیابی ریسک مبتنی بر جمعیت. با آغاز دهه ۱۹۷۰، تلاش‌های مربوط به دسته‌بندی بیماران براساس نمایه‌برداری حجم رنین و سدیم، بالاینکه به‌طور گسترده مدنظر قرار

«پاسخ متوسط» به درمان، به روش‌های گزینشی مبتنی بر متغیرهای مشخص شده می‌شود که به خصوص در دهه گذشته، در روش‌های درمانی هدفمند سرطان مشاهده شده است.

پزشکی فرادقیق در کاردیولوژی

در پزشکی قلب و عروق، نسبت به تومورشناسی، درمان‌های هدفمند کمتر توسعه داده شده‌اند؛ ولی نیاز به این درمان‌ها به عنوان رویکردی منطقی که اومیک‌های مدرن و تعیین فنوتیپ جزئی را به زیرگروه‌های کوچک‌تری از اشخاص اعمال می‌کند، احساس می‌شود. به عنوان مثالی ساده، بیماری فشار خون را در نظر بگیرید: یک فنوتیپ قلبی-عروقی شایع و سنجش‌پذیر و فراگیر که تخمین زده شده است بین یک‌چهارم تا یک‌سوم از جمعیت بسیاری از کشورهای جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کنترل فشار خون به عنوان روشی ضروری برای حفظ



جلوگیری از ابتلا به بیماری قلبی-عروقی در آینده، روی شیوه زندگی مناسب با سلامت قلب سرمایه‌گذاری کند. علاوه بر این، RCT‌ها در تحقیقات سکته و قلب نمونه‌هایی از مسائلی هستند که پیش از این اشاره شد، به‌طوری‌که یک فنوتیپ رایج، به عنوان مثال فشار خون بالا، برای همه افرادی که در این مطالعه شرکت کرده‌اند، در نظر گرفته می‌شود (کادر ۲). از دیدگاه جمعیتی، این رویکرد معمولاً به پیشرفت‌های ناچیزی می‌انجامد که شامل تغییرات کوچک در مقدار میانگین برای یک توزیع جمعیتی است و نمی‌تواند تغییرات ایجاد شده در واکنش به درمان را نشان دهد. همچنین، این رویکرد تقلیل‌گرا که از واکنش متوسط یک جمعیت به یک درمان ناشی می‌شود، به‌طور نظام‌مند از توسعه درمان‌های دقیق‌تر که مبتنی بر آرایه‌ای از عوامل کنترل‌کننده فنوتیپ یک شخص یا گروهی از افراد درون جمعیت است، دور

تهاجمی منجر می‌شود. در عصر پزشکی فرادقیق، محققان سرطان به اقداماتی هدف‌محور که مستلزم کوشش و مهارت بسیارند، نیاز دارند تا مشخصه(های) سلولی خاص را در میان مجموعه‌ای از سلول‌های بدخیم شناسایی کنند (شناسایی اهداف داروپذیر) و براساس این مشخصه‌ها، «درمانی» دقیق و اختصاصی فراهم سازند. از سوی دیگر، تفاوت‌های مهم متعددی در کاربرد پزشکی فرادقیق برای سکته و بیماری قلبی-عروقی وجود دارد. بسیاری از وضعیت‌های اثرگذار بر بیماران قلبی-عروقی، مانند تصلب شرایین و نارسایی قلبی و فیبریلاسیون دهلیزی، پیامدهایی از مشکلات فراگیر مزمن مانند فشار خون بالا و دیابت و چاقی مفراط هستند. در هنگام اجرای پیشگیری ابتدایی، اولیه یا ثانویه، متخصصان قلب و عروق از شخصی که ممکن است احساس سالم بودن داشته باشد، درخواست می‌کنند که برای

می‌شود (شکل ۲). احمد و همکاران در پژوهشی تلاش کردند به این مسئله بپردازند: آن‌ها از تحلیلی خوشه‌ای برای تعیین فنوتیپ‌های اشخاص متعدد، در آزمایشی روی نارسایی قلبی مزمن، استفاده کردند. این محققان هنگامی که گروه‌های تحت آزمایش را با خوشه فنوتیپی طبقه‌بندی کردند، با ناهمگونی شایان توجهی در نتایج بالینی و واکنش به درمان مواجه شدند. باوجود این، پژوهش و مراقبت در زمینه قلب و سکته، به‌طور ایده‌آل برای ارتقای دانش پزشکی فرادقیق و بهره‌مندی از آن، شایسته و مناسب است. همان‌گونه که هاوگود و همکاران اشاره کرده‌اند، امروزه تحقیقات زیست‌پزشکی و پزشکی بالینی گذار از رویکرد روشمند تقلیل‌گرا به یک رویکرد اشتراکی با یکپارچگی بسیار بیشتر برای درک سلامت و بیماری انسان‌ها را فراهم کرده است. بنابراین، در اینجا تأکید می‌کنیم که بایستی از دیدگاه قلبی-عروقی، مضمون



علمی جدیدی در نظر گرفته شود. ابتدا، درک سلامت آرمانی اهمیت دارد که شامل توزیع «آرمان گرایی» در جمعیت باتوجه به سن اشخاص است (کادر ۲). سپس تغییر وضعیت بیمار بایستی باتوجه به ریسک فاکتور و تغییرات بعدی با در نظر گرفتن بیماری آشکار، مطالعه و بررسی شود. در نهایت، سرعت و میزان بهبودی از بیماری به سلامت آرمانی، باید به طور دقیق تر برنامه ریزی و شناخته شود. چارچوب بندی برنامه های پژوهشی قلب و عروق حول این الگو ما را قادر خواهد ساخت که قابلیت پزشکی فرادقیق را در جهت هدایت درمان ها برای ارتقای سلامت اشخاص و جمعیت کل به حداکثر برسانیم (شکل ۱ و ۲). این راهبرد، با مزایای اقتصادی و اجتماعی گسترده، نه تنها موجب ارتقای کیفیت زندگی میلیون ها نفر در جهان خواهد شد، بلکه به عنوان محرکی برای اقدامی جهانی به منظور مهار مشکلات قلبی عروقی شایع در سراسر جهان عمل خواهد کرد.

کادر ۱. پیشرفت های پزشکی عمده که پزشکی فرادقیق را ممکن می سازند:

۱. تکمیل پروژه ژنوم انسانی؛
۲. آغاز به کار پروژه بین المللی HapMap؛
۳. دسترس پذیری توالی یابی نسل جدید؛
۴. گزارش ها درباره اهمیت پروتئومیک، متابولومیک، ترانسکریپتومیک و اپیژنتیک که توجه بسیاری را به مطالعه اومیک ها به منظور شناخت و درک بیماری های انسان معطوف کرده است؛
۵. بیولوژی سامانه ها و پزشکی شبکه ای؛
۶. رایانش ابری و روش های جدید در بیولوژی محاسباتی که پرداختن به مجموعه داده های بزرگ (کلان داده) را ممکن می سازند؛
۷. پیدایش گسترده رکوردهای الکترونیکی پزشکی؛
۸. شکوفایی انفورماتیک زیست پزشکی؛
۹. توسعه شبکه هایی از سایت ها برای نام نویسی شرکت کنندگان در مطالعات بالینی؛
۱۰. افزایش به اشتراک گذاری داده ها در جوامع بالینی و تحقیقاتی؛
۱۱. جنبش خودسنجی با هدف افزایش

استفاده از دستگاه های پزشکی کاشت پذیر؛

۱۲. افزایش به کارگیری اسمارت فون ها و دستگاه های سلامت همراه (mHealth) و برنامه ها برای دستیابی مداوم به داده های فیزیولوژیکی به شیوه ای پویا.

کار دیولوژی در آینده

مفهوم پزشکی فرادقیق و شالوده های تجربی آن امکان درک جامع تر پدیده های (پاتو) بیولوژیکی پیچیده را فراهم می سازند. عناصر اصلی لازم برای دستیابی به این هدف عبارت اند از: مجموعه داده های عظیمی از اطلاعات اومیک در وضعیت های سالم و بیمار، روش های تحلیلی و محاسباتی پیشرفته برای بررسی برهم کنش های پیچیده ای که درون شبکه های مولکولی حاکم بر فنوتیپ رخ می دهد و تعیین بسیار دقیق و کمی فنوتیپ در سلامت و بیماری (شکل ۲ و ۳). اهداف دیگر این رویکرد از این قرارند: شناسایی عوامل تعیین کننده مولکولی یک فنوتیپ یا پاتوفنوتیپ، ایجاد نقشه ای تعاملی برای تعیین روابط فیزیکی و عملکردی میان پارترهای مولکولی در این شبکه

فنوتیپ، اثبات پیامدهای تغییرات بیولوژیکی (عوامل ژنتیکی یا محیطی) محصولات ژنی در شبکه و در زمینه بیماری، شناخت نقاط کنترلی در شبکه که می توان آن ها را برای بازیابی عملکرد فنوتیپ و سیستم به صورت خودتنظیم بدون اثرات سمی شایان توجه تعدیل کرد. در حال حاضر، این اهداف به هیچ وجه خارج از دسترس ما نیستند و نشان داده شده است که به عنوان «اثبات مفهوم»، در نمونه های جالب توجهی سودمند بوده اند.

کادر ۲. رویکرد جاری مطالعات بالینی و اهداف پزشکی فرادقیق

پیوستار بیولوژیکی بیماری

توزیع در جمعیت عمومی بر حسب میزان هر بیماری، پیوستاری را دنبال می کند که شامل افرادی با سلامت آرمانی (شکل a، سبز)، اشخاصی با ریسک فاکتورهای بیماری (آبی) و

افرادی با بیماری آشکار (قرمز) است. درجات مختلفی از شدت بیماری را می توان درون هر گروه یافت. نمونه ای از مفهوم پیوستار بیولوژیکی، فشار خون سیستولی است که معیاری پیوسته بوده و در افرادی با سلامت آرمانی، در محدوده نرمال افزایش می یابد؛ ولی در غیاب پیامد قلبی عروقی (ریسک فاکتورها) و در افرادی با آنفارکتوس میوکارد یا سکته (بیماری) متغیر است.

رویکرد کنونی در مطالعات بالینی

آزمایش های بالینی جاری با ساده سازی پیوستار بیولوژیکی (شکل b) به وضعیت قلبی عروقی، مانند فشار خون بالا، می پردازند؛ بنابراین فرض می کنند که همه شرکت کنندگان در آزمایش ها یک فنوتیپ مشترک، به عنوان مثال فشار خون افزایش یافته دارند و نتایج را به صورت میانگین یافته ها در یک گروه درمانی، مانند فشار خون متوسط (خط چین)، توصیف می کنند.

اهداف درمان در پزشکی فرادقیق

پزشکی فرادقیق بر نمایه برداری دقیق هر فرد، شناخت عوامل تعیین کننده واکنش ها به درمان و در نهایت، شناسایی درمان بهینه بر اساس نمایه فردی تمرکز دارد. شکل c یکی از نمایش های ممکن برای تغییرات بیولوژیکی در واکنش به درمان در جمعیت عمومی را به تصویر کشیده است. اهداف درمان نه تنها شامل جابه جایی اشخاص از راست به چپ (از بیماری به سلامت آرمانی) در راستای پیوستار بیولوژیکی است، بلکه ارتقای سلامت جمعیت ها با جابه جایی مقدار متوسط در جامعه از راست به چپ (از بیماری به سلامت آرمانی) را نیز دربر می گیرد. جفری رز، در سال ۱۹۸۵، این نمایش تغییرات در واکنش به درمان را از دیدگاه پزشکی فرادقیق بر اساس اصول ارائه شده تنظیم کرده است.



تحقیق روی فشار خون بالا در عصر پزشکی فرادقیق

با در نظر گرفتن پیشرفت‌ها در ده سال گذشته در زمینه اومیک‌های پاتوفیزیولوژی فشار خون بالا، این عارضه مثال خوبی از عوامل بالقوه در زمینه قلب و عروق برای به کارگیری رویکردهای پزشکی فرادقیق محسوب می‌شود. گروه ریچارد لیفتون در اِعمال ژنومیک مدرن به زیرمجموعه‌های مشخص از بیماران مبتلا به فشار خون بالا نقش مهمی ایفا می‌کند. رویکرد این گروه شناسایی متغیرهای ژنتیکی نادر (نهفته) برای درک مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با آن‌ها بوده است. این متغیرها در خانواده‌های منحصر به فردی که مشخصه‌های آن‌ها به خوبی تعیین شده‌اند، به فنوتیپ‌های فشار خونی شدید منجر می‌شوند. لیفتون عنوان می‌کند که ترکیبات متغیرهای ژنی با پیامدهای عملکردی که کمتر آشکار هستند، به فنوتیپ‌های فشارخونی با شدت کمتر می‌انجامد و می‌توانند فشار خون بالا در (زیر)مجموعه‌های گسترده‌تری را توضیح دهند و یا حتی در برخی موقعیت‌ها، همان‌گونه که وی در تحلیل خود از اشخاص مبتلا به فشار خون بالا در جمعیت مورد مطالعه Framingham Heart Study نشان داد، در برابر فشار خون بالا از شخص محافظت کنند. پیشرفت‌های حاصل در اپی ژنومیک فشار خون بالا در دهه گذشته، راهبرد دیگری را برای تعریف زیرگروه‌های اشخاص مبتلا به این بیماری فراهم آورده است. این اشخاص می‌توانند از درمان‌های خاصی بهره‌مند شوند که ژن‌های اصلاح‌شده به صورت اپی ژنتیکی را هدف قرار می‌دهند. اثبات تأثیر آلدوسترون بر رونویسی ژن SCN1A از طریق تنظیم‌های پرموتورژن، مثالی از این رویکرد است. بدون شک، این رویکردها در سال‌های آینده با کشف داده‌های اومیک بیشتر که تعیین مشخصه‌های مفصل و

شخصی‌سازی شده از زیرگروه‌های مبتلا به فشار خون بالا را فراهم می‌سازند، گسترش خواهد یافت.

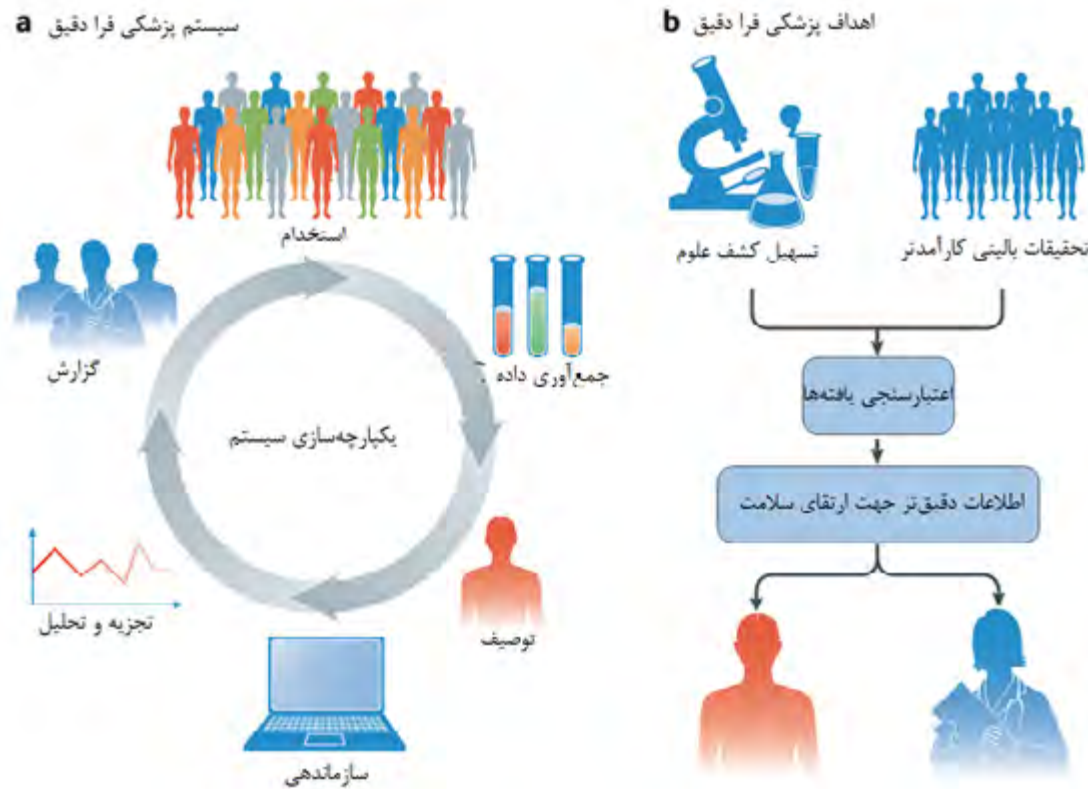
تحقیقات بالینی کارآمدتر

تحقیقات بالینی کارآمدتر به همراه درک بهتر از پایه مولکولی بیماری، مراقبت‌های بالینی دقیق‌تری را فراهم خواهند کرد. در اولین مراحل تحقیقات بالینی، رویکردهای پزشکی فرادقیق می‌توانند کشف دارو را تسهیل کنند. به عنوان نمونه، در یک مطالعه اثبات مفهوم، قابلیت رویکردهای ژنومیک برای شناسایی اثرات نامناسب در مراحل اولیه توسعه دارو نشان داده شده است. همچنین این رویکردهای ژنومیکی می‌توانند، به عنوان مثال، با شناسایی اشخاصی با ریسک ابتلا به بیماری قلبی عروقی یا دیگر بیماری‌ها در واکنش به داروی تحت مطالعه، به ارتقای طراحی آزمایش‌های بالینی کمک کنند. محققان به طور ایده‌آل در هنگام طراحی هر آزمایش بالینی، کل بیماران مبتلا به بیماری را در نظر می‌گیرند و سپس گروهی از شرکت‌کنندگان را انتخاب می‌کنند که امیدوارند نماینده‌ای از توزیع چنین بیمارانی در جمعیت گسترده باشند (شکل ۳). در اقدامات عادی، میزان تطابق این زیرگروه با توزیع بیماران، بر تعمیم‌پذیری بیرونی یافته‌ها اثر می‌گذارد. در مقابل این وضعیت، اغلب از راهبردهای تقویتی در خلال مرحله طراحی آزمایش یا به عنوان بخشی از یک طراحی انطباقی در خلال دوره آزمایش استفاده می‌شود (شکل ۳). به عنوان مثال، محققان ممکن است اشخاصی را به خدمت بگیرند که با نوعی رژیم دارویی در خلال مراحل بعد موافقت کنند. چنین راهبردی ضمن اینکه احتمال تبعیت از رژیم‌های درمانی آزمایش را افزایش می‌دهد و داده‌های حذف‌شده یا گم‌شده را به حداقل می‌رساند، به طور نظام‌مند، ناهمگونی جمعیت تحت مطالعه را نیز

کاهش می‌دهد (شکل ۳).

در راهبرد تقویتی دیگر، از ویژگی‌های پیش‌آگهی جهت تقویت نظام‌مند جمعیت تحت آزمایش، با اشخاصی که احتمالاً مراحل نهایی را تجربه کرده‌اند از قبیل بیماران سالمند یا اشخاص مبتلا به دیابت، استفاده می‌شود. معمولاً این راهبرد به دلایل کاربردی جهت تکمیل آزمایش در یک چارچوب زمانی واقع‌گرایانه و با اندازه نمونه‌ای که براساس منابع موجود، قابل کنترل است، انتخاب می‌شود. با وجود این، راهبرد تقویتی پیش‌آگهی لزوماً دقت بیشتری در انطباق یک واکنش درمانی بلندمدت، به نمایه بالینی هر شرکت‌کننده در آزمایش ارائه نمی‌دهد (شکل ۳).

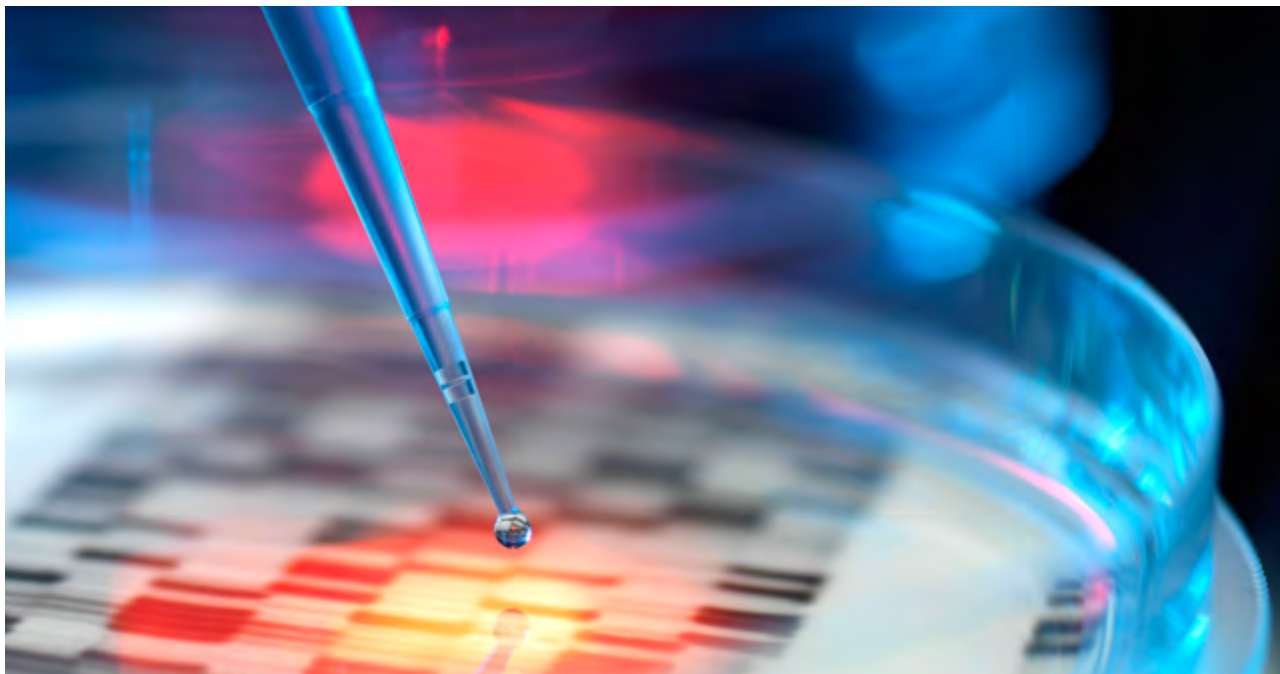
راهبرد تقویتی پیش‌بینانه، از مشخصه‌های شرکت‌کننده در آزمایش و همچنین از داده‌های حاصل از تست‌های پیش از آزمایش یا در خلال آزمایش (طراحی انطباقی) به منظور «پیش‌بینی» اینکه کدام شرکت‌کننده احتمالاً واکنش مناسب‌تری به درمان (های) مورد آزمایش خواهد داشت، استفاده می‌کند (شکل ۳). این راهبرد، اصول پزشکی فرادقیق را به کار می‌گیرد و در مقایسه با دیگر راهبردهای تقویتی، به آزمایش‌های بالینی کارآمدتری می‌انجامد، رابطه مزیت و ریسک را برای شرکت‌کنندگان بهبود می‌بخشد و نسبت به راهبردهای دیگر ممکن است برای اقدامات بالینی، آموزنده‌تر باشد. یکی از اسناد راهنمای FDA پنج دسته از راهبردهای تقویتی پیش‌بینانه را توصیف می‌کند (شکل ۳) که همه آن‌ها برای توسعه روش‌های درمانی در زمینه قلب و عروق اجرایی هستند.



شکل ۱. ویژگی‌های مهم و اهداف سیستم پزشکی فرادقیق: ۱. پزشکی فرا دقیق با استخدام اشخاص در سیستم آغاز می‌شود. داده‌های چندبعدی که توصیف دیجیتالی جامعی از شرکت‌کنندگان فراهم می‌آورند، ویژگی مهمی به شمار می‌آید. سازماندهی داده‌های پویا در سیستم، تحلیل

داده‌ها، گزارش ریسک پیش‌بینی‌شده و درمان‌های پیشنهادی در مرحله مراقبت، مزایای پزشکی فرادقیق را به تأمین‌کنندگان مراقبت سلامت و بیماران ارائه می‌دهند. به طور ایده‌آل، هر سیستم پزشکی فرادقیق باید سیستم یادگیری هوشمندی باشد که آرایه‌ای از داده‌ها را یکپارچه‌سازی کند. ۲. اهداف

به هم وابسته سیستم پزشکی فرادقیق جامع عبارت‌اند از: تسهیل کشف علوم، ایجاد زیر ساخت و پایگاه اطلاعاتی برای کارآمدترسازی تحقیقات بالینی، اعتبارسنجی یافته‌های تحقیقاتی و ارائه اطلاعات دقیق‌تر با هدف ارتقای سلامت.



رویکردهای آزمایش بالینی قلب و عروق در عصر پزشکی فرادقیق

پیش‌بینی می‌شود استفاده از راهبردهای تقویتی پیش‌بینانه برای آزمایش‌های مربوط به ناهنجاری‌های قلبی عروقی به‌طور پیوسته و یکنواخت با پیشرفت بیولوژی سامانه‌ها و پزشکی شبکه‌ای و دسته‌بندی‌های تاکسونومیک جدید بیماری که از چنین پیشرفت‌هایی ناشی می‌شوند، افزایش یابد. لذا محققان قادر خواهند بود فراتر از رویکردهای نسبتاً ساده‌کنونی که شامل تنظیم دوز داروهای قلب و عروق می‌شوند و عمدتاً مبتنی بر داده‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک هستند، عمل کنند و به سمت استفاده از روش سطح پاسخ برای تنظیم دارو گام بردارند. بیش از دو دهه قبل، لوئیس شایر این ایده را مطرح کرد (شکل ۴).

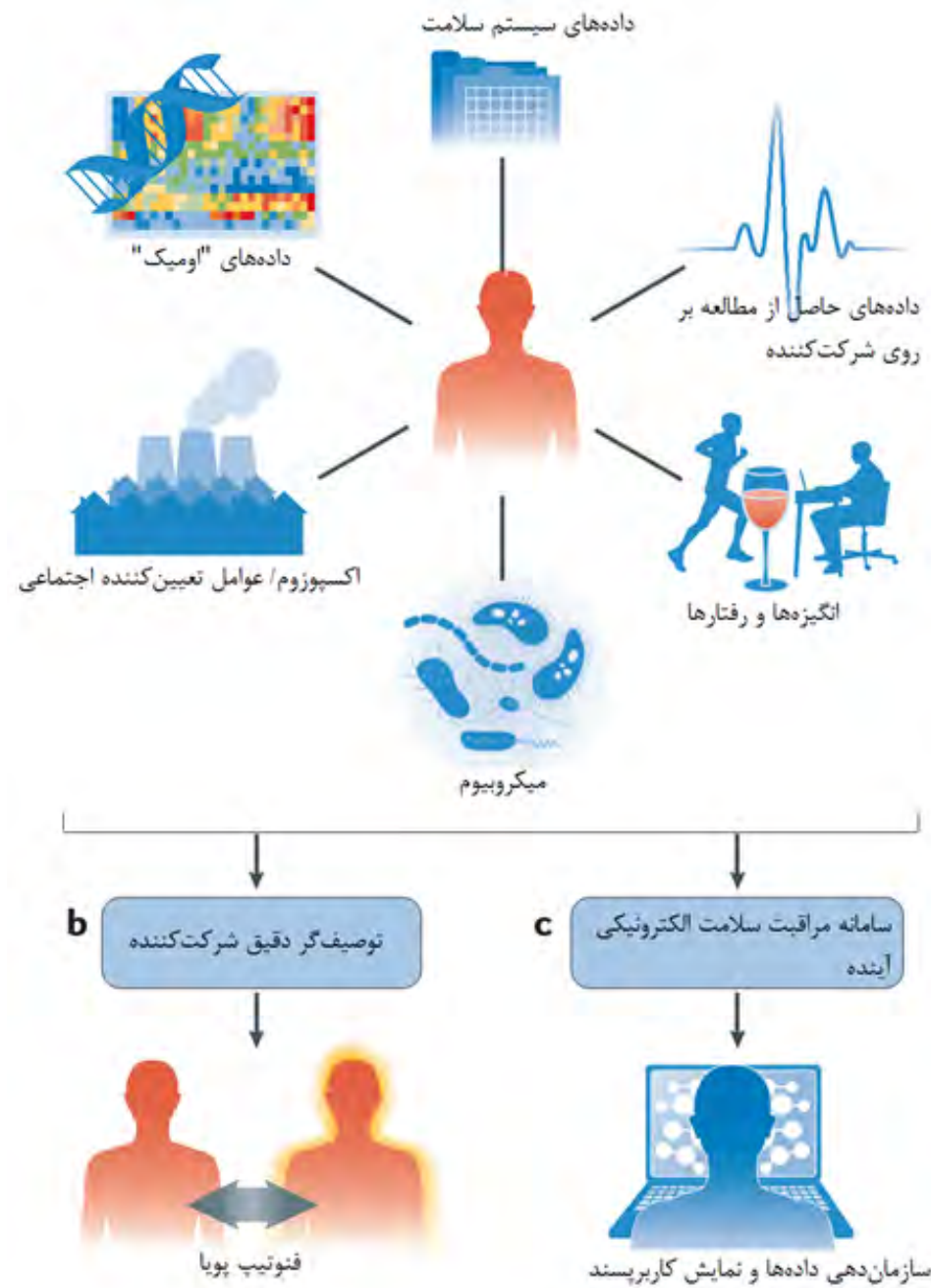
یکی از جنبه‌های مهم راهبرد تقویتی پیش‌بینانه در آزمایش‌های درمانی قلبی عروقی، شناسایی نشانگر زیستی است. همان‌گونه که FDA تعریف کرده است، نشانگر زیستی «نشان‌دهنده فرایندهای بیولوژیکی عادی یا فرایندهای پاتوفیزیکی یا واکنش به عاملی بیرونی یا مداخله است.» نشانگرهای زیستی که نقطه انتهایی بالینی را پیش‌بینی می‌کنند، در نهایت می‌توانند نقطه انتهایی جایگزین معتبری برای آزمایش بالینی فراهم سازند.

در عصر پزشکی فرادقیق، چگونه می‌توان یک رویکرد آزمایش بالینی برای فشار خون طراحی کرد؟ یک نشانگر زیستی در آینده را در نظر بگیرید که برای شناسایی اشخاص مبتلا به فشار خون بالا که پیش‌بینی شده است به درمانی مشخص پاسخ مناسبی می‌دهند، مؤثر و موفقیت‌آمیز باشد. هرچند تاکنون هیچ نشانگر زیستی با قابلیت پیش‌بینی دقیق برای واکنش به درمان‌های دارویی ضد فشار خون در دسترس نبوده است، وانگ و همکاران از ۹ نشانگر زیستی مربوط به

التهاب و کاهش پتانسیل فیبرینولیزی و (میکرو)آلبومین اوره درجه پایین برای پیش‌بینی بروز فشار خون بالا در گروه Framingham استفاده کردند و این کار را با ویژگی زیاد، ولی حساسیت کم انجام دادند. پیش‌بینی می‌شود تلاش برای شناسایی نشانگرهای اپی‌ژنتیکی و ژنتیکی کارکردی برای دسته جدیدی از نشانگرهای زیستی ژنتیکی مبتنی بر مکانسیم، در فشار خون بالا، موفقیت‌آمیز باشد. در سال ۲۰۱۵، این رویکرد در مطالعه‌ای روی بیش از ۲۶ هزار فرد چینی از قوم هان اعمال شد که یازده نشانگر زیستی از میان آن‌ها برای پیش‌بینی بروز فشار خون بالا استفاده شد و با نتایج موفقیت‌آمیز و دقت پیش‌بینی قابل قبول همراه بود. در خصوص نشانگرهای زیستی با پاسخ‌دهی درمانی، استفاده از مهارکننده پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (SB-239063AN (p38 MAPK موجب سرکوب نشانگرهای آسیب اندام انتهایی، مهارگر فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ و اوستیوپونین در یک مدل فشار خون بالا از موش‌های صحرایی می‌شد و با بهبود عملکرد اندام انتهایی همراه بود. همان‌گونه که در این مثال‌ها نشان داده شده است، مجموعه‌ای از تصمیم‌گیری‌ها طرح آزمایش‌های بالینی مبتنی بر نشانگر زیستی را تعیین می‌کنند (شکل ۵). اگر نتایج تحلیل نشانگر زیستی پیش از تصادفی‌سازی در دسترس قرار داشته باشند، باید در نظر گرفت که آیا نوعی از واکنش به درمان، حتی در بیمارانی با نشانگرهای زیستی منفی، پیش‌بینی شده است یا خیر. پاسخ به این پرسش معیارهای به‌کارگیری افراد در طرح‌های آزمایشی (۳ و ۴) در شکل ۵ را به وجود خواهد آورد. هنگامی که نتایج نشانگر زیستی پیش از تصادفی‌سازی در دسترس قرار نداشته باشند (شکل ۵، طرح آزمایشی ۴)، شرکت‌کنندگان به گروه‌های درمانی تقسیم می‌شوند و یافته‌های حاصل از آزمایش‌ها، پس از تجزیه و تحلیل، براساس تعیین پس‌نگرانه مثبت بودن یا منفی بودن نشانگر زیستی

طبقه‌بندی می‌شوند. آنتونیو و همکاران نحوه طراحی آزمایش‌هایی از این دست را جمع‌بندی کرده‌اند که می‌توان به شیوه‌ای تطبیق‌پذیر از آن برای مطالعات فاز ۲ و ۳ استفاده کرد.

با رشد سیستم پزشکی فرادقیق، همراه با انفورماتیک زیست‌پزشکی در حال پیشرفت، ما قادر خواهیم بود به میزان بیشتری از رکوردهای الکترونیکی پزشکی به‌عنوان پلتفرمی تحقیقاتی بهره بگیریم. در حال حاضر، محققان قلب و عروق استفاده از این رویکرد را در آزمایش‌هایی مانند ADAPTABLE آغاز کرده‌اند که در آن، پژوهشگران از طریق «شبکه‌های تحقیقاتی داده‌های بالینی» که با تأمین وجه از «مؤسسه تحقیقاتی پیامدهای بیمارمحور» به وجود آمده‌اند، شرکت‌کنندگان در آزمایش را به خدمت می‌گیرند. آزمایش ADAPTABLE به منظور مقایسه اثربخشی دو دوز رایج آسپرین (۸۱ میلی‌گرم در روز و ۳۲۵ میلی‌گرم در روز) در بیمارانی با مشکل عروق کرونری و دست‌کم یک عامل تقویتی طراحی شده است. همچنین اجرای مطالعات اصلاح رفتار بیمارانی و تأمین‌کنندگان مراقبت سلامت نیز با استفاده از روش‌هایی مانند تصادفی‌سازی خوشه‌ای ساده‌تر خواهد بود. همچنین، مطالعات هم‌گروهی گسترده مبتنی بر شبکه که قابلیت افزودن تصادفی‌سازی را دارند، توسط محققان قلب و عروق آغاز شده است.



شکل ۲. پزشکی فرادقیق؛ توصیف اشخاص: ۱. شش شاخصی که می‌توان در عصر پزشکی فرادقیق، اشخاص را با آن‌ها توصیف کرد عبارت‌اند از: داده‌های اومیک، مانند فنوتیپ‌های ژنومیک و متابولومیک؛ داده‌های نمونه‌های ثبت شده در سیستم سلامت، مانند رکوردهای الکترونیکی پزشکی و دارویی و اظهارات؛ داده‌های حاصل از مطالعه روی شرکت‌کننده و

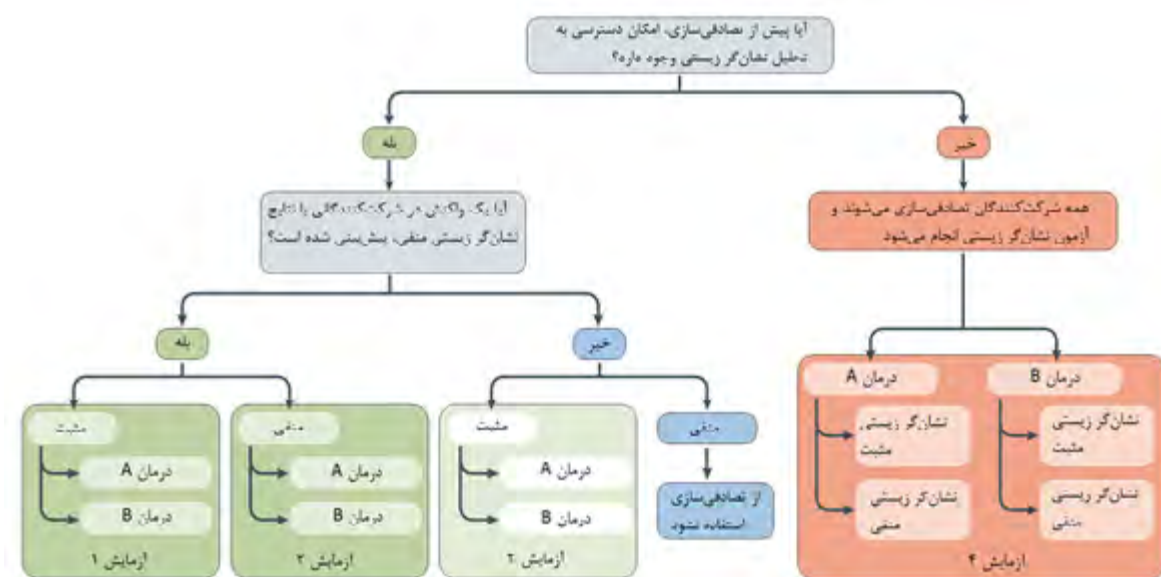
انگیزه‌ها و رفتار او؛ میکروبیوم؛ اکسپوزوم و عوامل تعیین‌کننده اجتماعی. این شش عامل باهم تعامل دارند و وضعیتی پویا ایجاد می‌کنند. ۲. توصیف‌گر دقیق شرکت‌کننده داده‌های حاصل از این شش شاخص را یکپارچه‌سازی می‌کند و پس از نمایش دادن، آن‌ها را به صورت فنوتیپ شخص ارائه می‌دهد. هاله‌ای پویا در اطراف نمایش فنوتیپی، ماهیت

متغیر فنوتیپ را نسبت به تغییر ورودی‌ها با زمان (سمت چپ) نشان می‌دهد. ۳. سامانه مراقبت سلامت الکترونیکی آینده برای سازمان‌دهی داده‌ها و نمایش آن‌ها به شیوه‌ای کاربرپسند برای تأمین‌کنندگان مراقبت سلامت در مرحله مراقبت لازم است.

موجود نباشند (آزمایش ۴)، ابتدا شرکت‌کنندگان به گروه‌های درمانی تقسیم می‌شوند و آزمون نشانگر زیستی در خلال آزمایش انجام می‌شود. در این وضعیت، یافته‌های آزمایش تحلیل شده و براساس تعیین پس‌نگرانه مثبت بودن یا منفی بودن نشانگر زیستی طبقه‌بندی می‌شوند.

شود، همه بیماران که براساس نتایج نشانگر زیستی طبقه‌بندی شده‌اند، برای تصادفی‌سازی در نظر گرفته می‌شوند (آزمایش‌های ۲ و ۱). در غیر این صورت، فقط شرکت‌کنندگان با نشانگرهای زیستی مثبت در طرح تصادفی‌سازی قرار داده می‌شوند (آزمایش ۳). هنگامی که نتایج نشانگر زیستی پیش از تصادفی‌سازی

شکل ۵. نمونه‌هایی از آزمایش‌های هدایت‌شده با نشانگرهای زیستی: هنگامی که نتایج تحلیل‌های نشانگرهای زیستی پیش از تصادفی‌سازی در دسترس باشند، گام بعدی، در نظر گرفتن پیش‌بینی واکنش به درمان است. اگر حتی در بیماران با نتایج نشانگر زیستی منفی، اثربخشی و کارایی مناسب پیش‌بینی



رویکرد تنها زمانی محقق می‌شود که مطالعات کارآمد و مؤثر نشان دهند استفاده از چنین رویکردی می‌تواند شیوع سکنه و بیماری قلبی را کاهش داده و سلامت قلب و عروق جمعیت‌ها را ارتقا دهد.

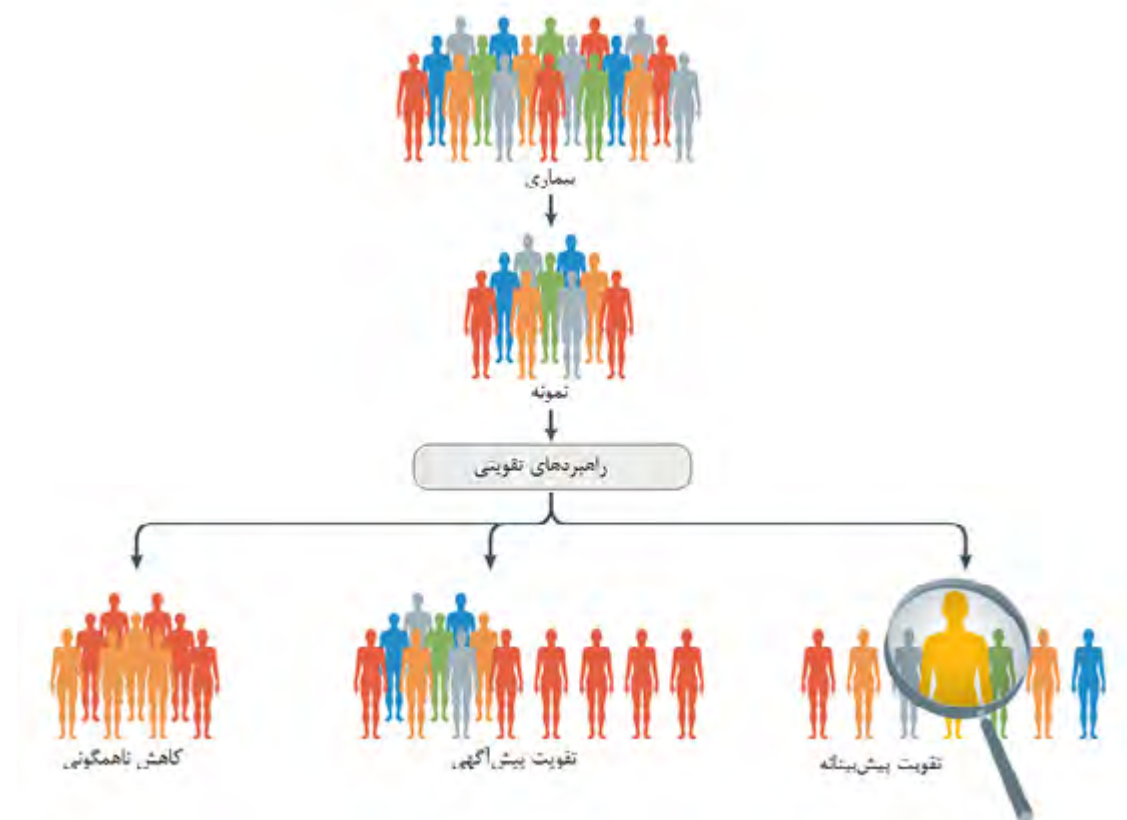
منبع:

Elliott M. Antman and Joseph Loscalzo
NATURE REVIEWS | CARDIOLOGY.
Published online 30 June 2016

راهنمایی مشخص برای درمان‌های کارآمد با کمترین خطر برای بیماران بینجامند. این راهنماها با کشف و درک ناهمسانی‌های فردی در ژنوتیپ‌ها و مواجهاتی که فنوتیپ ویژه‌ای از هر فرد را توضیح می‌دهند، ایجاد خواهند شد و از طریق آن‌ها می‌توان درمان‌ها یا توصیه‌های پیشگیرانه‌ای برای یک بیمار یا گروهی از اشخاص با شباهت‌های مولکولی تنظیم کرد. هرچند پیش‌بینی می‌شود پزشکی فردا دقیق آینده‌ای بسیار نویدبخش داشته باشد؛ قابلیت این

نتیجه‌گیری

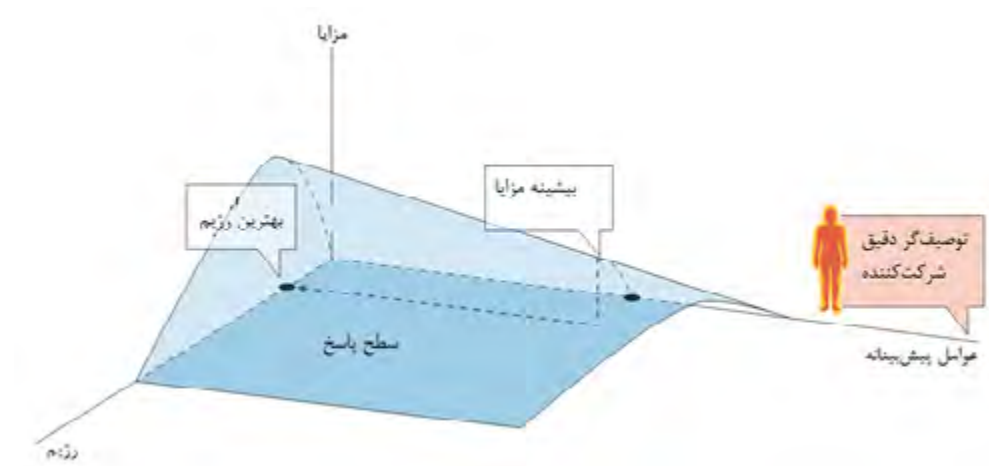
پزشکی فردا دقیق جهشی بزرگ در پژوهش‌های بنیادی پزشکان به‌منظور غلبه بر بیماری‌های قلبی عروقی و دیگر بیماری‌ها محسوب می‌شود. در عصر مدرن پزشکی سرشار از داده‌های اومیک، رویکردهای جدید برای شناسایی و تنظیم مسیرهایی که پاتوفنوتیپ‌های پیچیده قلبی عروقی را کنترل می‌کنند، آغاز شده‌اند و پیش‌بینی می‌شود به ایجاد



مشخصه‌های شرکت‌کنندگان در آزمایش و همچنین داده‌های حاصل از آزمایش، قبل از آزمایش و در خلال آن (طراحی انطباقی)، به‌منظور «پیش‌بینی» اینکه چه شخصی پاسخ پایدارتری به درمان‌ها خواهد داشت، بهره می‌گیرد.

تقویتی برای کاهش ناهمگونی نمونه یا افزایش بازنمایی اشخاصی با ریسک زیاد وقوع (تقویت پیش‌آگهی) اجرای آزمایش را ساده می‌سازد؛ ولی لزوماً دقت بیشتری در انطباق واکنش درمانی آینده‌نگر برای نمایه بالینی شرکت‌کنندگان فراهم نمی‌آورد. راهنبرد تقویتی پیش‌بینانه از

شکل ۳. راهنبردهای تقویتی برای آزمایش‌های بالینی: از جمعیت کل بیماران مبتلا به بیماری مدنظر، به‌عنوان مثال فشار خون بالا، محققان گروهی را به خدمت می‌گیرند (نمونه) که امیدوارند بتوانند نشان‌دهنده توزیع چنین بیماران در جمعیتی گسترده باشند. راهنبردهای



شخص می‌انجامد، عمل می‌کند. در سال ۱۹۹۷، شاینر اصول اولیه مربوط به آن را ارائه کرد [۷۱].

جنسیت و سن و وزن، برای شناسایی رژیم‌های دارویی که با احتمال زیاد به مزایای بیشینه و کمینه ریسک برای هر

شکل ۴. توصیف دقیق: در عصر پزشکی فردا دقیق، توصیف‌گر دقیق بیمار به‌صورت مجموعه‌ای از عوامل پیش‌بینانه، مانند



مترجم: فیروزه عسگر

کارشناس مامایی دانشگاه علوم پزشکی مازندران



درمان فردمحور سرطان راهکار جدیدی نیست، بلکه با درک بیش از پیش بنیان‌های بیولوژیکی سرطان، امکان استفاده از آن فراهم آمده و کاربردهای آن توسعه داده شده است. شناخت عمیق ما از سرطان در سطح ژنومی، همراه با دسترسی گسترده و روزافزون به فناوری‌های مقرون به‌صرفه در بازجویی ژنوم، ترانسکریپتوم، پروتئوم و جنبه‌های دیگر تومور و میزبان، به یافتن الگوهای جدید درمان سرطان انجامیده است که برای تصمیم‌گیری‌های مناسب درمانی، به‌طور فزاینده به آنالیز مولکولی تومور در کل دوره درمان بستگی دارند. با تولید بیش از سی داروی جدید شامل پادتن‌ها و مولکول‌های کوچک که مولکول‌های خاص و مسیرهای حساس برای رشد و بقا و گسترش سرطان را هدف قرار می‌دهند، تحول عظیمی در درمان برخی از سرطان‌ها رخ داده و امیدواری را برای بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان به ارمغان آورده است. شواهد ارائه‌شده در گزارش‌های مطالعات پژوهشی کوچک و توصیفات

برنامه‌های انجمن سرطانشناسی بالینی آمریکا (ASCO) در زمینه پزشکی فردمحور: پیامی از سوی مدیر بخش درمان

بالینی نشان می‌دهند هنگامی که ماده هدفمند بخصوصی بتواند با پروفایلی مولکولی منطبق شود، احتمال بهبودی بیمار افزایش می‌یابد. اجرای درمان فردمحور سرطان به این اطلاعات نیاز دارد: درک کامل ژنومیک سرطان، شناخت قوت‌ها و ضعف‌ها و محدودیت‌های روش‌های تحلیلی موجود برای مطالعه سرطان، بازشناسی منابع تغییرپذیری در آزمایش مولکولی، دانش کامل در زمینه مکانیسم‌های اثر داروهای هدفمند و روشی برای جمع‌آوری و تلفیق و شناخت مجموعه داده‌های پیچیده در آزمایش سرطان‌شناسی بالینی با جزئیات زیاد. با دسترسی روزافزون به آنالیز جهش‌زن‌های واحد و چندگانه، تعیین توالی نسل جدید در مقیاس بالا، آنالیز ترانسکریپتومی و آزمایش‌های دیگری که امروزه در بسیاری از آزمایشگاه‌ها انجام می‌شوند، آنکولوژیست‌ها با چالش‌های فزاینده‌ای در این زمینه‌ها مواجه هستند: کدام آزمایش‌ها برای چه اهدافی مناسب‌تر هستند، چگونه نتایج را شناسایی و تفسیر کنند و چگونه اطلاعات به‌دست‌آمده از آزمایش‌ها را به تصمیمات بالینی مناسب تبدیل کنند که برای بیماران سودمند باشند.

ASCO برای بررسی این چالش‌ها رهنمودها، برنامه‌های آموزشی، کارگاه‌ها و طرح‌های تحقیقاتی بسیاری را فراهم آورده است که هدف همه آن‌ها ساده‌سازی درک پزشکی فرادقیق و دسترسی گسترده به آن برای آنکولوژیست‌ها و بیماران آن‌هاست. پیچیدگی بررسی مولکولی سرطان‌های شایع با کشف بیومارکرهای جدید که

با حساسیت یا مقاومت به درمان‌های خاص مرتبط‌اند، در حال افزایش است. ASCO، به‌تنهایی یا با همکاری دیگر انجمن‌های حرفه‌ای، رهنمودهای مبتنی بر شواهد را برای تشخیص مولکولی سرطان توسعه داده است و منتشر می‌کند. این رهنمودها شامل بیومارکرهای پیشنهادی، پلتفرم‌های آزمایش، تعاریف آزمایش‌های مثبت و منفی، محتوای گزارش بهینه و محدودیت‌ها یا مخدوش‌سازهای آزمایش است.

ASCO و کالج آسیب‌شناسان آمریکا (CAP) چنین رهنمودهایی را برای آزمایش HER2/neu و گیرنده هورمون در سرطان پستان پیشنهاد کرده‌اند. CAP، انجمن آسیب‌شناسان مولکولی (AMP) و انجمن بین‌المللی مطالعه سرطان ریه (IASLC)، در زمینه انتشار «رهنمودهای تأییدشده ASCO» برای آزمایش جابه‌جایی ALK و جهش گیرنده عامل رشد اپیدرمی (EGFR) در آدنوکارسینوم ریه، همکاری می‌کنند. همچنین، ASCO نظریه بالینی موقتی درباره آزمایش جهش KRAS در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته روده بزرگ که برای درمان با پادتن‌های ضد EGFR داوطلب شده‌اند، منتشر کرده است. ASCO به‌زودی این نظریه را با اطلاعات جدید درباره آزمایش توسعه‌یافته جهش RAS به‌روزرسانی خواهد کرد. باتوجه به آزمایش بیومارکر در دیگر انواع سرطان، رهنمودهای دیگری در زمینه توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی ارائه می‌شود. همچنین ASCO و CAP اذعان کرده‌اند که حتی آزمایش بیومارکر استاندارد نیز ممکن است به‌علت منابع

محدود، مواد یا تجهیزات ناکارآمد یا فقدان متخصصان واجد شرایط و کادر آموزش‌دیده در بسیاری از کشورهای جهان در دسترس نباشد. اخیراً کارگاه جدیدی متشکل از آنکولوژیست‌ها و پاتولوژیست‌هایی از هاوایی و ویتنام و کنیا به‌منظور شناسایی مشکلات موجود و راهکارهای مناسب برای رویارویی با این مسائل آغاز به کار کرده است.

تفسیر بالینی آزمایش‌های ژنومیک حتی برای متخصصان نیز چالش‌برانگیز است. امروزه در بسیاری از مراکز درمان سرطان، این تفسیرها در متن توموربوردهای مولکولی صورت می‌پذیرند که متشکل از آنکولوژیست بالینی، پاتولوژیست مولکولی و متخصصان ژنومیک در توموربوردهای بالینی چندرشته‌ای سنتی هستند. بیشتر آنکولوژیست‌ها در رشته ژنتیک آموزش کافی ندیده‌اند؛ به همین دلیل ASCO گذراندن دوره‌های جامعی با موضوعات «ژنتیک سرطان» و «ژنومیک تومور» را در «دانشگاه ASCO» پیشنهاد می‌دهد که هدف آن‌ها ارائه آموزش‌های پایه در زمینه ژنتیک موروثی سرطان و تغییرات ژنومیک جسمی به آنکولوژیست‌هاست. امروزه توموربوردهای مولکولی در بسیاری از مراکز درمانی علمی و مراکز جامع سرطان سازمان یافته‌اند؛ ولی اغلب آنکولوژیست‌ها به چنین برنامه‌هایی دسترسی ندارند. ASCO با همکاری CAP و AMP، به‌منظور اصلاح این وضعیت، دوره «توموربوردهای مولکولی» را در دانشگاه ASCO برگزار کرده است. این دوره‌های ماهانه به‌صورت مباحث تعاملی کاربرمحور هستند که به مراقبان بهداشت و سلامت در برابر سرطان در تفسیر و درک آزمایش‌های پروفایل مولکولی و نقش آن‌ها در مدیریت بیماری کمک می‌کنند. هرکدام از این مباحث با مدیریت یک پاتولوژیست مولکولی و یک آنکولوژیست بالینی برگزار می‌شود و شامل ارائه نظر، پیشنهادها، تجزیه و تحلیل‌ها و پرسش‌هایی از سوی شرکت‌کنندگان است. نکاتی که تاکنون بررسی شده‌اند و درباره آن‌ها بحث صورت گرفته است عبارت‌اند از: آرایش مجدد ROS1 در

سرطان ریه با سلول‌های غیرکوچک، جهش PIK3CA در سرطان پستان، آنالیز ژنومی کارسینوم با منشأ اولیه نامعلوم و آرایش مجدد MLL در لوسمی میلوئیدی حاد.

همچنین برای اشخاصی که توسعه آزمایش بیومارکر را فعالانه پیگیری می‌کنند، ASCO به همراه مؤسسه سرطان ملی (NCI) و سازمان تحقیقات و درمان سرطان اروپا (EROTC)، از طرح «آموزش سالانه توسعه تشخیص سرطان» حمایت می‌کند که در بخش‌های علمی و مقرراتی توسعه آزمایش بیومارکر، امکان آموزش عمیق موردمحور را فراهم می‌آورد. داده‌های کارآزمایی بالینی نیز نشان داده‌اند هنگامی که درمان بر اساس داروهای منطبق با اهداف ژنومی بالقوه در تومورها انجام شود، نتایج بهتری به دست می‌آید. چنین گزارش‌هایی موجب افزایش انگیزه در میان بیماران و پزشکان برای استفاده از پروفایل ژنومیک، به‌عنوان راهکاری برای برنامه‌ریزی درمان در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته شده است. باوجود این، پیش‌بینی می‌شود که دسترسی به داروهای سودمند اغلب با محدودیت‌هایی همراه باشد. به‌علاوه، هرچند گزارش‌های بالینی تا به امروز نشان می‌دهند که ۳۰ تا ۷۰ درصد از تومورهای پیشرفته به‌طور بالقوه دستخوش جهش‌های «کنش‌پذیر» یا دیگر تغییرات ژنی می‌شوند، نتایج درمانی بیمارانی که براساس چنین آزمایش‌هایی تحت درمان قرار گرفته‌اند، به‌میزان زیادی ناشناخته باقی مانده است. بنابراین ASCO در حال توسعه «مطالعه عامل‌های هدفمند و بهره‌گیری از پروفایل (TAPUR)» است.

هدف این تحقیق شناسایی کارایی داروهای ضدسرطان هدفمند و موجود در بازار است که در خارج از حوزه تجویزی تأییدشده خود استفاده می‌شوند. اهداف اصلی این مطالعه عبارت‌اند از: ۱. تسهیل دسترسی بیماران به داروهای عرضه‌شده در بازار که سودمندی آن‌ها براساس آنالیز پروفایل ژنومی تومور در بیماران پیش‌بینی می‌شود و ۲. جمع‌آوری

نتایج مربوط به بیماران در یک پایگاه داده آینده‌نگر به‌منظور شناسایی درمان مناسب برای هر بیمار. با فراهم‌کردن امکان دسترسی به داروهای هدفمند یا دست‌کم داروهایی که جهش‌های شایع را هدف قرار می‌دهند، بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته فرصتی خواهند داشت که از درمان‌های مؤثر بهره‌مند شوند. این درمان‌ها به‌طور بالقوه مؤثرند؛ ولی ممکن است به‌علت موانع مقرراتی و پوشش‌های درمانی و هزینه‌ها دسترس‌پذیر نباشند. TAPUR از لحاظ نظری، با برنامه AcS که توسط مؤسسه ملی سرطان فرانسه در حال اجراست و برنامه آنالیز مولکولی برای گزینش درمان (MATCH) در مؤسسه ملی سرطان آمریکا شباهت دارد.

پزشکی فرادقیق زندگی بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان را تغییر خواهد داد؛ ولی به‌کارگیری آن در مطالعات بالینی بسیار پیچیده است. ASCO امیدوار است بتواند از طریق برنامه‌های متعدد و همچنین ژورنال‌ها و جلسات سالانه و موضوعی، شامل ژورنال جدید «سرطان‌شناسی جهانی» (JGO)، خود در این زمینه نقشی داشته باشد و با ارائه آموزش و ابزار و اطلاعات به آنکولوژیست‌ها برای کمک به بیماران مبتلا به سرطان در سراسر جهان، تحقق پزشکی فرادقیق را میسر سازد.

منبع:

connection.asco.org/blogs/asco-initiatives-personalized-medicine-message-chief-medical-officer

Cancer Treatment Is All About Personalized Medicine

OncoDNA was founded by a team with over 60 years' expertise in medical diagnostics and patient care.

Today, by combining the latest sequencing and pathology technologies with clinical knowledge, OncoDNA is perpetuating the tradition of excellence in the field of cancer theranostics.

ONCODEEP & TRACE

The Most Complete Molecular Profiling Solution to Deliver the Best Treatment Plan for the patient

The unique solution combining solid and liquid biopsy to decipher tumor heterogeneity to guide the oncologist's treatment choice.



The First Personalized Liquid Biopsy In The World

The unique personalized non-invasive blood based solution to monitor the evolution of the tumor and the effectiveness of the treatment.



Tumor-based Cancer Theranostic Services

The most cost-effective solution combining DNA / RNA and protein analyses to guide the oncologist's treatment choice.

ONCO SHARE

OncoSHARE is the link between the patient, the oncologist, the oncology community and OncoDNA. It allows sample Shipment Kit request, analyses ordering, process follow-up, data analysis and data sharing.

AmitisGen
Med TECH Group

www.AmitisGen.com | Tel: + 98(21)88985291-3 | Fax: + 98(21)88955205

متن سخنرانی رئیس جمهور امریکا درباره پزشکی شخصی در سال ۲۰۱۵



مهسا علی کرمی

کارشناس میکروبیولوژی
دانشگاه آزاد اسلامی تهران

• سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در ارزیابی آزمون های ژنتیکی جدید کمک خواهد کرد تا اطمینان حاصل شود که تنها ایمن ترین فناوری برای پیاده سازی گسترده به تائید می رسد: "روشی که ما با استفاده از آن یک فناوری جدید توالی یابی ژن را مورد تائید قرار می دهیم، با روشی که یک دستگاه اندام مصنوعی یا دستگاه تنظیم ضربان جدید را تائید می کنیم، متفاوت خواهد بود. و باید اطمینان حاصل نماییم که رویکرد ما، تفاوت میان فناوری ها را بازتاب می دهد." (۱۰ میلیون دلار به FDA)

• این طرح قصد دارد داده های بیولوژیکی و رفتاری از دست کم یک میلیون داوطلب، در یک مطالعه ملی از عادت های سلامتی در آمریکا را گردآوری نماید. در یک مقاله از نشریه پزشکی نیوانگلند، مدیر NIH، دکتر فرانسیس کالینز، و مدیر سابق NCI، دکتر هارولد وارموس، عنوان کردند که اطلاعات حاصل از یک جمعیت پژوهشی با این اندازه، "ارزیابی بهتر خطرات بیماری، درک مکانیسم های بیماری، و پیش بینی درمان بهینه برای بسیاری از بیماری ها را با هدف گسترش مزیت های پزشکی فرا دقیق در جنبه های متعددی از بهداشت و سلامت میسر خواهد نمود." (۱۳۰ میلیون دلار به NIH)

• در نهایت، در همه مراحل این برنامه، حفظ حریم خصوصی بیمار در اولویت قرار خواهد داشت. اواما در سخنرانی خود در NIH، با اشاره بر تعهدات خود در زمینه استفاده از فناوری های جدید به شیوه ای مسئولانه از همان روز اول، بر حقوق بیماران تاکید نمود. (۵ میلیون دلار به مرکز هماهنگی ملی برای فناوری اطلاعات سلامت)

<https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2015/july/obamas-precision-medicine-initiative>

رئیس جمهور امریکا باراک اواما در سخنرانی سالانه وضعیت کشور در سال ۲۰۱۵، آغاز پروژه پزشکی فرا دقیق را با تأمین بودجه ای به ارزش ۲۱۵ میلیون دلار برای تحقیقات اعلام نمود که درمان دارویی در ایالات متحده را متحول خواهد کرد.

به گفته اواما: "من از کشوری که موفق به ریشه کنی فلج اطفال و نگاشت ژنوم انسانی شده است می خواهم که در عصر جدید علم پزشکی پیشگام باشد دوره ای که اجرای درمان مناسب در زمان مناسب را ممکن می سازد.

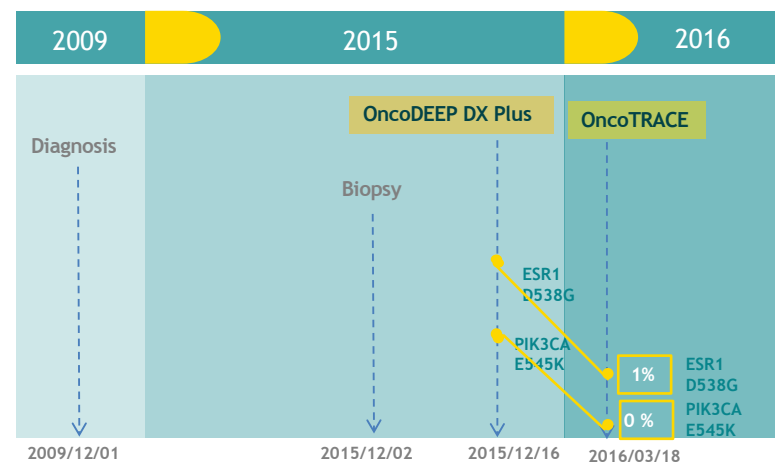
این "عصر جدید"، دوره پزشکی فرا دقیق می باشد (که با عنوان پزشکی فرد محور نیز به آن اشاره می شود). در حال حاضر با افزایش قابلیت توالی یابی ژنوم، امکان بررسی چندجانبه طرح های بلندپروازانه میسر گردیده است.

پرزیدنت اواما در سخنرانی بعدی خود در موسسه ملی بهداشت آمریکا (NIH) به چهار مرحله عمده برای این طرح اشاره نمود:

• این طرح تلاش دارد در کوتاه مدت، با تمرکز بر تومورشناسی و همکاری با موسسه ملی سرطان (NCI)، تأثیر عامل های ژنتیکی در ایجاد سرطان را با دقت مورد بررسی قرار دهد. این برنامه شامل تجزیه و تحلیل بسیاری از ژنوم های سرطانی و ایجاد روشی برای ثبت و به اشتراک گذاری دیجیتالی اطلاعات در میان پزشکان و دانشمندان در سراسر جهان می باشد (۷۰ میلیون دلار به NCI).

Patient presentation:

Female, 50 years old
Breast cancer: ER +/ PR + / HER2 +; liver metastasis BRCA2/1 negative
Previous treatments: FAC; Docetaxel-Vinorelbine; Hormonal treatment; Capecitabine;
Everolimus-Exemestane; Abraxane-Eribuline

Blood Sample: First OncoTRACE**Results**

GENE	Variant Frequency	Variant
PIK3CA	%0	E545K
ESR1	%1	D538G

Conclusion

ESR1 variant has been identified in the circulating tumor DNA of the blood sample after the first cycle of treatment, but in a low %, suggesting a possible diminution in blood and confirming the results obtained in the solid biopsy.

PIK3CA variant has not been identified in the circulating tumor DNA suggesting a possible treatment response.

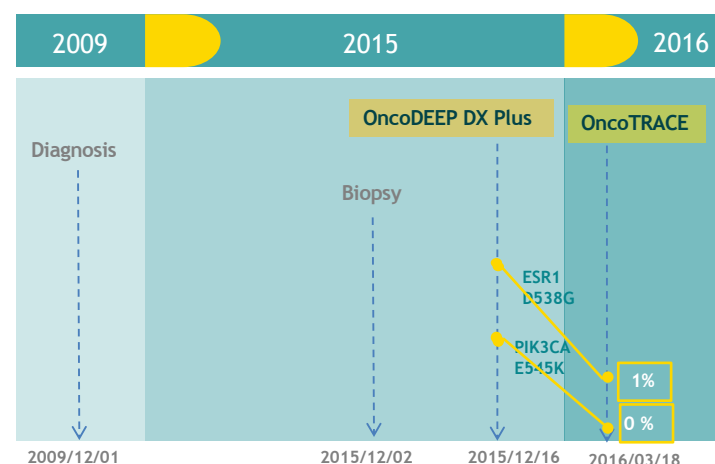
No additional hotspot mutations have been found.

Conclusions

- In a poly-treated patient with no response to treatments, the study **OncoDEEP DX Plus in solid biopsy**, has offered new therapeutic options and has helped to discard one of the treatments the oncologist was going to give for which the patient should be resistant (Gemcitabine: RRM1+ expression).
- OncoDEEP DX Plus**, revealed a potential sensitivity to **Palbociclib + Exemestane** and the patient was included in an expanded access program of Pfizer.
- The first **OncoTRACE** result is concordant with the evolution of the patient, since it showed a low level amount of the ESR1 mutation and PIK3CA is not present in the blood and the physical state of the patient improves and the tumor markers are decreasing.
- More **OncoTRACE** studies and imaging tests are required to continue monitoring patient evolution.
- In this case we also observe the need of taking a basal sample to correlate the results with later monitorizations with **OncoTRACE**.
- The combination of **OncoDEEP&TRACE** becomes a useful tool to understand the patient evolution and response to treatment.

Patient presentation:

Female, 50 years old
Breast cancer: ER +/ PR + / HER2 +; liver metastasis; BRCA2/1 negative
Previous treatments: FAC; Docetaxel-Vinorelbine; Hormonal treatment; Capecitabine;
Everolimus-Exemestane; Abraxane-Eribuline

Blood Sample: First OncoTRACE**Patient evolution
(after 3 cycles of Palbociclib)**

The physical state of the patient improves.

The follow-up analyses showed a considerable **decrease of tumor markers level**.

At the end of May, she has scheduled **imaging tests** to confirm treatment response.

Oncologist decision

The oncologist took the decision to **continue with treatment** and to repeat a **second OncoTRACE** after the imaging tests results.

OncoDEEP DX Plus & OncoTRACE

Real Case Study

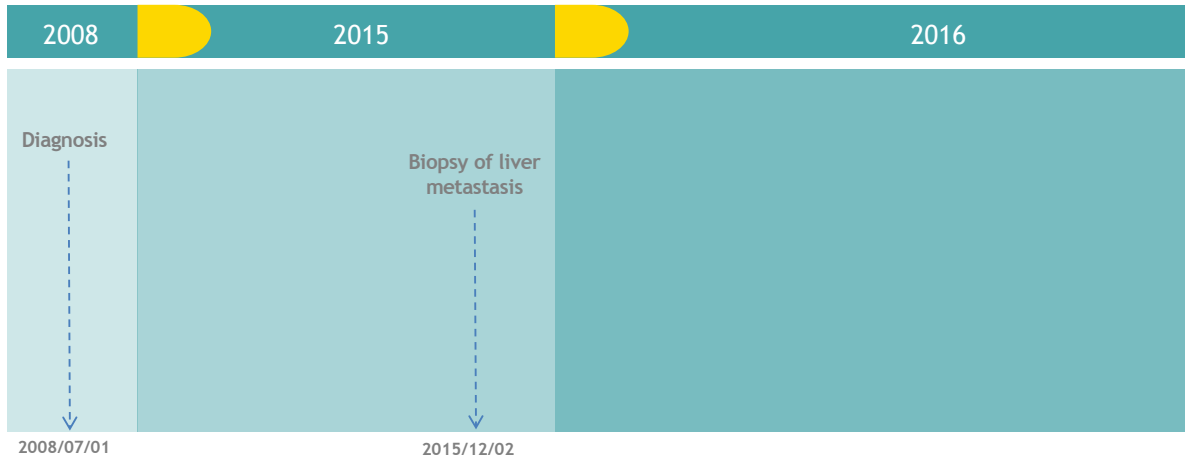
Prof. Jesús García-Foncillas MD PhD
Director, OncoHealth Institute
Director, Department of Oncology
Director, Translational Oncology Division,
Health Research Institute
University Hospital "Fundacion Jimenez Diaz"

Scientific Coordinator, BioSequence

April 27th, 2016 - Gosselies, Belgium

Patient presentation:

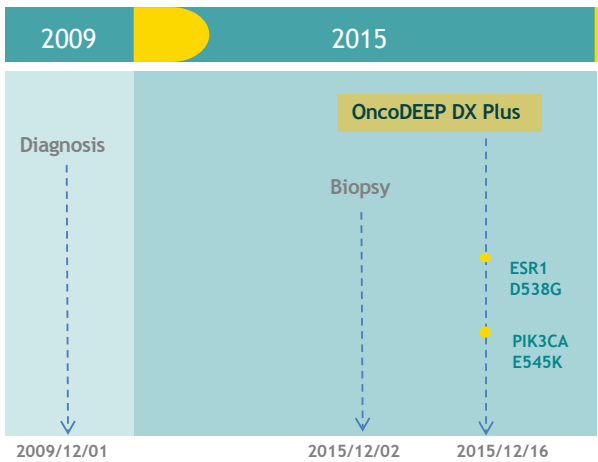
Female, 50 years old
Breast cancer: ER+/ PR+ / HER+2; liver metastasis; BRCA2/1 negative
Previous treatments: FAC; Docetaxel-Vinorelbine; Hormonal treatment; Capecitabine; Everolimus-Exemestrane; Abraxane-Eribuline



Patient presentation:

Female, 50 years old
Breast cancer: ER+/ PR+ / HER+2; liver metastasis; BRCA2/1 negative
Previous treatments: FAC; Docetaxel-Vinorelbine; Hormonal treatment; Capecitabine; Everolimus-Exemestrane; Abraxane-Eribuline

METASTASIS: OncoDEEP DX Plus



NGS RESULTS

GENE	Variant Frequency	Variant
PIK3CA	%3	E545K
ESR1	%16	D538G

IHC RESULTS

IHC	Expression
cMET	-
pERK	+
phosphoRb	+
P16	-
CDK4	+
RRM1	+
TLE3	+
TOP2A	+
TS	+
p4EBP1	+
PTEN	-

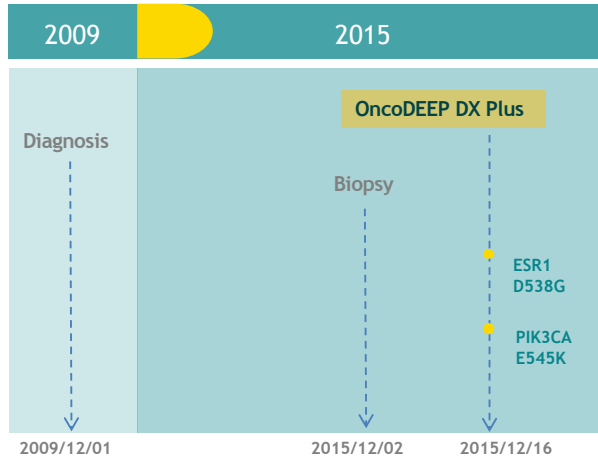
Treatments associated with potential Clinical Benefit

- Dual PI3K/mTOR inh. → P4EBP11 & PTEN IHC & PIK3CA NGS
- CDK6/4 inh. → pRB IHC & CDK4 IHC & P16 IHC & Ki%30 67
- Taxane based chemotherapy → TLE3 IHC
- Topoisomerase II inhibitors → TOP2A IHC
- MEK/ERK inh. → pERK2/1 IHC

Patient presentation:

Female, 50 years old
Breast cancer: ER +/ PR + / HER2 +; liver metastasis; BRCA2/1 negative
Previous treatments: FAC; Docetaxel-Vinorelbine; Hormonal treatment; Capecitabine; Everolimus-Exemestrane; Abraxane-Eribuline

METASTASIS: OncoDEEP DX Plus



NGS RESULTS

GENE	Variant Frequency	Variant
PIK3CA	%3	E545K
ESR1	%16	D538G

IHC RESULTS

IHC	Expression
cMET	-
pERK	+
phosphoRb	+
P16	-
CDK4	+
RRM1	+
TLE3	+
TOP2A	+
TS	+
p4EBP1	+
PTEN	-

Treatments associated with potential Lack of Benefit

- Gemcitabine → RRM1 IHC
- Hormonal therapy → ESR1 NGS and TLE3 IHC
- MET inhibitor → MET IHC
- 5-FU based chemotherapy → TS IHC

Patient presentation:

Female, 50 years old
Breast cancer: ER +/ PR + / HER2 +; liver metastasis; BRCA2/1 negative
Previous treatments: FAC; Docetaxel-Vinorelbine; Hormonal treatment; Capecitabine; Everolimus-Exemestrane; Abraxane-Eribuline

METASTASIS: OncoDEEP DX Plus

Clinical impact

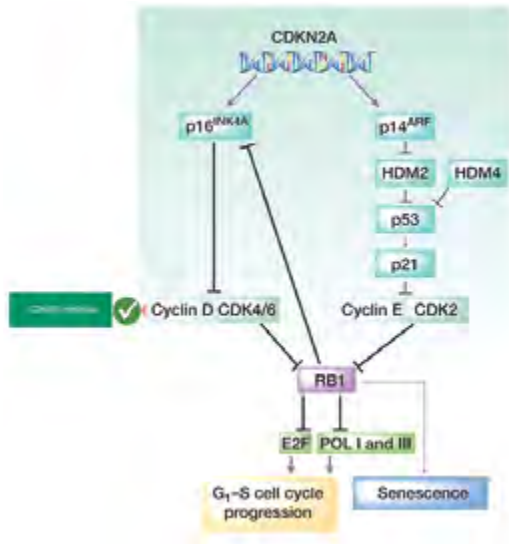
1st) After receiving the results, the oncologist took the decision to treat the patient with **Palbociclib + Exemestane** due to:

- pRB IHC: positive expression
- CDK4 IHC: positive expression
- P16 IHC: negative expression
- Ki67 30%

* The ESR1 mut present in the tumor has been associated with resistance to exemestane, but the benefit in combination with palbociclib, remains unknown.

2nd) The oncologist is no longer considering some treatment options like Gemcitabine

3rd) After the first cycle of treatment, the oncologist decides to perform the **OncoTRACE** study to monitor the patient evolution and response





COYOTE

AmitisGen[®]
Med TECH Group

Theater Slim PCR Cycler

Features

- Power
 - 12V DC universal power supply or 12V DC battery pack
- Saves Space
 - Thin, only 4 cm
 - Very small footprint
 - Can be used in clean bench
- Touch Screen
- Saves Time
 - No waiting time
 - Finish setup in 30s



Mini8 Plus

Features

- Power: 12V DC universal power supply or battery pack
- User friendly: Simple interface
- Small footprint and light weight: 205 x190x98 mm (LxWxH) and only 2.1 kg
- High sensitivity: As low as 1 copy
- Sample capacity: 0.2*8 ml PCR tubes
- Two channels: SYBR/FAM, ROX/Texas Red
- Open system: Compatible with most commercial reagents
- After each run, system automatically emails data to an email address chosen by user



Portable Dry Bath

Standardize your temperature control

H2O3 brand dry baths are heating, cooling and heating/cooling dry baths powered by 12V DC universal power supply or 12V DC battery pack

Pad3 brand dry baths are mini dry baths that provide a smaller foot print than the H2O3 dry bath brand

Mix and match format
Interchangeable block sizes
for a variety of applications



Gel Box

Features

GelBox is a breaking of high-speed electrophoresis system by intergrating molecules separation and electronic imaging system in one device. This device provides customers a completed electrophoresis system to analyze PCR products. This device generate a new idea with WIFI camera inside which enable you to remote control your experiment and receive images.



آزمایش هوشمند - پوست SMARTest Skin Fit

این آزمایش چه اطلاعاتی می دهد؟
از آنجایی که قدم اول در پیشگیری و درمان، آگاهی و تشخیص صحیح می باشد، این آزمایش به متخصصان یک پیش آگاهی و دید کامل در مورد نوع پوست شما و اطلاعات مورد نیاز برای انتخاب صحیح و مناسب برای درمان و بهبود پوست شما ریزمغذی ها و ویتامین های مورد نیاز آن بر اساس اطلاعات ژنتیکی ارائه می دهد.

مجموعه آزمایش پوست در دو بسته ارائه میگردد:	مجموعه آزمایش پوست در دو بسته ارائه میگردد:
Smart SKIN Test 2.2	Smart SKIN Test 1.1
FIRMNESS+ELASTICITY OR .a	FIRMNESS+ELASTICITY .a
WRINKLING (A.G.E.) OR .b	(WRINKLING (A.G.E.) .b
SUN DAMAGE+PIGMENTATION OR .c	SUN DAMAGE+PIGMENTATION .c
FREE RADICAL DAMAGE OR .d	FREE RADICAL DAMAGE .d
SENSITIVITY + INFLAMMATION .e	SENSITIVITY + INFLAMMATION .e

پوستی زیبا با دستیابی به اطلاعات ژنتیکی
ایا میدانید هر یک از ما اطلاعات ژنتیکی منحصر به فردی داریم؟ و ایا میدانید اکثر ما به اشتباه از روش های درمانی دیگران برای بهبود پوست خود استفاده می کنیم؟
همه ما می دانیم بر خلاف برخی تبلیغات محصولات آرایشی و بهداشتی، هر محصول زیبایی و آرایشی برای هر فردی متناسب نیست به همین دلیل هزاران برند و صد ها هزاران محصول متفاوت وارد عرصه گشته است که علاوه بر عدم کارساز بودن در برخی موارد موجب آسیب به پوست ما هم می شوند.
چرا آزمایش ژنتیک؟
آزمایش ژنتیک پوست، به شما کمک می کند تا دیگر مجبور به صرف زمان و هزینه های زیاد برای رسیدن به پوست ایده آلتان نباشید. این آزمایش بسیار ساده و فقط با گرفتن یک نمونه از شما قابل انجام است. این آزمایش یک بار در طول عمر انجام می شود و اطلاعات بسیار شگرفی در مورد پوست شما در اختیار تان قرار میدهد.

آزمایش ژنتیکی پوست به بررسی مارکهای مرتبط با آب رسانی در بیماران دچار اختلالات خشکی پوست می پردازد. مجموعه آزمایشهای زیر به نیاز تغذیه ای مخصوص پوست شما که در پروسه سالخوردگی بسیار موثر است می پردازد:

نیازهای تغذیه ای پوست

- ویتامین A
- ویتامین B2
- ویتامین B6
- ویتامین B12
- ویتامین C
- ویتامین D
- ویتامین E
- فولات اسید فولیک
- امگا 6 و امگا 3

حفاظت اکسیداسیون پوست

- پاسخ آنتی اکسیدان
- قند شدن پوست
- حفاظت گلیکاسیون

پیری پوست

- پاسخ پوست به برنزه شدن
- لکه های خورشیدی (Lentigines)
- کک و مک

چین و چروک و تخریب کلاژن

بافت پوست و خاصیت ارتجاعی

- سلولیت
- علائم کشش (دیستنس استریا)
- رگهای واریسی
- فاکتور های رطوبت پوست و آبرسانی
- پوست خشک (Xerosis و ایکتیوز)

التهاب پوست و خطر آلرژی

- آگزما (درماتیت اتوپیک)
- درماتیت تماسی
- پسوریازیس
- روزاسه



آزمایشات هوشمند "SMARTests"

اطلاعات بسیاری از قبیل سلامتی در ژن های ما پنهان می باشند که میحث پزشکی شخصی با بهره گیری از مجموعه آزمایشات هوشمند به اطلاعات سودمندی در مورد بدنمان دسترسی پیدا می کند که به ما کمک می کند شیوه ی صحیحی از سبک زندگی مختص خود را در پیش بگیریم. خدمات آزمایش های هوشمند به صورت منحصربه هر فرد با استفاده از به روز ترین فن آوری ها و روش ها با دقت بسیار بالایی صورت می گیرد. انجام این آزمایش بسیار ساده و بدون درد تنها با چند قطره از خون و یا نمونه ای از بزاق دهانمان قابل انجام است.

آزمایش هوشمند - پوست
آزمایش هوشمند - تغذیه و تناسب اندام
آزمایش هوشمند - تندرستی
آزمایش هوشمند - کودک
آزمایش هوشمند - سرطان
آزمایش هوشمند - واکنش دارویی
آزمایش هوشمند - دیابت
آزمایش هوشمند - ناباروری و نازایی
آزمایش هوشمند - سقط مکرر
آزمایش هوشمند - HLA

مجموعه آزمایشات هوشمند به غربالگری و بررسی مارکهای مرتبط با داشتن پوستی زیبا، تناسب اندام و سبک زندگی سالم، پیش آگاهی از بیماری هایی که زمینه ابتلاء به آنان در ما وجود دارد و تشخیص بسیاری از اختلالات چند عاملی ژنتیکی، سلامت فرزندان نسل آینده، داروهایی تاثیر گذار و حتی خطرناک برای هر فرد می باشد.
همچنین تغذیه و ورزش متناسب و بسیاری اطلاعات مهم مرتبط با سلامتی ما اکنون با انجام این آزمایش در دسترس می باشد.

It's time to know more about your Health



Email: info@Smartests.ir

Tel: +98(21)88985291-3

Tel: +98(21)66405040

Fax: +98(21)88985205

www.SMARTests.ir

برای اطلاعات بیشتر لطفاً با ما تماس بگیرید





موسسه خیریه مهیار به منظور حمایت از بیماران مبتلا به سرطان بالای ۱۴ سال در سال ۱۳۸۷ بطور رسمی تاسیس و به ثبت رسید. مهیار در چشم انداز خود به روزی می اندیشد که عدم آگاهی و فقر مانع درمان سرطان نباشند. برای تحقق این آرمان ملی، همیاری شما را پذیرا هستیم.

مهییار همیار بیماران سرطانی

www.mahyar-charity.org
www.mahyar-charity.ir



موسسه خیریه مهیار

تهران، میدان ونک، اول ملاصدرا، پلاک ۳، ساختمان پزشکان ملاصدرا، طبقه سوم، واحد ۱۴، تلفن: ۸۸۸۸۳۰۱۹

بانک ملی - شماره حساب: ۰۲۰۱۰۲۳۴۸۸۰۰۶ شماره کارت: ۷۵۱۱ ۹۹۵۱ ۹۹۱۱ ۶۰۳۷
بانک صادرات - شماره حساب: ۰۲۰۷۳۲۹۲۰۰۰۷ شماره کارت: ۸۰۶۱ ۹۰۰۱ ۶۹۱۹ ۶۰۳۷

iSTORE MED.COM

مرجع تخصصی و فروشگاه
اینترنتی تجهیزات پزشکی

کیفیت، اولین تعهد ماست

Tel: +98(21)88985291-3

Fax: +98(21)88955205

www.istoremed.com

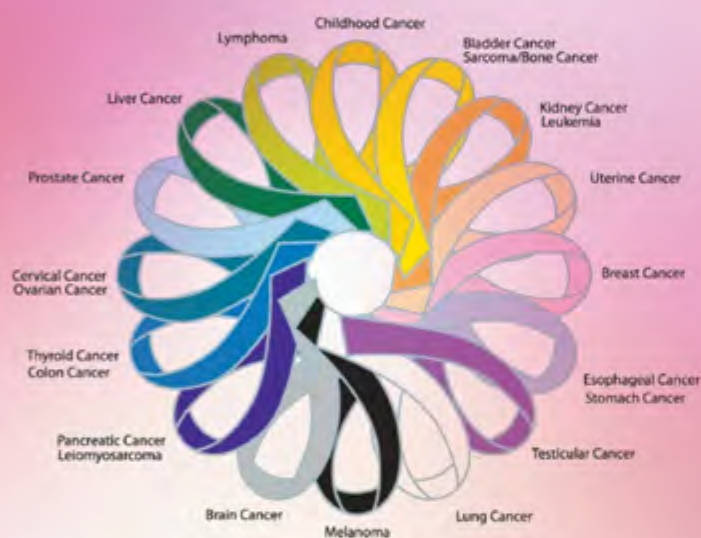
info@istoremed.com

خواهشمند است اشتراک اینجانب با مشخصات یاد شده را برقرار نمایید.

Medicine Personalized JOURNAL



Medical Journal / 1St Year / No,3 / 100/000 Rials / 2016 Autumne/ ISSN:2476-5538



**Cancer Treatment Is
All About Personalized Medicine**

The Future of Medicine is Personalized

