



# AmitisGen<sup>®</sup>

Med TECH Group  
[www.AmitisGen.com](http://www.AmitisGen.com)



[WWW.AmitisGen.com](http://WWW.AmitisGen.com)

*Nothing is simple in oncology  
Nothing but this*

بخش خدمات تخصصی مرکز پزشکی شخصی با بکارگیری مدرن ترین تجهیزات آزمایشگاهی از جمله Idylla Biocartis Fully Automated RealTime PCR و AusDiagnostics ... پیشرو در تحقیقات و توسعهی نوآورانه آزمایشگاهی می باشد.

در این مرکز آزمایشات جامع در زمینه مولکولی، ژنتیک، انکولوژی مولکولی، فارماکوژنتیک و ... توسط متخصصین مجرب انجام می گیرد.



 **OncoDNA** آزمایشگاه همکار

تماس با ما: ۰۲۱-۸۸۹۸۵۲۹۱-۳

# نشریه پزشکی شخصی

## شناسنامه

صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول:

دکتر سید مسعود هوشمند

سردبیر:

مهندس سیده نیره مصلحی

طراح و صفحه آرا:

صغری ابوالحسنی

اعضای هیئت تحریریه در کارگروه‌ها (به ترتیب حروف الفبا):

**عناوین کارگروه های نشریه پزشکی شخصی:** سرطان، ژنتیک، پزشکی مولکولی، فارماکوژنومیکس، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی و عروقی، بیماری‌های آسم و آلرژی، علوم اعصاب، روان‌شناسی، علوم آزمایشگاهی، تغذیه و تناسب اندام، دکتری عمومی، طب سنتی و اسلامی  
دکتر ناهید آریائیان، دکتر محمد رضا اکبری، دکتر مهدی الله بخشیان، دکتر الهه امینی، دکتر فاطمه بندریان، دکتر ناصر پارسا، دکتر مهدی توتونچی، دکتر عباس حاج فتحعلی، دکتر نازنین حسین خان، دکتر پرهام جبارزاده، دکتر مریم جلالی، دکتر سلام حیدری نژاد، دکتر عادل حیدری نژاد، دکتر راحله حلبیان، دکتر فاطمه خاتمی، دکتر شیما رحمتی، دکتر علی اصغر رحیمی، دکتر جعفر رضایی، دکتر رضا رفوگران، دکتر محبوبه رمضان زاده، دکتر ندا سرای گرد افشاری، دکتر حسن سعادت، دکتر مهدیه سلیمی، دکتر زهرا سهیلا سهیلی، دکتر سید مطهر شجاعی، دکتر رضا شیرکوهی، دکتر بهنام صادقی، دکتر لیلا صادقی، دکتر علی صادقی تبار، دکتر محمدعلی صارمی، دکتر علی محمد علی زاده، دکتر کامران غفارزادگان، دکتر معصومه فخر طه، دکتر فلورا فروزش، دکتر مژگان قاری پور، دکتر سعید قربیان، دکتر زهره مقسومی، دکتر فاطمه منصور، دکتر محمد امین موسوی، دکتر جمشید مولایی، دکتر عظیم نجاتی زاده، دکتر بهار نقوی، دکتر رضا نکوئیان، دکتر حسین نوروزی، دکتر مجید نیک پی، دکتر سید مسعود هوشمند، دکتر محمود یعقوبی

ناظر فنی چاپ:

وحید رضا اصفهانی

لیتوگرافی، چاپ و صحافی:

چاپ آوانوین، خیابان دماوند، روبه‌روی حجت، پلاک ۱۲۰۹

شماره تماس: ۰۲۱)۸۸۹۸۵۲۹۳

آدرس: تهران، ابتدای خیابان ایتالیا، پلاک ۲، طبقه ۱، واحد ۲

ایمیل: [info@PersonalizedMedicineJournal.com](mailto:info@PersonalizedMedicineJournal.com)



## فهرست مطالب

۲..... سخن مدیر مسئول

۳..... سخن سردبیر

۴..... پزشکی شخصی: انگیزه، چالش‌ها و پیشرفت

۱۵..... ژنومیک در اختلالات عصبی تکاملی: مسیری به سوی پزشکی شخصی

۲۱..... نقشه راه ایمونولوژی شخصی سازی شده

۳۳..... پروژه‌های ژنومیک انسان و پزشکی دقیق

۴۳..... فارماکوژنومیکس: چشم انداز پزشکی شخصی برای بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی

۵۱..... نقش تعمیری XRCC3 و خطر بروز سرطان پستان



دکتر سید مسعود هوشمند

## سخن مدیر مسئول

به پروردگار یکتا  
با سلام و آرزوی موفقیت روزافزون

در شماره یازدهم نشریه پزشکی شخصی به مبحث داروی شخصی سازی شده می پردازیم. علم فارماکوژنتیک با استفاده از تکنیک های مولکولی زیستی چگونگی تاثیر ژن ها بر متابولیسم داروها را مورد مطالعه قرار می دهد زیرا هدف فارماکوژنتیک تهیه و توسعه داروها با اثربخشی بیشتر و به دور از صدمات بالینی، جلوگیری از آزمون و خطا در تجویز دارو و همچنین کاهش هزینه های تحقیقاتی در تولید دارو می باشد بنابراین از این راه می توان داروی خاص را برای شخص خاص با بیماری خاص تجویز نمود یا به عبارتی بیماران داروهایی را مصرف می کنند که با ساختار ژنتیکی آنان مطابقت دارند.

این علم به شناسایی و مطالعه واریته های ژنتیکی درگیر در پاسخ به داروها در افراد مختلف می پردازد. پاسخ متفاوت به یک دارو در افراد متفاوت، در سطح ژنتیکی به دلیل تنوع در آنزیم های متابولیزه کننده دارو و یا تنوع در پروتئین های هدف دارو چون گیرنده ها و حامل ها می باشد. در نتیجه امروزه یکی از قلمروهای فارماکوژنتیک در جوامع مختلف، تعیین چندشکلی ها در این سه سطح است تفاوت در واکنش های دارویی در افراد، به طور کلی به دو دلیل ژنتیکی (ژنوتیپ، جنس، زمینه نژادی) و محیطی (بیماری، درمان های پیشین و مواد موجود در محیطی) نسبت داده می شود. به علاوه، عوامل تمایزی چون رشد بدنی در نوزادان، کودکان، جوانان و سالمندان نیز حائز اهمیت است. لیدر جی (۲۰۰۱) از پژوهشگران فارماکوژنتیک هم اینک در حال مطالعه رابطه ژنوتیپ با فنوتیپ، مانند تأثیر ژنوتیپ بر روی متابولیسم دارو و اثرات بالینی داروها بر روی عمل آنزیم های متابولیزه کننده و سیستم های سلولی می باشد. داروهای تحت مطالعه به طور عمده مشتمل بر داروهای ضد سرطان، واسطه های آسم، ضد روماتیسم، ضد افسردگی، پیشرفت های شگفت انگیز در پژوهش های ژنوم انسان پنجره ای را به پزشکی نوین باز کرده و می تواند در آینده ای نه چندان دور با بهره گیری از ژنتیک هر کس (که برای هر فرد ویژه است)، درمان ویژه ای انجام داد.

پاسخ افراد به یک درمان ویژه حاصل میان کنش ژن - دارو (ژن های درگیر در متابولیسم دارو) است. به راستی حتی اگر تشخیص بیماری هم به درستی انجام پذیرد، برای ناهمسانی های ژنتیک، پاسخ همه یکسان نیست؛ مانند گونه های ترانسلوکاسیون ها در بیماران لوسمی و چندگانگی درمان در آنها. بنابراین در آینده برای هر کس دارویی سازگار با ژنوم او ساخته خواهد شد و بدین سان از عوارض مصرف داروها به میزان چشم گیری کاسته خواهد شد. یک دارو در افراد مختلف به دلایل فاکتورهای ژنتیکی: (جنس، نژاد)، کمبود: CYP2D6 (کاهش تبدیل کدئین به مورفین: اثر ضد دردی کمتر با مصرف کدئین). فاکتورهای محیطی: (مجاورت با سموم، مصرف سیگار و الکل). تداخلات دارویی: (داروهای القا یا مهارکننده کبدی). سن: (نوزادان و افراد مسن). بیماری های زمینه ای تأثیرگذار در متابولیسم داروها: (بیماری های شدید کبدی: سیروز و هیپاتیت). کاهش برون ده قلبی: (ناشی از MI). بلاک قلبی و فشارخون کاهش - جریان خون کبدی). بیماری کلیوی: (روی متابولیسم معمولاً تأثیری نمی گذارد بیشتر روی دفع داروهای قطبی مؤثر است) بیشتر یا کمتر اثر می کند.



سیده نیره مصلحی

## سخن سردبیر

شکر خدا که هر چه طلب کردم از خدای بر منتهای همت خود کامروا شدم

فرصتی دوباره دست داد تا به بهانه انتشار شماره یازدهم نشریه پزشکی شخصی با خوانندگان گرانمایه به گفتگو پردازم. تداوم انتشار نشریه بدون مشارکت شما امکان پذیر نخواهد بود. استقبال شما با ارسال مقالات نغز و پرمایه باعث شکوفایی این نشریه در جمع اندیشمندان حوزه سلامت و به ویژه آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت خواهد گردید. رویکرد پزشکی شخصی با بهره گیری از مفاهیم ژنتیک و ژنومیکس، Big Data در تلاش است تا از مدل سنتی «یک سایز برای همه» فراتر رود و به سمت درمان های اختصاصی برای هر فرد حرکت کند و نوید پایین آمدن هزینه ها، کارایی و نتیجه بهتر درمان برای بیماران را سر دهد. برای دستیابی به پزشکی شخصی صحیح لازم است تا همکاری میان پزشکان، پژوهشگران و سازمان های دارویی افزایش یابد و بر نقش بیمار در هر گام از فرایند درمان تاکید و راهبردهایی را برای نحوه برخورد با اختلافات فرهنگی حول اشتراک گذاری داده بین مراکز درمانی یا بین بیماران و پزشکان تدوین و ابزارهای مناسب برای پشتیبانی از تحلیل داده ها، همکاری ها و امنیت در سطح ملی فراهم گردد. لذا جهت ایجاد این هم اندیشی و رفع موانع جهت پیاده سازی پزشکی شخصی در ایران از سال ۹۵ اقدام به چاپ نشریه و برگزاری کنگره بین المللی پزشکی شخصی نموده ایم تا زمینه تبادل اطلاعات بین جامعه علمی کشور فراهم گردد. انتظار داریم مثل همیشه با ارسال مقالاتی که حاصل فعالیت های پژوهشی شماست بر غنای علمی مجله بیافزایید. شماره دوازدهم نشریه به چاپ مقالات سومین کنگره بین المللی پزشکی شخصی (۲۴ تا ۲۶ بهمن ماه ۹۷) اختصاص خواهد یافت که تا ۲۰ دی ماه ۹۷ آخرین فرصت ارسال مقالات و فعالیت های پژوهشی خواهد بود.

## پزشکی شخصی: انگیزه، چالش‌ها و پیشرفت

### عباس اردلان<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
 پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن



عباس اردلان

ایمیل نویسنده مسئول: [abbasardalan@rocketmail.com](mailto:abbasardalan@rocketmail.com)

### چکیده

بحث‌های بسیاری در مورد مفهوم پزشکی شخصی وجود دارد. پزشکی شخصی ریشه در این باور دارد که چون اشخاص دارای ویژگی‌ها و جزئیات منحصر به فردی در سطح مولکولی، فیزیولوژیکی، مواجهه محیطی، رفتاری هستند لذا در صورت بیماری به مداخله‌هایی نیاز دارند که با توجه به این ویژگی‌های ظریف و منحصر به فرد طراحی شده باشند. این باور تا حدودی از طریق استفاده از فناوری‌های نوظهور مانند توالی‌یابی DNA، پروتئومیک، پروتکل‌های تصویربرداری تأیید شده است. در مقاله حاضر انگیزه پزشکی شخصی، سوابق تاریخی آن، فناوری‌های نوظهوری که آن را امکان‌پذیر می‌سازند، برخی از تجربیات اخیر شامل موفقیت‌ها و شکست‌ها، شیوه‌های بررسی و اجرای پزشکی شخصی، و دستورالعمل‌های آینده آن شامل روش‌های بالقوه برای درمان افرادی با مشکلات باروری و ناباروری ارائه خواهد شد. همچنین محدودیت‌های کنونی پزشکی شخصی را در نظر می‌گیریم.

### کلمات کلیدی

پزشکی دقیق،  
 نشانگرهای زیستی،  
 پایش بیمار،  
 ژنومیک

مواجهه محیطی، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی منحصر به فرد وی تنظیم یا «شخصی‌سازی» شود. باید توجه نمود که علی‌رغم اینکه بسیاری از محققان عبارت‌های پزشکی شخصی و پزشکی دقیق را به جای یکدیگر استفاده می‌کنند (ما نیز در اینجا همین کار را انجام می‌دهیم) ولی بسیاری نیز عنوان نموده‌اند که تفاوت‌های مهم ولی نامحسوسی بین این دو مفهوم وجود دارد [۱، ۲].

چالش‌های متعددی در مورد داروهای فرد محور وجود دارد که می‌توان به دریافت تاییده برای استفاده روزمره از سوی نهادهای نظارتی مختلف اشاره نمود. به علاوه مشکلات بسیاری در ارتباط با پذیرش گسترده داروهای فرد محور توسط پزشکان و نهایت

استفاده از آزمون‌های نوظهور زیست‌پزشکی دارای کارایی بالا مانند توالی‌یابی DNA، پروتئومیک، پروتکل‌های تصویربرداری تغییرات میان فردی قابل توجهی را در مورد اثرات، مکانیسم‌ها و عوامل دخیل در فرآیندهای بیماری نشان داده است. این مسئله پرسش‌هایی در مورد میزان اثرگذاری تغییرات میان فردی در تصمیم‌گیری‌های مربوط به شیوه بهینه درمان، پایش، یا پیشگیری از بیماری در یک فرد به وجود آورده است. امروزه عمدتاً تصور بر این است که ناهمگونی نهفته بسیاری از فرآیندهای بیماری ایجاب می‌کند که راهبردهای مربوط به درمان یک فرد مبتلا به یک بیماری و احتمالاً پایش یا پیشگیری از آن بیماری بایستی براساس نمایه رفتاری،

یافته‌های متابولیکی که گارود در افراد مبتلا به بیماری‌هایی مانند آلکاپتونوری مشاهده نموده بود ناشی از وجود نواقصی در ژن‌های این افراد بوده است.

فیشر عنوان نمود که بسیاری از عوامل مانند ژن‌ها می‌توانند به طور جزئی در یک فنوتیپ ویژه نقش داشته باشند و لذا از این طریق می‌توان تغییر فنوتیپی پیوسته را با عوامل موروثی و گسسته مطابقت داد. اثر جمعی یا مجموع کل این عوامل می‌تواند باعث ایجاد تغییری در فنوتیپ‌ها شود که به صورت یک پیوستگی در عموم مردم ظاهر می‌گردد. این باور که ژن‌های بسیاری وجود دارد که برخی با اثرات کمتر و برخی با اثرات برجسته‌تر در بیان گسترده فنوتیپی ایفای نقش می‌کنند و به شیوه‌های فراوانی با یک فنوتیپ برهمکنش می‌نمایند، از طریق به‌کارگیری فناوری‌های ژنتیکی نوین با توان عملیاتی بالا مانند تراشه‌های تعیین ژنوتیپ و توالی‌یابی DNA تأیید شده است. در نتیجه بخش زیادی از تمرکز کنونی بر پزشکی فردمحور ریشه در یافته‌های مطالعات ژنتیکی دارد، همان‌طور که نشان داده شده است عملاً تفاوت‌های گسترده‌ای میان افراد وجود دارد زیرا هر فرد دارای زیرمجموعه‌ای از میلیون‌ها نسخه مختلف (واریانت‌های) ژنتیکی است که در کل جمعیت انسانی وجود دارد. این تغییرات ژنتیکی گسترده تا حدودی توضیح می‌دهند که چرا افراد از نظر فنوتیپ‌ها، به ویژه در مورد آسیب‌پذیری در برابر بیماری و واکنش به مداخله‌ها تا این حد با یکدیگر متفاوت‌اند [۱۳]. باید تأکید نمود که با اینکه پزشکی فردمحور ریشه در یافته‌های مطالعات ژنتیکی دارد، ولی به طور گسترده پذیرفته شده است که عوامل دیگر (مواجهات محیطی، پدیده‌های تکاملی، تغییرات اپی‌ژنتیک، و رفتارها) بایستی در تعیین شیوه‌ای بهینه برای درمان یک فرد در نظر گرفته شوند (شکل ۱) [۱۴-۱۶].

بیش از ۶۰ سال پیش، هاگبن<sup>۴</sup> و سیم<sup>۵</sup> این مسئله را مدنظر قرار دادند که چگونه اقدامات بالینی به ویژگی‌های جزئی بیماران برای تعیین یک روش مداخله‌ای مناسب برای آن‌ها نیاز دارند [۱۷-۱۹]. این محققان بر این باور بودند که جهت تعیین یک راهکار بهینه برای یک بیمار در غیاب هرگونه شناخت پیشین از بهترین شیوه درمانی بر اساس پروفایل یا ویژگی‌های وی، بایستی شماری از گزینه‌ها حاصل گردد. لذا اطلاعات بیشتری باید در مورد آن بیمار به دست آید. با اینکه مسئله جمع‌آوری اطلاعات بیشتر درباره یک بیمار و دنبال نمودن یک ارزیابی تجربی از یک مداخله فردمحور از لحاظ تئوری ساده به نظر می‌رسد ولی در عمل ممکن است مشکلات بسیاری در این مسیر وجود داشته باشد. در واقع مشکلات عملی حول پیاده‌سازی پزشکی شخصی که هاگبن و سیم در نظر داشتند اغلب در مباحث امروزی درباره پزشکی شخصی نادیده گرفته می‌شوند، به ویژه به علت اینکه فناوری‌های

بیماران وجود داشته است. تقریباً تمامی این چالش‌ها صرفاً به تأیید عملکرد بهتر راهبردهای پزشکی شخصی نسبت به راهبردهای پزشکی سنتی مربوط می‌شود، به ویژه از آنجا که بسیاری از روش‌های درمانی تنظیم‌شده یا شخصی‌سازی‌شده مانند پیوند سلولی CAR-T (گیرنده آنتی‌ژن کایمری سلول T) برای گونه‌های مشخصی از سرطان [۳] و داروهای مربوط به جهش مانند ایواکافتور<sup>۱</sup> برای درمان فیبروز سیستیک [۴، ۵] می‌توانند بسیار پرهزینه باشند [۶].

## آرچی‌بالد گارود و پیشگامان پزشکی شخصی

در تاریخچه پزشکی غرب رویدادهای بسیاری وجود دارد که ظهور پزشکی شخصی را پیش‌بینی می‌کنند. بیش از یک قرن پیش، پزشک انگلیسی به نام آرچی‌بالد گارود<sup>۲</sup> مطالعه بر روی بیماری‌هایی که بعدها به عنوان اختلالات متابولیکی مادرزادی شناخته می‌شدند را آغاز نمود. گارود برخی از بیماری‌های نادر با تظاهرات فنوتیپی مشهود و آشکار شامل آلکاپتونوری، آلبنیسم، سیستینوری و پنتوزوری را مطالعه نمود. از این میان، تمرکز وی بر آلکاپتونوری باعث معروفیت وی شد. گارود مشاهده نمود که نتایج تست‌های بیوشیمیایی پایه در برخی از اعضای خانواده‌هایی با آلکاپتونوری به میزان قابل توجهی غیر عادی بود. وی نتیجه گرفت که آلکاپتونوری از یک متابولیسم تغییر یافته ویژه در میان افراد مبتلا ناشی می‌شد که بعداً صحت این نتیجه‌گیری به اثبات رسید [۷]. به علاوه گارود در مورد دیگر بیماری‌های نادر مانند آلکاپتونوری عنوان نمود: «... این تصور وجود دارد که این بیماری‌ها صرفاً نمونه‌هایی نهایی از تغییر رفتار شیمیایی می‌باشند که احتمالاً در همه جا به میزان جزئی حضور دارند، درست همان‌طور که هیچ دو موجودی از یک گونه، نه از نظر ساختار بدنی و نه از نظر فرآیندهای شیمیایی که دقیقاً در یک رده رخ می‌دهند کاملاً یکسان نیستند.» این مسئله نشان می‌دهد که انسان‌ها دست‌کم از نظر متابولیسم به میزان قابل توجهی با یکدیگر متفاوت بوده و این تفاوت در متابولیسم می‌تواند به توضیح تفاوت‌های فنوتیپی آشکار بین افراد، مانند آسیب‌پذیری متغیر در برابر بیماری‌ها و شیوه‌هایی که آن‌ها بیماری‌ها را از خود بروز می‌دهند کمک نماید [۸، ۹].

گارود بر روی زمینه‌های بسیاری درباره رشته نوظهور ژنتیک کار می‌کرد. با اینکه ماهیت‌های ویژه‌ای وجود دارند که ما امروزه آن‌ها را با عنوان ژن و توالی‌های DNA می‌شناسیم ولی این ماهیت‌ها برای گارود و دیگر محققان در زمان او ناشناخته بودند و آن‌ها غالباً این ماهیت‌ها را با عنوان عوامل اثرگذار بر بیماری در افراد خاص که با مفهوم امروزی ژن مطابقت دارند می‌شناختند. ادعای مربوط به حضور این عوامل، در مباحث نشأت گرفته از یافته‌های مندل<sup>۳</sup> مورد تأیید قرار گرفت؛ بعداً نشان داده شد که بسیاری از

1. ivacaftor
2. Archibald Garrod
3. Mendel

4. Hogben  
5. Sim

خلال این پروسه دارو می‌تواند تحت تجزیه زیستی قرار گرفته یا از طریق متابولیسم به اجزای مفیدی تبدیل گردد که این اجزا بعداً شروع به اثرگذاری می‌کنند. در نهایت هرگونه باقیمانده دارو یا اجزای آن از بدن دفع می‌گردد. این فرآیندها اغلب تحت عنوان «فارماکوکینتیک» نامیده می‌شوند و جمعاً از عبارت «ADME» دارو (جذب، توزیع، سوخت‌وساز، و دفع) برای آن‌ها استفاده می‌شود. فعالیت فارماکوکینتیک اغلب تحت کنترل مجموعه منحصربه‌فردی از ژن‌ها قرار دارد (آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو) که می‌تواند از واریانت‌های ژنتیکی طبیعی (یا چندریختی‌ها) که بر عملکرد آن‌ها و لذا بر نحوه واکنش نهایی بدن به یک داروی خاص اثر می‌گذارند محافظت نماید. پس از آنکه دارو وارد بدن شد، نحوه برهم‌کنش دارو با هدف خود (معمولاً یک ژن یا پروتئین کدبندی‌شده توسط یک ژن) برای ایجاد یک اثر با عنوان ویژگی‌های فارماکودینامیک شناخته می‌شود. این ویژگی‌ها عبارتند از: میل ترکیبی دارو با هدف (اهداف) خود، توانایی دارو جهت تنظیم هدف (اهداف) یا کارایی خود، و قدرت دارو یا مقدار داروی مورد نیاز برای ایجاد تغییری مشخص در هدف خود. ویژگی‌های فارماکودینامیک یک دارو نیز تحت کنترل ژنتیکی قرار دارد.

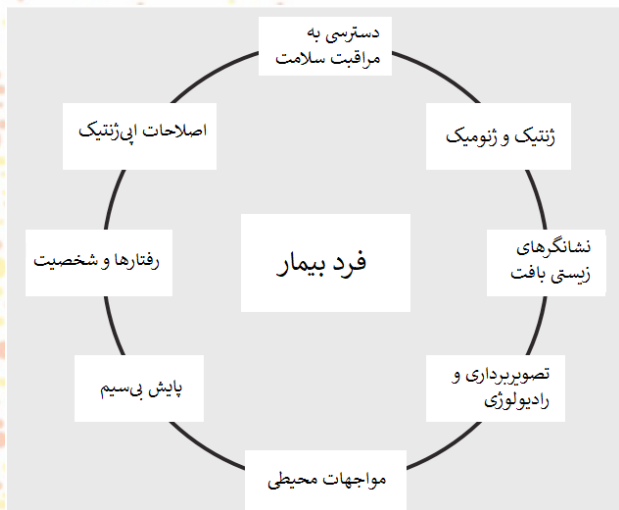
بسیاری از نمونه‌های اولیه پزشکی شخصی به ابعاد فارماکوکینتیک دارو با واسطه ژنتیکی مرتبط بودند. دلیل این امر تا حدودی به درک جامعه علمی زیست‌پزشکی از آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو و نقش آن‌ها در واکنش بدن به داروها مربوط می‌شد. وارفارین «داروی ضد انعقاد خون که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد» اگر به درستی دوزبندی نشود می‌تواند باعث عوارض ناخواسته دارویی شود که به طور بالقوه زندگی فرد را تهدید می‌کند. وارفارین یک ژن خاص را هدف قرار می‌دهد (VKORC1) و بخشی از آن توسط ژن CYP2C9 متابولیزه می‌گردد. تغییر ژنتیکی طبیعی در ژن‌های VKORC1 و CYP2C9 به تغییر خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک وارفارین در افراد می‌انجامد و در نهایت باعث تغییر واکنش افراد به وارفارین می‌شود. از این رو سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) توصیه نموده است که برای دوزبندی وارفارین بایستی ژنوتیپ هر فرد در نظر گرفته شود [۲۱].

نمونه کلاسیکی دیگری از یک دارو که تنها باید به افرادی با یک پروفایل ژنتیکی ویژه تجویز گردد پریماکین (PQ) است. استفاده از این دارو برای کنترل مالاریا در بخشی از جهان که بیماری مالاریا به صورت بوم‌گیر وجود دارد تا حدودی با موفقیت همراه بوده است. با این حال پزشکان نظامی مشاهده نمودند که برخی از سربازان مبتلا به مالاریا که با استفاده از این دارو تحت درمان قرار گرفته بودند به زردی و کم‌خونی دچار شدند و در نهایت نشانه‌هایی از آنچه بعدها آنمی همولیتیک حاد (AHA) نامیده

مختلف برای تعیین پروفایل بیماران به طور مداوم در حال تکامل و اصلاح بوده‌اند و شواهد روزافزونی برای تغییرات میان‌فردی در عوامل مرتبط با بیماری‌ها (از فناوری‌هایی مانند توالی‌یابی DNA، پروتئومیک، پروتکل‌های تصویربرداری پیچیده، و غیره) در حال ظهور می‌باشند.

### نمونه‌های اولیه پزشکی شخصی

نمونه‌های بسیار زیادی از مداخلات تنظیم‌شده با پروفایل فردی بیماران وجود دارد. تقریباً تمامی این مداخله‌ها بر پایه پروفایل‌های ژنتیکی استوار بوده‌اند. پیش از ارائه چند مثال کلاسیکی بایستی بر این مسئله تاکید کرد که پزشکی شخصی را نه تنها برای درمان بیماری بلکه برای آشکارسازی زودهنگام و پیشگیری از بیماری نیز می‌توان به کار برد.



**شکل ۱.** عناصری که برای دنبال نمودن پزشکی شخصی نیازمند یکپارچه‌سازی و ارزیابی می‌باشند. دسترسی به مراقبت سلامت دارای اهمیت می‌باشد زیرا برخی از افراد ممکن است به علت محدودیت‌های جغرافیایی و اقتصادی نتوانند به متخصصان و فناوری‌ها دسترسی داشته باشند. بنابراین مداخله‌ها بایستی با در نظر گرفتن این شرایط طراحی شوند. اطلاعات ژنتیکی موروثی واقعاً تنها اطلاعاتی هستند که دارای ماهیتی پیش‌بینانه یا تشخیصی می‌باشند. با این حال، تغییرات سوماتیک در DNA می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در مورد فرآیندهای پاتوژنیک فراهم نماید مواجهات محیطی و رفتارها می‌توانند بر موفقیت یک مداخله اثرگذار بوده و تغییرپذیری میان‌فردی قابل‌توجهی را نشان دهند. پدیده‌های اپی‌ژنتیک عملکرد ژن را بر اساس مواجهات و پدیده‌های تکاملی یا تصادفی مجدداً شکل‌دهی می‌کنند و بایستی به عنوان نشانه‌گرایی برای تغییر وضعیت سلامت پایش شوند.

به طور کلی بدن انسان به دو طریق به روش‌های دارویی سنتی پاسخ می‌دهد. ابتدا بایستی بدن به دارو واکنش دهد. این واکنش در چند مرحله رخ می‌دهد. اولین مرحله شامل جذب دارو توسط بدن می‌باشد. سپس باید دارو در سراسر بدن توزیع گردد و در

### راهنبردهای آشکارسازی زودهنگام فردمحور

اگر فردی مستعد یک بیماری باشد یا در برابر بازگشت یک بیماری آسیب‌پذیر باشد بایستی تحت نظارت قرار گیرد. امروزه اعتقاد بر این است که چنین نظارتی باید با استفاده از آستانه‌های فردی، و نه آستانه‌های جمعیتی، دنبال شود تا بتوان به درستی در مورد شواهد یا علائم بیماری یا یک فرآیند پاتوژنیک نتیجه‌گیری کرد [۲۶]. آستانه‌های جمعیتی از داده‌های اپیدمیولوژیک و نظرسنجی‌های جمعیتی حاصل می‌شوند و شامل نمونه‌های زیر می‌باشند: سطح کلسترول بالای ۲۰۰ نشانگر ریسک بیماری قلبی، یا فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۴۰ نشانگر فشار خون بالا، خطر سکته، یا بیماری قلبی. آستانه‌های فردی از مقادیر موروثی یک معیار که با گذشت زمان از یک فرد جمع‌آوری می‌شوند ایجاد می‌گردند و برای تعیین میزان انحراف آن معیار در آینده برای آن فرد مورد استفاده قرار گیرند. درشر و همکاران [۲۶] کاربردپذیری آستانه‌های فردی را برای سطوح CA125 طولی جمع‌آوری‌شده از تعدادی از زنان که زیرمجموعه‌ای از آنان به سرطان تخمدان مبتلا بودند مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها دریافتند که در همه موارد به جز یک مورد، کاربرد آستانه‌های فردی حضور سرطان تخمدان را به طور هم‌زمان یا (از آن مهم‌تر) زودتر از کاربرد آستانه‌های جمعیتی نشان می‌داد. به علاوه آن‌ها نشان دادند که استفاده از آستانه‌های فردی نسبت به آستانه‌های جمعیتی می‌توانست سرطان تخمدان را به طور متوسط تقریباً یک‌سال زودتر مشخص نماید. با کاهش هزینه‌ها و راحتی کار با آزمون‌ها و فناوری‌های پایشی، استفاده از آستانه‌های فردی به احتمال زیاد به یک قانون و نه یک انتخاب در پروتکل‌های پایش سلامت تبدیل خواهد شد.

### شخصی‌سازی پیشگیری از بیماری

امروزه استفاده از اطلاعات ژنتیکی برای توسعه راهنبردهای پیشگیرانه فردمحور به خوبی در جامعه علمی شناخته شده است ولی هنوز به طور گسترده در اقدامات بالینی اتخاذ نشده است. نمونه‌های عالی بسیاری در مورد نحوه استفاده از اطلاعات ژنتیکی وجود دارد که می‌توانند به کاهش ریسک ابتلا به بیماری و همچنین کاهش عوارض مربوط به یک درمان استاندارد و راهنبردهای غربال‌گری بینجامند. سرطان کولورکتال یک نمونه اولیه می‌باشد که به عنوان سومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در نظر گرفته می‌شود. علی‌رغم اینکه یک بیماری با قابلیت پیشگیری بسیار بالا می‌باشد. در سال ۲۰۱۲، لیاو و همکاران [۲۸] بهبودی در میزان بقای کلی و کاهش خطر مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان را در بیمارانی که پس از عمل آسپرین دریافت می‌کردند و جهش سوماتیکی در ژن PIK3CA در سرطان کولورکتال از خود نشان می‌دادند، نسبت به بیمارانی که دارای ژن PIK3CA نوع وحشی در سرطان خود بودند، گزارش کردند. در سال ۲۰۱۵، نان و همکاران [۲۹] اثرات متفاوت مصرف آسپرین بر ریسک ابتلا به سرطان کولورکتال را

شد از خود نشان دادند. بعداً نشان داده شد که افرادی که پس از تجویز PQ از خود علائم AHA نشان می‌دادند دارای واریانت‌هایی از ژن G6PD بودند [۲۲]. بنابراین اقدامات بالینی کنونی با داروی PQ مستلزم تعیین ژنوتیپ هر بیمار می‌باشد تا از مصرف آن در بیمارانی با مشکل ژن G6PD جلوگیری شود. آخرین نمونه از یک داروی فردمحور که اغلب در منابع مختلف بدان اشاره می‌شود، داروی ایماتینیب است [۲۳]. ایماتینیب برای درمان لوسمی مزمن مغز استخوان (CML) به کار می‌رود. ایماتینیب مهارکننده آنزیم تیروزین کیناز است. این آنزیم با ادغام دو ناحیه ژنومی، که یکی پروتو-آنکوژن (abl) و دیگری ژن (bcr) را در بر می‌گیرد، افزایش می‌یابد. این رویداد در بسیاری از تومورهایی که در ایجاد CML نقش دارند رخ می‌دهد و با عنوان bcr-abl یا «کروموزوم فیلادلفیا» شناخته می‌شود. با این حال، همه افراد مبتلا به CML دارای تومورهایی با جهش ادغام bcr-abl نیستند. از این رو ایماتینیب معمولاً تنها برای بیماران مبتلا به CML که دارای این رویداد ادغامی هستند تجویز می‌شود.

### درمان‌های مختص به جهش

به جای تولید یک دارو و سپس تعیین عوامل اثرگذار بر کارایی یا عوارض جانبی آن از طریق مطالعات مشاهده‌ای بر روی افرادی که دارو را دریافت می‌کنند (همان‌طور که در مورد وارفارین، PQ و ایماتینیب صورت گرفت)، امروزه تلاش‌هایی برای شناسایی (مانند پروفایل‌های ژنتیکی بیماران) و سپس طراحی روش‌های درمانی منحصر به این پروفایل‌ها صورت گرفته است. برای مثال، داروی ایواکافتور برای درمان افراد مبتلا به فیبروز سیستیک (CF) با جهش‌های پاتوژنیک بسیار ویژه‌ای در ژن CFTR طراحی گردید [۴]. ژن CFTR دارای عملکردهای بسیاری می‌باشد ولی یک مجموعه از این عملکردها توسط یک ساختار «دروازه» در پروتئین کدکننده ژن CFTR تحمیل می‌گردد که می‌تواند برای کنترل حرکت نمک‌ها به داخل و خارج از سلول‌ها باز و بسته شود. اگر ژن CFTR معیوب باشد این دروازه بسته می‌شود و باعث انباشتگی مخاط و دیگر مواد در شش‌ها می‌شود. جهش‌های مختلف در ژن CFTR نقص‌های عملکردی متنوعی را ایجاد می‌کنند. برای مثال، برخی از جهش‌ها صرفاً باعث می‌شوند که ژن CFTR چیزی تولید نکند صرف‌نظر از اینکه این دروازه باز یا بسته باشد. جهش‌های دیگر باعث نقص عملکرد در مکانیسم دروازه می‌شوند. ایواکافتور برای باز کردن دروازه به مدت طولانی‌تر در حضور جهش‌های خاصی که باعث بسته‌شدن دروازه می‌شوند طراحی شده است. بنابراین ایواکافتور تنها برای زیرمجموعه‌ای کوچک از بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک مفید است که جهش‌های CFTR آن‌ها به این مشکل دروازه‌ای خاص منجر شده باشد.

یکی از ابعاد مهم استفاده از آواتارهای مبتنی بر سلول بیمار در پزشکی شخصی این است که آن‌ها می‌توانند با غربال‌گری دارویی فردمحور سازگار شوند - به عبارتی آزمودن هزاران دارو و ترکیب علیه سلول‌های یک بیمار (یا اندام‌واره‌ها، که احتمالاً با فناوری‌های کریسپر اصلاح شده‌اند) برای شناسایی داروها یا ترکیباتی که نقص‌های مولکولی بیمار را به طور منحصربه‌فردی تصحیح می‌نمایند. اگر دارو یا ترکیب عملاً برای استفاده، احتمالاً برای یک بیمار دیگر، مورد تأیید قرار گرفته باشد می‌توان کارایی آن را برای بیمار مورد نظر تحت یک پروتکل تأییدشده هدف‌گذاری مجدد برای آن دارو آزمود. استفاده از سلول‌های مشتق‌شده از بیمار در اقدامات غربال‌گری دارویی فردمحور در شرایط بیماری سرطان با موفقیت‌هایی همراه بوده است، همان‌طور که بافت‌برداری از تومور می‌تواند مواد مناسبی برای غربال‌گری دارویی فراهم نماید [۴۸، ۵۰]. بزرگ‌ترین نگرانی در مورد این رویکرد حول این پرسش قرار دارد که آیا مدل‌های آزمایشگاهی قادرند اطلاعات مربوط به واکنش به دارو و پاتوبیولوژی در محیط طبیعی را که می‌توانند بر پاسخ یک بیمار به یک داروی منتخب اثر بگذارند، به دست دهند؟ یک راهبرد سراسرتر برای گزینش آزمایشی یک مداخله برای سرطان در محیط طبیعی می‌تواند شامل کاشت یک دستگاه در تومور یک بیمار باشد؛ سپس داروهای مختلف را از طریق آن دستگاه انتقال می‌دهند تا مشخص شود که کدام دارو اثرگذار می‌باشد [۵۱، ۵۲].

### پایش سلامت ویژه فردمحور

اگر افراد در حال حاضر به بیماری مبتلا شده باشند، دسترسی به فناوری‌های کم‌هزینه توالی‌یابی و تعیین ژنوتیپ امکان ارزیابی ریسک ژنتیکی بیماری و/یا تشخیص ژنتیکی را فراهم می‌سازد. به علاوه با در نظر گرفتن دسترس‌پذیری دستگاه‌های پایش سلامت، آزمون‌های بالینی مبتنی بر خون با سفارش آنلاین، و دستگاه‌های تصویربرداری کم‌هزینه، امکان پایش پیوسته یا تقریباً پیوسته ابعاد سلامت یک فرد وجود دارد (شکل ۱) [۵۳، ۵۴]. با در نظر گرفتن این موارد، ترکیب ارزیابی تشخیصی یا ریسک ژنتیکی با پایش سلامت ویژه منطقی به نظر می‌رسد. تعدادی از افرادی با بیماری‌های منحصربه‌فرد از یک تشخیص ژنتیکی بهره‌مند شده‌اند که می‌تواند مکانیسم‌های پاتوژنیک ژنتیکی بالقوه را آشکار نماید یا اهداف بالقوه را برای درمان‌های دارویی برای آن‌ها مشخص سازد [۴۹]. به علاوه در برخی از موارد از پایش سلامت ویژه برای آشکارسازی علائم تغییر وضعیت بیماری استفاده شده است که می‌توان بعضی از آن‌ها را به آسیب‌پذیری ژنتیکی نسبت داد [۵۵]. در جدول ۱ نمونه‌هایی از مطالعات منتشرشده در زمینه استفاده از آزمون‌های ژنتیکی تشخیصی برای افرادی با بیماری‌های ایدیوپاتیک، یا آنچه با عنوان «ادیسه‌های تشخیصی» شناخته می‌شود، ارائه شده است [۱۵، ۱۶، ۶۶].

بسته به ژنوتیپ یک فرد گزارش نمودند. با توجه به اینکه مصرف آسپرین می‌تواند با عوارض جانبی جدی مرتبط با خون‌ریزی روده و درون جمجمه همراه باشد لذا بهتر است که استفاده از آن را در مورد افرادی که بر اساس ژنوتیپ، یک عارضه جانبی در آن‌ها پیش‌بینی می‌شود محدود نمود.

### راهبردهای نوظهور و نسل جدید پزشکی شخصی

تحقیقات و فعالیت‌های بالینی بسیار جدیدی در زمینه پزشکی شخصی وجود دارد. ما چهار مورد از این فعالیت‌ها را مد نظر قرار می‌دهیم و مختصری از هر کدام ارائه می‌نماییم. این فعالیت‌ها عبارتند از: استفاده از آواتارهای سلولی و اندام‌واره‌های مشتق‌شده از بیمار جهت تعیین بهترین درمان‌ها برای بیمار، استفاده از پروتکل‌های پیشی و تشخیصی فردمحور به منظور آشکارسازی علائم بیماری، توسعه گزینه‌های درمانی دیجیتال فردمحور، و استفاده از رویکردهای پزشکی شخصی در درمان بیمارانی با مشکلات باروری.

### آواتارهای سلولی مشتق‌شده از بیمار

امروزه امکان برداشت سلول‌ها از افراد و استفاده از روش‌های القای پرتوانی<sup>۱</sup> (یعنی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی [iPSC]) بر روی این سلول‌ها به منظور تولید گونه‌های سلولی اضافی مرتبط با وضعیت بیمار بدون نیاز به بافت‌برداری مستقیم وجود دارد. این امر به محققان اجازه می‌دهد که یک مدل سلولی «بیماری در ظرف آزمایشگاهی»<sup>۲</sup> از شرایط یک بیمار ایجاد نمایند [۴۲-۴۴]. این آواتارهای سلولی در محیط آزمایشگاهی را می‌توان برای شناسایی پاتوبیولوژی‌های مولکولی کلیدی به منظور تعیین بهترین شیوه درمانی برای یک بیمار مورد مطالعه قرار داد. استفاده از فناوری‌های iPSC با این شیوه را می‌توان با چند فناوری جدید توسعه داد تا مدل‌های بهتری از وضعیت یک فرد ایجاد گردد. برای مثال، اگر بیمار دارای یک جهش شناخته‌شده باشد که باعث بیماری وی شده باشد، امکان استفاده از آزمون‌هایی مبتنی بر کریسپر و سازه‌های مربوطه برای ایجاد سلول‌های ایزوژنیک که در آن برخی از سلول‌ها دارای جهش مدنظر بوده و برخی دیگر این جهش را دارا نمی‌باشند، وجود دارد. مقایسه این سلول‌ها ضمن کنترل تمامی اثرات زمینه‌ای ژنتیکی مربوط به ژنوم بیمار به ما اجازه می‌دهد که بینش مستقیمی از اثرات آن جهش به دست آوریم [۴۵، ۴۶]. به علاوه امکان ایجاد اندام‌های جزئی یا «اندام‌واره‌ها» از سلول‌های به دست آمده از یک فرد وجود دارد [۴۷]. اندام‌واره‌ها می‌توانند بینش بیشتری در مورد پاتوبیولوژی مولکولی مرتبط با بیماری یک بیمار فراهم نمایند زیرا آن‌ها قادر به مدل‌سازی برهم‌کنش‌های سلول:سلول و عملکرد کلی بافت‌ها می‌باشند [۴۸].

1. pluripotency induction
2. disease in a dish

درمانگاه‌ها وجود دارد) و از این داده‌ها برای تحلیل و کاوش در الگوها، زیرگروه‌های بیماران و پروفایل‌های فردی بیماران استفاده نمود؛ این امر می‌تواند تغییر در نرخ باروری، واکنش به مداخله‌ها جهت افزایش باروری و موارد دیگر را روشن نماید. نتایج چنین تحلیل‌هایی می‌توانند اقدامات مراقبتی آینده برای بیمارانی با مشکلات باروری را هدایت نمایند [۷۲].

علاوه بر این رویکردهای متداول برای مداخلات باروری فردمحور، راهبردهای نوظهور بسیاری برای ارتقای باروری در زنانی که از شیوه‌های جدید برای تحریک تخمک‌ها بهره می‌گیرند وجود دارد [۷۷]. برای مثال امروزه امکان نگهداری از اوسیت‌ها و مجموعه‌ای از نمونه‌های بافت تخمدان یک زن در شرایط فراسرد و سپس کاشت آن‌ها در بدن وی در آینده برای باردار شدن وجود دارد [۷۸]. چنین روندی تا حد زیادی فردمحور است زیرا از طریق سلول‌های یک فرد انجام می‌شود و با ترجیحات وی برای باردار شدن سازگاری دارد. با این وجود، این روند تنها زمانی کارآمد است که بافت‌های نگهداری‌شده زیست‌پذیر بوده و آسیب ندیده باشند [۷۹]. یکی دیگر از مداخله‌های باروری فردمحور پیشرفته و بحث‌برانگیز شامل استفاده از فناوری‌های بازبرنامه‌نویسی سلولی برای تولید سلول‌های اسپرم و تخمک از دیگر سلول‌های به دست آمده از یک فرد (مانند سلول‌های پوست) می‌باشد که این سلول‌ها را می‌توان برای ایجاد یاخته‌های زایشی (زایژه) جدید جهت بارورسازی ویرایش نمود - مفهومی که با عنوان «زایژه‌زایی در محیط آزمایشگاهی» شناخته می‌شود [۸۰].

### نتیجه‌گیری

پزشکی شخصی، یا اقداماتی برای تعیین ویژگی‌های یک بیمار در سطوح مختلف (ژنومی، بیوشیمیایی، رفتاری و غیره) که می‌تواند واکنش آن بیمار را به یک مداخله مشخص نماید، و سپس درمان بیمار بر اساس این ویژگی‌ها، با توجه به این واقعیت که از لحاظ بالینی تنوع میان فردی معنی‌داری وجود دارد و در آینده نیز وجود خواهد داشت، به یک ضرورت تبدیل شده است. دسترس‌پذیری فناوری‌های زیست‌پزشکی مدرن مانند توالی‌یابی DNA، پروتئومیک، و دستگاه‌های پایش بی‌سیم، امکان شناسایی این گوناگونی را فراهم نموده است. چالش‌های آینده مربوط به این واقعیت شامل افزایش کارایی در تعیین ویژگی‌ها و همچنین طراحی و بررسی داروهای فردمحور برای اثبات کاربردپذیری آن‌ها می‌باشد. چند مشکل دیگر مربوط به پزشکی فردمحور وجود دارد که ممکن است غلبه بر آن‌ها در آینده نزدیک کار دشواری باشد. برای مثال نیاز به گردآوری داده‌های کلان به منظور شناسایی عوامل متمایزکننده گروه‌هایی از افراد که می‌توانند از چندین مداخله یا مداخله‌ای دیگر بهره‌مند شوند، نگرانی‌هایی در مورد حریم خصوصی و استفاده از این داده‌ها برای اهداف شرورانه به وجود

اگر داده‌های جمع‌آوری‌شده در یک جمعیت مورد ارزیابی قرار نگیرند نظارت بر افراد برای تغییر وضعیت سلامت امری بدیهی نیست زیرا هیچ‌گونه هنجار مشخصی وجود نخواهد داشت که بتوان داده‌های جمع‌آوری‌شده در مورد یک فرد را با آن مقایسه نمود و طبیعی یا غیرطبیعی بودن آن‌ها را تعیین کرد. با این حال همان‌طور که پیشتر عنوان گردید، جامعه پزشکی به سرعت در حال پذیرش استفاده از آستانه‌های فردی به جای آستانه‌های جمعیتی می‌باشد [۲۶، ۲۷]. آستانه‌های جمعیتی با استفاده از داده‌های بررسی جمعیتی و اپیدمیولوژیکی ایجاد می‌شوند و آستانه‌های رایج برای تعیین وضعیت بیماری را شامل می‌شوند (مانند میزان کلسترول بالای ۲۰۰ برای بیماری قلبی یا فشار خون سیستولی بالای ۱۴۰ میلی‌متر جیوه برای بیماری فشار خون بالا). آستانه‌های فردی از مقادیر طولی یا موروثی یک سنج که از یک فرد گردآوری شده و می‌تواند منحصر به وی باشد تشکیل شده‌اند [۲۶].

### درمان‌های دیجیتال و محتوای برنامه‌های فردمحور

حضور گسترده گوشی‌های هوشمند توجه بسیاری از محققان در زمینه سلامت را به استفاده از آن‌ها به عنوان ابزاری برای گردآوری داده‌های سلامت از طریق برنامه‌های مختلف، و همچنین ارائه توصیه‌ها، بازخوردها، راهنمایی، تصورات، پیام‌های متنی یا ارتباط با دیگر منابع که می‌تواند برای فردی با یک بیماری خاص مفید واقع شود، جلب نموده است. این امر به پیدایش مفهوم «درمان دیجیتال» منجر شده است: یک برنامه برای گوشی‌های هوشمند که به منظور درمان و تسکین فردی که تحت تأثیر یک وضعیت پزشکی یا روان‌شناختی قرار دارد طراحی شده است [۶۷]. محتوای یک برنامه درمان دیجیتال می‌تواند به شرایط و واکنش بیمار به آن متغیر باشد. بدین ترتیب می‌توان برنامه را شخصی‌سازی نمود [۶۸] [۶۹]. سازمان FDA رهنمودهایی برای ثبت درمان‌های دیجیتال به صورت فناوری‌های تأییدشده قابل پرداخت و منصفانه ایجاد نموده و ارزیابی و تأیید بسیاری از آن‌ها را آغاز کرده است. اولین درمان دیجیتال تأییدشده (یک برنامه برای سوءمصرف مواد) در سال ۲۰۱۷ میلادی توسط سازمان FDA مورد تأیید قرار گرفت [۷۰]. اینکه چگونه درمان‌های دیجیتال به سادگی در اقدامات مراقبتی ادغام خواهند شد هنوز یک سؤال بی‌جواب است [۷۱].

### مداخلات فردمحور شامل باروری و ناباروری

همان‌طور که بسیاری از محققان پیشنهاد نموده‌اند، رویکردها و راهبردهای پزشکی فردمحور را می‌توان در زمینه باروری اعمال نمود. به عنوان مثال، پیشنهاد شده است که می‌توان داده‌های واقعی که به طور روتین از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های باروری به دست می‌آیند را جمع‌آوری کرد (مانند سیستم‌های ثبت اطلاعات پزشکی [EMR] که در بسیاری از بیمارستان‌ها و

از بیماران اثرگذار هستند) برای برآورده‌سازی نیازهای تمامی بیماران ضروری می‌باشد. همچنین مسئله پرداخت هزینه‌ها برای اقدامات پزشکی فردمحور در آینده نیز بایستی در نظر گرفته شود زیرا ممکن است انجام این اقدامات در ابتدا پرهزینه‌تر باشد. در نهایت، به منظور گسترش پزشکی فردمحور بایستی راهبردهای بهتری جهت آموزش و تعلیم شاغلان بخش مراقبت سلامت درباره پزشکی فردمحور توسعه داده شده و اجرا گردد

آورده است [۸۱-۸۳]. این مشکل لزوماً منحصر به شرایط مراقبت سلامت در زمان حال یا آینده نمی‌باشد، بلکه بسیاری از صنایع دیگر مانند بانکداری، بازاریابی، و رسانه‌های اجتماعی را نیز آلوده نموده است. راهبردهایی که در این صنایع به کار گرفته شده‌اند را می‌توان در شرایط مراقبت سلامت نیز مورد استفاده قرار داد. به علاوه توسعه شیوه‌های مؤثرتر برای ساخت و تولید داروهای فردمحور (به عنوان مثال، با توجه به روش‌های درمانی جایگزینی سلول یا داروهای مختص به جهش که در مورد بخش کوچکی

**جدول ۱.** نمونه‌های اخیر از تشخیص‌های هدایت‌شده ژنتیکی برای بیماری‌های نادر و ایدیوپاتیک (ادیسه‌های تشخیصی)، و همچنین مطالعات پایش فردی منتشرشده برای آشکارسازی علائم زودهنگام بیماری (پایش ویژه).

منبع	مورد	اهمیت	هدف از مطالعه	متغیرها/نقاط پایانی	یافته‌ها
ورتی و همکاران، ۲۰۱۱ (۵۶)	یک پسر ۱۵ ماهه با بیماری روده مشابه با بیماری کرون	اولین استفاده موفقیت‌آمیز از توالی‌یابی کامل اگزوم برای شناسایی یک جهش ژنتیکی عامل بیماری	توالی‌یابی کامل اگزوم یک بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده	شناسایی جهش ویژه عامل ایجاد التهاب شدید روده	جهش‌های دگرمعنا در یک ژن که در واکنش التهابی ایفای نقش می‌کردند شناسایی شدند؛ پیوند سلول بنیادی به بهبودی انجامید.
باین بریج و همکاران، ۲۰۱۱ (۵۷)	دوقلوهای ۱۴ ساله با یک اختلال حرکتی پیچیده	شواهد بیشتر در مورد مزایای توالی‌یابی کامل ژنوم در درمان بیماری پیچیده	توالی‌یابی کامل ژنوم دوقلوهایی با یک اختلال حرکتی پیچیده	شناسایی جهش‌های ژنتیکی عامل بیماری عصبی تضعیف‌کننده	جهش هتروزایگوت مرکب در یک ژن مسئول سنتز دوپامین و سروتونین مشاهده شد. مکمل‌رسانی با یک پیش‌ماده سروتونین نشانه‌های بیماری را برطرف نمود.
او-راو و همکاران، ۲۰۱۳ (۵۸)	مرد ۳۷ ساله با OCD شدید	تاکید بر استفاده از توالی‌یابی کامل ژنوم در بیماری عصبی-روانی	توالی‌یابی کامل ژنوم یک بیمار با OCD مقاوم	شناسایی نشانگرهای ژنتیکی مرتبط با بیماری عصبی-روانی	واریانت‌های ژنتیکی دست‌کم در سه ژن مربوط به بیماری عصبی-روانی کشف شد؛ هیچ‌گونه واریانت کارکردپذیری شناسایی نشد.
چن و همکاران، ۲۰۱۴ (۵۹)	دو کودک مبتلا به FDFM غالب اتوزومی با شروع در دوره کودکی	شناسایی یک جهش دگرمعنی جدید به عنوان یک عامل سهیم در این اختلال حرکتی پیچیده تضعیف‌کننده	توالی‌یابی کامل اگزوم دو کودک مبتلا به FDFM	شناسایی یک جهش احتمالاً سببی برای بیماری عصبی تضعیف‌کننده	هر دو سوژه دارای جهش مشابهی در ژن ADCY5 بودند.



منبع	مورد	اهمیت	هدف از مطالعه	متغیرها/ نقاط پایانی	یافته‌ها
وارتمن، ۲۰۱۵ (۶۰)	مرد ۲۰+ ساله مبتلا به بیماری ALL	یکی از اولین نمونه‌های استفاده از توالی‌یابی کامل ژنوم جهت شناسایی یک دارو برای ALL	توالی‌یابی کامل ژنوم یک بیمار مبتلا به ALL عودکننده	شناسایی جهش‌های ژنتیکی که می‌توانند به عنوان اهدافی برای داروهای شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار گیرند؛ بهبود لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)	وضعیت بیمار پس از شناسایی یک ژن هدف‌پذیر بهبود یافت؛ سپس وی قادر بود دومین پیوند سلول‌های بنیادی را دریافت نماید.
چن و همکاران، ۲۰۱۲ (۶۱)	مرد ۵۴ ساله سالم	اولین گزارش iPOP با پروفایل‌های ژنومی، ترانسکریپتومی، پروتئومی، متابولومیکی، خود-پادتنی	پایش طولی پروفایل‌های پروفایل‌های اومیک چندگانه برای ارزیابی وضعیت سلامت و بیماری در یک دوره ۱۴ ماهه	عوامل متعددی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و همبستگی آن‌ها با میزان فعالیت، رژیم غذایی، مصرف داروها و ایجاد عفونت یا بیماری دیگر بررسی شد.	با استفاده از توالی‌یابی ژنومی براساس ایجاد عفونت‌ها و سپس دیابت نوع ۲ می‌توان ریسک بیماری را ارزیابی نمود؛ تغییرات دینامیکی اومیک‌ها که می‌توانند برای آشکارسازی زودهنگام بیماری و پیشگیری از آن مفید باشند مورد توجه قرار گرفت.
اسمار، ۲۰۱۲ (۶۲)	مرد ۶۰+ ساله با بیماری روده	پایش جامع به مدت ۱۰ سال، تاکید بر رویکرد بیولوژی سامانه‌ها	رویکرد خودسنجی برای آشکارسازی بیماری و ردیابی درمان	ژنومیک همراه با پایش طولی نشان‌گرهای زیستی استاندارد، ارزیابی سبک زندگی و میکروبیوم انجامید.	اندازه‌گیری سری زمانی و نشانگرهای التهابی و میکروبیوم مدفوع به تشخیص بیماری کرون و لذا تأیید کاربردپذیری بالینی رویکرد خودسنجی انجامید.
دیوید و همکاران، ۲۰۱۴ (۶۳)	دو مرد سالم، سن نامعلوم	آنالیز روزانه میکروبیوم روده و بزاق دهان به مدت یک سال	بررسی نحوه اثرگذاری سبک زندگی بر جوامع میکروبی یک فرد	علاوه بر ارزیابی روزانه جوامع میکروبی روده و بزاق، داده‌های مربوط به رژیم غذایی، ورزش و مسافرت اندازه‌گیری شدند.	به جز در دوره‌های عفونت روده (مسمومیت غذایی) و سفر به خارج از ایالات متحده، که تغییرات چشمگیری در جوامع میکروبی مشاهده گردید، به طور کلی جوامع میکروبی پایدار بودند.
فوردایدک، ۲۰۱۵ (۶۴)	مرد ۶۰ ساله مبتلا به فشارخون بالا	کشف تغییرات فصلی در حساسیت به داروهای ضد فشارخون در یک فرد	تعیین اینکه تغییرات فشارخون در فصل تابستان به اندازه کافی قابل توجه هستند که تنظیم دوزبندی داروهای مختلف ضد فشارخون را ایجاب می‌نمایند.	به مدت بیش از ۱۲ سال، نتایج اندازه‌گیری فشارخون روزانه یا دو بار در روز با دمای هوای بیرون دارای همبستگی بود.	حساسیت تابستانی به بلوکر گیرنده آنژیوتانسین II، لوزارتان، مشخص گردید که نیازمند تنظیم دوز برای جلوگیری از عوارض جانبی فشارخون بالا بود.

منبع	مورد	اهمیت	هدف از مطالعه	متغیرها/ نقاط پایانی	یافته‌ها
ترامل و همکاران، ۲۰۱۶ [۶۵]	مرد ۵۲ ساله سالم	اولین کارآزمایی بالینی فارماکوکینتیک NR در انسان‌ها	تعیین دسترس‌پذیری زیستی NR هنگامی که به عنوان یک ویتامین پیش‌ماده NAD <sup>+</sup> در نظر گرفته می‌شود.	دوزهای NR به طور روزانه توسط سوژه دریافت شد و سپس میزان NAD <sup>+</sup> و متابولیت‌های آن در خون اندازه‌گیری شد.	مقدار NAD <sup>+</sup> پس از دریافت NR افزایش یافت و یک متابولیت جدید، NAAD، در مسیر NR به NAD <sup>+</sup> شناسایی شد.

ALL: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، FDFM: دیسکینزی خانوادگی همراه با میوکیمی صورت؛ NAAD: نیکوتینیک اسید آدنین دی‌نوکلئوتید؛ NAD<sup>+</sup>: نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید؛ NR: نیکوتین‌آمید ریبوسید؛ iPOP: پروفایل اومیک‌های شخصی یکپارچه؛ OCD: اختلال وسواسی جبری.

## منابع

1. Khoury M. The Shift From Personalized Medicine to Precision Medicine and Precision Public Health: Words Matter! Center for Disease Control and Prevention. 2016. Available from: <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/04/21/shift/>. Accessed April 21, 2016.
2. What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics? U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health. 2018. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/precisionvspersonalized>. Accessed February 20, 2018.
3. Shah GL, Majhail N, Khera N, Giralt S. Value-based care in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: challenges and opportunities. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;13:125–34.
4. Davis PB, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ivacaftor. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11: 349–50.
5. Gulland A. Cystic fibrosis drug is not cost effective, says NICE. *BMJ* 2016; 353:i3409.
6. Check Hayden E. Promising gene therapies pose million-dollar conundrum. *Nature* 2016;534:305–6.
7. Garrod AE. The Incidence of alkaptonuria: A study of chemical individuality. *Lancet* 1902;160:1616–20.
8. Garrod AE. *Inborn Errors of Metabolism*. 2nd ed. London: Henry Frowde and Hodder & Stoughton; 1923.
9. Garrod AE. *The inborn factors in disease: an essay*. Oxford: Clarendon Press; 1931.
10. Mendel JG. *Versuche uber pflanzenhybriden*. Verhandlungen des naturforschenden vereines in Br € unn 1865:3–47.
11. Provine WB. *The origins of theoretical population genetics*. Chicago: University of Chicago Press; 1971.
12. Fisher RA. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian Inheritance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 1918;52:399–433.
13. Ginsberg GS, Willard HF. *Genomic and personalized medicine*. 2nd ed. London: Academic Press; 2013.
14. Carlsten C, Brauer M, Brinkman F, Brook J, Daley D, McNaghy K, et al. Genes, the environment and personalized medicine: We need to harness both environmental and genetic data to maximize personal and population health. *EMBO Rep* 2014;15:736–9.
15. Schork NJ. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med* 2013;5:54–8.
16. Patel CJ, Sivadas A, Tabassum R, Preeprem T, Zhao J, Arafat D, et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med* 2013;5:58–70.
17. Hogben L, Sim M. The self-controlled and self-recorded clinical trial for low grade morbidity. *Br J Prev Soc Med* 1953;7:163–79.
18. Glasziou PP. Commentary: the history and place of n-of-1 trials: a commentary on Hogben and Sim. *Int J Epidemiol* 2011;40:1458–60.
19. Tabery J. Commentary: Hogben vs the Tyranny of averages. *Int J Epidemiol* 2011;40:1454–8.
20. Weber WW. *Pharmacogenetics*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
21. Lee MT, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet* 2013;58:334–8.
22. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol* 2014;164:469–80.
23. O'Dwyer ME, Druker BJ. Status of bcr-abl tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol* 2000;12:594–7.
24. Personalized Medicine Coalition. *Personalized Medicine at the FDA: 2017 Progress Report*. Personalized Medicine Coalition; 2018. 1-11. [http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM\\_at\\_FDA\\_2017\\_Progress\\_Report.pdf](http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_2017_Progress_Report.pdf). Accessed February 2, 2018.
25. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med* 2016;14:73.
26. Drescher CW, Shah C, Thorpe J, O'Brian K, Anderson GL, Berg CD, et al. Longitudinal screening algorithm that incorporates change over time in CA125 levels identifies ovarian cancer earlier than a single-threshold rule. *J Clin Oncol* 2013;31:387–92.
27. Schork NJ, Goetz LH. Single-subject studies in translational nutrition research. *Annu Rev Nutr* 2017;37:395–422.
28. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367:1596–606.



29. Nan H, Hutter CM, Lin Y, Jacobs EJ, Ulrich CM, White E, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 2015;313:1133–42.
30. Jeon J, Du M, Schoen RE, Hoffmeister M, Newcomb PA, Berndt SI, et al. Colorectal transdisciplinary s, genetics, epidemiology of colorectal cancer. determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors. *Gastroenterology* 2018;154:2152–64.e19.
31. Schork NJ. Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature* 2015; 520:609–11.
32. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011;8:161–73.
33. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol* 2013;66(8 Suppl):S21–8.
34. Kravitz RL, Duan N, eds, and the DECIDE Methods Center N-of-1 Guidance Panel (Duan N, Eslick I, Gabler NB, Kaplan HC, Kravitz RL, Larson EB, et al). *Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide*. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC122-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; January 2014. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N-1Trials.cfm>. Accessed March 1, 2018.
35. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015;526:361–70.
36. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:358–69.
37. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature* 2018;554:189–94.
38. Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin Ther* 2016;38:688–701.
39. Klasnja P, Hekler EB, Shiffman S, Boruvka A, Almirall D, Tewari A, et al. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol* 2015;34S:1220–8.
40. Laber EB, Lizotte DJ, Qian M, Pelham WE, Murphy SA. Dynamic treatment regimes: technical challenges and applications. *Electron J Stat* 2014;8: 1225–72.
41. Chakraborty B, Murphy SA. Dynamic Treatment Regimes. *Annu Rev Stat Appl* 2014;1:447–64.
42. Beltrao-Braga PC, Pignatari GC, Russo FB, Fernandes IR, Muotri AR. In-adish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. *Cytometry A* 2013;83:11–7.
43. Sayed N, Liu C, Wu JC. Translation of human-induced pluripotent stem cells: from clinical trial in a dish to precision medicine. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2161–76.
44. Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem cells: a renaissance in human biology research. *Cell* 2016;165:1572–85.
45. Song M, Ramakrishna S. Genome editing in stem cells for disease therapeutics. *Mol Biotechnol* 2018;60:329–38.
46. Uppada V, Gokara M, Rasineni GK. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene* 2018;156:22–9. 962 VOL. 109 NO. 6 / JUNE 2018
47. Ho BX, Pek NMQ, Soh BS. Disease modeling using 3D organoids derived from human induced pluripotent stem cells. *Int J Mol Sci* 2018;19:936–53.
48. Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized cancer medicine: an organoid approach. *Trends Biotechnol* 2018;36: 358–71.
49. Schork NJ, Nazor K. Integrated Genomic medicine: a paradigm for rare diseases and beyond. *Adv Genet* 2017;97:81–113.
50. Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, Friboulet L, Niederst MJ, Lockerman EL, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science* 2014;346:1480–6.
51. Jonas O, Landry HM, Fuller JE, Santini JT Jr, Baselga J, Tepper RI, et al. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med* 2015;7:284ra57.
52. Klinghoffer RA, Bahrami SB, Hatton BA, Frazier JP, Moreno-Gonzalez A, Strand AD, et al. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med* 2015;7:284ra58.
53. Appelboom G, Camacho E, Abraham ME, Bruce SS, Dumont EL, Zacharia BE, et al. Smart wearable body sensors for patient selfassessment and monitoring. *Arch Public Health* 2014;72:28.
54. Swan M. The Quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data* 2013;1:85–99.
55. Bai J, Shen L, Sun H, Shen B. Physiological informatics: collection and analyses of data from wearable sensors and smartphone for healthcare. *Adv Exp Med Biol* 2017;1028:17–37.
56. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011;13:255–62.
57. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, GonzagaJauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med* 2011;3:87re3.
58. O'Rawe JA, Fang H, Rynearson S, Robison R, Kiruluta ES, Higgins G, et al. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *PeerJ* 2013;1:1–26.

59. Chen YZ, Friedman JR, Chen DH, Chan GC, Bloss CS, Hisama FM, et al. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia. *Ann Neurol* 2014;75:542–9.
60. Wartman LD. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015;1:a000349.
61. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HY, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012;148:1293–307.
62. Smarr L. Quantifying your body: a how-to guide from a systems biology perspective. *Biotechnol J* 2012;7:980–91.
63. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol* 2014;15:R89–104.
64. Forsdyke DR. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *BMC Res Notes* 2015;8:227–37.
65. Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun* 2016;7:12948, pp 1–14.
66. Li X, Dunn J, Salins D, Zhou G, Zhou W, Schussler-Fiorenza Rose SM, et al. Digital health: tracking physiomes and activity using wearable bio- sensors reveals useful health-related information. *PLoS Biol* 2017;15: e2001402.
67. Sverdllov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital therapeutics: an integral component of digital innovation in drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2018. Online Version of Record before inclusion in an issue. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1036>. Accessed February 27, 2018.
68. Kaner EF, Beyer FR, Garnett C, Crane D, Brown J, Muirhead C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD011479.
69. Iacoviello BM, Steinerman JR, Klein DB, Silver TL, Berger AG, Luo SX, et al. Clickotine, a personalized smartphone app for smoking cessation: initial evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5:e56.
70. Federal Drug Administration News and Events, September 14, 2017, 'FDA permits marketing of mobile medical application for substance use disorder'. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm576087.htm>. Accessed February 25, 2018.
71. Phillips KA, Douglas MP, Trosman JR, Marshall DA. "What goes around comes around": lessons learned from economic evaluations of personalized medicine applied to digital medicine. *Value Health* 2017;20:47–53.
72. Jungheim ES, Carson KR. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil Steril* 2018;109:608–9.
73. van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reprod Biomed Online* 2017;35:453–60.
74. Yurttas Beim P, Parfitt DE, Tan L, Sugarman EA, Hu-Seliger T, Clementi C, et al. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:1573–6.
75. DeAngelis AM, Roy-O'Reilly M, Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol Reprod* 2014;91:1–10.
76. Laber EB, Zhao YQ, Regh T, Davidian M, Tsiatis A, Stanford JB, et al. Using pilot data to size a two-arm randomized trial to find a nearly optimal personalized treatment strategy. *Stat Med* 2016;35:1245–56.
77. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med* 2015;33: 77–82.
78. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:287–96.
79. Geel TM, Ruiters MHJ, Cool RH, Halby L, Voshart DC, Andrade Ruiz L, et al. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018;373:1–15.
80. Nagamatsu G, Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction* 2017;154:F79–91.
81. Mooney SJ, Pejaver V. Big data in public health: terminology, machine learning, and privacy. *Annu Rev Public Health* 2018;39:95–112.
82. Shen H, Ma J. Privacy challenges of genomic big data. *Adv Exp Med Biol* 2017;1028:139–48.
83. Vayena E, Blasimme A. Biomedical big data: new models of control over access, use and governance. *J Bioeth Inq* 2017;14:501–13.
84. Hughes DA. Economics of pharmacogenetic-guided treatments: underwhelming or overstated? *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:749–51.



# ژنومیک در اختلالات عصبی تکاملی: مسیری به سوی پزشکی شخصی

## الهام شجاعی نیا<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

ایمیل نویسنده مسئول: [eshojaenia@yahoo.com](mailto:eshojaenia@yahoo.com)



الهام شجاعی نیا

## چکیده

علی‌رغم تعداد قابل ملاحظه پیشرفت‌های غیرمنتظره علمی در طول صد سال گذشته، درمان اختلالات عصبی تکاملی (نظیر اختلال طیف اوتیسم، ناتوانی ذهنی) به صورت یک چالش بزرگ باقی مانده است. پیشرفت‌های اخیر در ژنومیک نظیر توالی‌یابی کل ژنوم یا کل اگزوم، دانشمندان را قادر ساخته است که جهش‌های متعددی که زمینه اختلالات عصبی تکاملی هستند را شناسایی کنند. با در نظر گرفتن چند صد ژن خطرناکی که شناسایی شده‌اند و تنوع سبب شناسی و ناهمگونی‌های بالینی، نیاز به تعیین ژنوتیپ و تشخیص مبتنی به فنوتیپ در افراد بیمار ضروری شده است. ما در این مطالعه مروری به پیشرفت‌های اخیر در زمینه تحلیل ژنومیک و ترجمه آن به شکل بالینی نگاهی انداخته‌ایم.

## کلمات کلیدی

ژنومیک، توالی‌یابی کل ژنوم، اختلالات عصبی تکاملی

## مقدمه

دهه اخیر شاهد رشد سریع پیشرفت‌های دقیق فناوریانه و روش شناسانه در ژنتیک و ژنومیک بوده‌ایم بنابراین، شناسایی جهش‌هایی که در شرایط پیچیده عصبی تکاملی دخیل هستند را ممکن ساخته است. اختلالات عصبی تکاملی (NDDs) بیش از ۳ درصد از کودکان سراسر دنیا را مبتلا کرده و جهش‌هایی در بیش از ۱۰۰۰ loci مختلف را می‌توان به آن نسبت داد. [۱].

درک سبب‌شناسی NDDs با چالش‌های بسیاری مواجه است که شامل: ترسیم اجزای توارث‌پذیری آن، شناسایی عوامل منفردی که خطر NDD را ایجاد می‌کنند و مکانیسم‌های دقیقی که از طریق آنها، این عوامل با هم منجر به این اختلال می‌شوند را

می‌باشد [۲]. همچنین، ناهمگونی بالینی NDDs باعث می‌شود که تشخیص آن، فرآیندی طولانی مدت و پرهزینه باشد و استفاده از پزشکی شخصی را پیچیده کند. البته، شناسایی عوامل خطر ژنتیکی و استفاده از ژنومیک عملکردی برای پیشرفت از جهش به فنوتیپ نشانگر بنیادی محکم برای توسعه رویکردهای درمانی شخصی شده است. ما این مطالعه مروری را با اشاره به چند ویژگی از این اختلالات شروع کرده و با تأکید بر اهمیت ژنومیک در تعیین سبب‌شناسی NDDs کار خود را ادامه می‌دهیم. سپس به توصیف مزایا و محدودیت‌های استفاده از مدل‌های سلول بنیادی و حیوانات جهت مطالعه جهش‌های ژنتیکی مخصوص هر بیمار پرداخته‌ایم. در نهایت، در مورد مثال‌های موفق تحقیق‌های ترجمه‌ای که چارچوبی

مبتنی بر شواهد برای نشان دادن چگونگی رشد درمان NDDs توسط پزشکی شخصی ایجاد می‌کند، بحث کرده‌ایم.

### اختلالات عصبی تکاملی

اختلالات عصبی تکاملی، گروهی از اختلالات عصبی زودرس هستند که شامل اختلالات طیف اوتیسم (ASD)، عقب‌ماندگی ذهنی (ID) و اختلالات زبانی می‌شود. بیماری‌های ASD دارای ویژگی نقص عملکرد زود هنگام در تعاملات اجتماعی، کمبود ارتباطات و وجود رفتارهای تکراری و محدود است [۳]. نرخ بالای ASD که از هر ۶۸ نوزاد، ۱ نفر به آن مبتلا می‌شود، نشان‌دهنده مسئله دغدغه عمومی است. معمولاً این بیماری‌ها دارای دسته‌بندی زیر هستند: سندرومی - سندروم رت [۴] (RS)، سندروم X شکننده [۵] (FXS)، و تصلب تکمه ای [۶] (TSC) - و غیرسندرومی. شواهد حاکی از این است که علل این بیماری‌ها شامل عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی است. بیماری‌هایی که مبتلا به یکی از بیماری‌های ASD شده‌اند اغلب دارای ناهنجاری‌های دیگر نظیر عقب‌ماندگی ذهنی (ID)، صرع، و ناهنجاری‌های حرکتی نیز هستند [۷]. عقب‌ماندگی ذهنی حدود ۱،۵ تا ۲ درصد جمعیت غربی را مبتلا می‌کند. این باور وجود دارد که اشکال شدید عقب‌ماندگی ذهنی دارای ریشه ژنتیکی هستند اما حداقل در ۵۰ درصد از موارد، دلیل یافت نشده است. در طول سال‌های گذشته، بسیاری از ژن‌های عقب‌ماندگی ذهنی با توارث وابسته به X، شناسایی شده‌اند که (FXS) FMR۱ یکی از شایع‌ترین علل تک ژنی موروثی ID و ASD در بیماران مرد می‌باشد [۸]. ویژگی‌های اصلی ASD و ID اغلب در کنار صرع یا تشنج‌های مکرر وجود دارند. تشنج صرع به دلیل فعالیت عصبی غیرمعمول مانند هیجان بیش از حد اتفاق می‌افتد که ممکن است نتیجه عیوب رشد یا بعدها به دلیل جراحی‌های مغز (مثل تومور، استرس، غیره) باشد. بیماری صرع با مبتلا کردن بیش از ۶۵ میلیون نفر در سراسر جهان، شایع‌ترین اختلال عصبی مزمن است. گرچه در بسیاری از موارد حملات صرع را می‌توان با داروهای ضد صرع کنونی کنترل نمود، اما شکاف درمان همچنان بزرگ است. پایه‌های ژنتیکی صرع خیلی وقت است که شناسایی شده و در طول ۲۰ سال گذشته، تعدادی چشمگیری از ژن‌هایی که خطر ابتلا به صرع را افزایش می‌دهند شناسایی شده‌اند [۹].

### ژنتیک NDDs

به طور متوسط، یک نوزاد تازه متولد شده بین ۵۰ تا ۱۰۰ نوع ژنتیکی جدید را بدست می‌آورد که منجر به ایجاد 0.86 جهش‌های تغییردهنده آمینو اسید جدید (یعنی جهش‌های نوپدید) به ازای هر شخص می‌شود. با فرض چنین تنوع شخصی بالایی، کثرت متغیرهای مرتبط با NDD در بسیاری از ژن‌ها از تغییرات تک نوکلئوتیدی (متغیرهای نوکلئوتید تک (SNV)) گرفته تا از دست دادن یا به دست آوردن هزاران نوکلئوتید (متغیرهای تعداد کپی (CNV)) یافت شده است [۱۰].

توالی‌یابی ژنوم انسان و سایر پستانداران، مجموعه ابزار مهمی را برای درک تنوع ژنتیک انسان در اختیار ما گذاشته است. اولین قدم برای روشن کردن ناهمگونی NDDs با استفاده از کاریوتیپ یا فلوروسانس در محل (FISH) انجام شده است. با افزایش نیاز به شناسایی دقیق‌تر انواع تغییرات نوکلئوتیدی در زمینه عقب‌ماندگی‌های رشدی، فناوری ریزآرایه کروموزومی (CMA) بوجود آمده و به سرعت به عنوان بخشی از ارزیابی اولیه بچه‌های دارای NDD، استفاده شد. فناوری CMA، زمینه شناسایی تغییر ژنتیکی را فراهم می‌کند اما ظهور توالی‌یابی کل ژنوم و کل اگزوم (WGS و WES) منجر به شناسایی بسیاری از تنوعات رده زایشی شده است که به صورت چشمگیری در خطر ایجاد NDD سهیم هستند (شکل ۱a,b) [۱۱,۱۲]. تخمین زده شده است که جهش‌های ژنتیکی نادر چه ژنتیکی چه نوپدید، در حدود ۱۱ درصد موارد ساده معمول هستند. به طور مشابه، تغییرات ژنتیکی ذاتی معمول در ریسک ASD نقش اساس دارند (۴۹ درصد)؛ البته، سهم تغییر ژنتیکی معمول شخصی برای جهش‌های ژنتیکی نادر، از این مقدار کمتر است [۱۳]. همچنین، در مورد بیماری صرع، CNV‌های نادری نشان داده شده‌اند که حدود ۳ درصد از افرادی که از صرع عمومی بی‌علت رنج می‌برند را توضیح دهد. همچنین، حدود ۳۰۰ جهش نوپدید در بیماری‌شناسایی شدند که از انسفالوپاتی‌های صرعی رنج می‌بردند. جهش‌ها به دلیل غنای خود در برخی از مجموعه ژن‌های خاص نظیر ژن‌هایی که توسط پروتئین ایکس شکننده تنظیم شده‌اند، بر همگرایی راه‌های مشخص زیستی تاکید دارند. در نهایت، جهش‌های رده زایشی، همه موارد NDD را توضیح نداده و نشان می‌دهد که سایر عیب‌های ژنتیکی نیز موثر هستند [۱۴]. برای مثال، جهش‌های سوماتیک سهم عظیمی از موارد NDD را توضیح می‌دهد. این جهش‌های در کنار CNV‌هایی که قبلاً شناسایی شده‌اند، دلالت‌های معناداری برای پیش‌بینی خطر، تشخیص و مدیریت بیمار دارند [۱۵,۱۶].

در نتیجه، فناوری‌های فوق‌الذکر نشانگر ابزاری قدرتمند برای تجزیه ژنتیکی مولکولی بیماران مبتلا به NDDs است [۱۷].

### نوید ژنتیک

وقوع زود هنگام نقص‌های ژنتیکی و آغاز نسبتاً دیر هنگام علایمی که منجر به تشخیص NDDs می‌شود نشانگر پیچیدگی در شناسایی علل و ارائه درمان درست است. برای اینکه مسائل بیشتر پیچیده شود، درمانگرها برای بیشتر NDDs عمدتاً به مداخلات رفتاری یا تحصیلی و به درمان مربوطه تکیه می‌کنند تا علائم اصلی اختلال [۱۸]. در نتیجه، برای بیشتر افراد مبتلا به NDDs، خروجی‌ها در بزرگسالی ضعیف یا بسیار ضعیف است. با داشتن چنین چالش‌هایی، ما باید پرسیم که چگونه ژنتیک ممکن است باعث بهبود آنها شود [۱۹].

برای مثال، سنجش عملکردهای بالاتر مغز نظیر زبان و شناخت چهره در غربال های بزرگ سخت است [۲۹]. به منظور فائق آمدن بر چنین محدودیت هایی، می توان از نخستی سانان غیرانسان استفاده کرد تا رفتار پیچیده و عملکردهای کورتیکال برتر آنها را مدل کرد درحالی که گورخرماهی و بی مهرگان را می توان برای غربالهای ژنتیکی پربازده به کار برد [۳۱،۳۰].

در کنار مدل های حیوانی، باز برنامه ریزی آزمایشگاهی سلول های بنیادی، نسل و تحلیل نورو ن های انسانی را ممکن ساخته است. به کارگیری نورو ن های سلول بنیادی جنینی انسان مشتق شده از (hESC) یا سلول بنیادی پرتوان القایی انسان مشتق شده از (hiPSC)، محققین چندین عیب سیناپسی نرونی را برای اشکال تک ژنی NDD نظیر FXS، RS، سندروم های پرادر- ویلی و آنجلمن (DS، PMDS، AS)، و سندروم تیموتی (TS) را طی چند نسل تکرار کرده اند. قابلیت ردیابی تجربی، توانایی مدل سازی بیماری به صورت مستقیم از اشخاص مبتلا و منبع نامحدود سلول ها فقط برخی از مزایایی مدل های مبتنی بر سلول است [۳۲،۳۳،۳۴]. در مقابل، ناهمگونی بالا در میان کلون های iPSC، هویت نابالغ نورو ن های تشخیص داده شده در محیط آزمایشگاه، نبود ارتباط و سختی مدل سازی لایه ها در سیستم دو بعدی از نقایص واضح مدل های بیماری مبتنی بر iPSC هستند [۳۵]. خوشبختانه، اخیرا چند محقق پروتکلی را برای تولید نسل اندام واره های کورتیکال ۳ بعدی (مغزهای کوچک/ شبه کره)، ایجاد کرده اند که برای مطالعه ویژگی های لایه های کورتیکال و توسعه مغز در آزمایشگاه راه را باز کرده است، در نتیجه، ابزارهایی جانبی برای مطالعه مکانیزم های پایه ای NDDs را در اختیار می گذارد [۳۶،۳۷].

### زدن پل بر شکاف بین تحقیق و کلینیک - رویکردهای درمانی شخصی شده برای NDDs

به صورت اصل موضوعی، بزرگترین مزیت مطالعات ژنتیک، ارائه سرنخ هایی در مورد زیست شناسی اعصاب NDDs و انتقال این سرنخ ها به عمل بالینی است (شکل ۱d).

در حال حاضر، درمان موجود برای NDDها شامل ترکیبی از درمان های رفتاری و داروهای تایید شده برای بهبود همبودی های نظیر زودرنجی و اضطراب است در حالی که در بسیاری از موارد، علایم اصلی NDDs حل نشده باقی می ماند [۳۸].

البته، ترکیب تحلیل عملکردی و ژنتیکی منجر به کشف مسیرهای مولکولی متعدد درگیر در NDD شده است که هدف ارزیابی راهبردهای درمانی جدید شده اند. به طور مخصوص، مهار هدف مکانیکی راپامایسین (mTOR)، هنجاری های فیزیولوژیکی، مورفولوژیکی و رفتاری را در موش هایی که بیماری های مرتبط با عیوب انتقال پروتئین همانند TSC، بزرگ سری مرتبط با PTEN، یا سندروم کپی 13-11q15 را مدل سازی می کنند، نجات می دهد. آزمایشات کلینیکی متعددی، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

آزمایشات ژنتیکی می تواند منجر به پایش فعال و مداخلات زودهنگام حتی قبل از شروع اختلال شود. همچنین، دانستن علت ژنتیکی یک اختلال ممکن است باعث روشن شدن نقش یک مسیر مشخص زیستی در شروع آن شود. در نتیجه، مداخلات داروشناختی هدفمند می تواند با داروهای موجود انجام شود [۲۰]. مطالعات گزارش داده اند که ۵۵ درصد از ۱۸۷ کشف ژنتیکی منجر به تغییراتی در مدیریت بالینی شده است و ۱۰ مورد از ۱۱۸ پرونده مواجهه با WES از تشخیص بازبینی شده و سنجش بالینی بهره جسته است [۲۱]. به طور مشابه، WES دارای تشخیص ژن هدفمند (مثل SCN1A) بر تصمیمات در مورد انتخاب داروهای ضد صرع و بازنگری مداخلات جراحی، اثرگذار است. در نهایت، از آنجایی که NDDs به ناهنجاری های شناختی و رفتاری مرتبط هستند، اطلاعات ژنتیکی می تواند انتخاب درمان رفتاری را هدایت کند [۲۱،۲۰]. البته، با وجود این مزایا، راهنمایی های متعددی که استفاده از آزمایشات ژنتیکی را برای اشخاص مبتلا به NDDs توصیه می کنند به صورت معمول در عمل بالینی پیاده سازی نمی شوند [۲۲]. عدم استفاده یا بخاطر کمبود منابع است یا بخاطر نبود کادر پزشکی مجرب برای تحلیل و تفسیر نتایج ژنتیکی. برای دور زدن این مسئله، انتشار مناسب کشفیات به روز در مورد ژنتیک NDD برای کارمندان کلینیک ها مناسب است. همچنین، مشاوره ژنتیک باید والدین را در مورد بازگشت سنجش ریسک آگاه کند [۲۳].

### مدل سازی NDDs: توانمندی ها و محدودیت ها

یک مدل ایده آل برای اختلال انسانی دارای ویژگی اعتبار سازه (مدل از نتایج ژنتیکی تقلید می کند که باعث بروز مرضی می شوند)، اعتبار صوری (فنوتیپ مدل شبیه فنوتیپ بیماری انسان است) و روایی پیشگو (مدل و بیماران به صورت مشابه به یک درمان خاص پاسخ می دهند) می باشد. سیستم های متعدد (سلول ها، جوندگان، نخستی سانان) به منظور تولید مدل های NDDهایی استفاده شده اند که می توانند به صورت جزئی، ویژگی های بیماری را باز تولید کرده و برای درک مکانیزم های زیرین مفید باشند [۲۴] (شکل ۱c).

محبوبترین ارگانیسم مدل، موش، به صورت گسترده ای برای مدل سازی اختلالات عصبی دارای علت ژنتیکی معلوم نظیر (FXS) (Fmr1 KO) FXS، سندرم دراوه (OK a1ncS-SD) ، ASD Nrxn1a KO ، Nlgn3 KO ، (OMDS-Shank 3 KO) یا RS (Mecp2 KO) استفاده شده است [۲۷،۲۶،۲۵،۲۸]. ۹۵ تا ۹۸ درصد اطلاعات ژنومی موش ها با انسان مشترک است. موش ها زمان بازتولید نسبتا سریع داشته، از نظر مالی مقرون به صرفه بوده و دانشمندان را قادر می سازند که به دقت ژنوم آن ها را به روشی موقتی/فضایی خاص دستکاری کنند. البته، موش ها دارای محدودیت های مهمی هم هستند.

برانگیز است [۴۵]. در همین راستا، WES خانواده‌های نسبی دارای ID، ASD و صرع منجر به شناسایی جهش‌هایی در ژن BCKDK (زنجیره شاخه ای کتوزید دی هیدروژناز کیناز) شده است و یک آنزیم تنظیم کننده کاتابولیسم آمینواسیدهای زنجیره شاخه ای (BCAAs) را رمزگذاری می‌کند. مدل موش Bckdk نشان دهنده یک پروفایل غیرعادی آمینواسید مغز و مکمل غذایی بدون BCAAs است که فنوتیپ های عصبی خاصی را معکوس می‌کند (شکل ۱d). همچنین، مکمل غذایی BCAA در بیماران منجر به نرمال سازی سطوح BCAA پلاسما شده که نشان دهنده قدرت مکمل BCAA به عنوان درمانی برای بیماران دارای جهش BCKDK است [۴۶].

به علاوه شناسایی اهداف جدید برای درمان، کشفیات ژنتیکی برای شخصی سازی دارودرمانی موجود یا مداخلات رفتاری نیز مفید است [۴۷]. به این مفهوم، WES با تحلیل ژن هدفمند (مثل SCN1A، KCNQ2) یک ابزار تشخیصی موثر برای بیماران صرعی است چرا که می‌تواند بر انتخاب داروی ضد صرع برخلاف کمیته سازی اثر و ملاحظات عمل جراحی بر مبنای سند ژنتیکی هر بیمار اثر بگذارد [۴۸]. در مورد افرادی که دارای حذف SHANK3 هستند، آنها تمایل به داشتن مهارت های ارتباطی دریافتی پیشرفته تری نسبت به توانایی زبانی شفاهی دارند و در نتیجه، می‌توانند از راهبردهای ارتباطی کمکی بهره جویند که ممکن است در ذهن تا زمانی که علت ژنتیکی ASD آنها شناخته شود، نیاید [۴۹].

اخیراً، یک روند بسیار شایع از کشفیات ژنتیکی برای کاربرد بخشیدن هدف جدید به داروهای هدفمند براساس عیوب تک ژنی استفاده می‌شود (شکل ۱d). چنین رویکردی قبلاً نویدی برای شخصی سازی درمان های موارد صرع که از جهش های کسب عملکرد در ژن های زیرمجموعه مجرای یونی نشأت می‌گیرند، داده است (مثل GRIN2A، GRIN2B، SCN8A) [۵۰]. با این وجود، موانع مهمی برای ترجمه این رویکردها به ژن های صرع مجرای غیر یونی و جهش های از دست دادن عملکرد باقی می‌مانند. به طور مشابه، مشاهدات اخیر نشان می‌دهد که متفورمین که یک درمان شماره یک جهانی برای دیابت نوع ۲ است، به دلیل نرمال سازی سیگنال دهی ERK، فسفوری شدن eIF4E و عبارت ماتریس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9)، فنوتیپ های اصلی را در موش های FXS بالغ نجات می‌دهد. با فرض اینکه کارآزمایی های کلینیکی فوق الذکر دارای ضد mGluR5 شکست خورده‌اند، متفورمین نشانگر مسیر درمانی جدیدی برای مطالعات کلینیکی مربوط به بیماران FXS است. مصرف اکسی توسین که یک پپتید است که معمولاً برای آغاز انقباضات رحمی استفاده می‌شود و در مدولاسیون سازی رفتار اجتماعی هم دخیل است، عیوب اجتماعی شبیه ASD را در چندین مدل موش و یک مدل موش صحرائی دارای عیب Shank3 بهبود بخشیده است، اما بازده کلینیکی اکسی توسین بر ASD هنوز باید به دلیل کشفیات مختلط، آزمایشی لحاظ شود [۵۱، ۵۲].

شناختی را پامایسین و موارد مشابه آن (سیرولیموس، اورولیمس) را برای درمان TSC با ASD مرتبط، مورد تحقیق قرار می‌دهند. به طور مشابه، افزایش سطوح (IGF1) – مانند عامل رشد ۱ و عامل مربوط به تغذیه عصب مشتق شده از مغز از طریق مدولاسیون رونویسی، ناهنجاری های فیزیولوژیکی و رفتاری را در مدل های موش بهبود بخشیده و مصرف IGF1 منجر به تحمل بالاتر در مقابل آزمایشات اجتماعی و شناختی در بیماران دارای RS یا PMDS می‌شود [۳۹، ۴۰].

مدولاسیون نسبت برانگیختن به مهار توسط به کارگیری گیرنده های ضد mGluRs یا ضد GABA A و GABA B نیز به عنوان راهبردی بالقوه برای درمان NDDs در نظر گرفته می‌شود [۴۱]. البته، در مقابل آنچه که توسط یک دهه از مطالعات در مورد مدل حیوان FXS پیش بینی شده بود، استفاده از ماوگوران که ضد mGluR5 است، یا ارباکوفن که یک ضدگیرنده GABA B است برای افراد بالغی که دارای FXS هستند، منجر به هیچ بهبود قابل توجهی در اثرات رفتاری در یک کارآزمایی تصادفی کنترل دارونما فاز ۲، نشده است. در مقابل، در یک مدل موش دارای PMDS با حذف کامل Shank3، محققین نشان دادند سیگنال دهی mGluR5 [۴۲] در مخ و کورتکس کاهش یافته. استفاده از مشتقات اینزایم منجر به افزایش فعالیت mGluR5 و رهایی عیب های عملکردی و رفتاری در موش ها شده است. در نتیجه، درمان های داروشناختی که دارای هدف افزایش فعالیت mGluR5 هستند ممکن است نماینده گزینه ای برای بیمار دارای جهش SHANK3 باشند. تضاد بین فعالیت mGluR5 در FXS و PMDS به ما می‌گوید که نقص عملکردی منجر به تفاوت فنوتیپ‌ها در پس زمینه های مختلف منطقه ای/ژنتیکی مغز می‌شود. از این رو، تمییز ژنتیکی بین اشکال مختلف NDDها و شناسایی همگرایی مسیرهای مولکولی شایع زمینه ساز پاتوفیزیولوژی، اهداف مهمی هستند (شکل ۱d).

اخیراً راهبردهای درمانی جدیدی بر مبنای کشفیات ژنتیکی طراحی شده اند. برای مثال، AS بیشتر بر اثر جهش های از دست دادن عملکرد در الل مادری ژن UB3A به وجود می‌آید در حالی که الل پدری توسط یک RNA طولانی بدون کد خاموش شده است (رونوشت ضدانسداد UBE3A). با استفاده از اولیگونوکلوئوتیدهای ضد انسداد (ASOs) (شکل ۱d)، الل پدری فعال گردید در نتیجه سطوح پروتئین UB3A به حالت قبل بازگشته و منجر به بهبود عیوب شناختی در یک مدل موش AS شده است [۴۳، ۴۴]. با دنبال کردن منطقی مشابه، از ASOs برای بازگرداندن سطوح نرمال MeCP3 و رهایی عیوب عصبی در موش هایی که یک نسخه اضافی از Mecp2 را دارند استفاده شده است. تعویض یک ژن معیوب نیز ممکن است بوسیله ژن درمانی با استفاده از ویروس مرتبط با آدنو (AAV) انجام شود. البته، ایجاد ASOs و AAV به علت قابلیت انتقال به آزمایشات کلینیکی و امنیت، فارماکوکینتیک و توزیع آن‌ها در مغز، چالش

## نتیجه گیری

طی چند سال اخیر، درمان‌های بالقوه مشتق شده از تحلیل ژنتیکی و عملکردی راه خود را به کارآزمایی‌های بالینی باز کرده است. اگرچه چندین کارآزمایی بالینی شکست خورده‌اند، درمان برخی از NDDها به نظر نزدیکتر می‌رسد. به دلیل ذات بسیار پیچیده NDDها، رویکردهای بین رشته‌ای که ژنتیک، ژنومیک عملکردی، مدل‌های مقاوم زیستی و اندازه‌گیری‌های عینی پاسخ‌نظیر بیومارکرها و همچنین توانایی محققین و مسئولین کلینیک‌ها برای کار در کنار هم را ترکیب می‌کند، ضروری است [۵۳،۵۴].

رشد سریع فناوری‌های توالی‌یابی موثر و جدید، شناسایی علل ژنتیکی تعدادی از NDDها را ممکن ساخته است. با استفاده از این تکنیک‌ها، علت ژنتیکی خیلی از موارد NDD می‌تواند شناسایی شود. این پیشرفت، طراحی راهبردهای درمانی شخصی‌سازی شده و پیاده‌سازی مشاوره ژنتیک را ممکن ساخته است. همچنین، در بسایری از مطالعات از مدل‌های حیوانی و سلول‌های انسانی که حامل عیب‌های ژنتیکی خاص هستند، بهره‌برده‌اند، رویکردهای درمانی جدید بالقوه را برجسته می‌کند.

## منابع

1. Shashi, V. et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet. Med.* 16, 176–182 (2014).
2. delaTorre-Ubieta, L., Won, H., Stein, J. L. & Geschwind, D. H. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat. Med.* 22, 345–361 (2016).
3. Elsabbagh, M. et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 5, 160–179 (2012).
4. Amir, R. E. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.* 23, 185–188 (1999).
5. Verkerk, A. J. et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65, 905–914 (1991).
6. Kandt, R. S. et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat. Genet.* 2, 37–41 (1992).
7. Kim, Y. S. & Leventhal, B. L. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol. Psychiatry* 77, 66–74 (2015).
8. Topper, S., Ober, C. & Das, S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin. Genet.* 80, 117–126 (2011).
9. Bagni, C., Tassone, F., Neri, G. & Hagerman, R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J. Clin. Invest.* 122, 4314–4322 (2012).
10. Lynch, M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 961–968 (2010).
11. Manning, M., Hudgins, L., Professional, P. & Guidelines, C. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet. Med.* 12, 742–745 (2010).
12. Volkmar, F. et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 53, 237–257 (2014).
13. Iossifov, I. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 515, 216–221 (2014).
14. Sanders, S. J. et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron* 87, 1215–1233 (2015).
15. Gaugler, T. et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat. Genet.* 46, 881–885 (2014).
16. Riviere, J. B. et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat. Gen.* 44, 934–940 (2012).
17. Soden, S. E. et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci. Transl. Med.* 6, 265ra168 (2014).
18. Warren, Z. et al. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics* 127, e1303–e1311 (2011).
19. Fountain, C., Winter, A. S. & Bearman, P. S. Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics* 129, e1112–e1120 (2012).
20. Henderson, L. B. et al. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet. Med.* 16, 657–664 (2014).
21. Dixon-Salazar, T. J. et al. Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Sci. Transl. Med.* 4, 138ra78 (2012).
22. Puccia, P. et al. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 131, 1–8 (2017).
23. Bruining, H. et al. Behavioral signatures related to genetic disorders in autism. *Mol. Autism* 5, 11 (2014).
24. Henderson, L. B. et al. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet. Med.* 16, 657–664 (2014).
25. Dixon-Salazar, T. J. et al. Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Sci. Transl. Med.* 4, 138ra78 (2012).

26. Perucca, P. et al. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 131, 1–8 (2017).
27. Bruining, H. et al. Behavioral signatures related to genetic disorders in autism. *Mol. Autism* 5, 11 (2014).
28. Bernardet, M. & Crusio, W.E. Fmr1 KO mice as a possible model of autistic features. *Sci. World J.* 6, 1164–1176 (2006).
29. Han, S. et al. Autistic-like behaviour in Scn1a<sup>+/−</sup> mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 489, 385–390 (2012).
30. Grayton, H.M., Missler, M., Collier, D.A. & Fernandes, C. Altered social behaviours in neurexin 1 alpha knockout mice resemble core symptoms in neurodevelopmental disorders. *PLoS ONE* 8, e67114 (2013).
31. Baudouin, S. J. et al. Shared synaptic pathophysiology in syndromic and nonsyndromic rodent models of autism. *Science* 338, 128–132 (2012).
32. Wang, X. et al. Synaptic dysfunction and abnormal behaviors in mice lacking major isoforms of Shank3. *Hum. Mol. Genet.* 20, 3093–3108 (2011).
33. Hulbert, S. W. & Jiang, Y. H. Monogenic mouse models of autism spectrum disorders: common mechanisms and missing links. *Neuroscience* 321, 3–23 (2016).
34. Watson, K.K. & Platt, M.L. Of mice and monkeys: using non-human primate models to bridge mouse- and human-based investigations of autism spectrum disorders. *J. Neurodev. Disord.* 4, 21 (2012).
35. McCammon, J. M. & Sive, H. Addressing the Genetics of Human Mental Health Disorders in Model Organisms. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 16, 173–197 (2015).
36. Marchetto, M. C. et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 143, 527–539 (2010).
37. Urbach, A., Bar-Nur, O., Daley, G. Q. & Benvenisty, N. Differential modeling of fragile X syndrome by human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Cell. Stem. Cell.* 6, 407–411 (2010).
38. Chamberlain, S. J. et al. Induced pluripotent stem cell models of the genomic imprinting disorders Angelman and Prader-Willi syndromes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 17668–17673 (2010).
39. Shcheglovitov, A. et al. SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature* 503, 267–271 (2013).
40. Jiao, J. et al. Modeling Dravet syndrome using induced pluripotent stem cells (iPSCs) and directly converted neurons. *Hum. Mol. Genet.* 22, 4241–4252 (2013).
41. Tsai, P. T. et al. Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. *Nature* 488, 647–651 (2012).
42. Zhou, J. et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. *J. Neurosci.* 29, 1773–1783 (2009).
43. Oguro-Ando, A. et al. Increased CYFIP1 dosage alters cellular and dendritic morphology and dysregulates mTOR. *Mol. Psychiatry* 20, 1069–1078 (2015).
44. Budde, K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of everolimus in patients with renal angiomyolipoma and tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 81, 958–970 (2016).
45. Kohrman, M.H. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr. Neurol.* 46, 267–275 (2012).
46. Kline, D. D., Ogier, M., Kunze, D. L. & Katz, D. M. Exogenous brain-derived neurotrophic factor rescues synaptic dysfunction in Mecp2-null mice. *J. Neurosci.* 30, 5303–5310 (2010).
47. Castro, J. et al. Functional recovery with recombinant human IGF1 treatment in a mouse model of Rett Syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 9941–9946 (2014).
48. Pini, G. et al. Illness severity, social and cognitive ability, and EEG analysis of ten patients with Rett syndrome treated with mecasermin (recombinant human IGF-1). *Autism Res. Treat.* 2016, 5073078 (2016).
49. Kolevzon, A. et al. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome. *Mol. Autism* 5, 54 (2014).
50. Gadalla, K. K. E. et al. Development of a novel AAV gene therapy cassette with improved safety features and efficacy in a mouse model of Rett syndrome. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 5, 180–190 (2017).
51. Beaudet, A.L. & Meng, L. Gene-targeting pharmaceuticals for single-gene disorders. *Hum. Mol. Genet.* 25(R1), R18–R26 (2016).
52. Garcia-Cazorla, A. et al. Two novel mutations in the BCKDK (branched-chain keto-acid dehydrogenase kinase) gene are responsible for a neurobehavioral deficit in two pediatric unrelated patients. *Hum. Mutat.* 35, 470–477 (2014).
53. Ooi, Y.P., Weng, S.J., Kossowsky, J., Gerger, H. & Sung, M. Oxytocin and autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 50, 5–13 (2017).
54. Loth, E. et al. Identification and validation of biomarkers for autism spectrum disorders. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 15, 70–73 (2016).

# نقشه راه ایمونولوژی شخصی سازی شده

## کتابیون میرزایی فرید<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

ایمیل نویسنده مسئول: [kati.mirzaee@gmail.com](mailto:kati.mirzaee@gmail.com)



کتابیون میرزایی فرید

### چکیده

ایجاد حجم زیاد داده و فرآیندهای محاسباتی پزشکی را قادر کرده تا از سمت یک رویکرد «یک درمان برای همه» به سمت طبقه‌بندی و درمان شخصی‌سازی شده ارتقا یابد. دستاوردهای مهمی با استفاده از داده‌های «امیکس» انجام گرفته است، به خصوص در زمینه انکولوژی. با این حال، سلول‌های ایمنی مرتبط با سلول‌های توموری درجات بالاتری از پیچیدگی را در هتروژنیته، پویایی، قابلیت به خاطر سپاری، انعطاف‌پذیری، و برهمکنش‌های اجتماعی نشان می‌دهند. هنوز راه طولانی برای ارتقای توانایی ما در شناسایی بیومارکرهای شخصی بالقوه قابل هدف‌گذاری به درمان شخصی موثر در بیماری‌های مرتبط با ایمنی وجود دارد. در اینجا ما درباره پیشرفت‌های اخیر و کاربردهای موفق داده‌های «امیکس» و آنالیز شبکه، در بیماران مطالعه شده در کارآزمایی‌های بالینی و سایر مطالعات، و همچنین چالش‌ها و روش‌هایی برای طبقه‌بندی و درمان عفونت‌ها یا بیماری‌های التهابی غیرمسمری (مانند بیماری‌های اتوایمیون یا آلرژی) را بررسی کرده‌ایم. ما یک نقشه راه و رویکرد آزمایشگاهی، بالینی، آنالیز محاسبه‌ای، مدیریت داده، مسائل اخلاقی و تنظیماتی برای استفاده در ایمونولوژی شخصی ارائه کرده‌ایم.

### کلمات کلیدی

امیکس، بیومارکرهای شخصی، ایمونولوژی، مدیریت داده‌ها

### مقدمه

بهبود مستمر تکنولوژی‌های آزمایشگاهی و زیست‌پزشکی محاسباتی، امکان تولید و پردازش داده‌های وسیع را فراهم آورده، و پیش‌نیازی را به وجود آورده است که طبق آن میتوان از یک رویکرد «یک درمان برای همه» به یک طبقه‌بندی دقیق بیمار و درمان شخصی هر فرد در آینده تبدیل شود. با انتشار گزارش ابداعات دقیق پزشکی در سال ۲۰۱۱ [۱]، پزشکی دقیق/شخصی در حال تبدیل شدن به یکی از زمینه‌های مهم در تحقیقات زیست پزشکی در سراسر جهان است. رویکردهای سنتی مبتنی بر علائم بالینی و چند مارکر آزمایشگاهی کلاسیک است که تنها می‌توانند

اطلاعات ناقصی در مورد تظاهرات بیماری را فراهم آورد. علاوه بر این، هتروژنیته مولکولی و بالینی در بین بیماران در بسیاری از بیماری‌ها بسیار رایج است؛ به خصوص در بیماری‌های مرتبط با کمپلکس چند فاکتوری. بنابراین، برای محققان و پزشکان ضروری است تا بدانند که عوامل مولکولی و محیطی که تعیین‌کننده این است که فرد بیمار چگونه به یک درمان خاص پاسخ دهد را بشناسند [۲،۳،۴].

برای استفاده از درمان شخصی‌سازی شده، نیاز به تجزیه و تحلیل غیرجانبدارانه از ویژگی‌های ژنومی و مولکولی افراد مبتلا به بیماری خاص، برای شناسایی بیومارکرهای معتبر خاص بیمار که

ژنتیکی، بلکه با فاکتورهای محیطی تعیین می‌شود. این فاکتورها تاثیر زیادی بر حافظه عملکردی سلول‌های ایمنی خواهند داشت. بیماری‌های مرتبط با کمپلکس ایمنی اغلب با ترکیبی از علائم بالینی مختلف همراه است، اما به شیوه سنتی، پزشکان عمدتاً بیماران را به زیر گروه‌هایی با یک بیماری خاص، براساس علائم یا براساس برخی مارکرهای خونی تقسیم‌بندی می‌کنند (شکل ۱، گام اول). برای اینکه قادر باشیم تا بیماران را با دقت بیشتر برای درمان شخصی طبقه‌بندی کنیم، نیاز مبرمی به شناسایی بیومارکرهای مولکولی قابل اعتماد وجود دارد. با ایجاد انواع مختلفی از تکنیک‌هایی که داده‌های در مقیاس بالا به ما می‌دهند، رویکرد ما نه تنها به سمت ارزیابی شیوع زیرجمعیت‌های مختلف ایمنی و سطوح مارکرهای مختلف مهارکننده و فعال کننده، بلکه به سمت ارزیابی مولکول‌های کوچک و ماکرومولکول‌ها در مقیاس ژنومی و از سطح بافتی به سطح سلولی است.

نسل بعدی سیستم‌های ایمونولوژی، ایمونولوژی شخصی است که نه تنها رویکردهای زیست‌شناسی سامانه‌ای را به کار می‌گیرد تا ایمونولوژی پایه و بالینی را بررسی کند، بلکه تلاش دارد تا بیومارکرهای شخصی را بر اساس داده‌های بالینی و «امیکس» چند لایه‌ای زمان بندی شده شناسایی کند، تا بتواند به طور دقیق‌تر بیماری‌های مرتبط با ایمنی و در نتیجه درمان‌های شخصی را شناسایی کند (شکل ۱، گام اول تا سوم). از دیدگاه بیماری، تمرکز ایمونولوژی شخصی بر التهاب، عفونت، اتوایمنی، آلرژی و سایر بیماری‌های مرتبط با ایمنی است که به وضوح از اهداف کلی انکولوژی شخصی خارج هستند.

### مثال‌های انتخابی در ایمونولوژی دقیق / شخصی

تنها تعداد کمی از مطالعات مرتبط با «پزشکی سامانه‌ای» یا «زیست‌شناسی سامانه‌ای» در سایت مربوط به مطالعات بالینی یافت می‌شود. همانطور که مورد انتظار بود، اصطلاحات «دقیق / شخصی» و «ایمونولوژی / التهاب» تنها در تعداد کمی از مطالعات وجود داشت (تنها حدود ۲۰۰ مورد). در این بین، اکثریت این مطالعات با انکولوژی مرتبط بود. در جدول ۱ لیستی از مطالعات بالینی در زمینه ایمونولوژی دقیق آورده شده است. لازم به ذکر است که تنها تعداد کمی از مطالعات نام برده شده واقعا بر داده‌های حاصل از «امیکس» انجام گرفته است، در حالی که بسیاری دیگر از آنها تنها یک مورد خاص از یک بیماری را در نظر گرفته بودند، یا در حالت کاملتر ترکیبی از چندین جنبه از یک بیماری بودند که به ارزیابی در مقیاس ژنومی اختصاص نداشت. این موضوع نیاز به ایجاد یک ایمونولوژی دقیق / شخصی را بیش از پیش نشان می‌دهد [۱۱، ۱۲].

با اینکه برخی از مسائل شامل جمع‌آوری به موقع نمونه‌های سریالی زمانی (time-series) با موفقیت در بسیاری از آزمایشات بالینی کلاسیک بررسی شده است، هنوز چالش‌های دیگری در

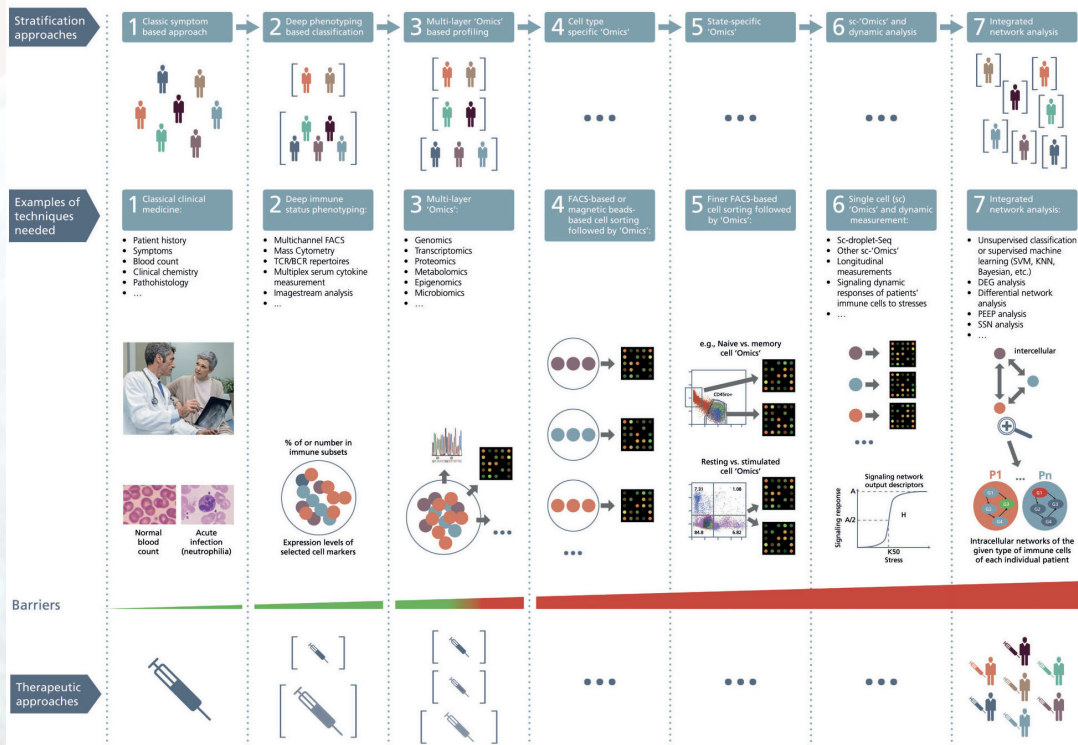
با ژنوتیپ‌ها، پروفایل‌های مولکولی / اندوتایپ‌ها، پیشرفت بیماری و داده‌های «امیکس»، مرتبط بوده، و پردازش آنها به صورت محاسباتی برای شناسایی بیومارکرهای شخصی است [۵، ۶]. لازم به ذکر است که تا کنون یکی از بزرگترین آزمایشات پزشکی شخصی شده هزاران نفر را شرکت داده است تا هر یک از بیماران مبتلا به تومورهای سفت یا لنفوم‌ها را با درمان‌های کاملاً فردی و براساس ناهنجاری‌های ژنتیکی آنها، با ۲۳ داروی انتخابی درمان کند. در سال ۲۰۱۷، دو مطالعه، رویکردهای درمانی را با استفاده از واکسیناسیون فردی، برای آنتی‌ژن‌های توموری جهش یافته در هر بیمار را هدف قرار دهند که نتایج بسیار مثبتی را به ارمغان آورد، و انتظارات و توقعات را در مورد پزشکی فردی، حداقل در مورد سرطان، بسیار بالا برد [۷، ۸].

### نیاز به ایمونولوژی شخصی

ویژگی منحصر به فرد سلول‌های ایمنی در مقایسه با سایر سلول‌ها (مانند سلول‌های تومور) در بدن انسان، توانایی آنها در تغییر بین حالت‌های مختلف فعال شدن حتی در شرایط معمول فیزیولوژیک، علاوه بر شرایط پاتولوژیک است [۶]. سلول‌های ایمنی، حتی بدون در نظر گرفتن آنهايي که به طور دائمی بین نواحی خاکستری یا مناطق پیوسته حضور دارند؛ می‌توانند حداقل بین دو حالت استراحت و تحریک شده را تغییر وضعیت دهند. سیستم ایمنی ما در حالت‌های دیگر هم یافت می‌شود که شامل نابالغ / بالغ، غیرفعال، آنرژیک، پیری، و بسیاری از حالت‌های دیگر است؛ با این حال، تنها به این حالت‌ها هم محدود نیست. این ویژگی‌ها به ایمونولوژی یک لایه ی خاص پیچیدگی می‌دهد، و مشکلات را در تعیین شبکه‌های پویای پایه، تعیین الگوهای پاسخ ایمنی، و تنظیم واریانس آنها در میان افراد افزایش می‌دهد. پیچیدگی‌های عظیم سیستم ایمنی بدن، استفاده از آنها را برای مقاصد زیست‌شناسی / پزشکی سیستم‌ها دشوار می‌سازد. تمرکز اصلی زیست‌شناسی سامانه‌ای این است که خواص در حال ظهور لایه‌های مختلف شبکه‌های مولکولی، سلولی و زیست محیطی را به جای بررسی تک به تک هر مولفه در خارج از شبکه، مطالعه کند. بنابراین، خواص در حال ظهور سیستم‌های ایمنی را، به دلیل وجود تعداد فراوان شبکه‌های ایمنی بین سلولی و داخل سلولی، نمی‌توان بدون دخالت مناسب و توسعه بیشتر سیستم‌های بیومدیکالی که قبلاً با موفقیت در جنبه‌های مختلف مرتبط با انکولوژی اثبات شده است، به دست آورد. بنابراین، ما باید به طور سیستماتیک صدها نفر از جمعیت‌های مختلف ایمنی را در هر بیمار را با تمرکز ایمنی سیستم مشخص و توصیف کنیم [۹، ۱۰]. علاوه بر این، در مقایسه با سلول‌های سرطانی، توانایی به خاطر سپاری سیستم‌های ایمنی ما یک لایه دیگر از پیچیدگی را هم به ویژگی‌های خاص شخصی سازی ایمونولوژی اضافه می‌کند. در حقیقت، پاسخ سیستم‌های ایمنی ما نه تنها از طریق فاکتورهای

مختلف، با چالش‌های فراوان همراه است، زیرا انواع مختلف مولکول‌ها ممکن است نیاز به روش‌های مختلفی برای آماده‌سازی نمونه داشته باشند. چهارم، یک چالش بزرگ در این زمینه، ادغام مجموعه داده‌های «امیکس» چند لایه با داده‌های بالینی است، زیرا همه ما می‌دانیم که مدیریت تنها یک سری از داده‌های با مقیاس ژنومی چقدر دشوار است. پنجم، جنبه‌های مجوز اخلاق و حفاظت از اطلاعات بیمار که به نظر موضوع بسیار ساده ای است، در واقع بسیار چالش‌برانگیز است، که در بخش‌های بعد مورد بحث قرار می‌گیرد. آخرین مورد که تنها مورد هم نیست، این است که ما نیاز به غلبه بر دیگر جنبه‌های پیچیده دیگر، به نام، مانند هزینه‌های بالای رویکردهای «چند امیکس» است، که نه تنها شامل هزینه‌های مربوط به بررسی در مقیاس ژنوم است، بلکه تعداد زیاد پرسنل مورد نیاز برای نمونه‌برداری از نمونه‌های فراوان و با سریال زمانی، و از میان برداشتن موانع آزمایشی خاص و اعمال استانداردهای آزمایشگاه‌ها/ گروه‌های محاسباتی درگیر می‌باشد (جدول ۲).

زمینه‌های مختلف همچون هماهنگی، تایید اخلاق، حفاظت از داده‌ها، نمونه‌گیری با حجم بالا و یا انبوه، بررسی نمونه / تولید داده‌ها، مدیریت داده‌ها، ادغام و تجزیه و تحلیل، باقی‌مانده است. در ابتدا، هماهنگی کارآزمایی‌های بالینی به گونه ای که منجر به دستیابی به داده‌های چند لایه «امیکس» شود، هنوز به صورت یک چالش باقی مانده است. این به معنی متقاعد کردن، سازماندهی و هماهنگ‌سازی فعالیت بخش‌های مختلف مانند بخش‌های بالینی، بانک‌های زیستی، تاسیسات جداسازی سلول‌ها، آزمایشگاه‌ها، مدیران داده‌ها، گروه‌های تجزیه و تحلیل محاسباتی، تدارکات حمل و نقل نمونه در بین بخش‌های مختلف، که دخالت مدیری با سطح بالا است [۱۳]. دوم، بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مانند رونویسی و متابولیسم، تغییر بسیار سریعی داشته و تقریباً تمام پروسه‌های بیولوژیکی و عملکرد سلول‌های ایمنی تحت تنظیم ریتم‌های شبانه‌روزی و دیگر مکانیسم‌های مبتنی بر بازخورد منفی است. سوم، چگونگی استفاده از مقادیر کم نمونه‌های بیمار یا بیوپسی‌ها برای اندازه‌گیری همزمان مولکول‌ها و سلول‌های



**شکل ۱.** در نقشه راه عمودی برای طبقه‌بندی بیماران جهت درمان بالینی ما نیاز به استفاده از رویکرد آنالیز «امیکس» و ادغام شبکه وجود دارد تا بتوان بیماران را به زیر گروه‌های درمانی تقسیم کرده و سپس رویکرد فردی برای هر بیمار در پیش گرفته شود تا بر انواع موانع موجود در هر مرحله غلبه کند. در نقشه راه افقی، ما نیاز به گذر از حداقل ۷ مرحله داریم تا قادر به انجام ایمونوتراپی فردی باشیم: (۱) رویکرد کلاسیک مبتنی بر علائم، (۲) رویکرد تعیین فنوتیپ قوی، (۳) پروفایلینگ براساس «امیکس» چندلایه، (۴) «امیکس» اختصاصی سلول، (۵) «امیکس» اختصاصی وضعیت، (۶) «امیکس» تک‌سلولی و پاسخ پویای آنالیز سلول‌های ایمنی، (۷) آنالیز شبکه ادغامی. FACS، دسته‌بندی فلورسنس سلول فعال؛ TCR/BCR، گیرنده سلولی T / گیرنده سلول B؛ DEG، بیان افتراقی ژن‌ها؛ PEEP، پروفایل بیان شخصی؛ SSN، شبکه اختصاصی نمونه؛ SVM، دستگاه بردار پشتیبانی؛ K-NN، نزدیکترین همسایگان. در لایه اول (به اصطلاح لایه طبقه‌بندی)، رنگ‌های مختلف بیماران نشان‌دهنده افراد با پروفایل‌های مختلف سلولی و / یا مولکولی است، در حالی که پارتنت‌ها نماینده زیر گروه‌های بیمار هستند؛ در لایه دوم (به اصطلاح لایه تکنیکی)، حلقه‌های کوچک دارای رنگ‌های متمایز، نشان دهنده سلول‌های ایمنی مختلف هستند و حلقه‌های بزرگ نماینده زیرگروه‌های بیمار هستند؛ در زیر لایه دوم تصاویری از میکروآرایه آورده شده است که آنالیز ترانسکریپتومی براساس توالی‌یابی RNA یا میکروآرایه را نشان می‌دهد. در زیر لایه سوم (به اصطلاح لایه درمانی)، سرنگ‌هایی با رنگ‌های مختلف یا شدت رنگ‌های مختلف، روش‌های درمانی مختلفی را نشان می‌دهند؛ P1، ...، Pn، در مرحله ۷، بیماران مختلف را تعیین می‌کند؛ G1، G2، G3، G4 نشان‌دهنده ژن‌های مختلف است، فلش بین آنها نشان‌دهنده روابط تنظیمی است. سه عکس در لایه دوم مرحله ۱ با کسب مجوز از Folia.com استفاده شده است.

داده برای اکثر بیماران قابل دستیابی نیست [۱۵]. ما همچنین می‌توانیم بیماران مبتلا به SLE را با استفاده از اطلاعات پروتئینی، مانند آنتی‌بادی‌ها، طبقه‌بندی کنیم. باد و همکارانش اخیراً یک بررسی در مقیاس میانه را با استفاده از ۸۶ آنتی‌ژن برای شناسایی آنتی‌بادی‌های مختلف دخیل در مسیرهای مختلف، انجام داده‌اند [۱۸، ۱۵]. با استفاده از این رویکرد، آنها قادر به جداسازی بیماران SLE به صورت ۵ خوشه شدند. ما معتقدیم که با داشتن اطلاعات بیشتر مربوط به سایر لایه‌های «امیکس» و پیشرفت بیشتر در زمینه طیف اتوانتی‌بادی‌ها، طبقه‌بندی دقیق‌تر بیماران SLE در آینده امکان‌پذیر می‌شود [۱۷].

بیماری‌های خود ایمنی - لوپوس اریترماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمنی است که عموماً زنان جوان را درگیر کرده و بروز آن به صورت جلدی، وریدی یا خود-التهابی است. به خصوص درگیری کلیه به فرم نفریت، پروگنوز را مشخص می‌کند. تاکنون هیچ درمان منفردی موثر نبوده و هتروژنیتی فراوانی در الگوی مولکولی و بالینی این بیماری وجود دارد [۱۴]. بنابراین، طبقه‌بندی بیماران برای ارتقای درمان شخصی ضروری است. براین اساس، آنها توانستند با دقت بیماران را به زیرگروه‌های مرتبط آزمایشی طبقه‌بندی کنند. این واحدهای با بیان همراه می‌توانند برای طبقه‌بندی بیماران به زیرگروه‌هایی که نیازمند نمونه‌گیری طولانی هستند، بسیار ارزشمند باشند، با این حال این

جدول ۱. لیست مطالعات بالینی در زمینه ایمونولوژی دقیق

بیماری مورد مطالعه	نوع نمونه مورد بررسی	چه چیزی بررسی شده / طراحی شده	وضعیت	منبع
دیابت نوع ۲	خون	«پروفایل امیکس ادغامی»، تحمل گلوکز (OGTT, LDL)، تری‌گلیسرید	فعال در حال بیمارگیری	-
واکسیناسیون پنوموکوکی	خون	بیان RNA، تغییر در پروفایل پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک در سلول‌های ایمنی فعال شده با واکسیناسیون، پروفایل امیکس ادغام شده	فعال در حال بیمارگیری	-
COPD	نامشخص، شاید خون	داده‌های «امیکس» شامل ژنتیک، اپی‌ژنتیک (متیلناسیون)، بیان ژن، میکرو RNA، و سطح متابولومیک	فعال در حال بیمارگیری	-
آلرژی به نیش حشرات و پولن	خون، مدفوع	ترانسکریپتوم سریالی زمانی در زیرگروه‌های جدا شده CD4+، سایتوکاین‌های سرم، تعیین فتوتیپ دقیق سلول‌های ایمنی PBMC	فعال در حال بیمارگیری	-
بیماری التهاب مزمن، کلیه و بیماری قلبی-عروقی	نامشخص، شاید خون	پلی مورفیسم/ هابلوتیپ‌ها، ترکیبات ژنتیکی و برهمکنش‌های ژن با محیط که میتواند بر التهاب موثر باشد.	تکمیل شده	منتشر نشده
آسم و خس خس کودکی	نامشخص، شاید خون	داده ژنتیکی	تکمیل شده	منتشر نشده
آسم کودکان	بزاق، شاید خون، بررسی عملکرد ریه	بررسی ژنتیکی، بررسی عملکرد ریه	تکمیل شده	منتشر نشده
آسم	خون، بررسی عملکرد ریه	ژنتیک بر شدت بیماری تاثیر دارد و استفاده از روش‌های آماری مدلسازی برای شناخت بهتر فتوتیپ بیماری	فعال در حال بیمارگیری	-
عفونت خون	خون	بیومارکرهای جدید (به نظر می‌رسد براساس بررسی LPS اما از توصیف مشخص نیست)	در حال بیمارگیری	-
مالتیپل اسکلروزیس	خون، اشک، مایع نخاعی	بیومارکرها	-	-
مالتیپل اسکلروزیس	خون	آلل‌های HLA، بیومارکر (به طور اختصاصی توضیح داده نشده است)	تکمیل شده	بخشی در منبع ۱۳۵

بیماری مورد مطالعه	نوع نمونه مورد بررسی	چه چیزی بررسی شده / طراحی شده	وضعیت	منبع
SLE	خون	پلی مورفیسیم‌های ژنتیکی داروهای که آنزیم‌ها را متابولیزه می‌کنند، فارماکو کینتیک سیکلوفسفامید	فعال در حال بیمارگیری	-
اسپوندیلوآرتریت	خون	کمپلکس پروتئینی اتصال به کلسیم S100A8/A9، پره آلبومین، هاپتوگلوبین، پروتئین C فعال (CRP)، آلفا ۱ آنتی تریپسین، آپولیپوپروتئین A1 (ApoA1)، پروتئین فاکتور ۴ (PF4)، پروتئین S100A12	فعال در حال بیمارگیری	-
بیماران واکسینه شده	خون	پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی OAT1، OAT3، OAT2، غلظت کراتینین و ونکوماپسین پلاسما	تکمیل شده	منتشر نشده
رفلاکس گاستروازوفاژ و آسم در کودکان	خون، بررسی عملکرد ریه	اثر ژن‌های CYP2C19 و ABCB1 بر فارماکو کینتیک لانسوپرازول، پرسشنامه، تست‌ها عملکرد ریه	هنوز آغاز نشده	-
نقص ایمنی و عدم تنظیم ایمنی	نمونه پوست	نمونه پوست برای رویکرد ژن درمانی به سلول پرتوان تبدیل می‌شود.	فعال در حال بیمارگیری	-
آرتریت مزمن ناشی از عفونت مایکوپلاسما هومینیس	-	آنتی IgG شخصی علیه مایکوپلاسما هومینیس	فعال در حال بیمارگیری	-
پاسخ ایمنی به طور کلی	خون، سواب بینی، مدفوع، بیوپسی پوست	مشخص نشده	تکمیل شده	منبع ۳ را ببینید
داوطلبان سالم، بعدها بیماران با نقص در کمپلکس پیروات دهیدروژناز را هدف قرار داد.	خون	وضعیت‌ها پلوتایپ گلوکوتائون ترانسفراز زتا (GSTZ1)	تکمیل شده	-
سوربازیس	خون، بیوپسی پوست	مقایسه HIL-Cw8 در افراد دارای / فاقد ضایعات سوربازیس در سطح تک سلولی	فعال در حال بیمارگیری	-

### بیماری‌های آلرژیک - ایمونوتراپی آلرژن

آلرژی بیش از ۱۰٪ جمعیت اکثر کشورها را مبتلا کرده و موجب بیماری‌های ثانویه و بار مالی سنگین می‌شود. در حال حاضر تنها درمان دارویی، ایمونوتراپی آلرژن‌زا (IT) است. این کار از طریق فرایندهای پیچیده ایمونولوژیکی صورت می‌گیرد که توسط ماستوسیت‌ها آغاز شده و حساسیت‌پذیری بازوفیل را تغییر می‌دهد، که منجر به تغییر در تعداد سلول‌های T، و در نهایت تغییرات در سلول‌های B و همچنین الگوهای پاسخ ماستوسیت‌ها، بازوفیل و ائوزینوفیل در پاسخ به آلرژن‌ها می‌شود [۱۹].

شناخت اجزای آلرژن‌ها به طور قابل توجهی تشخیص مولکولی آلرژن‌ها را بهبود می‌بخشد، به عنوان مثال، تمایز بین حساسیت دوگانه به زنبور عسل و زهر زنبور عسل و حساسیت‌های متقابل، که کمک کرد تا روش IT دنباله دار به وجود بیاید. برای پیش بینی بهتر موفقیت IT، ریان و همکارانش گیرنده TCR و بیان

یک لیست از قبل انتخاب شده از ۲۴ آنتی‌ژن در لنفوسیت‌های T نوع CD4 بیماران دارای حساسیت به بادام زمینی که IT خوراکی دریافت کرده بودند، و نیز کنترل‌های سالم، بررسی کردند. سلول‌های T دارای CD4 گرفته شده از بیماران، به هفت گروه تقسیم می‌شوند که تغییرات فنوتیپی پیچیده در لنفوسیت‌های CD4 را بعد از دریافت دوره‌ای از IT خوراکی نشان می‌دهد، و تغییرات متمایز موقت خاصی، به خصوص در CD4 لنفوسیت‌های علیه آنتی‌ژن اختصاصی مشاهده می‌شود. بیمارانی که با موفقیت یک چرخه مواد غذایی تحت کنترل دارونما دو سوکور را گذراندند، فقط ۳ ماه پس از القاء IT، به سمت یک فنوتیپ ۲Th تولرانس تغییر رویه دادند [۲۰، ۲۱].

### بیماری‌های عفونی

بیماری‌های عفونی یکی از علل عمده مرگ‌ومیر در سرتاسر جهان هستند که به دلیل تشخیص غیرموثر و عدم دسترسی

بیماران مختلف تشخیص داد. مطالعات ترانسکتومیک سلول‌های تک هسته‌ای خون (سلول‌های خونی محیطی) بیمار و سلول‌های T<sup>4</sup>CD<sup>+</sup> و CD<sup>8</sup>+ را در طول دوره عفونت مورد بررسی قرار می‌دهد تا ژن‌های مرتبط با فنوتیپ بقا، از بین رفتن یا حافظه را مورد بررسی قرار دهد. با اینحال، این مطالعات ارزش بیومارکرهای تشخیصی را در لیست ژن‌های تشخیص داده شده مشخص نمی‌کند.

به درمان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه، افزایش یافته است، با این حال به نظر می‌رسد که افزایش مقاومت ضد میکروبی چالش اصلی برای سلامت عمومی جهانی است. کنترل و درمان بیماری‌های عفونی به خصوص از دیدگاه پزشکی شخصی شده بسیار چالش‌برانگیز است، چون در ابتدا نیاز به شناخت کامل ویژگی‌های میزبان و پاتوژن، دارد تا بتوان نتایج یک عفونت را در

جدول ۲. خلاصه چالش‌های اصلی و راه‌حل‌های قابل استفاده جهت ایمونولوژی شخصی

شماره	چالش اصلی	راه حل قابل انجام
۱	تجزیه و تحلیل در مقیاس ژنوم یا دقیق بر روی داده‌های «میان» انواع سلول‌های ناهمگن از مایعات بدن (مانند خون یا PBMC) یا بیوپسی‌ها	آنالیزهای «امیکس» اختصاصی سلول و اختصاصی وضعیت در سلول‌های ایمنی جدا شده
۲	نتایج میان سلول‌های ایمنی شخصی میانه	«امیکس» تک‌سلولی
۳	فقدان بیومارکرهای پیشرفت بیماری و پیش‌بینی نتایج، پیش‌آگهی و پیش‌آگهی زود هنگام	بررسی‌های «امیکس» سریالی زمانی توده‌ای و آنالیز در مطالعات طولانی
۴	فقدان پروفایل کامل انواع مختلف مولکول‌ها	«امیکس» چند لایه و آنالیزهای ترکیبی آزمایشی و محاسباتی
۵	تمرکز بر سلول‌های انسانی است.	با آنالیزهای میکروبی پوست، ریه، دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی
۶	فقدان اثرات زیاد SNV‌های شناسایی شده بر بیماری‌ها و علائم	انتخاب بیماران و نمونه‌ها با معیارهای رد و قبول خاص مانند حذف کسانی که بیماری دیگری هم دارند و حذف اثرات ترکیبی از تعداد زیاد SNV‌ها با استفاده از رایانه‌های قدرتمندتر
۷	دسترسی به ابزارهای تجزیه و تحلیل ژنتیک متمرکز بر تحقیق	ابزارهای تجزیه و تحلیل ژنتیک استاندارد بالینی با دقت، پایداری و قدرت محاسباتی بالاتر
۸	فقط یک کسر کوچکی از بیماران با بیومارکرهای بالا یا پایین تنظیم شده، توسط رویکردهای گروهی شناسایی شده‌اند.	پروفایل بیانی شخصی برای هر فرد
۹	تفسیر زیست پزشکی برای محققان و یا پزشکان با استفاده از روش‌های طبقه‌بندی مبتنی بر یادگیری ماشین هنوز ارائه نشده است.	پروفایل بیانی شخصی برای هر فرد
۱۰	قابلیت اطمینان و قابلیت تکثیر در بیومارکرهای تکی یا پنبلی از مولکول‌ها	استانداردسازی در روش نمونه‌گیری بالینی، بررسی نمونه، مدیریت داده‌ها و تجزیه و تحلیل؛ اندازه‌گیری مطلق بیومارکرها با استفاده از تعداد زیادی از داده‌های «امیکس» به عنوان یک مرجع قابل اعتماد؛ شبکه اختصاصی نمونه شخصی (SSN).
۱۱	سلول‌های ایمنی مرتبط یا مولکول‌های دلخواه اغلب خصوصیات پویا غیرخطی را نشان می‌دهند.	آنالیزهای اختصاصی وضعیت سریالی زمانی
۱۲	ناپایداری ترانسکرپت‌ها و متابولیت‌ها	آنالیزهای بر پایه پروتئومیکس
۱۳	فقدان وجود اطلاعات درباره اثر محیطی بر سلول‌های ایمنی	آنالیزهای بر پایه اپی‌ژنومیکس
۱۴	داده‌های بالینی توده ای بدون ساختار و بدون استاندارد	ابزارهای قابل اعتماد و موثر بررسی متون
۱۵	عدم ادغام دانش قبلی در مکانیزم‌های بیماری با بیومارکرهای بالقوه	ایجاد نقشه مولکولی برای بیماری‌های مختلف
۱۶	داده‌ها بزرگ، تقسیم شده، غیراستاندارد، غیرایمن، بی‌شمار، بدون ساختار، غیرمتمرکز و در حال افزایش است.	زیرساخت‌های مدیریت داده‌های بزرگ اختصاص یابد، و زیرساخت‌های ملی و بین‌المللی با به روز رسانی‌های طولانی مدت به اشتراک گذاشته شود.
۱۷	موافقت نامه کلاسیک (ICs) با مدت و اهداف تحقیق مشخص شده	ICs گسترده و پویا

شماره	چالش اصلی	راه حل قابل انجام
۱۸	تهدید وضعیت سری اطلاعات بیماران به دلیل استفاده گسترده رسانه‌های اجتماعی یا تجهیزات پوششی که اطلاعات رفتاری و بالینی بیماران را ذخیره می‌کند.	رویکردهای جدید برای شناسایی بیماران
۱۹	رویکرد گروهی برای دستیابی به داروهای کاندید موثر و قوی	جداسازی ارزیابی تاثیر بر افراد یا زیرگروه‌های بیماران
۲۰	هزینه‌های بالا و طولانی مدت	تنظیم و گسترش چارچوب سرمایه‌گذاری فعلی برای اکثر سازمان‌ها؛ ارتباط نزدیک با ارائه‌دهندگان بیمه درمانی برای درمان متفاوت مرتبط با زیر گروه‌های بیمار
۲۱	خطوط رایج تولید دارویی یکپارچه	تولیدات برپایه راهنمایی‌های «چند-امیکی» انجام گیرد.

تفاوت‌های درون فردی و بین فردی در ایمنی ذاتی و اکتسابی، و نیز سن، جنس، نژاد، میکروبیوم، فاکتورهای محیطی (که به عنوان اکسپوزوم هم شناخته می‌شود)، یا وجود بیماری‌ها می‌تواند پاسخ کلی به آنتی ژن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. مطالعات سیستمیک این پارامترها با در نظر گرفتن پاسخ به واکنش‌ها کمک خواهد کرد تا نتایج واکنش‌های سیستمیک را از طریق شناسایی علائم مولکولی القا شده پس از واکنش مشخص کرده، مکانیزم‌های زیستی آنها نشان داده و ارزش پیش‌بینی کننده آنها نسبت به وضعیت پاسخ‌دهنده ارزیابی کنیم. در این مورد، سیستم‌های واکنش‌های پزشی می‌تواند به شناسایی نشانه‌های مولکولی اولیه مرتبط با واکنش‌های سیستمیک که می‌تواند اثربخشی یک استراتژی خاص واکنش‌های سیستمیک را کنترل یا پیش‌بینی کند، یا به شناسایی بیماران مبتلا به واکنش‌های سیستمیک پس از واکنش‌های سیستمیک کمک کند. از طریق یک تجزیه و تحلیل ترانسکرپتوم، فرآیند همکارانش یک نشانه مولکولی مرتبط با سن را شناسایی کرده، و ۱۵ ژن واکنش پایین نسبت به واکنش دارای آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B در افراد مسن را شناسایی کردند. احتمالاً به این دلیل که آنالیز ترانسکرپتوم براساس نمونه‌های خون کامل انجام گرفته، قدرت پیش‌بینی کننده آنها بسیار محدود بوده است. این مثال نشان می‌دهد که رویکرد «ایمونولوژی شخصی» درباره بیماری‌های عفونی، نه تنها پژوهشگران را قادر می‌سازد تا به طور کامل تغییراتی را که در میزبان پس از انتقال پاتوژن و یا واکنش آن انجام می‌شود را ثبت کنند، بلکه ابزار مهمی برای پیش‌بینی نتایج عفونت یا واکنش‌های سیستمیک پیش از ورود آن فراهم می‌آورد [۲۳].

### آنالیز میکروبیوم

ارتباط واضحی بین میکروبیوم دستگاه گوارش انسان و ایجاد بیماری‌های مرتبط با ایمنی مانند بیماری روده التهابی و آلرژی وجود دارد. به طور کلی، تنوع بیشتر میکروبیوم انسانی با کاهش خطر ایجاد آسم و سایر آلرژی‌ها در ارتباط بوده و می‌تواند حتی تا درجاتی ایجاد آسم را پیش‌بینی کند [۲۶]. با استفاده از یک رویکرد یادگیری ماشین، داده‌های میکروبیوم به طور مثال برای طبقه‌بندی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر به زیر واحد،

تفاوت‌های درون فردی و بین فردی در ایمنی ذاتی و اکتسابی، و نیز سن، جنس، نژاد، میکروبیوم، فاکتورهای محیطی (که به عنوان اکسپوزوم هم شناخته می‌شود)، یا وجود بیماری‌ها می‌تواند پاسخ کلی به آنتی ژن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. مطالعات سیستمیک این پارامترها با در نظر گرفتن پاسخ به واکنش‌ها کمک خواهد کرد تا نتایج واکنش‌های سیستمیک را از طریق شناسایی علائم مولکولی القا شده پس از واکنش مشخص کرده، مکانیزم‌های زیستی آنها نشان داده و ارزش پیش‌بینی کننده آنها نسبت به وضعیت پاسخ‌دهنده ارزیابی کنیم. در این مورد، سیستم‌های واکنش‌های پزشی می‌تواند به شناسایی نشانه‌های مولکولی اولیه مرتبط با واکنش‌های سیستمیک که می‌تواند اثربخشی یک استراتژی خاص واکنش‌های سیستمیک را کنترل یا پیش‌بینی کند، یا به شناسایی بیماران مبتلا به واکنش‌های سیستمیک پس از واکنش‌های سیستمیک کمک کند. از طریق یک تجزیه و تحلیل ترانسکرپتوم، فرآیند همکارانش یک نشانه مولکولی مرتبط با سن را شناسایی کرده، و ۱۵ ژن واکنش پایین نسبت به واکنش دارای آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B در افراد مسن را شناسایی کردند. احتمالاً به این دلیل که آنالیز ترانسکرپتوم براساس نمونه‌های خون کامل انجام گرفته، قدرت پیش‌بینی کننده آنها بسیار محدود بوده است. این مثال نشان می‌دهد که رویکرد «ایمونولوژی شخصی» درباره بیماری‌های عفونی، نه تنها پژوهشگران را قادر می‌سازد تا به طور کامل تغییراتی را که در میزبان پس از انتقال پاتوژن و یا واکنش آن انجام می‌شود را ثبت کنند، بلکه ابزار مهمی برای پیش‌بینی نتایج عفونت یا واکنش‌های سیستمیک پیش از ورود آن فراهم می‌آورد [۲۳].

### چالش‌های بزرگ در رابطه با ایمونولوژی شخصی

از بررسی کل بافت تا بررسی خاص نوع سلول و خاص «امیکس» تا کنون، بسیاری از مطالعات در مقیاس ژنوم نتایج «میان» از زیر جمعیت‌های مختلف سیستم ایمنی، به عنوان مثال، از PBMCs و یا حتی کل خون و یا دیگر مایعات بدن و یا بیوپسی گزارش کرده‌اند (جدول ۲) [۲۴]. این نتایج حاصل از انواع سلول‌های

قبلاً، پزشکان از اطلاعات غلظت متابولیت، مانند سطح گلوکز سرم برای اهداف تشخیصی استفاده می‌کردند (شکل ۱، مرحله ۱). محققان در حال حاضر ابزارهای مختلف بیوانفورماتیک را برای استفاده از داده‌های در مقیاس بالا، به عنوان مثال داده‌های متابولومیکس برای جستجوی بیومارکرها گسترش داده‌اند (شکل ۱، مرحله ۳). برای مثال، محققان در حال حاضر آغاز به استفاده از داده‌های متابولومیکس به عنوان بیومارکر پیشگویی، تشخیص و پاسخ به درمان سرطان کرده‌اند [۳۶]. آنها همچنین از داده‌های متابولومیکس به عنوان بیومارکر برای بیماری مختلف اتوایمیون مانند بیماری کرون، و بیماری‌های روماتیسمی استفاده کرده‌اند. از آنجایی که متابولیت‌ها یکی از لایه‌های موثر در عملکرد سلولی هستند، فواید زیادی در استفاده از داده‌های متابولومیکس به عنوان بیومارکر وجود دارد. با اینکه این روش در مقایسه با آنالیز mRNA چالش برانگیزتر است، متابولیسم درون سلولی نوع خاصی از سلول‌های ایمنی نه تنها می‌تواند دیدگاه‌های جدید در مورد متابولیسم سیستم ایمنی به وجود آورد، بلکه می‌تواند به شناسایی دقیق تر بیومارکرهای خاص سلولی نیز کمک کند [۳۷]. تلاش‌های کنونی برای شناسایی بیومارکرها و طبقه‌بندی زیر گروه‌های بیمار عمدتاً بر روی داده‌های ترانسکریپتومی متمرکز است که یا از بررسی‌های میکروآرایه و یا روش‌های مبتنی بر توالی‌یابی RNA به دست آمده‌اند. بسیاری از رویکردهای آماری برای شناسایی بیومارکرهای دارای بیان متفاوت (شکل ۱، مراحل ۳ و ۷) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این حال، مشاهده شده است که بیومارکرهای کشف شده در این رویکرد تنها در بخش کوچکی از بیماران در مقایسه با گروه کنترل افزایش یا کاهش بیان نشان می‌دهد. علاوه بر این، به دلیل محدودیت در تعداد نمونه‌های مورد استفاده جهت تربیت ابزار، متخصصان بیوانفورماتیک عموماً لیست طولی از بیومارکرهای با بیان افتراقی را تولید می‌کنند [۳۸]. با این حال، برای استفاده موفق از این مارکرها در زندگی واقعی و در سطح بالینی، تعداد آنها در یک پنل باید محدود باشد. روش‌های یادگیری ماشین، از جمله طبقه‌بندی‌های بیزین و ماشین بردار پشتیبانی، به طور موفقیت آمیزی برای مطالعات مختلف برای طبقه‌بندی گروه‌های بیمار به کار گرفته شده است. با این وجود، روش‌های یادگیری ماشین، جعبه سیاه برای بسیاری از زیست‌شناسان و پزشکان هستند که به سختی قابل تفسیر زیست‌پزشکی می‌باشند (شکل ۱، مرحله ۷). برای حل این محدودیت، و نیز مشکل هتروژنیته گسترده بین بیماران مختلف حتی با یک بیماری، باراباسی و گروهش اخیراً یک رویکرد فردی بر اساس بررسی‌های ترانسکریپتومیکس به عنوان بارکدی برای هر فرد با بیماری مورد مطالعه، ابداع کرده‌اند (جدول ۲). آنها دریافتند که بخشی از ژن‌های مرتبط با بیماری شناخته شده در یک فرد، می‌توانند به طور دقیق وضعیت فرد مورد مطالعه را پیش‌بینی کنند (شکل ۱، مرحله ۷). در مقایسه با رویکرد یادگیری ماشین،

قابل استفاده است. تژدو و همکارانش توانستند به درستی بیماران مبتلا به بیماری کرون را بر اساس ترکیبات میکروبی مدفوعی شناسایی کنند. در حالی که ریه همواره عاری از میکروب محسوب می‌شد، دانش در مورد میکروبیوم ریه انسان در طول سال‌های گذشته به طور پیوسته و به لطف مزایای تکنیک‌های مبتنی بر توالی نسل بعدی افزایش یافته است [۲۷]. داده‌های میکروبیوم انسان نشان می‌دهد که فراوانی گونه‌های باکتریایی در ریه وجود دارد و این کلونیزاسیون در افراد مبتلا به آسم نسبت به افراد سالم متفاوت است. علاوه بر این، کاهش تنوع میکروبیوم پس از درمان آنتی‌بیوتیک، به صورت بالینی با کاهش پاسخ دهی بالای برونشی در ارتباط دارد. این اشاره به ارتباط بین میکروبیوم ریه و ایجاد آسم دارد [۲۸، ۲۹]. کاهش در تنوع میکروبیوم پوست نیز در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک یا پسوریازیس دیده می‌شود. این مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوم پوست، روده و ریه می‌تواند بطور بالقوه به عنوان نشانگرهای تشخیصی و درمانی اثربخش، در زمینه بسیاری از بیماری‌های دیگر با واسطه سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، تفاوت‌های بین فردی که در محتوای ژنتیکی گونه‌های باکتری در روده انسان گزارش شده است، می‌تواند ضرورت ایجاد رویکرد برای استفاده از لایه‌های اضافی اطلاعات در مورد میکروبیوم اختصاصی بیمار مورد استفاده قرار گیرد تا طبقه‌بندی زیر گروه‌های بیمار به دقت تعیین شود (جدول ۲) [۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳].

### شبکه شخصی و آنالیز محاسباتی

پس از تولید داده‌های «امیکس» در مقیاس بالا، مرحله بعدی چالش برانگیز این است که به صورت محاسباتی این داده‌ها را تجزیه و تحلیل کنیم تا بیماران را به طور دقیق به زیرگروه‌های مبتنی بر مجموعه‌های مختلف بیومارکرها در لایه‌های مختلف مولکولی در ترکیب با فرکانس زیر مجموعه‌های سلول‌های ایمنی، و اطلاعات اپیدمیولوژیک، طبقه‌بندی کنیم. تلاش‌های قابل توجهی در حال حاضر برای شناسایی واریانت‌های ژنتیکی که با صفات خاص همراه هستند، در جریان است؛ به عنوان مثال، شناسایی ارتباط قوی بین واریانت تک نوکلئوتیدی (SNV) با صفات تکی ژنتیکی یا بیماری‌های پیچیده [۳۴]. اگر چه بسیاری از الگوریتم‌های محاسباتی برای این منظور ایجاد شده‌اند، متأسفانه اکثر SNV‌های شناسایی شده اثر بسیار کمی بر روی ویژگی‌ها یا بیماری مورد نظر داشته‌اند. بدون در نظر گرفتن نوع دیگری از اطلاعات «امیکس»، با وجود تعداد بی‌شماری از داده‌های توالی ژنومی، پس از اعلام به کارگیری پزشکی دقیق در بسیاری از کشورها، ما قطعاً الگوریتم‌های هم‌ترازی و هماهنگی قوی‌تری نیاز داریم. در این زمینه، ابزارهای تجزیه و تحلیل ژنتیکی متمرکز بر تحقیقات بالینی که برخلاف انواع تحقیقاتی نیازمند دقت بالاتر، پایداری و قدرت/سرعت محاسباتی هستند هنوز توسعه نیافته‌اند [۳۴، ۳۵].

بررسی غیرخطی باشد - که ممکن است در بسیاری از موارد اینطور باشد- یک روش طبقه‌بندی ساده مبتنی بر شبکه دیگر کارآیی نخواهد داشت [۳۹،۴۱].

به دلیل پایداری نسبی پروتئین‌ها، رویکردهای محاسباتی برپایه برای شناسایی بیومارکرهای قوی تر، به خصوص در زمینه سرطان استفاده می‌شود. شواهد روزافزون نشان می‌دهد که بسیاری از بیماری‌ها بعد از قرارگیری در معرض انواع مختلفی از فاکتورهای حاد و مزمن محیطی ایجاد می‌شود (شکل ۱، گام ۳)، بنابراین ارزیابی اثر آنها بر وضعیت اپی ژنتیکی انواع مختلف سلول‌ها مثل سلول‌های ایمنی، اهمیت دارد [۴۲]. با این حال، تا به امروز روش‌های کمی برای شناسایی بیومارکرها ایجاد شده است. برای بهبود سطوح صحت و اطمینان که در بررسی‌های بالینی بسیار ضروری است، ترکیبی از لایه‌های اطلاعاتی بالینی و مولکولی برای شناسایی بیومارکرهای چند لایه قابل اعتماد و طبقه‌بندی دقیق تر بیماران به گروه‌های مناسب درمانی، اهمیت ویژه‌ای دارد (شکل ۱، گام ۳). به طور مثال، در زمینه بالینی، میزان منفی کاذب تشخیص داده شده ممکن است از میزان مثبت کاذب تشخیص داده شده، در بسیاری از انواع بیماری‌ها خطرناک‌تر باشد. در مقابل، در زمینه تحقیقاتی، هر دو نرخ تهدید یکسانی را به دنبال دارند. در نهایت، ما نیاز به ایجاد یک ابزار قابل اعتماد و سریع جهت جستجو در منابع داریم تا اطلاعات بالینی را از داده‌های بالینی غیراستاندارد و بدون ساختار استخراج کند (جدول ۲) [۴۳].

با ایجاد و گرد هم آوری درک ما از مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ای برای طیف وسیعی از بیماری‌ها، محققان هم اکنون آغاز به کار بر روی مفاهیم و رویکردهایی کرده‌اند که می‌تواند نقشه بیماری‌های مولکولی را بازسازی کرده، قابل مشاهده، و آنالیز کند، مانند نقشه‌های پارکینسون و آلزایمر. این ایده وجود دارد که با کمک دانش اولیه (مانند نقشه‌های بیماری (جدول ۲)، ما قادر خواهیم بود که نه تنها بیماران را به طور دقیق و بر اساس مسیرها و شبکه‌های خاص مشخص شده در افراد، طبقه‌بندی کنیم، بلکه می‌توانیم پزشکان را در درک بهتر مکانیسم‌های پاتولوژیک و اخذ تصمیم برای درمان افتراقی بیماران یاری کنیم. با این حال، برخلاف نقشه‌های متمرکز بر نورون‌ها در بیماری‌های تخریب کننده عصبی، انواع مختلف سلول‌های ایمنی در مراحل مختلف پویا که عموماً در بیماری‌های مرتبط با ایمنی دخالت دارند، ایجاد چنین نقشه‌هایی را دشوار تر می‌کنند. محدودیت اصلی در طبقه‌بندی بیماران براساس این نقشه‌ها در این است که آیا ما قادر به شناسایی زیر گروه‌های جدید بیماران بر اساس دانش اولیه هستیم یا نه؛ که اگر مکانیسم‌های زمینه‌ای ایجاد بیماری‌ها به خوبی شناخته شده باشد، دیگر مشکل جدی ایجاد نخواهد کرد [۴۱،۴۴].

تا امروز، بیشتر رویکردهای آنالیز شبکه براساس داده‌های «میکس» تک لایه‌ای انجام شده است. با این حال، شبکه‌های سلولی و

این مدل ترکیبی می‌تواند صریح‌تر باشد. با این حال، مانند هر روش دیگر، این روش نیز دارای محدودیت‌های خود است، مثلاً در ابتدا باید تصمیم‌گیری و بهینه‌سازی آستانه برای تعیین اینکه آیا ژن مرتبط است یا نه انجام شود، و نمی‌توان مطمئن بود که آیا این روش برای یک طبقه‌بندی بعدی بیماران با همان بیماری زیرگروه‌های وابسته مفید است یا نه [۳۸،۳۹].

تغییرات گزارش شده در بیان یا غلظت تغییرات ملکول‌های فردی مانند mRNAها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها، نه تنها به دلیل ویژگی‌های پویا غیرخطی بودن آنها مانند نوسانات ریتمیک روزانه و چالش‌های فنی، بلکه همچنین با توجه به محیط زیست، تأثیرات تغذیه یا حتی عاطفی می‌تواند باشد. برای از بین بردن چالش‌های تکنیکی که تا حدودی مسئول عدم قابلیت تکثیر در بررسی‌های mRNA در مقیاس ژنومیک است، سیتا و همکارانش از تعداد زیادی از داده‌های میکروآرایه به عنوان مرجع رایج جهت تخمین بیان مطلق هر ژن دلخواه استفاده کردند (جدول ۲). در این مورد، حداقل این شانس وجود دارد که بیومارکرهای دلخواه شناسایی شوند تا مقایسه آنها با گروه کنترلشان دقیق تر شده و منجر به گرفتن یک تصمیم بالینی بهتر شود [۴۰]. در غیراینصورت، به دلیل تنوع ایجاد شده توسط چالش‌های تکنیکی، نمی‌توان تعیین کرد که آیا ژن‌های دلخواه یا بیومارکرهای مورد نظر در بیماران خاص افزایش یا کاهش دارد، و بنابراین منجر به یک تشخیص اشتباه و با حتی پیشنهاد درمانی نامناسب شود. اخیراً چن و همکارانش استفاده از شبکه که گفته می‌شود به واریانت‌های تکنیکی و زیستی مقاومتر است را به جای بیومارکرهای تک مولکولی پیشنهاد می‌کند (جدول ۲) [۴۱]. آنها با تعیین محاسباتی شبکه‌های همبستگی افتراقی بین گروه‌های مرجع و گروه هدف، گروه‌های مرجع با نمونه‌ی تکی از بیماران را با استفاده از داده‌های ترنسکریپتومیکس ترکیب کردند (شکل ۱، گام ۷)، تا بیومارکرهای اختصاصی SSN شخصی را شناسایی کردند. آنها طبقه‌بندی نمونه‌های تومور را با موفقیت بسیار بالا (< ۹۸٪ دقت) انجام دادند. مهم این است که با استفاده از رویکرد آنها مشخص شد که بیشتر ژن‌ها در شبکه‌های همبستگی، به صورت افتراقی بیان نشده‌اند و به لحاظ آزمایشگاهی قابلیت کارکرد آنها در مقاومت دارویی را مورد تأیید قرار دادند. به طور همزمان، ژنهای کلیدی بدون بیان افتراقی نیز در کار قبلی ما شناسایی شده است. این بیومارکرهای شبکه نشان‌دهنده یک نقشه راه جدید آینده است که احتمالاً تعاریف بیومارکرهای سنتی را تجدید کرده، و می‌تواند به طور گسترده‌ای در پزشکی شخصی شده از جمله ایمنی‌شناسی شخصی استفاده شود؛ زیرا فقط یک نمونه برای هر فرد نیاز دارد. با این حال، زمانی که آن را برای بیماری‌های ایمنی استفاده کنیم، به دلیل ویژگی‌های فوق‌العاده پویا انواع مختلف سلول‌های ایمنی در طول پیشرفت بیماری و حتی به دلیل ریتم روزانه بیولوژیکی آنها، باید محتاطانه عمل شود. پس از فعال شدن، اگر ویژگی‌های پویای سلول‌های ایمنی مربوطه یا مولکول‌های مورد

مولکولی ما در حقیقت از انواع مختلف مولکول‌های بزرگ، مانند DNA ژنومی، DNA میتوکندریایی، mRNA کدکننده، mRNA غیرکدکننده، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، و تغییرات اپی‌ژنتیکی تشکیل شده است. علاوه بر این، بدن ما از سلول‌های خودمان تشکیل شده، بلکه دارای بیلیون‌ها میکروارگانیسم است که می‌توانند برای سیستم ایمنی ما مفید یا بیماریزا باشند. بنابراین، ضروری است که انواع مختلف/ لایه‌های مختلف «امیکس» و داده‌های بالینی را در هم ادغام کنیم تا یک مدل شبکه در مقیاس بالا و چند لایه، برای طبقه‌بندی بیماران به زیر گروه‌هایی در بیماری‌های پیچیده موردنظر به دست آوریم (شکل ۱، گام ۳). برای رسیدن به این هدف هنوز راه درازی وجود دارد که دلایل متعددی مانند هزینه بالای مادی، فقدان رویکردهای محاسباتی مناسب، فقدان متخصصان چند رشته‌ای، و سایر موارد، از عوامل دشوار کردن این راه هستند [۴۵].

### سایر چالش‌های ناچیز در اجرای ایمونولوژی شخصی

در کنار جنبه‌های بالینی و علمی، اجرای ایمونولوژی شخصی نیازمند پیروی از جنبه‌های قانونی و نظارتی، اجتماعی، و تکنیکی است که در اینجا به طور خلاصه ذکر می‌شود. جنبه اخلاقی و نظارتی. از طریق ترکیب تکنولوژی‌های «امیکس» با سایر رویکردهای زیست‌شناسی سیستم‌ها، حجم گسترده‌ای از داده‌های مرتبط با سلامت فردی تولید و به اشتراک گذاشته شده است [۴۶]. براساس قانون جدید امنیت اطلاعات، یک رضایت کاملاً آگاهانه از بیماران برای استفاده از اطلاعاتشان به منظور اهداف دوره‌ای مشخص خاص باید اخذ شود. ابداع پزشکی شخصی، این مفهوم را به چالش می‌کشد، زیرا به وضوح درباره پردازش ثانویه یا مجدد داده براساس قوانین FAIR (قابل یافتن، قابل دسترسی، قابل بررسی، و قابل استفاده مجدد) در مدیریت داده‌های در مقیاس بالا سخن می‌گوید؛ چیزی که اکنون ضروری است و یا حداقل توسط آژانس‌های سرمایه‌گذاری EU و NIH، برای ارائه طرح‌های تحقیقاتی جدید مرتبط با تولید یا آنالیز داده‌های زیست پزشکی حجیم توصیه می‌شود [۴۷]. به طور مشابه، کشف مارکرهای پیش‌بینی، اجازه می‌دهد که محققان/پزشکان از ایجاد اجتناب‌ناپذیر بیماری یا ناتوانی خاص در آینده آگاه شوند. با این حال، مشخص نیست که آیا براساس رضایت آگاهانه کلاسیک اخذ شده برای آنالیز داده در مورد یک بیماری خاص، بیماران باید از این خطر تازه برای ابتلا به بیماری دیگری که قبلاً از نظر آن بررسی نشده بود، آگاه شوند یا نه. احتمالاً، باید به دنبال اخذ رضایت آگاهانه پویا یا گسترده باشیم که به دلیل بسیار پرزحمت و خسته‌کننده بودن هنوز انجام آن به طور عمومی پذیرفته نشده است. از آنجا که استفاده از اطلاعات بالینی ایجاد شده توسط رسانه‌های جمعی کاملاً آزادانه در دسترس بوده و به طور روزافزون در حال افزایش است، حفظ امنیت و مخفی کردن هویت بیمار در آینده نزدیک غیر ممکن خواهد شد (جدول ۲) [۴۸]. چگونه دو جنبه حفظ امنیت اطلاعات بیمار، به اشتراک‌گذاری داده‌ها و گسترش برای استفاده ثانویه از

اطلاعات می‌تواند در کنار هم جمع شوند؟ کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی تأثیر و امنیت داروهای کاندید، هنوز هم عمدتاً براساس مقایسه گروهی، به طور مثال بین گروه دریافت‌کننده دارو و دارونما انجام می‌شود (جدول ۲). این مساله باید در مورد استفاده از داروها، واکسن‌ها، یا ترکیبی از هر دو، به صورت شخصی هم در نظر گرفته شود. دستورالعمل‌های جدید درباره چگونگی ارزیابی تأثیر و ایمنی استفاده از داروها باید در مورد پزشکی فردی به وجود بیاید [۴۹].

مساله هزینه: شناسایی بیومارکرها نیازمند بررسی عمیق «امیکس» و طبقه‌بندی جمعیت حاضر در مطالعه کوهورت، با قدرت آماری کافی می‌باشد. این بیومارکر بالقوه ممکن است نیاز به تایید داشته و با زیرگروه‌های مختلف بیماران و براساس پارامترهای گوناگون مانند جنس، سن، نژاد و غیره، همبستگی نشان دهد. اجرای ایمونولوژی شخصی باید با طبقه‌بندی مناسب بیماران در زیرگروه‌های نیازمند درمان‌های ارزان و ساده، منجر به کاهش بار مالی و اجتماعی شود؛ در حالیکه برخی نیازمند گزینه‌های درمانی پیچیده‌تر و گران‌قیمت‌تری هستند (جدول ۲) [۵۰]. با در نظر گرفتن هزینه فراوانی که برای رسیدن به این هدف مورد نیاز است، معیارهای روشنی باید برای تصمیم‌گیری در مورد اینکه کدام بیماری‌ها ارزش این تلاش را دارند، تعیین شود. این تصمیم براساس شیوع جهانی یک بیماری، یا بر اساس پتانسیل برگشت سرمایه در اثر درمان موثر بیماری، گرفته می‌شود. با این حال، از آنجا که تأکید ایمونولوژی شخصی بر ویژگی‌های مولکولی فردی است، بیماری‌های نادر ممکن است که به عنوان یکی از نقاط تمرکز در نظر گرفته شود که می‌تواند این بررسی هزینه‌ها را پیچیده‌تر کند [۵۱]. از آنجا که مطالعات کوهورت طولانی برای بررسی همزمان چندین نوع از بیومارکرهای فردی حیاتی هستند، چارچوب فعلی سرمایه‌گذاری در بسیاری از کشورها، اغلب تنها برای ۳ تا ۵ سال است که نیازمند اصلاح است. آخرین موضوع چالش‌برانگیز این است که خط تولید دارویی یکپارچه فعلی به تولیدات با اهداف فردی و مناسب جهت درمان‌های شخصی تبدیل شوند (جدول ۲)، مانند واکسن‌های فردی که ممکن است که کل مفهوم فعلی تولید را تغییر داده و مانع بازگشت حداقل کوتاه مدت سرمایه شوند [۵۲] [۵۳].

### نتیجه

همانطور که در بالا ذکر شد، ما چندین چالش را مورد بحث قرار داده و مسیری را پیشنهاد کردیم که نه تنها از جنبه‌های بالینی و تحقیقاتی جنبه‌های اخلاقی و قانونی ایمونولوژی شخصی را در برمی‌گیرد. در بین سایرین، آنالیز چند لایه «امیکس» در طی مدت انجام مطالعات کوهورت طولانی، برای دستیابی همزمان به چندین نوع از بیومارکرهای قابل اعتماد ضروری است. در حال حاضر، رویکردهای موجود برای طبقه‌بندی زیر گروهی بیماران، به نظر می‌رسد که به نسبت درمان‌های شخصی پیشرفت کرده

سلامت جهانی است، و نشان می‌دهد که بازگشت سرمایه نه تنها از جنبه سود مالی، بلکه از جنبه بهبودی بیمار نیز باید مورد بررسی قرار بگیرد. به عبارت دیگر، ما باید به ابزاری دست پیدا کنیم که اجازه پیشرفت ایمونولوژی شخصی برای مقاصد سلامت و ارزش را در اختیارمان قرار دهد.

باشد. یکی از اصلی‌ترین موانعی که باید به آن غلبه کرد، استفاده از طبقه‌بندی زیرگروهی بیماران برای درمان شخصی آنهاست. اخیراً، ما موفقیت‌هایی در طبقه‌بندی بیماران داشته‌ایم. علاوه بر این، ایجاد ارزیابی بالینی دارای کارایی و رویکردهای آنالیز کامپیوتری در پزشکی شخصی شده یک شانس عالی برای افزایش

## منابع

1. Council, N. R. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease* (The National Academies Press, Washington, DC, 2011).
2. Ye, C. J. et al. Intersection of population variation and autoimmunity genetics in human T cell activation. *Science* 345, 1254665 (2014).
3. Duffy, D. et al. Functional analysis via standardized whole-blood stimulation systems defines the boundaries of a healthy immune response to complex stimuli. *Immunity* 40, 436–450 (2014).
4. Willis, J. C. & Lord, G. M. Immune biomarkers: the promises and pitfalls of personalized medicine. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 323–329 (2015).
5. Cancer Genome Atlas Research Network, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nat. Genet.* 45, 1113–1120 (2013).
6. Hood, L. & Friend, S. H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, 184–187 (2011).
7. Sahin, U. et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 547, 222–226 (2017).
8. Ott, P. A. et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*, <https://doi.org/10.1038/nature22991> (2017).
9. Rieckmann, J. C. et al. Social network architecture of human immune cells unveiled by quantitative proteomics. *Nat. Immunol.* 18, 583–593 (2017).
10. Davis, M. M., Tato, C. M. & Furman, D. Systems immunology: just getting started. *Nat. Immunol.* 18, 725–732 (2017).
11. Margolis, R. et al. The National Institutes of Health's Big Data to Knowledge (BD2K) initiative: capitalizing on biomedical big data. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 21, 957–958 (2014).
12. Beral, V., Million Women Study Collaborators Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362, 419–427 (2003).
13. Shannon, C. E. Communication in the presence of noise. *Proc. IRE* 37, 10–21 (1949).
14. Banchereau, R. et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 165, 551–565 (2016).
15. Langfelder, P. & Horvath, S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinforma.* 9, 559 (2008).
16. Budde, P. et al. Multiparametric detection of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 25, 812–822 (2016).
17. World Allergy Organization. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013 (World Allergy Organization, Milwaukee, 2013).
18. Yan, J. F. et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520180113> (2016).
19. Syed, A. et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 500–510 (2014).
20. Blank, S. et al. Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 66, 1322–1329 (2011).
21. Eberlein, B., Krischan, L., Darsow, U., Ollert, M. & Ring, J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 155–161 (2012).
22. Bock, C., Farlik, M. & Sheffield, N. C. Multi-omics of single cells: strategies and applications. *Trends Biotechnol.* 34, 605–608 (2016).
23. Shen-Orr, S. S. & Gaujoux, R. Computational deconvolution: extracting cell typespecific information from heterogeneous samples. *Curr. Opin. Immunol.* 25, 571–578 (2013).
24. Riiser, A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 11, 35 (2015).
25. Knoll, R. L. et al. Gut microbiota differs between children with Inflammatory Bowel Disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 312, G327–G339 (2017).
26. Hahtela, T. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 6, 3 (2013).
27. Blaser, M., Bork, P., Fraser, C., Knight, R. & Wang, J. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 213–217 (2013).
28. Saulnier, D. M. et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 141, 1782–1791 (2011).

32. Tedjo, D. I. et al. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Sci. Rep.* 6, 35216 (2016).
33. Cui, L. et al. The microbiome and the lung. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 11 (Suppl. 4), S227–S232 (2014).
34. Ashley, E. A. Towards precision medicine. *Nat. Rev. Genet.* 17, 507–522 (2016).
35. Raphael, B. J., Dobson, J. R., Oesper, L. & Vandin, F. Identifying driver mutations in sequenced cancer genomes: computational approaches to enable precision medicine. *Genome Med.* 6, 5 (2014).
36. Johnson, C. H., Ivanisevic, J. & Siuzdak, G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 17, 451–459 (2016).
37. Armitage, E. G. & Barbas, C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: current trends and future perspectives. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 87, 1–11 (2014).
38. Jansson, J. et al. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS. ONE* 4, e6386 (2009).
39. Guma, M., Tiziani, S. & Firestein, G. S. Metabolomics in rheumatic diseases: desperately seeking biomarkers. *Nat. Rev. Rheumatol.* 12, 269–281 (2016).
40. Gaber, T., Strehl, C. & Buttgerit, F. Metabolic regulation of inflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 267–279 (2017).
41. Mak, T. W. et al. Glutathione Primes T Cell Metabolism for Inflammation. *Immunity* 46, 675–689 (2017).
42. Menche, J. et al. Integrating personalized gene expression profiles into predictive disease-associated gene pools. *npj Syst. Biol. Appl.* 3, 10 (2017).
43. Hewett, R. & Kijisanayothin, P. Tumor classification ranking from microarray data. *BMC Genom.* 9 (Suppl. 2), S21 (2008).
44. Puzstai, L., Hatzis, C. & Andre, F. Reproducibility of research and preclinical validation: problems and solutions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10, 720–724 (2013).
45. Vargas, A. J. & Harris, C. C. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nat. Rev. Cancer* 16, 525–537 (2016).
46. Budin-Ljosne, I. et al. Dynamic consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research. *BMC Med. Ethic.* 18, 4 (2017).
47. Ye, H. & Chen, E. S. Attribute utility motivated k-anonymization of datasets to support the heterogeneous needs of biomedical researchers. *Amia. Annu. Symp. Proc.* 2011, 1573–1582 (2011).
48. Aggarwal, C. C. & Yu, P. S. (eds). *A General Survey of Privacy-Preserving Data Mining Models and Algorithms*. In *Privacy-Preserving Data Mining: Models and Algorithms* 11–52 (Springer, Boston, MA, USA, 2008).
49. Hayden, E. C. Privacy protections: the genome hacker. *Nature* 497, 172–174 (2013).
50. Durinx, C. et al. Identifying ELIXIR core data resources. *F1000Res*, (2016).
51. Vincent, J. L. & Creteur, J. The hospital of tomorrow in 10 points. *Crit. Care* 21, 93 (2017).
52. Henderson, B. E., Lee, N. H., Seewaldt, V. & Shen, H. The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 12, 648–653 (2012).
53. de la Hera, B. et al. Natalizumab-related anaphylactoid reactions in MS patients are associated with HLA class II alleles. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 1, e47 (2014).



# پروژه‌های ژنومیک انسان و پزشکی دقیق

## نجمه شجاعی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن



نجمه شجاعی

ایمیل نویسنده مسئول: [starsat1359@gmail.com](mailto:starsat1359@gmail.com)

## چکیده



تکمیل پروژه ژنوم انسان (HGP) در سال ۲۰۰۱ دروازه‌هایی به سمت درک عمیقتر از علم پزشکی گشود. تعداد زیادی پروژه‌های مشابه HGP وجود دارد که شامل ده‌ها میلیون ژنوم بوده و در حال اجرا هستند که هر یک ممکن است اهدافی خاص و یا رویکردی کلی را دنبال کنند. اما تولید، ذخیره، مدیریت و تحلیل داده‌ها در پلتفرم رایانش ابری عمومی یا خصوصی نگرانی‌هایی را از بابت محرمانگی و امنیت ایجاد کرده است. دانش حاصل از تحقیقات گسترده، رشته ژنومیک را دگرگون کرده و اکنون در حال نفوذ به پزشکی بالینی است. پزشکی دقیق (شخصی) نوین که توالی‌یابی ژنوم و تحلیل داده‌ها اجزای اساسی آن هستند، امکان تشخیص و درمان اختصاصی را بر طبق اطلاعات حاصله از ژنوم خود بیمار و فاکتورهای زیست محیطی خاصی فراهم می‌سازد. پزشکی P4 (پیش‌گویانه، پیش‌گیرانه، شخصی و مشارکتی) مفاهیم، چالش‌ها و فرصت‌های جدیدی را معرفی می‌کند. این بررسی، تکنولوژی‌های توالی‌یابی حاضر را خلاصه می‌کند، بر پروژه‌های ژنوم انسانی در حال اجرا تمرکز می‌نماید و نمونه‌هایی را ارائه می‌کند که در آنها پزشکی دقیق، اثراتی بالینی در تشخیص و یا درمان از خود نشان داده است.

## کلمات کلیدی



پروژه ژنوم انسان،  
توالی‌یابی ژنوم، پزشکی  
شخصی، پزشکی P4

## مقدمه

تکمیل پروژه ژنوم انسان (HGP) با نخستین فرود انسان بر کره ماه مقایسه می‌شود. هر دو پروژه سنگین، دربردارنده تلاش بسیاری از دانشمندان، همکاری بسیاری از کشورها و توسعه عظیم تکنولوژیکی بوده است. امروزه نمی‌توانیم علم را بدون تکنولوژی که تاثیر چشمگیری در ژنومیک داشته است تصور کنیم، چرا که هم اکنون امکان توالی‌یابی نه یک، بلکه هزاران ژنوم انسانی در سال را در سراسر جهان میسر می‌سازد و این مقدار در حال افزایش است. دانش حاصله از HGPها، ژنومیک را دگرگون کرده و در حال ورود

به کاربرد بالینی است. توالی‌یابی و تحلیل داده‌ها، اجزای اصلی پزشکی دقیق (شخصی) هستند که تشخیص و درمان شخصی را ارائه می‌کنند. به علاوه، شناخت مکانیزم‌های اساسی بیماری‌ها، درک تعاملات زیست‌شناسی- محیطی، و مداخلات مبتنی بر شواهد از جمله مسائل ضروری برای این نوع جدید علم پزشکی هستند. با بهره‌گیری از همه این اطلاعات، امکان ترسیم دگرگونی از سلامتی به بیماری یک فرد را بوجود می‌آید. دارو فارماکوژنومی، ترکیب داروشناسی و ژنوم‌شناسی، نقشی حیاتی ایفا می‌کند. درمانگران می‌توانند زمانی که درمان ضروری نباشد، افراد را به تغییر سبک زندگی توصیه کنند و یا اقدامات پیش‌گیرانه‌ای

سری NovaSeq در ژانویه ۲۰۱۷، کارایی از اجرای سریعتر حاصل می‌شود و در سال ۲۰۱۸ با ظهور نوع جدید سلول جاری هزینه‌ها کاهش می‌یابد (۴-۵).

Thermo Fisher Scientific با دو تکنولوژی در بازار حاضر است: SOLiD و Ion Torrent. ویژگی SOLiD طول خواندن کوتاه و زمان اجرای طولانی است و این مزیت را نیز دارد که هر جایگاه نوکلئوتید را دو بار چک کند. Ion Torrent بر پایه شیمی استاندارد و تکنولوژی نیمه‌رسانا استوار بوده و در زمینه توالی‌یابی آمپلیکون مختص بیماری به لطف کاربری آسان و زمان اجرای سریع موفق است که نیازهای معمول یک مرکز درمانی را به خوبی برآورده می‌کند (۶).

Qiagen هلند Gene Reader را در سال ۲۰۱۵ عرضه کرد که یک پلتفرم کوتاه خوان در محور توالی‌یابی آمپلیکون مرتبط با درمان است (۷).

موسسه ژنومیک پکن (BGI) تکنولوژی BGISEQ۵۰۰ خود را معرفی کرده است. در حال حاضر طول خواندن آن کوتاه (حداکثر ۱۰۰ bp) و توان عملیاتی آن متوسط تا بالا است. این تکنولوژی اکنون فقط در چین توزیع می‌شود.

در بین تکنولوژی‌های تک مولکولی و طولانی‌خوان، دستگاه‌های Pacific Biosciences (PacBio) قادرند طول خواندن متوسطی بین ۱۰ تا ۱۸ kb بر پایه تکنولوژی توالی‌یابی تک مولکولی زمان واقعی (SMRT) ارائه کنند (۸). این تکنولوژی منتخب برای گردآوری دوباره ژنوم‌ها، مطالعه انواع متفاوت ژنوم ساختاری طولانی و یا حتی توالی‌یابی با رونوشت سرتاسری می‌باشد. توان عملیاتی محدود آن به طور قابل ملاحظه‌ای هزینه به ازای هر گیگابیس توالی را افزایش می‌دهد. گرچه نمی‌توان از آن برای توالی‌یابی مجدد ژنوم انسان طور روتین استفاده کرد، اما هم اکنون به منظور ارتقای کیفیت ژنوم انسانی مرجع در پروژه‌های مختلف استفاده می‌شود. PacBio اخیراً برنامه‌ای را مطرح کرده که کارایی را تا پایان سال ۲۰۱۸، ۳۰ برابر افزایش می‌دهد که توالی‌یابی دوباره یک ژنوم انسان را به ازای ۱۰۰۰ دلار شناساگر ممکن می‌سازد (۹).

تکنولوژی‌های نانومفند آکسفورد (ONT) در بخش طولانی‌خوان، با توالی‌یاب مینیاتوری مبتنی بر نانومفند MinION که می‌تواند مناسب برنامه‌های توالی‌یابی درمانی در محل باشد، نقش چشمگیری ایفا می‌کند. این تکنولوژی در حال توسعه مداوم بوده و می‌تواند چندین کیلوبیس طول را بخواند. این شرکت همچنین برنامه دسترسی اولیه به پلتفرم PromethION خود را که یک دستگاه با کارایی بالا و مبتنی بر تکنولوژی نانومفند مشابه است، آغاز کرده که قصد رقابت با دستگاه HiSeq X شرکت Illumina را دارد. ONT همچنین در حال عرضه یک دستگاه با توان عملیاتی متوسط به نام GridIONX5 است (۱۰-۱۱).

را زمانی که احتمال بالای پیشرفت بیماری وجود دارد در نظر بگیرند. پزشکی P4 جدید (پیش‌گویانه، پیش‌گیرانه، شخصی و مشارکتی) نیازمند استانداردها و خط‌مشی‌های جدیدی برای مدیریت اطلاعات بیولوژیکی و بهداشتی درمانی افراد است (۱).

### تکنولوژی‌های توالی‌یابی

پس از تکمیل پروژه ژنوم انسان (HGP)، رشته توالی‌یابی ژنوم آغاز به فعالیت به نحو کاملاً متفاوتی کرد، به خصوص از سال ۲۰۰۵ که دوره توالی‌یابی نسل بعد (NGS) آغاز شد. در این زمینه، شرکت Roche نقشی موثری را با کسب تکنولوژی ۴۵۴ و معرفی دستگاه توالی‌یاب ژنوم خود، ایفا کرد. خیلی زود، نخستین توالی‌یاب شرکت Solexa، با نام تحلیل گر ژنوم ظهور نمود، درست پس از مدت کوتاهی که شرکت توسط Illumina (سن دیگو، آمریکا) خریداری شد. این پیشرفت سریع تکنولوژی NGS چالش‌های قابل توجهی را برای این شرکت‌ها بوجود آورد و پس از چند سال کشمکش، شرکت Illumina تکنولوژی، جایگاه برجسته خود را مستحکم کرد و Roche پلتفرم خود را در سال ۲۰۱۶ متوقف کرد (۲).

### تکنولوژی‌های NGS

چندین شرکت در حال حاضر تکنولوژی‌های متنوعی را ارائه می‌کنند که یک یا چند کاربرد به خصوص را دربردارد که همه آنها دو ویژگی مشترک دارند. اول اینکه مولکول‌های نوکلئیک اسید درون نمونه، می‌بایستی برای توالی‌یابی آماده باشند و بصورت کتابخانه آماده شوند. دوم اینکه هزاران میلیارد مولکول از این «کتابخانه» بطور موازی توالی‌یابی می‌شوند که مقدار بسیار زیادی توالی تولید می‌شود که دهها برابر بیشتر از چیزی است که توالی‌یابی Sanger می‌تواند تولید کند.

تکنولوژی اصلی Illumina بر پایه افزایش پل جامد کلونال مولکول‌های DNA یا cDNA است که متعاقباً بوسیله ترکیب با یک DNA پلیمرز توالی‌یابی شده و با فلئورسنت برچسب زده شده و بطور معکوس دئوکسی نوکلئوتید تری فسفات‌ها (dNTPs) بلوک می‌شوند (۳). حاصل، یک توان عملیاتی فوق‌العاده در هر بار اجرا و کمترین هزینه به ازای هر Gbase در بازار است که Illumina را به پلتفرم منتخب در بیشتر برنامه‌های NGS تبدیل می‌کند. Illumina طیف وسیعی از دستگاه‌هایی که در حداکثر طول خواندن قابل دستیابی (۱۰۰ - ۳۰۰ bp) و همینطور در تعداد خواندن در هر اجرا (۱۴ میلیون تا ۱۰ میلیارد) متفاوت اند، توسعه داده است و این امر به هر آزمایشگاه اجازه می‌دهد تا دستگاهی را که متناسب با نیازهای آنهاست، انتخاب کند. در سال ۲۰۱۴ Illumina دستگاه HiSeq X را عرضه کرد که می‌تواند ژنوم انسان را به مقدار ۳۰ برابر یا بیشتر و با هزینه ۱۰۰۰ دلار کمتر به همراه لوازم مصرفی، نیروی آزمایشگاه مرطوب، استهلاک دستگاه و تحلیل پایه‌ای داده‌ها توالی‌یابی کند. پس از معرفی



پایان یافت (۱۹). هدف اصلی آن تهیه یک توالی بسیار دقیق از عمده بخش یوکروماتیک ژنوم انسان و شناسایی ژن‌های آن بود. اهداف دیگر آن، ذخیره اطلاعات به دست آمده در دیتابیس‌ها، ارتقای ابزارهای تحلیل داده‌ها، انتقال تکنولوژی‌های توسعه‌یافته به بخش خصوصی و مورد توجه قرار دادن مسائل اخلاقی، قانونی و اجتماعی (ELSI) که ممکن است در طول اجرای پروژه و پس از آن با آنها روبرو شد، بوده است.

پیش از این پروژه، پیش‌بینی می‌شد که ژنوم انسان حاوی حدود ۱۰۰ هزار ژن باشد. اما نتایج تنها حدود ۲۰ تا ۲۵ هزار ژن با کد پروتئینی را نشان داد. به علاوه، نه اساس بیشتر بیماری‌های ژنتیکی و نه «راز حیات» افشا شد (۲۰). بنابراین زمانی که HGP پایان یافت، پروژه از آنچه انتظار که می‌رفت نسبت به آنچه که حاصل شد، ناکامی‌هایی به همراه داشت. تمدید ۱۰ ساله HGP در ۲ ژوئن ۲۰۱۶ با هدف سنتز ژنوم انسان اعلام شد. این تمدید پروژه ژنوم انسان-نوشتن (HGPW) نامگذاری شده است، در حالی که پروژه اصلی از این زمان به بعد پروژه ژنوم انسان-خواندن (HGPR) نام گرفت (۲۱).

پروژه ژنوم 10K (UK10K): پروژه UK10K یک همکاری سه ساله (۲۰۱۰-۲۰۱۳) بین دانشگاه بریستول، کالج کینگز لندن، انجمن تحقیقات پزشکی، دپارتمان سلامت UK و موسسه Wellcome Trust Sanger (بزرگترین شریک مالی) بود. هدف اصلی آن شناسایی ژن‌های بیماری‌زای نوین مرتبط با تغییرات ژنتیکی فرکانس پایین و کمیاب بوده است. نمونه‌های DNA از حدود ۵۵۰۰ نفر انتخابی از شرکت‌کنندگان ۱۱ مطالعه‌ی خاص یک بیماری گردآوری و توالی‌های کل اگزوم (WES) تا عمق 72x حاصل شد. ۴۰۰۰ نمونه شاهد از دو مطالعه هم‌گروهی در انگلستان (TwinsUK) و مطالعه طولانی مدت والدین و کودکان (Avon) گنجانده شد که WES آنها با عمق 6x برابر بدست آمد. داده‌های جامع فنوتیپ نیز گردآوری شد. نتایج پروژه به طور کامل در دسترس عموم نیست، اما از طریق یک سیستم دسترسی مدیریت شده، قابل دستیابی است. به علاوه UK10K مکانیزم‌هایی را برای گزارش هر گونه یافته قابل توجه احتمالی در طول انجام پروژه به شرکت‌کنندگان به کار گرفته است (۲۲-۲۳-۲۴).

رویکرد قابل توجه دیگر مربوط به طولانی خواندن، به کارگیری خواندن کوتاه با بارکد شیمیایی است تا به صورت انفورماتیک خواند طولانی ترکیبی ساخته شود که می‌تواند آگاه کننده تر باشد و بتوان بهترین بهره را از هر دو بخش (کوتاه و طولانی) برد. در این گروه شرکت‌هایی مانند Illumina، 10xGenomics و iGenomeX قرار دارند.

SeqLL فاز آزمایشی سیستم توالی‌یابی تک مولکولی tSMS خود را در اکتبر ۲۰۱۶ آغاز کرد. به عنوان یک سیستم تک مولکولی می‌تواند به طور مستقیم مولکول‌ها را توالی‌یابی کند، اما به نظر می‌رسد طول‌های کوتاهی را می‌تواند بخواند (۱۲).

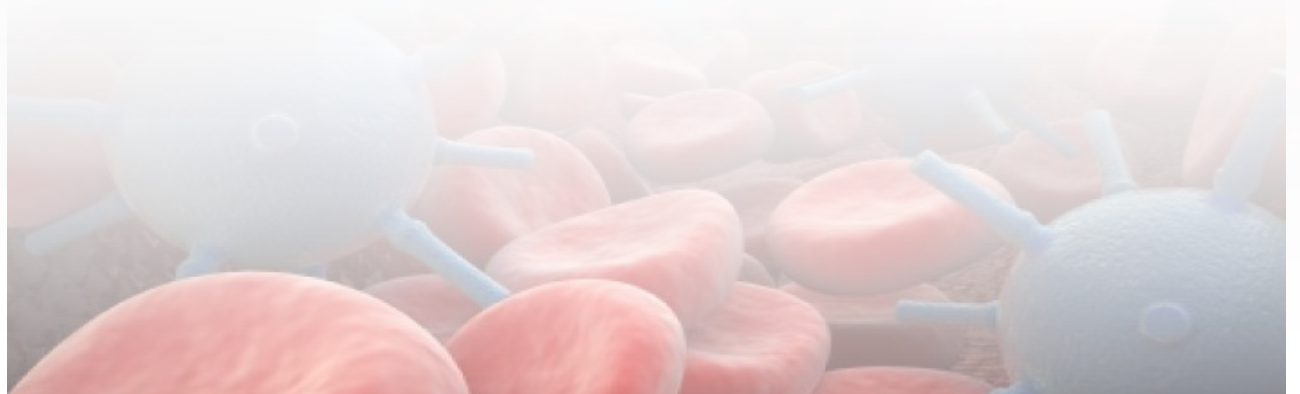
همانگونه که یاد شد، این زمینه بسیار پویا است و هم اکنون چندین تکنولوژی در مراحل مختلفی از توسعه هستند که می‌توانند در آینده ای نزدیک گام به دنیای NGS بگذارند: Genapsys مبتنی بر الکترونیک، با همکاری Genia، (Sigma-Aldrich) (نانومنفذ)، Illumina Firefly (نیمه رسانا)، Nanostring (هیبرید کرده بدون آنزیم)، GnuBio (مبتنی بر FRET) و Electron Optica (میکروسکوپ الکترونی) (۱۳-۱۴-۱۵-۱۶-۱۷-۱۸).

### پروژه‌های ژنوم انسان

در حال حاضر، انواع زیادی از پروژه‌های مرتبط با ژنوم انسان موجود است. پروژه‌های بین‌المللی عمومی مانند پروژه ژنوم انسان، پروژه‌های ملی یا منطقه‌ای مانند پروژه ژنوم ۱۰۰K و پروژه‌های خاص مانند پروژه‌هایی که بر بیماری‌های خاصی تمرکز دارند مانند رمزگشایی اختلالات پیش رونده (DDD). جدول ۱ پروژه‌های پایان یافته یا در حال اجرای مشابه HGP را خلاصه می‌کند. اگر چه نیت فراگیر بودن است، اما برخی پروژه‌ها ممکن است به خاطر تعدد، تنوع و توزیع جهانی مولفه‌ها ناکام مانده باشند.

### پروژه‌های عمومی

پروژه ژنوم انسان (HGP): HGP به طور رسمی در سال ۱۹۹۰ آغاز شد و در اصل برای مدت ۱۵ سال برنامه‌ریزی شده بود؛ اما پیشرفت‌های سریع تکنولوژی، به خصوص تکنولوژی‌های توالی‌یابی، پیش‌نویس اولیه را به سال ۲۰۰۱ و خاتمه آن را به سال ۲۰۰۳ موکول کرد؛ هر چند که پروژه رسماً در سال ۲۰۰۴



## جدول ۱- پروژه های تکمیل شده و در حال انجام مشابه پروژه ژنوم انسانی

Project	Country	Scope	Population size	Period	URL
Human Genome Project—Read	International	Genome	4	1990—2004	<a href="http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml">http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml</a>
DeCODE Genetics	Iceland	Variants, anthropology, inherited diseases	160 000	1996—present	<a href="https://www.decode.is/">https://www.decode.is/</a>
Cancer Genome Project	United Kingdom	Cancer	—	2000—present	<a href="http://www.sanger.ac.uk/science/groups/cancer-genome-project">http://www.sanger.ac.uk/science/groups/cancer-genome-project</a>
SardiNIA Project	International	Variants, disease and age-related	6700	2001—2015?	<a href="https://sardinia.irp.nia.nih.gov/index.html">https://sardinia.irp.nia.nih.gov/index.html</a>
10K Genomes Project (autism)	United States, China	Autism	10 000	2001—present	<a href="https://www.autismspeaks.org/site-wide/autism-10k-genome-project">https://www.autismspeaks.org/site-wide/autism-10k-genome-project</a>
Estonian Genome Project	Estonia	Precision medicine	—	2001—present?	<a href="http://www.genomics.ee/genome/index.html">http://www.genomics.ee/genome/index.html</a>
International HapMap Project	International	Variants, precision medicine	1184	2002—2016	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBL_retiring_HapMap/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBL_retiring_HapMap/</a>
African Genome Initiative	International	Variants, precision medicine, anthropology	—	2003—2015	<a href="http://www.africagenome.co.za/">http://www.africagenome.co.za/</a>
Autism Genome Project (AGP)	International	Autism	> 1200	2004—present	<a href="https://www.autismspeaks.org/science/initiatives/autism-genome-project">https://www.autismspeaks.org/science/initiatives/autism-genome-project</a>
The Cancer Genome Atlas (TCGA)	United States	Cancer	> 11 000	2005—2017	<a href="https://cancergenome.nih.gov/">https://cancergenome.nih.gov/</a>
The Genographic Project	International	Anthropology	275 000	2005—present	<a href="https://genographic.nationalgeographic.com/">https://genographic.nationalgeographic.com/</a>
Alzheimer's Genome Project	United States	Alzheimer's Disease	1510	2005—present	<a href="http://curealz.org/projects/alzheimer%E2%80%99s-genome-project%E2%84%A2">http://curealz.org/projects/alzheimer%E2%80%99s-genome-project%E2%84%A2</a>
Personal Genomes Project	International	Precision medicine	100 000	2005—present	<a href="http://www.personalgenomes.org/">http://www.personalgenomes.org/</a>
Neanderthal genome project	Germany, United States	Anthropology	5	2006—2013	<a href="http://www.eva.mpg.de/neanderthal/index.html">http://www.eva.mpg.de/neanderthal/index.html</a>
Human Variome Project (HVP)	International	Variants, precision medicine	—	2006—present	<a href="http://www.humanvariomeproject.org/">http://www.humanvariomeproject.org/</a>
Epilepsy Phenome/Genome Project (EPGP)	International	Epilepsy	4000	2006—present?	<a href="http://www.epgp.org/">http://www.epgp.org/</a>
Geisinger MyCode	United States	Precision medicine	134 379	2007—present	<a href="http://www.geisinger.org/for-researchers/partnering-with-patients/pages/mycode-health-initiative.html">http://www.geisinger.org/for-researchers/partnering-with-patients/pages/mycode-health-initiative.html</a>
Human Heredity & Health in Africa (H3Africa)	International	Genetic variability in infectious diseases, genetic diseases	> 10 000	2007—present?	<a href="http://h3africa.org/">http://h3africa.org/</a>
1000 Genomes Project	International	Variants	2504	2008—2015	<a href="http://www.internationalgenome.org/">http://www.internationalgenome.org/</a>
Human Microbiome Project (HMP)	United States	Metagenomics	300	2008—present	<a href="http://hmpdacc.org/">http://hmpdacc.org/</a>
Chronic Lymphocytic Leukemia Genome Project	Spain	Cancer	500	2009—2014	<a href="http://www.cllgenome.es/">http://www.cllgenome.es/</a>
Roadmap Epigenomics Project	United States	Methylation patterns	111	2009—2015?	<a href="http://www.roadmapepigenomics.org/">http://www.roadmapepigenomics.org/</a>
GONL: Genome Of The Netherlands	Netherlands	Variants	769	2009—present	<a href="http://www.nlgenome.nl/">http://www.nlgenome.nl/</a>





جدول ۱- ادامه

Project	Country	Scope	Population size	Period	URL
UK10K	United Kingdom	Rare variants	10 000	2010—2013	<a href="http://www.uk10k.org/">http://www.uk10k.org/</a>
Southern African Human Genome Project	South Africa	Variants	—	2011—2014	<a href="http://sahgp.sanbi.ac.za/">http://sahgp.sanbi.ac.za/</a>
Pediatric Cancer Genome Project	United States	Cancer	658	2011—present	<a href="https://www.stjude.org/research/pediatric-cancer-genome-project.html">https://www.stjude.org/research/pediatric-cancer-genome-project.html</a>
The Iranian Genome Project	Iran	Variants, precision medicine	77	2011—present	<a href="https://irangenome.com/">https://irangenome.com/</a>
Deciphering Developmental Disorders (DDD)	United Kingdom	Developmental disorders	33 000	2011—present	<a href="https://www.ddduk.org/">https://www.ddduk.org/</a>
International Rare Diseases Research Consortium	International	Rare diseases	—	2011—present	<a href="http://www.irdirc.org/">http://www.irdirc.org/</a>
Finding Of Rare Disease Genes In Canada (FORGE CANADA)	Canada	Rare diseases	—	2011?—present	<a href="http://www.genomebc.ca/research-programs/projects/health/finding-of-rare-disease-genes-in-canada-forge-canada/">http://www.genomebc.ca/research-programs/projects/health/finding-of-rare-disease-genes-in-canada-forge-canada/</a>
Belgian Medical Genomics Initiative	Belgium	Variants, precision medicine	—	2012—2017	<a href="https://www.belspo.be/belspo/fedra/proj.asp?l=en&amp;COD=P7%2F43">https://www.belspo.be/belspo/fedra/proj.asp?l=en&amp;COD=P7%2F43</a>
100K Genomes Project	United Kingdom	Rare diseases, cancer	70 000	2012—present	<a href="https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/">https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/</a>
Alzheimer's Disease Sequencing Project	United States	Alzheimer's Disease	11 491	2012—present	<a href="https://www.niagads.org/adsp/content/home">https://www.niagads.org/adsp/content/home</a>
Human Longevity Inc.	United States	Variants	10 545	2013—present	<a href="http://www.humanlongevity.com/">http://www.humanlongevity.com/</a>
Project MinE	International	Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	15 000	2013?—present	<a href="https://www.projectmine.com/">https://www.projectmine.com/</a>
The Cognomics Project	Netherlands	Genetics and brain function	10 000	2013?—present	<a href="http://www.cognomics.nl/">http://www.cognomics.nl/</a>
Utah Genome Project	United States	Variants, precision medicine	—	2013?—present	<a href="http://healthsciences.utah.edu/utah-genome-project/">http://healthsciences.utah.edu/utah-genome-project/</a>
MSSNG	United States	Autism	> 10 000	2014—present	<a href="https://www.mssng/">https://www.mssng/</a>
The Precision Medicine Initiative (PMI)	United States	Variants, precision medicine	1 000 000	2015—present	<a href="https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine">https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine</a>
Genome Russia Project	Russia	Variants, precision medicine, anthropology	2980	2015—present	<a href="http://genomerussia.spbu.ru/">http://genomerussia.spbu.ru/</a>
Human Genome Project—Write	United States	Artificial synthesis of genome	0	2016—2026	<a href="http://science.sciencemag.org/content/early/2016/06/01/science.aaf6850/tab-pdf">http://science.sciencemag.org/content/early/2016/06/01/science.aaf6850/tab-pdf</a>
Astra-Zeneca 2 million Genomes	United States, United Kingdom, Finland	Variants, precision medicine	2 000 000	2016—present	<a href="https://www.astrazeneca.com/Harnessing-the-code-of-life-to-develop-new-treatments.html">https://www.astrazeneca.com/Harnessing-the-code-of-life-to-develop-new-treatments.html</a>
Epi25 Project	International	Epilepsy	25	2016—present	<a href="http://epi25.org/">http://epi25.org/</a>
Proyecto Genoma Navarra (NAGEN)	Spain	Rare diseases and cancer	—	2016—present	<a href="http://www.navarrabiomed.es/en/presentation/navarrabiomed">http://www.navarrabiomed.es/en/presentation/navarrabiomed</a>
The Danish Reference Genome Project	Denmark	Variants, precision medicine, anthropology	150	2017	<a href="http://www.genomedenmark.dk/english/about/referencegenome/">http://www.genomedenmark.dk/english/about/referencegenome/</a>
The Norwegian 1000 Genomes Project	Norway	Variants, precision medicine	1000	2017	<a href="http://kreftgenomikk.no/en/1000genomes/">http://kreftgenomikk.no/en/1000genomes/</a>

## جدول ۱- ادامه

Project	Country	Scope	Population size	Period	URL
Swedish Genomes Program	Sweden	Variants, precision medicine	1000	2017	<a href="https://www.scilifelab.se/research/national-projects/swedish-genomes-program/">https://www.scilifelab.se/research/national-projects/swedish-genomes-program/</a>
Singapore Genome Variation Project	Singapore	Variants	292	Finished	<a href="http://www.statgen.nus.edu.sg/~SGVP/default.html">http://www.statgen.nus.edu.sg/~SGVP/default.html</a>
Singapore Sequencing Malay	Singapore	Variants	100	Finished?	<a href="http://www.statgen.nus.edu.sg/~SSMP/">http://www.statgen.nus.edu.sg/~SSMP/</a>
Melanoma Genome Project	Australia	Melanoma	500	Ongoing	<a href="https://www.melanoma.org.au/research/current-projects/melanoma-genome-project/">https://www.melanoma.org.au/research/current-projects/melanoma-genome-project/</a>
GCAT Genomes for life	Spain	Cancer, diabetes, cardiovascular disease respiratory disease and others	50 000	Ongoing	<a href="http://www.gcatbiobank.org/qui-som/en_index/">http://www.gcatbiobank.org/qui-som/en_index/</a>
4D Genome Project	Spain	3D genome structure	—	Ongoing	<a href="http://www.crg.eu/en/content/research/4dgenome-erc-synergy-project">http://www.crg.eu/en/content/research/4dgenome-erc-synergy-project</a>
RD-connect	International	Rare diseases databases platform	—	Ongoing	<a href="http://rd-connect.eu/">http://rd-connect.eu/</a>
Metastatic Breast Cancer Project	United States	Metastatic breast cancer	—	Ongoing	<a href="https://www.mbcproject.org/">https://www.mbcproject.org/</a>
Human Cell Atlas Project	International	Health and disease	—	Ongoing	<a href="https://www.humancellatlas.org/">https://www.humancellatlas.org/</a>
Centers for Mendelian Genomics (CMG)	United States	Mendelian diseases	> 20 000	Ongoing	<a href="http://mendelian.org/">http://mendelian.org/</a>
International Cancer Genome Consortium (ICGC)	International	Many cancers	> 16 000	Ongoing	<a href="https://icgc.org/">https://icgc.org/</a>
Qatar Genome Programme	Qatar	Genome	27 000	Ongoing	<a href="http://www.qatargenome.org.qa/">http://www.qatargenome.org.qa/</a>
GUARDIAN	India	Rare diseases	—	Ongoing	<a href="http://guardian.meragenome.com/home">http://guardian.meragenome.com/home</a>
Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)	Japan	Rare diseases	—	Ongoing	<a href="http://www.amed.go.jp/en/program/IRUD/">http://www.amed.go.jp/en/program/IRUD/</a>
GenomeAsia100K	South Korea, India	Asian reference genomes, variation	100 000	Ongoing?	<a href="http://www.genomeasia100k.com/">http://www.genomeasia100k.com/</a>
Saudi Human Genome Program	Saudi Arabia	Variation and genetic disease	100 000	Ongoing?	<a href="http://shgp.kacst.edu.sa/site/">http://shgp.kacst.edu.sa/site/</a>
African Genome Variation Program	United Kingdom, Uganda	Variants	1000	Ongoing	<a href="http://www.sanger.ac.uk/science/collaboration/african-genome-variation-project">http://www.sanger.ac.uk/science/collaboration/african-genome-variation-project</a>
Epi4K	International	Epilepsy	4	Ongoing	<a href="http://www.epi4k.org/">http://www.epi4k.org/</a>
China Precision Medicine Initiative	China	Variants, precision medicine	1 000 000	—	—
African Ancestry Project	United States	Ancestry and health	—	—	<a href="https://blog.23andme.com/23andme-research/23andmes-african-ancestry-project/">https://blog.23andme.com/23andme-research/23andmes-african-ancestry-project/</a>
France Population-scale Seq	France	Genome	—	—	<a href="http://www.fiercebiotech.com/it/france-plans-745m-investment-to-build-235-000-genome-a-year-sequencing-operation">http://www.fiercebiotech.com/it/france-plans-745m-investment-to-build-235-000-genome-a-year-sequencing-operation</a>
Korean Reference Genome Project	South Korea	Variants, precision medicine	—	—	<a href="http://koreagenome.kobic.re.kr/">http://koreagenome.kobic.re.kr/</a>

شرکت‌کنندگان، بیماران سیستم سلامت ملی (NHS) بودند، با تمرکز بر بیماران خاص یا سرطانی، به اضافه اعضای انتخابی خانواده به دلیل اینکه هم سرطان و هم بیماری‌های خاص به شدت با

پروژه ژنوم 100K: در اواخر سال ۲۰۱۲، موسسه ژنومیک انگلستان پروژه ژنوم 100K (100KGP) را با هدف توالی‌یابی کلی ۱۰۰ هزار ژنوم از حدود ۷۰ هزار نفر تا سال ۲۰۱۷ آغاز کرد.

نمایه‌های سلامت مرتبط با توالی ژنومی، ارزیابی خطر بیماری‌های مزمن مرتبط با فاکتورهای ژنتیکی و پیش‌بینی واکنش‌های بیمار به دارو می‌باشد. این برنامه تحقیقاتی بر دیابت و سرطان نیز تمرکز دارد. هدف نهایی، «شخصی‌سازی» مراقبت درمانی و توسعه پزشکی دقیق با تلاش برای ایجاد یک مدل سیستم سلامت کارآمد و کم هزینه است. با روی کار آمدن این لایحه، دو شرکت چینی Wuxi Aptec ارائه کننده بزرگ خدمات زیست فناوری، و Huawei Technologies در حال توافق برای توسعه یک زیرساخت ابری که حجم عظیم داده‌های تولیدی CPMI را پردازش کند، هستند (۲۹-۳۰).

### پزشکی دقیق / شخصی

اصطلاحات «پزشکی دقیق» و «پزشکی شخصی» وسیعاً و جایگزین یکدیگر استفاده شده و توضیح معنی آنها ساده است. پزشکی شخصی اصطلاحی است که ممکن است سوءتعبیر شود و به این معنی باشد که روش‌های درمانی و پیشگیری منحصر برای هر فرد طراحی و ارائه شود (۳۱). اما پزشکی دقیق بر تعیین رویکردهایی موثر برای بیماران و براساس فاکتورهای ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی آنها تمرکز دارد. پزشکی دقیق به این معنا نیست که داروها یا تجهیزات پزشکی مختص هر فرد ساخته شود، بلکه توانایی طبقه‌بندی افراد به زیرجمعیت‌هایی است که در میزان آسیب‌پذیری به یک بیماری خاص، در زیست‌شناسی و یا پیش‌بینی بیماری‌های احتمال قابل ابتلا، یا در پاسخ آنها به یک درمان خاص با هم تفاوت دارند. این رویکرد با رویکرد سنتی «یک لباس برای همه» که در آن استراتژی‌های درمانی و پیشگیری بیماری برای شخص میانه انجام می‌گرفت و تفاوت بین افراد کمتر در نظر گرفته می‌شد، در تضاد است. بنابراین اصطلاح «پزشکی دقیق» برای این رویکرد مناسب‌تر است (۳۲).

اگرچه اصطلاح پزشکی دقیق، نسبتاً جدید است، اما مفهوم آن برای سال‌های زیادی، بخشی از مراقبت درمانی بوده است (برای مثال انتقال خون). در پزشکی دقیق، بهره‌گیری از دانش حاصله از توالی‌یابی ژنوم‌های انسان و پاتوژن (در صورت عفونت) حیاتی بوده و اجازه تطبیق بیماران با بهترین درمان را می‌دهد تا بیمار با داروی مناسب (برای مثال یک آنتی‌بیوتیک خاص) با دوز مناسب و در زمان مناسب درمان شده و یا درمان به خاطر مقاومت یا سازگاری در طول تحول بیماری تغییر یابد. اگرچه نمونه‌های فراوانی در بخش‌های مختلف پزشکی را می‌توان یافت، اما نقش پزشکی دقیق در مراقبت روزمره نسبتاً محدود است و امید است در سال‌های آتی به سمت بخش‌های مختلف سلامت گسترش یابد. ائتلاف پزشکی شخصی در آمریکا یا مرکز پزشکی شخصی در انگلستان نمونه‌هایی از برنامه‌های در حال اجرا در این جهت هستند (۳۲).

تغییرات ژنوم در ارتباط است. هدف پروژه، توالی‌یابی ۵۰ هزار ژنوم بیماران سرطانی (۲۵ هزار بیمار هر یک دو نمونه، یکی از بافت تومور و دیگری از بافت عادی) و ۵۰ هزار از بیماران خاص (تقریباً از ۱۷ هزار بیمار هر یک سه نمونه، یکی از فرد بیمار و دو نمونه از بستگان خانوادگی) است (۲۵-۲۶).

ژنوم آسیا 100K: پروژه ژنوم آسیا (GA100K) 100K پروژه‌ای است که از کنسرسیون خصوصی شرکت‌های MacroGen و MedGenome اجرا می‌شود. مردم آسیا در دیتابیس‌های حاضر ژنوم که به شدت به سمت ژنوم‌های مردم سفید پوست سوگیری دارد، نقش چندانی ندارند؛ علیرغم اینکه مردم آسیا حدود ۴۰٪ جمعیت جهان را تشکیل می‌دهند. بنابراین هدف اصلی این پروژه توالی‌یابی و تحلیل ۱۰۰ هزار ژنوم افراد آسیایی است تا پزشکی دقیق را به کار گرفت. مرحله اول این پروژه بررسی لایه‌های قومیتی به وسیله توالی‌یابی ۱۰ هزار فرد آسیایی است، چرا که شواهدی مبنی بر روی دادن جهش در فرکانس‌های مختلف در گروه‌های متفاوت قومیتی وجود دارد. مرحله دوم، توالی‌یابی ۹۰ هزار فرد باقیمانده و نیز گردآوری داده‌های فنوتیپی و بالینی است. این اطلاعات امکان تحلیل عمیق جمعیت آسیا را از نظر سلامت و بیماری در رابطه با بیماری‌های خاص و وراثت مندلی و نیز بیماری‌های پیچیده‌ای مانند سرطان، دیابت و اختلالات عصب‌شناختی فراهم می‌کند. مطالعات درازمدت نیز برنامه‌ریزی شده است (۲۷).

لایحه پزشکی دقیق: در سال ۲۰۱۵ رئیس‌جمهور وقت آمریکا، باراک اوباما، در نطق وحدت سالیانه خود، لایحه پزشکی دقیق (PMI) را رسماً اعلام کرد. این لایحه دو بخش اصلی دارد: یک بخش کوتاه‌مدت با تمرکز بر سرطان و یک بخش بلندمدت با تمرکز بر کسب دانش بهتر نسبت سلامت و بیماری. به طور خاص، اهداف نهایی PMI عبارتند از: کسب راه‌های درمانی بیشتر و بهتر برای سرطان، اجرای یک پژوهش ملی داوطلبانه با همگروهی حداقل یک میلیون نفر، ارتقای قدرتمند حفاظت حریم خصوصی، بهبود مکانیزم‌های مقرراتی و ایجاد همکاری بخش عمومی و خصوصی. به منظور دستیابی به این اهداف، ۲۱۵ میلیون دلار توسط NIH، مدیریت غذا و دارو، و اداره هماهنگی ملی فناوری اطلاعات سلامت سرمایه‌گذاری شد (۲۸).

لایحه پزشکی دقیق چین: در ژانویه ۲۰۱۶ دانشگاه علوم چین (CAS) لایحه پزشکی دقیق (CPMI) را اعلام کرد که تا سال ۲۰۳۰ بودجه ۹٫۲ میلیارد دلاری از دولت دریافت خواهد کرد. دولت چین تایید کرده است که پزشکی دقیق، بخشی از برنامه پنج ساله ۲۰۱۶-۲۰۲۰ خود خواهد بود. اعلام رسمی برنامه در جریان کنفرانس ملی مردم انجام گرفت. این پروژه به رهبری BGI خواهد بود که کار تحقیقاتی را با جمع‌آوری اطلاعات ژنتیکی از چندین موسسه و از ۴۰۰۰ داوطلب در ۴ سال اول مدیریت خواهد کرد. کندوکاو عمیق داده‌ها بر روی نیمی از این داوطلبان انجام می‌گیرد که شامل تحلیل توالی کل ژنوم، تفصیل و تشریح

تایید شده یا بدون برچسب و یا شرکت در آزمایشات بالینی هستند (۳۵-۳۶).

نمونه‌های موفق پزشکی دقیق در سرطان اغلب بر تشخیص مستقیم جهش‌های تنه‌ای نفوذی در بافت بیمار تمرکز دارند. در مقابل، بیماری‌های پیچیده‌ای مانند دیابت نوع ۲ ویژگی‌هایی چون متغیرهای خاطر چندگانه مشترک و کم اثر، نشانه‌های محیطی فراگیر و فنوتیپی که به طور شفاف وابسته به طیفی کمی از آشفتگی متابولیک است که در آن بافت بیمار به ندرت قابل دسترسی است، دارد. علاوه بر این افرادی که تشخیص مشابهی دارند ممکن است رویه‌های درمانی ناهمسانی داشته و به مداخلات درمانی موجود، پاسخ‌های بسیار متفاوتی دهند. در چنین مواردی، پزشکی دقیق باید از تکنولوژی‌هایی استفاده کند که اجازه بررسی جزئی پاتولوژی شامل تشریح ژنومی بوسیله NGS و دامنه‌ای از دیگر سنجش‌ها را که اساس طبقه بندی بیماران را برای درمان پاتولوژی مطابق آن فراهم می‌کند، می‌دهد (۳۷).

داروشناسی ژنومی: فارماکوژنومی، بخشی از پزشکی دقیق، مطالعه چگونگی تاثیرگذاری ژن‌ها بر پاسخ فرد به داروهای خاص است. این رشته نسبتاً جدید، داروشناسی (علم دارویی) را با ژنومیک (مطالعه ژن‌ها و عملکردها) برای تهیه داروی موثر و ایمن و دوز مناسب ژن‌های مختلف فرد ترکیب می‌کند. کاربرد آن اکنون بسیار محدود است، اما رویکردهای جدیدی در آزمایشات بالینی در حال مطالعه هستند. در آینده انتظار می‌رود داروشناسی ژنومی امکان تهیه داروهای مناسب را برای درمان دامنه وسیعی از معضلات سلامت شامل بیماری قلبی ریوی، آلزایمر، سرطان، ایدز و آسم را فراهم کند.

به عنوان مثال هدف تحقیقات فعلی در صنعت داروسازی، شناسایی مسدودکنندگان کانال سدیمی است که ممکن است کاربردهای درمانی در گستره‌ای از مشکلات آسیب‌شناختی شامل صرع، آریتمی قلبی و درد مزمن داشته باشند. تحقیقات بسیار کمتری در رابطه با داروهای کانال سدیم مرتبط با بیماری‌های خاص ژنتیکی انسان، مانند میوتونیا غیر دیستروفیک (NDMها) وجود دارد. پزشکی دقیق به دنبال شناسایی داروهای جایگزین و موثرتر برای جهش‌های عامل DNMها است (۳۸).

پزشکی P4: بیماری‌های مزمن، به ویژه بیماری قلبی ریوی، سرطان، بیماری‌های تنفسی و دیابت نوع ۲ عوامل اصلی مرگ، ناتوانی و کاهش کیفیت زندگی در جهان توسعه یافته هستند که بطور چشمگیری بر اقتصاد کشورهای زیادی تاثیر می‌گذارد. سیستم‌های مراقبت بهداشتی و پزشکی، به لطف شناخت بهتر بیماری‌های عفونی و از طریق بهبود مداخلات جراحی و داروشناسی و با مراقبت واکنشی موثر که مداخلات را به محض شروع ابتلای فرد به یک مشکل بهداشتی آغاز میکند، بطرز آشکاری تغییر کرده اند. اما با پیشرفت بیماری‌های مزمن «ساکت»، پزشکی و مراقبت بهداشتی باید به یک سیستم کنشگرایانه تغییر یابد (۳۹).

نقص‌های ایمنی اساسی (PIDs) گروهی از بیماری‌های خاص هستند که در سال‌های اخیر از برنامه NGS با افزایش چشمگیر شناسایی ژن‌های عامل بهره برده‌اند. اختلالات متنوع شایع نقص ایمنی (CVIDs) شکل ناهمسانی از PID و شایع‌ترین شکل کمبود آنتی‌بادی در کودکان و بزرگسالان است (۳۳). اگرچه یک عامل بیماری تک‌ژنی در زیرمجموعه کوچکی از بیماران CVID یافت شده، اما یک مطالعه جامع ژنومی و توالی‌یابی کل ژنوم دریافت‌اند که یک عامل چند ژنی در بیشتر آنها محتمل‌تر است. سایر تکنولوژی‌های NGS مانند توالی‌یابی RNA و مطالعات اپی‌ژنتیک سهم بیشتری در درک مشارکت بیان ژن اشتباه در بیماری‌زایی CVID داشته‌اند.

اخیراً پروژه ژنوم UK100K واکاوی بیماری خاص یک دختر چهار ساله که از صرع و حرکات با هماهنگی ضعیف و رشد کند ذهنی رنج می‌برد را منتشر کرده است. مشخص شد که ژنوم او در ژن SLC2A1 (میتلاکننده حدود ۵۰۰ نفر در جهان) جهش داشته و باعث کمبود قند مورد نیاز متابولیسم موثر مغز او شده است. پس از یک ماه رژیم غذایی ویژه که مغز او را قادر به تولید حداکثری گلوکز نمود، بهبود در گفتار، سطح انرژی و ثبات کلی در او مشاهده شد (۳۴).

صندوق عمومی NIH از شبکه بیماری‌های تشخیص داده نشده (UDN) به عنوان نمونه‌ای از تشخیص دقیق حمایت می‌کند. اهداف آن سرعت بخشیدن به تشخیص بیماری‌های خاص یا تشخیص داده نشده، بهبود پیشنهادات برای مدیریت بالینی، و پیشرفت تحقیقات بخصوص در زمینه مکانیزم بیماری‌ها هستند. این شبکه به وسیله ارزشیابی بیماران با بیماری‌های تشخیص داده نشده، ترویج گستره‌ای از همکاری‌های تخصصی، تعیین بهترین اقدامات برای انتقال استراتژی به مرکز درمانی ملی، و به اشتراک‌گذاری یافته‌ها، داده‌ها، نمونه‌ها و رهیافت‌ها با انجمن‌های علمی و پزشکی، به اهداف یاد شده دست خواهد یافت. تمرکز اولیه بر روی ایجاد پروتکل‌هایی برای ارجاع و ارزشیابی بیماران، و ارائه توالی‌یابی DNA، تحلیل متابولیک، و مطالعات کاربردی در ارگانیزم‌های مدل بوده است.

در رابطه با سرطان، توالی‌یابی تومور بیماران با وجود تعدد برنامه‌های بالینی در مراکز آکادمیک سرطان و نیز آزمون‌های تجاری موجود، دست‌یافتنی‌تر است. هزاران تومور در جهت توسعه درمان‌هایی هدفمند برای دگرگونی‌های ژنومی خاص، توالی‌یابی شده‌اند. در عین حال، محققین در حال اثبات این هستند که نمایه‌سازی مولکولی را می‌توان در بازه‌های زمانی درمانی انجام داد و اطلاعاتی کاربردی را تهیه کرد. اما چالشی که کاملاً بر آن غلبه نشده است، به عضویت در آوردن بیماران در آزمایشات بالینی یا دریافت درمان‌های هدفمند بوده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نتایج کاربردی بالقوه در ۳۹ - ۹۵ درصد بیماران آزمایش شده با برنامه هدفمند، یا تحلیل‌های جامع توالی‌یابی یافت می‌شود. اما تنها ۵ تا ۱۶ درصد حاضر به مصرف داروهای

رفتن سن فرد، ویژگی‌های محیطی متنوعی (تحصیل، اشتغال، درمان، عادات ورزشی و تندرستی و...) ممکن است تاثیر قابل توجهی بر پیشرفت بیماری‌های بالقوه بگذارد. این اطلاعات به همراه پرونده‌های پزشکی و داده‌های تجهیزات پوشیدنی شخصی (مانند ساعت هوشمند) منجر به تولید میلیون‌ها داده برای هر فرد می‌شود. این حجم عظیم داده‌ها برای ارزیابی تندرستی یا بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد که این مسئله یکی از چالش‌های بزرگ پزشکی محاسباتی است. در این خصوص، پزشکی P4 می‌تواند تندرستی را کمی‌کرده و بیماری را رمزگشایی کند. ناهمسانی بیمار، تحول بیماری، مقاومت به درمان‌ها و نیز هزینه، دسترسی و تمایل به انجام درمان‌ها و مراقبت درمانی، در بین سایر موارد، مسایل مهم و قابل ملاحظه‌ای هستند. در این رابطه بخش مختلف صنعت سلامت (عمومی و خصوصی) نیازمند تغییر اساسی در برنامه‌های عملیاتی/ تجاری خود در سال‌های آتی هستند (۴۲).

### نتیجه‌گیری

شمار ژنوم‌های توالی‌یابی شده انسان هر روز در حال افزایش است. از ژنوم‌های عمومی گروه‌های قومیتی مختلف تا ژنوم‌های خاصی از بیماران با بیماری‌های متنوع، حتی ژنوم سلول‌های مختلف (سرطانی در مقابل عادی) از یک نفر. همه این اطلاعات لازم است بطور موثر و امن ذخیره و پردازش شوند و به نفع انسان استفاده شوند. پزشکی دقیق و بطور کلی پزشکی P4 مفاهیم جدیدی هستند که به‌وسیله توالی‌یابی ژنومی حمایت شده و به زودی در سیستم‌های سلامت و با مزایای چشمگیری برای سلامت و تندرستی انسان وارد خواهد شد. پروژه فضایی ژنوم انسان در حال حاضر ارزش خود را نشان داده است.

رویکرد جدید P4، پیش‌بینانه، پیشگیرانه، فردی/ دقیق و مشارکتی، در پزشکی نقش بسزایی در کاهش بار بیماری‌های مزمن و ساکت دارد. پیش‌بینانه: با استفاده از تکنولوژی‌های ژنومی در ترکیب با روش‌های تشخیصی، شناسایی خطرات بیماری حتی پیش از بروز علائم آن ممکن خواهد بود. پیشگیرانه: تشخیص زودرس یک بیماری بالقوه، نمایی از گزینه‌های درمانی جدید را می‌گشاید و به افراد در انتخاب آگاهانه سبک زندگی کمک می‌کند. به ویژه استفاده از تحلیل توالی غیرتهاجمی DNA بدون سلول (cfDNA)، اجازه تشخیص انواع مختلف سرطان را در مراحل اولیه می‌دهد. فردی/ دقیق: شناخت فرایندهای پیچیده مولکولی و سلولی هر فرد، همراه با فاکتورهای محیطی، به درک کامل‌تری از کارکردهای غیرعادی و تعیین محتمل‌ترین عامل نشانه‌ها و نیز یک درمان هدفمند کمک می‌کند (۴۰). به عنوان مثال، تحلیل cfDNA می‌تواند برای پیش‌تقریباً لحظه‌ای بیماری‌های خاص مفید باشد که اجازه درمان متناسب را در طول تحول بیماری می‌دهد. مشارکتی: درمانگران باید اطلاعاتی را با بیماران درباره ویژگی‌های ژنومی خاص، سبک زندگی، و تفسیر داده‌ها از دستگاه‌های شخصی ارایه کنند تا تصمیم‌گیری آگاهانه داشته باشند. از طریق این P4 بیماران نقش فعالی نسبت به اطلاعات کسب شده و تصمیم‌گیری‌ها و در کنار درمانگران در درمان و حفظ سلامتی خواهند داشت (۴۱).

### چالش‌های فعلی و آتی

کسب مستمر داده در این نوع جدید پزشکی اساسی است. در ابتدای زندگی انسان، داده‌های اصلی که باید جمع‌آوری شود، یک نمایه ژنتیکی و فاکتورهای محیطی پیرامون می‌باشد. با بالا

### منابع

1. NHSEngland. Improving outcomes through personalised medicine. NHS England, 2016. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/09/improving-outcomes-personalised-medicine.pdf>.
2. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 333–351
3. Illumina. Understanding the genetic code. NGS technology enables massively parallel DNA analysis for a deeper understanding of biology. Illumina, 2017. Available from: <https://www.illumina.com/techniques/sequencing/dna-sequencing.html>.
4. Hayden EC. Is the \$1000 genome for real?. *Nature Publishing Group*, 2014, Available from: <http://www.nature.com/news/is-the-1-000-genome-for-real-1.14530>.
5. Watson M. HiSeq move over, here comes Nova! A first look at Illumina NovaSeq. *Watson M*, 2017. Available from: <http://www.opiniomics.org/hiseq-move-overhere-comes-nova-a-first-look-at-illumina-novaseq/>.
6. ThermoFisherScientific. SOLiD Next-Generation Sequencing. Thermo Fisher Scientific, 2017, Available from: <https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/sequencing/next-generation-sequencing/solid-next-generation-sequencing.html>.
7. ThermoFisherScientific. Ion Torrent Next-Generation Sequencing Technology. Thermo Fisher Scientific, 2017, Available from: <https://www.thermofisher.com/es/es/home/life-science/sequencing/next-generation-sequencing/ion-torrentnext-generation-sequencing-technology.html>.
8. Qiagen. GeneReader Platform. For next-generation sequencing applications Qiagen 2017, Available from: <https://www.qiagen.com/es/products/ngs/mdxngs-generader/library-preparation/qiagen-generader-platform/>.
9. BGI. BGISEQ-500: a BGI Sequencer. Beijing Genomics Institute (BGI), 2017, Available from: [http://www.genomics.cn/en/navigation/show\\_navigation?nid=4203](http://www.genomics.cn/en/navigation/show_navigation?nid=4203).
10. PacBioSMRT science. SMRT sequencing Advance genomics with single-molecule, real-time (SMRT) sequencing. Pacific Biosciences (PacBio), 2017, Available from: <http://www.pacb.com/smart-science/smart-sequencing/>.

11. Robinson K. AGBT2017, PacBio Workshop. Robinson K, 2017. Available from: <https://storify.com/OmicsOmicsBlog/agbt2017-wed-pac-bio-workshop>.
12. OxfordNanoporeTechnologies. How does nanopore DNA/RNA sequencing work?Oxford Nanopore Technologies, 2017. Available from:<https://nanoporetech.com/how-it-works>.
13. Genapsys. Changing the World, One Genius at a Time. GenapSys, 2017. Available from: <http://www.genapsys.com/product2/productwith-features.html>.
14. Genia. Biological Nanopores: Structure-Based Sequencing of Single DNA Molecules.Genia, 2017. Available from: <http://www.geniachip.com/technology/>.
15. Robinson K. Illumina's Unveils Firefly. Robinson K 2016. Available from: <http://omicsomics.blogspot.com.es/2016/01/illuminas-unveils-firefly.html>.
16. Yuzuki D. NanoString's Hyb&Seq single-molecule sequencing platform at AGBT2017. Yuzuki D 2017. Available from:<http://www.yuzuki.org/nanostrings-hybseq-single-molecule-sequencing-platform-agbt-2017/#tc-comment-title>.
17. G nubio. The GnuBIO Platform is the only Fully Integrated Next-generation DNA Sequencing Platform. G nubio, 2017. Available from: <http://gnubio.com/technology/>.
18. Mankos M, Shadman K, Persson HH, N'Diaye AT, Schmid AK, Davis RW. A novel low energy electron microscope for DNA sequencing and surface analysis. *Ultramicroscopy* 2014; 145: 36–49.
19. NHGRI. International Human Genome Sequencing Consortium Describes finished human genome sequence Researchers Trim Count of Human Genes to 20,000-25,000. National Human Genome Research Institute, 2004, Available from:<https://www.genome.gov/12513430/2004-release-ihgsc-describes-finishedhuman-sequence/>.
20. Moraes F, Goes A. A decade of human genome project conclusion: Scientificdiffusion about our genome knowledge. *Biochem Mol Biol Educ* 2016; 44:215–223.
21. Boeke JD, Church G, Hessel A, Kelley NJ, Arkin A, Cai Y et al. Genome Engineering. *The Genome Project-Write*. *Science* 2016; 353: 126–127.
23. Muddyman D. The UK10K Project: 10 000 UK Genome Sequences-Accessing the Role of Rare Genetic Variants in Health and Disease. In: E Zeggini AM ed. *Assessing Rare Variation in Complex Traits*, 2015, pp 87–105.
24. WTSI. UK10K Rare Genetic Variants in Health and Disease. Well come Trust Sanger Institute, 2014, Available from: <http://www.uk10k.org/>.
25. Kaye J, Hurlles M, Griffin H, Grewal J, Bobrow M, Timpson N et al. Managing clinically significant findings in research: the UK10K example. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1100–1104.
26. GenomicsEngland. The 100 000 Genomes Project. Genomics England, 2017, Available from: <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>.
27. GenomeAsia100K. GenomeAsia 100K. We are a Mission Driven Non-Profit Consortium Collaborating to Sequence and Analyze 100 000 Asian Individuals Genomes to Help Accelerate Asian Population Specific Medical Advances and Precision Medicine.GenomeAsia 100K, 2017, Available from: <http://www.genomeasia100k.com/>.
28. TheWhiteHouse. The Precision Medicine Initiative. The White House President Barack Obama 2015, Available from: <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>.
29. China.org.cn. China kicks off precision medicine research. China.org.cn 2016, Available from: [http://www.china.org.cn/china/Off\\_the\\_Wire/2016-01/09/content\\_37537726.htm](http://www.china.org.cn/china/Off_the_Wire/2016-01/09/content_37537726.htm).
- 30 Liu P. China initiative would pour billions into precision medicine. *BioWorld*. The Daily Biopharmaceutical News Source Now From Thomson Reuters 2016 Available from: <http://www.bioworld.com/content/china-initiative-would-pourbillions-precision-medicine-0>.
31. US.NLM. What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics?. *US National Library of Medicine*,2017, Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/precisionvspersonalized>.
32. Schork NJ. Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520: 609–611.
33. Kienzler AK, Hargreaves CE, Patel SY. The role of genomics in common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol* 2017; 188: 326–332.
- 34 Cookson C. Genomics promises a leap forward for rare disease diagnosis Faster and Cheaper DNA Sequencing Brings New Hope to Patients. *Financial Times*, 2017, Available from: <https://www.ft.com/content/d2e21cea-d684-11e6-944b-e7eb37a6aa8e>.
35. UDN. The Undiagnosed Diseases Network (UDN). The Undiagnosed Diseases Network (UDN) with support from the NIH Common Fund, 2016, Available from: <https://undiagnosed.hms.harvard.edu/>.
36. Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, Allard P, Ashley EA, Bernstein JA et al. The undiagnosed diseases network: accelerating discovery about health and disease. *Am J Hum Genet* 2017; 100: 185–192.
37. McCarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 793–799.
38. De Bellis M, Conte Camerino D, Desaphy JF. Toward precision medicine in myotonic syndromes. *Oncotarget* 2017; 8: 14279–14280.
39. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L et al. The P4 Health Spectrum—A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 506–521.
- 40 Rabbani B, Nakaoka H, Akhondzadeh S, Tekin M, Mahdih N. Next generation sequencing: implications in personalized medicine and pharmacogenomics. *Mol Biosyst* 2016; 12: 1818–1830.
41. Salvi S, Gurioli G, De Giorgi U, Conteduca V, Tedaldi G, Calistri D et al. Cell-free DNA as a diagnostic marker for cancer: current insights. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 6549–6559
42. InstituteforSystemsBiology. P4 Medicine. Institute for Systems Biology, 2017, Available from: <https://www.systemsbiology.org/research/p4-medicine/>.



# فارماکوژنومیکس: چشم انداز پزشکی شخصی برای بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی

شادی پیرتاج<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

ایمیل نویسنده مسئول: shadipirtaj88@gmail.com



شادی پیرتاج

## چکیده

این مقاله مروری، ابتدا بر روی مفهوم فارماکوژنومیکس و مفاهیم مرتبط با آن (مارکرهای زیستی و تجویز شخصی‌شده دارو) تمرکز می‌کند. بعد، اولین نسل ۵ تست فارماکوژنومیکس DNA مورد استفاده در کارهای بالینی روان‌پزشکی را به‌طور مختصر بررسی می‌کند. سپس نقش احتمالی این تست‌های فارماکوژنومیکس در شناسایی شواهد مکانیسم بالینی اولیه توسط دو آزمون و یک مثال از صنعت داروسازی (آزمایش‌ها بالینی ایلوپریدون) شرح داده شده است. تلاش‌های ابتدایی برای استفاده از سایر آزمون‌های ریزآرایه (اندازه‌گیری بیان RNA) به‌عنوان مارکرهای زیستی ثانویه برای ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی نیز به‌صورت خلاصه شرح داده شده‌اند. سپس چالش استفاده از تست‌های فارماکوژنومیکس (در مقایسه با دارو) در کارهای بالینی با تمرکز روی نظارت قانونی، مشکلات روش‌شناسی/ علمی تست‌های تشخیصی، و مسائل مربوط به بهره‌وری توضیح داده شده است. اطلاعات فعلی در مورد شواهد پزشکی و بهره‌وری معمولاً روی بیماران میانگین تمرکز دارند، نه روی بیمارانی که خارج از محدوده میانگین هستند و احتمالاً از تجویز شخصی‌شده بیش‌تر سود می‌برند. درنهایت، مسیریابی برای مطالعات آینده پیشنهاد شده است. آینده‌ی «تجویز شخصی‌شده دارو» در روان‌پزشکی نیازمند در نظر گرفتن آزمون فارماکوژنومیکس و متغیرهای محیطی و شخصی است که بر روی کینتیک دارویی (فارماکوکینتیک) و دینامیک دارویی (فارماکودینامیک) پاسخ دارویی هر دارو برای هر بیمار اثر می‌گذارند.

## کلمات کلیدی

فارماکوژنتیک،  
سیتوکروم P450، القاء  
شده توسط کلوزاپین،  
آگرانولوسیتوز،  
ایلوپریدون، ژنتیک  
سندروم متابولیکی

فارماکوژنومیکس در بستر داروشناسی بالینی توسعه پیدا کرده است. بنابراین، برای درک چگونگی انتقال تست‌های فارماکوژنومیکس به اقدامات بالینی باید با سابقه و زمینه‌ی فارماکوژنومیکس آشنا بود. سازمان غذا و دارو (FDA) برای بحث در مورد چگونگی پذیرفتن تست‌های فارماکوژنومیکس از مفهوم بیومارکرها استفاده کرده است، بنابراین، مفهوم بیومارکرها به‌صورت خلاصه بررسی شده

## فارماکوژنومیکس و مفاهیم مرتبط با آن

بسیاری از محققان روان‌پزشکی با پیشرفت‌های موجود در دانش و تکنولوژی ژنتیک آشنا هستند؛ بنابراین این بخش شامل یک زیربخش کوچک که این حوزه را پوشش می‌دهد و یک زیربخش بزرگ‌تر برای سه مفهوم که شاید برای محققان روان‌پزشکی ناآشنا باشد، است: فارماکوژنومیکس، بیومارکرها، و تجویز شخصی‌شده.

تعیین پاسخ دارویی نقش داشته باشند را در برمی گیرد. این تمایز اختیاری است.

### مفهوم بیومارکرها

سازمان غذا و دارو قبول و تأیید تست‌های فارماکوژنومیکس به‌عنوان مثال‌های بیومارکرها را مورد بحث قرار داد. تعاریف بسیاری برای بیومارکرها وجود دارد، یکی از این تعاریف این است: «یک ویژگی که به‌صورت واقعی به‌عنوان شاخصی از فرایندهای زیستی طبیعی، فرایندهای پاتوژنی، یا پاسخ‌های فارماکولوژیکی به یک مداخله‌ی درمانی اندازه‌گیری و ارزیابی می‌شود» (۱۱).

در بهار سال ۲۰۰۵، FDA برای شرکت‌های دارویی دستورالعمل‌هایی در مورد جمع‌آوری و شمول اطلاعات ژنتیکی در کاربردهای دارویی تهیه کرد. براساس FDA، نتایج تست‌های ژنتیکی که تنوع‌های آلی دو آنزیم متابولیکی CYP2D6 و تیوپورین S-متیلترانسفراز (TPMT) را شناسایی می‌کردند، خوب تهیه شده بودند، و بنابراین، بیومارکرهای معتبری بودند. شرکت‌های دارویی وقتی که داروی جدید تحقیقاتی خود را در FDA ثبت می‌کنند باید اطلاعات مرتبط با «بیومارکرهای معتبر» را هم ارسال کنند، اما ثبت سایر داده‌های فارماکوژنتیکی اختیاری است (۱۲).

### مفهوم تجویز شخصی‌شده‌ی دارو

«تجویز شخصی‌شده» اصطلاحی مرتبط به فارماکوژنومیکس است که معمولاً توسط مجلات غیرتخصصی استفاده می‌شود، یک سرمقاله علمی (۱۳) آن را «طراحی داروها برای ساختار ژنتیکی بیمار» تعریف کرده است. این سرمقاله در سال ۱۹۹۷ پیش‌بینی کرد که پزشکی شخصی‌شده به زودی به مرحله‌ی بالینی می‌رسد. اگر استفاده‌ی عمومی تجویز شخصی‌شده قرار است تا ۷-۱۲ سال دیگر اتفاق بیفتد، باید به قدم‌های اولیه‌ی اتفاق افتادن آن در اولین نسل تست‌های فارماکوژنتیکی موجود در روان‌پزشکی توجه کرد. مفهوم تجویز شخصی‌شده وسیع‌تر از فارماکوژنتیک یا فارماکوژنومیکس است. در حقیقت، نسخه‌های اولیه‌ی دو تست تجویز شخصی‌شده، تراستوزومب<sup>۶</sup> (هرسپتین<sup>۷</sup>) و TPMT دارای تعیین ژنوتیپ نبودند. خوشبختانه آنکولوژی به نمونه‌های بافتی از سلول‌های سرطانی دسترسی دارد، که اجازه‌ی سنجش برای هر هدف دارویی (پروتئین بیان شده) مشخص در سلول‌های سرطانی و استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را فراهم می‌کند. تراستوزومب (هرسپتین)، یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی‌شده که ویژه‌ی HER-2/neu است، تکامل پیدا کرده و مدیریت سرطان‌های سینه که HER-2/neu متاستازی را بیان می‌کنند را شخصی کرده است (۱۴). همان‌طور که قبلاً اشاره شد، سازمان غذا و دارو TPMT را یک بیومارکر معتبر می‌داند. هرچند تعداد موارد با TPMT پایین کم است (کمتر از ۵٪ در

است. همان‌طور که در اینجا شرح داده شده است، مفهوم تجویز شخصی‌شده در بستر فارماکوژنومیکس تکامل پیدا کرده است، اما می‌تواند فراتر از فارماکوژنومیکس نیز به کار گرفته شود.

### پیشرفت‌های تکنولوژی و ژنوم انسانی

تکنولوژی‌های جدید که در اواخر قرن ۲۰ توسعه یافتند امکان آزمون‌های ژنتیکی موازی (انجام تست برای تغییرها و اختلافات ژنتیکی) را می‌دهند (۱)، و نقشه‌برداری ژنوم انسانی در سال ۲۰۰۰ کامل شد. هر دوی این‌ها امیدی برای عصر جدید در پزشکی بودند (۲). یکی از پیشرفت‌های بزرگ تکنولوژی که امکان انقلاب ژنتیکی را فراهم کرد، معرفی سیستم‌های کامپیوتری تعیین ژنوتیپ مانند Affymetrix GeneChip بود (۱). در حال حاضر، شکل‌های پیشرفته‌تر این تکنولوژی‌های ریزآرایه‌ی DNA (۳)، شامل Illumina BeadArray platform (۴) امکان سنجش بیش از نیم میلیون SNP، با هزینه‌ای کم‌تر از ۱۰۰۰ دلار برای هر نمونه را می‌دهند، و کاهش بیش‌تر قیمت نیز در نظر است.

اهمیت این تکنولوژی‌های جدید زمانی درک می‌شود که ما به یاد می‌آوریم ژنوم انسان بیش از ۲۰۰۰۰ ژن و میلیون‌ها تنوع شامل پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) دارد. علاوه بر این، تنوع‌های ژنتیکی نادرتر مانند پلی‌مورفیسم‌های ریزماهواره‌ای<sup>۵</sup> و جایگیری‌ها<sup>۶</sup>، وارونگی‌ها<sup>۷</sup> و جایگزینی‌ها<sup>۸</sup> ممکن است با فارماکوژنومیکس ارتباط داشته باشند (۵). متأسفانه، بسیاری از سیستم‌های عامل و سیستم‌های مورد استفاده برای تعیین ژنوتیپ به CNVها توجه کمی دارند، حتی با وجود اینکه CNVها ممکن است برای فارماکوژنومیکس مهم باشند (۶) و اولین بار در یک ژن فارماکوژنتیکی کشف شده‌اند، شامل سیتوکروم P450 2D6 (CYP2D6) (۷).

### تاریخچه‌ی فارماکوژنومیکس

توسعه‌ی پزشکی ژنومی و سنجش ژنتیکی به تشخیص بعضی از بیماری‌های نسبتاً نادر و نامعمول کمک کرده است، اما رشته‌ی فارماکوژنومیکس احتمالاً بسیار مهم‌تر است؛ فارماکوژنومیکس به‌عنوان نیروی پیش برنده برای انجام پزشکی ژنتیکی در مراقبت اولیه پیشنهاد شده است (۸،۹). ووگل در سال ۱۹۵۹ کلمه‌ی فارماکوژنتیک را ابداع کرد. طبق مقاله‌ی پیرمحمد (۱۰)، فارماکوژنتیک به‌صورت «مطالعه‌ی تنوع و تغییرپذیری ناشی از وراثت در پاسخ دارویی» تعریف شده است و به‌طور گسترده‌ای در رابطه با ژن‌های تعیین‌کننده در متابولیسم دارویی استفاده شده است. اخیراً، از واژه‌ی فارماکوژنومیکس استفاده می‌شود، که یک اصطلاح وسیع‌تر است و همه‌ی ژن‌های ژنوم که ممکن است در

1. single-nucleotide polymorphism (SNP)
2. microsatellite polymorphisms
3. translocations
4. inversions
5. substitutions

6. Trastuzumab

7. Herceptin

CYP2D6، که به آن فنوتیپ CYP2D6 می‌گویند، می‌تواند به علت ترکیبات متنوع آلل‌های مختلف CYP2D6 تنوع بالایی داشته باشد. مهم‌ترین فنوتیپ، فنوتیپ متابولیزه‌کننده ضعیف است (PM)<sup>۲</sup>، که فاقد CYP2D6 فعال است؛ بعضی از موارد حداقل سه آلل فعال دارند و به آن‌ها متابولیزه‌کننده‌های فرا-سریع (UMs)<sup>۳</sup> می‌گویند.

CYP2C19 روی کروموزوم کروموزوم ۱۰ قرار دارد و یک ژن پلی‌مورف است. آلل‌های فاقد فعالیت یا با فعالیت افزایش‌یافته شرح داده شده اند (جدول ۱). CYP2C19 بعضی از داروهای ضد-افسردگی را متابولیزه می‌کند (۷، ۱۹). نرم‌افزار تست AmpliChip برای CYP 450 به منظور پیش‌بینی چهار فنوتیپ CYP2D6 و دو فنوتیپ CYP2C19 از الگوریتم‌ها استفاده می‌کند. این تست در اصل توسط TMBiosciences ایجاد شد، که سپس در سال ۲۰۰۷ به مالکیت لومینکس در آمد. کیت تشخیصی برای CYP2C19 هفت آلل هیچ<sup>۴</sup> CYP2C19 را شناسایی می‌کند (جدول ۱).

کاربرد احتمالی CYP2C19 و CYP2D6 در روان‌پزشکی در مقالات قبلی بررسی شده است (۱۶)، شامل تسهیل درمان با داروهای ضد-روان‌پریشی و ضد-افسردگی است، بخصوص آن‌هایی که در چرخه درمان کوچکی دارند و برای متابولیسم خود به شدت به یکی از این دو آنزیم وابسته هستند (۱۶). آرانز و همکاران (۲۱، ۲۲) زمانی که سیستمی طراحی کردند که واریانت‌ها در ژن کدکننده‌ی گیرنده‌های ۵-HT<sub>2A</sub>، ۵-HT<sub>2C</sub> و H<sub>2</sub> را با هم ترکیب می‌کرد، و سیستمی برای انتقال‌دهنده‌ی سروتونین ۵-HTT که پاسخ کلوزاپین را پیش‌بینی می‌کرد، توجه زیادی را به خود جلب کردند، چراکه این کار از اولین تلاش‌های انجام شده برای ایجاد تست فارماکوژنتیک در روان‌پزشکی بود.

در سال‌های اخیر، مطالعه‌ی STAR\*D (۲۴، ۲۵) و سایر مطالعات به پیشرفت در تحقیقات فارماکوژنومیکس در داروهای ضد-افسردگی منجر شده‌اند. البته به نظر می‌رسد تست‌های فارماکوژنومیکس برای پاسخ داروی ضد-افسردگی به‌زودی برای استفاده‌ی بالینی در دسترس نباشد. تعیین ژنوتیپ برای گیرنده‌ی سروتونین و انواع انتقال‌دهنده‌ها توسط دو آزمایشگاه آمریکایی پیشنهاد شده است، اما آن‌ها هیچ اطلاعاتی مبنی بر تأیید و حمایت از استفاده‌ی این تست‌ها چاپ نکرده‌اند و مقالات نتایج متناقض همراهی‌های ژنی با گیرنده‌های سروتونین را نشان می‌دهند (۲۰، ۲۶)

سفیدپوستان)، اما بیمارستان‌های مطرح در درمان کودکان مبتلا به سرطان خون معمولاً قبل از شروع درمان با مرکاپتوپورین<sup>۵</sup>، که یک داروی متابولیزه‌شده‌ی TMTP است، فنوتیپ TPMT را تعیین می‌کنند. این تست یک تست ژنتیکی نیست، بلکه یک تست فنوتیپی برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی گلبول قرمز خون است (۱۵). تغییر از این تست فنوتیپی TPMT به یک تست ژنوتیپی ممکن است به دلایل عملی سخت و چالش‌برانگیز باشد.

### تجویز شخصی‌شده شامل متغیرهای محیطی و شخصی

از نظر نویسنده (۱۶)، پزشکی شخصی‌شده باید نه تنها استفاده از تست‌هایی که ممکن است فارماکوژنتیک باشند یا نباشند را دربرگیرد، بلکه باید همه‌ی اطلاعات علمی معتبر برای تجویز دارو را در نظر بگیرد. باید به خاطر داشت که پزشکان همیشه هنگام تصمیم‌گیری برای انتخاب بهترین درمان برای هر بیمار پزشکی شخصی‌شده را اجرا کرده‌اند (۱۷)، حتی اگر این اصطلاح برای آن‌ها به کار گرفته نمی‌شده است.

بخش بالین هنگام تجویز دارو به در نظر گرفتن متغیرهای ژنتیکی، شخصی و محیطی نیاز دارد. مشخصاً متغیرهای ژنتیکی می‌توانند توسط تست‌های فارماکوژنومیکس ترسیم شوند. متغیرهای فارماکوژنومیکس ممکن است برای بعضی از داروها مهم باشند؛ و ممکن است برای بعضی دیگر از داروها اهمیت کمی داشته باشند. در نتیجه، آینده‌ی «تجویز شخصی‌شده» در روان‌پزشکی نیازمند در نظر گرفتن تست‌های فارماکوژنومیکس و همچنین متغیرهای محیطی و شخصی است که برای هر دارو و در هر بیمار تحت تأثیر پاسخ دارویی فارماکوژنتیکی و فارماکودینامیکی هستند (۱۶).

### نسل اول تست‌های فارماکوژنومیکس برای اقدامات بالینی در روان‌پزشکی

نسل اول تست‌های فارماکوژنومیکس برای اقدامات بالینی در روان‌پزشکی موجود است. در حال حاضر پنج تست فارماکوژنومیکس موجود در بازار یا آماده‌ی ورود به بازار، در مقالات منتشر شده شامل شده‌اند و دارای فایده و استفاده‌ی احتمالی در روان‌پزشکی هستند. شرکت سیستم‌های مولکولی Roche، اولین تست فارماکوژنتیک مورد تأیید FDA را ساخت، یعنی تست The AmpliChip CYP 450<sup>۶</sup>، که از تکنولوژی Affymetrix استفاده می‌کند (۱۸). این ریزآرایه حاوی ۱۵۰۰ پروب اولیگونوکلوئیدی است که امکان سنجش ۲۰ آلل CYP2D6، ۷ تکرار CYP2D6، و سه آلل سیتوکروم P450 2C19 (CYP2C19) را می‌دهد (جدول ۱).

CYP2D6 چندین داروی ضد-روان‌پریشی و ضد-افسردگی را متابولیزه می‌کند (۱۹، ۲۰). CYP2D6 به شدت پلی‌مورف هست، به این معنا که برای این ژن بیش از ۶۰ آلل و بیش از ۱۳۰ تنوع ژنتیکی تعریف شده است (با ترکیب SNPها و CNVها)، این ژن روی کروموزوم ۲۲ واقع شده است (۷). سطح فعالیت آنزیم

9. poor metabolizer (PM)

3. ultrarapid metabolizers (UMs)

4. null allele

8. mercaptopurine

**جدول ۱.** تست‌های فارماکوژنومیکی که اطلاعات آن‌ها چاپ شده و برای استفاده بالینی در دسترس بوده است، هست، یا به زودی خواهد بود (این جدول نظرات شخصی نویسنده را دربرمی‌گیرد).

سیستم فیزیوتایپ	PGx predivt: تست پاسخ	تست LCG پاسخ کلوزاپین	کیت تشخیص جهش لومینکس tag-it	تست AmpliChip CYP450	
خیر	خیر	خیر	خیر	بله	تأییدشده توسط FDA
هنوز خیر	دیگر خیر	انگلستان	بله	بله	در دسترس بودن در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۰۸
برنامه ارائه آن به FDA	در حال کار روی نسل دوم	نویسنده نمی‌داند	نویسنده نمی‌داند	نویسنده نمی‌داند	توسعه‌های بیش‌تر
ممکن نیست.	ممکن نیست.	پست به لندن لیست وب‌سایت را مشاهده کنید	لیست آزمایشگاه را در دی‌لئون، ۲۰۰۶ بررسی کنید.	لیست آزمایشگاه را در دی‌لئون، ۲۰۰۶ بررسی کنید.	چگونگی سفارش دادن
SNP 384	۵	انتقال‌دهنده‌های عصبی	CYP2D6: ۱۳ آلل و تکرار	CYP2D6: ۲۰ آلل و تکرار ۷	ژن‌های آزمایش‌شده
			CYP2C19: ۷ آلل	CYP2C19: ۳ آلل	
			CYP2C9: ۵ آلل		
در حال توسعه و ساخت	هیچ تجربه‌ای وجود ندارد.	شانس پاسخ وجود دارد.	هر CYP: دو فنوتیپ	CYP2D6	نتیجه
	خیر		آزمایشگاه گزارش تهیه می‌کند.	CYP2C19	۲ فنوتیپ
در حال توسعه	نیاز به WBC	بدون تجربه	UMهای CYP2D6	گران‌تر	محدودیت‌ها
		تکثیر/ تکرار	UMهای CYP2C19 وجود ندارد.	هیچ UMی برای CYP2C19 ندارد.	
ناموجود	ناموجود	در سفیدپوستان انگلستانی	اطلاعات محدود	اطلاعات محدود	استفاده بالینی
				استفاده از تست CYP در دی‌لئون و همکاران، ۲۰۰۶، ب، ۲۰۰۸	

### ایلوپریدون و سنجش فارماکوژنومیکس DNA

ایلوپریدون یک آنتاگونیست ترکیبی از 5-HT<sub>2A</sub> و D<sub>2</sub> است که برای درمان اسکیزوفرنی ساخته شد (۳۰). ایلوپریدون توسط هوشنت ماریون راسل ساخته شد. تحقیق اولیه که فقط یکی از آلل‌های CYP2D6 را بررسی کرده بود پیشنهاد داد که ایلوپریدون با افزایش طول QTc که با سطح دارو ارتباط دارد و با متابولیسم CYP2D6 همراهی دارد؛ بنابراین، می‌توان به‌سادگی با کاهش دز ایلوپریدون در PMهای CYP2D6 از طولانی‌شدن QTc در آن‌ها اجتناب کرد (۳۱). لاودان و همکاران در سال ۲۰۰۸ تلاش برای استفاده از یک SNP در پلی‌مورفیسم عامل سیلیاری نوروتروفیک

### استفاده از تست‌های فارماکوژنومیکس توسط شرکت‌های دارویی برای بررسی شواهد اولیه بالینی مکانی

شرکت‌های دارویی در آزمایش‌های بالینی خود از ریزآرایه‌های DNA استفاده می‌کنند، و در توسعه و گسترش دارو به‌طور گسترده‌ای از بیومارکرها استفاده می‌کنند. مقالات مروری نوشته شده توسط دانشمندانی که در شرکت‌های دارویی کار می‌کنند، پتانسیل آن‌ها را نشان می‌دهد (۲۷، ۲۸، ۲۹). البته در بازاریابی دارویی برای داروهای روان‌پزشکی هیچ مثال چاپ شده‌ای از نتایج استفاده از ریزآرایه‌های DNA وجود ندارد، به‌جز برای ایلوپریدون<sup>۱</sup>، که در ادامه شرح داده می‌شود.

1. iloperidone

و پایین تر توزیع پاسخ نادیده گرفته می‌شوند. این‌ها دقیقاً همان بیمارانی هستند که بیش‌ترین نیاز به تجویز داروی شخصی‌شده و آزمایش فارماکوژنومیکس را دارند. اگر این افراد بسیار کم باشند، انجام مطالعه‌ی آینده‌نگر کنترل‌شده‌ی آن‌ها آسان نیست. بعضی از این افراد فاقد CYP2D6 و CYP2C19، که بیش‌تر داروهای ضد-افسردگی را متابولیزه می‌کنند، هستند. بعد از شناسایی، آن‌ها می‌توانند با استفاده از دانش دارویی فعلی به‌درستی درمان شوند (۳۹). احتمال انجام این مطالعات بزرگ روی PM‌های دوتایی کم است، چون که آن‌ها در هر نژاد کم‌تر از ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر هستند؛ برای شناسایی ۳۰ مورد از آن‌ها یک نمونه‌ی حدوداً ۵۰۰۰۰ تایی بیمار نیاز است که از داروهای ضد-افسردگی استفاده می‌کنند (۱۶).

فاینشتاین و هورویتز (۴۰) نشان دادند که رویکرد پزشکی مبتنی بر شواهد به مسئله‌ی تست‌های تشخیصی نمی‌پردازد. رویکرد پزشکی مبتنی بر شواهد جدیداً ویژگی‌های خاص تست‌های تشخیصی جدید را در نظر گرفته است، که شامل مفاهیمی مانند پاسخ مکانیسمی دارویی، رابطه با نتایج بالینی یا سمیت، پاسخ/تأیید، و اعتبار و صحت تحلیلی می‌باشند (۴۱).

به‌طور سنتی، خصوصیات علمی تست‌های تشخیصی با استفاده از مفاهیم حساسیت (نرخ مثبت واقعی) و اختصاصیت (نرخ منفی واقعی) بررسی می‌شده است، که می‌تواند برای تخمین سایر مقیاس‌ها مانند صحت، نسبت درست‌نمایی تست مثبت به منفی، و مقدار پیشگویی مثبت به منفی نیز مورد استفاده قرار بگیرد (۴۲). در محیط بالینی، حساسیت و اختصاصیت تحت تأثیر تکرار بیماری قرار می‌گیرند؛ بنابراین، در نظر گرفتن سایر مقیاس‌ها بخصوص نسبت درست‌نمایی ممکن است برای ارزیابی ارزش تست تشخیصی بهتر باشد (۴۳). اخیراً، تعدادی که برای غربال مورد نیاز است به‌عنوان یک مقیاس بهتر برای ارزیابی تست‌های تشخیصی پیشنهاد شده است، اما به طراحی نیاز دارد که یک مداخله را در نظر بگیرد؛ بنابراین، تعداد مورد نیاز برای غربالگری هم‌کارایی تست تشخیصی و هم مداخله را نشان می‌دهد (۴۴).

برای درک میزان پیچیدگی یک تست تشخیصی، بحثی که در ادامه آمده به جنبه‌های حساسیت و اختصاصیت محدود شده است. در نگاه اول، تعریف اختصاصیت و حساسیت یک تست فارماکوژنومیکی به نظر آسان می‌آید. اما می‌توان سطوح مختلف حساسیت و اختصاصیت را در نظر گرفت: در تعیین تنوع ژنتیکی در آزمایشگاه، در تعیین فنوتیپ ژنتیکی در آزمایشگاه و فنوتیپ ژنتیکی در محیط بالینی.

سطح اول حساسیت/اختصاصیت (اعتبار و صحت تحلیلی) به توانایی تست فارماکوژنومیکی به تشخیص آلل‌های مختلف اشاره دارد. این می‌تواند با استفاده از ژن به شدت پلی‌مورفیک CYP2D6 به‌عنوان یک مثال فهمیده شود. بیش از ۱۳۰ تنوع ژنتیکی (مجموعه‌ی SNP‌ها، حذف‌های ژنی، و تکرارها) برای این ژن تعریف شده است،

(CNTF)<sup>۱</sup> به‌منظور پیش‌بینی بهبود علائم اسکیزوفرنی در یک آزمایش بالینی ایلوپریدون را شرح دادند. CNTF یک سیتوکاین چند-کاره است که از حیات سلول و/یا تمایز پشتیبانی می‌کند (سندتر و همکاران، ۱۹۹۴). در مغز، CNTF ممکن است چندین انتقال‌دهنده‌ی عصبی شامل دوپامین، سروتونین، و استیل‌کولین را تنظیم کند/و ممکن است دارای اثرات حفاظت از عصب باشد (۳۲،۳۳).

اخیراً، همبستگی‌های ژنومی‌ای یافت شده‌اند که ۶ SNP دارای همبستگی با طولانی شدن QTc (۳۴) و شش SNP دیگر که با درجه‌ی تأثیر همبستگی دارند (۳۲) را شناسایی کرده‌اند، شامل ژن پروتئین ۳ PAS عصبی (NPAS3)<sup>۲</sup>. سؤال اصلی که بعد از خواندن این مقالات باقی می‌ماند این است که آیا هیچ کدام از این همبستگی‌های ژنتیکی در سایر نمونه‌های مطالعاتی، و مهم‌تر از آن، در محیط بالینی تکرار می‌شوند یا خیر. نبرت و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۳۵) پیشنهاد دادند که اهمیت بالا در مطالعه‌ی همبستگی در ژنوم ممکن است خیلی مهم نباشد؛ تکرار مهم‌ترین چیزی است که در تعیین همبستگی مثبت نیاز است. در هر صورت، در حال حاضر مشخص نیست که آیا تلاش برای نجات ایلوپریدون با استفاده از تست‌های فارماکوژنومیکی موفق خواهد بود یا خیر.

### مشکلات روش‌شناسی / علمی در آزمایش تشخیصی

بعضی از مقالات مروری دارویی (۳۷) اصرار دارند پیشنهاد بدهند که مدل ساخته شده توسط شرکت‌های دارویی، که همان معرفی یک داروی جدید به بازار با انجام آزمایش‌های تصادفی دو سر کور است، باید به‌عنوان مدل ایده‌آل مبتنی بر شاهد برای معرفی تست فارماکوژنومیکس به بازار نیز مورد استفاده قرار بگیرند. از نظر علمی، این رویکرد منطقی به نظر نمی‌رسد، چراکه تست‌های فارماکوژنومیکس دارو نیستند که به اثبات اثرگذاری آن‌ها در محیط کنترل‌شده‌ی آزمایش بالینی با طراحی تصادفی و پلاسبو نیاز باشد؛ آن‌ها تست‌های تشخیصی‌ای هستند که کارآمدی و فایده‌شان باید در یک محیط پیچیده‌ی بالینی ثابت شود.

علی‌رغم این مشکلات، سود احتمالی تجویز شخصی‌شده برای بعضی از افراد بسیار خوب است. یک مطالعه‌ی جدید در یک مرکز چند-کاره‌ی بزرگ با استفاده از یک طرح مطالعاتی آینده‌نگر تصادفی که توسط شرکت دارویی پایه‌گذاری شده بود، ثابت کرد که آزمایش دارویی می‌تواند برای جلوگیری از ADR ایمنولوژی جدی به کار رود (۳۸). هرچند این طرح ساده بود، اما داده‌های پرت را حذف کرد، که در مطالعه در نظر گرفته نشدند.

یک مسئله‌ی مفهومی مهم که هنوز حل نشده است این است که آزمایش‌های بالینی تصادفی یک دز میانگین برای یک فرد متوسط را تعیین می‌کنند، درحالی‌که بیماران در دو انتهای بالاتر

1. Ciliary neurotrophic factor
2. neuronal PAS domain protein 3 gene (NPAS3)

مناسبتی (۳/۲ تا ۴/۳) داشت. این بدین معنا است که فقط تعداد کمی از ADRهای ریسپریدون توسط این تنوع ژنتیکی توضیح داده می‌شوند، که با فقدان یک آنزیم کبدی متابولیزه‌کننده‌ی ریسپریدون همبستگی دارد. مقدار حساسیت/اختصاصیت ارتباط تنوع ژنتیکی با نمونه را نشان می‌دهد، اما به شخصی که یک CYP2D6 PM است چندان اشاره‌ای نمی‌کند. در آن مطالعه، CYP2D6 PMها ۳-۶ برابر بیش‌تر (با استفاده از نسبت‌های احتمال اندازه‌گیری شده است) در خطر داشتن ADRهای ریسپریدون بودند (۱۶).

نتایج این مطالعه‌ی ریسپریدون فقط به یک نمونه‌ی خاص در یک شرایط بالینی خاص اشاره دارد. این ویژگی‌ها ممکن است در نمونه‌های دیگر در سایر محیط‌های بالینی متفاوت باشند، که مفهوم تعمیم‌پذیری را به ذهن می‌آورد، این مسئله یک مشکل مهم برای تست‌های پیش‌بینی‌کننده است (۵۱). فقط پیش‌بینی‌کننده‌های قوی و استوار قابل تعمیم داده شدن به شرایط بالینی مختلف هستند. این مفاهیم می‌توانند با اصطلاحات آماری تعریف شوند، اما به‌اندازه‌ی کافی در مقالات پزشکی به آن‌ها پرداخته نشده است. اگمانت-پترسون و همکاران در سال ۱۹۹۷ (۵۲) برای تعریف قدرت یک تست تشخیصی از اصطلاح نسبت سیگنال به نویز (اصطلاحی از مهندسی الکترونیک) استفاده کردند. این نظریه می‌گوید که «نویز یا اختلالی» وجود دارد که دسته‌بندی مناسب هر مورد (سیگنال) را سخت و مشکل می‌کند. «نویز» می‌تواند از آزمایشگاه (برای مثال یک مشکل تکنیکی یا مشکل در تفسیر ژنوتیپ‌ها) یا از محیط بالینی (برای مثال، تغییرات در فنوتیپ‌ها که ناشی از اختلالات محیطی در ژنوتیپ‌ها، تنوع دز دارو، و تنوع نژادی در رابطه‌ی ژنوتیپ-فنوتیپ است) آمده باشد. گروس و همکاران (۵۳) نشان داده‌اند که ممکن است برای تست‌های تشخیصی، آزمایش‌های بالینی تصادفی به نمونه‌های بزرگ نیاز داشته باشند، چراکه ممکن است سهم تست تشخیصی در نتیجه خروجی بسیار کم باشد، و تمایز آن از عوامل اختلال‌گر سخت باشد.

توسعه تکنولوژی‌هایی که امکان تست‌های ژنتیکی بزرگ و عمومی را می‌دهند باید به‌عنوان یک پیشرفت بزرگ معرفی شود، اما درعین حال یک چالش روش‌شناسی نیز هست، چراکه در حال حاضر ما فاقد تکنیک آماری‌ای هستیم که تعیین کند کدام یک از هزاران تنوع ژنتیکی که می‌تواند بررسی شود ممکن است به شرایط مختلف بالینی، یا علائم و فنوتیپ خاص قابل تعمیم باشد.

### بهره‌وری

به‌طور ایده‌آل، معرفی تست‌های فارماکوژنومیکس در محیط بالینی باید شامل مطالعات بهره‌وری و مقرون به صرفه بودن نیز باشد (۵۴). هرچند، باید دانست که بسیاری از پیشرفت‌های پزشکی مقرون به‌صرفه نیستند. در روان‌پزشکی، تغییر از داروهای ضد-روان‌پریشی معمول به داروهای روان‌پریشی غیرمعمول با افزایش

که با هم بیش از ۶۰ آلل را فراهم می‌کنند (۷،۴۵). حداقل تعداد تنوع ژنتیکی مورد نیاز برای تشخیص تنوع‌های پرتکرار چیست؟ کدام تنوع‌ها نیازی به آزمایش شدن مرتب ندارند؟ جواب واحدی در مقالات وجود ندارد و پاسخ این سؤالات به ترکیب نژادی جمعیت بستگی دارد (۴۶). کارهای آماری به‌منظور تشخیص ژنوتیپ CYP2D6 با استفاده از تنوع‌های ژنتیکی انجام گرفته است؛ از نقطه نظر علمی، نتایج بد نیستند (۴۷)، اما نمی‌توانند برای درمان بیماری استفاده شوند که به حساسیت/اختصاصیت بالایی نیاز دارند.

سطح دوم حساسیت/اختصاصیت (اعتبار و صحت بالینی) به تفسیر و ترجمه‌ی نتایج تست به نتایج بالینی معنی‌دار اشاره دارد؛ در مورد CYP2D6، ترجمه‌ی فنوتیپ‌های مختلف، یک محدودیت اصلی در این مرحله دانش ما درباره‌ی ژن یا ژن‌های مورد نظر است. همبستگی ژنوتیپ/ فنوتیپ CYP2D6 اولین بار بیش از ۱۵ سال پیش مطالعه شدند، اما تنوع‌های جدید مهم که عملکرد ژن را از بین می‌برند هنوز در جمعیت‌های سیاه‌پوست آفریقایی و آمریکایی-آفریقایی در حال توصیف شدن هستند (۴۸). در یک جمعیت آمریکایی و جمعیت جهانی با نژاد مخلوط (۴۹)، دانش محدود ما در مورد چگونگی استخراج تنوع‌های ژنتیکی در نژادها به‌منظور افزایش کارایی بالینی ژن ممکن است یک عامل محدودکننده‌ی اصلی در اجرای فارماکوژنومیکس در محیط بالینی باشد.

سومین سطح حساسیت/اختصاصیت (کارایی بالینی) به توانایی یک فنوتیپ (برای مثال CYP2D6 PM) در تهیه‌ی پیش‌بینی‌های بالینی اشاره دارد. این بازتابی از تست نیست، بلکه بازتابی از جمعیت‌های بالینی مورد مطالعه است. در مورد مثال فنوتیپ CYP2D6، توانایی پیش‌بینی ADRها توسط حضور عوامل مخشوش‌کننده‌ی محیطی آلوده شده است. بعضی داروهای ضد-افسردگی مانند پاروکستین<sup>۱</sup> و فلوکستین<sup>۲</sup> ممکن است CYP2D6 را کاملاً مهار کنند، و فنوکپی‌هایی<sup>۳</sup> از CYP2D6 PM را بسازند. دز سوبسترای CYP2D6 ممکن است روی توانایی فنوتیپ CYP2D6 PM در پیش‌بینی ADRها اثر بگذارد. درنهایت، داروهای CYP2D6 ممکن است روی توانایی پیش‌بینی ADRها اثر بگذارند. یکی از آلل‌های CYP2D6 (\*۱۷) که در سیاه‌پوستان و آفریقایی-آمریکایی‌ها تکرار شده است با عملکرد CYP2D6 پایین‌تر برای چندین سوبسترای CYP2D6 همبستگی داشته است (۵۰)، اما به نظر می‌رسد که فعالیت نرمالی برای ریسپریدون<sup>۴</sup> دارد (۴۶). در یک مطالعه‌ی طبیعت‌گرایانه‌ی ریسپریدون، فنوتیپ CYP2D6 PM برای پیش‌بینی ADRها حساسیت کم (۹-۱۶٪)، اما اختصاصیت

1. paroxetine
2. fluoxetine
3. phenocopies
4. risperidone

5. signal-to-noise ratio

عمر فرد انجام می‌شوند، درحالی‌که یک بیمار ممکن است برای روزها یا سال‌ها از یک دارو استفاده کند، بنابراین، یک درآمد و بازده دائم برای سازنده می‌باشد.

تا آنجایی که نویسنده می‌داند، بازار تست‌های تشخیصی کوچک‌تر از بازار دارو است و احتمال وجود سودهای بزرگ که در دارو دیده می‌شود، برای این تست‌ها وجود ندارد. شک و تردیدهای موجود در بازاریابی یک تست تشخیصی بیشتر است، چرا که FDA سیستم پیچیده‌ای برای تأیید و موافقت با داروها دارد، اما به خاطر ارتباط تست‌های تشخیصی با تست فارماکوژنومیک‌ها به‌تازگی توجه آن به این تست‌ها جلب شده است. داروها برای تأیید شدن در معرض یک فرایند علمی پیچیده، شامل آزمایش‌های بالینی تصادفی قرار می‌گیرند، اما برای تست‌های تشخیصی آزمایش‌های بالینی تصادفی ممکن است اصلاً لازم نباشند یا انجام آن‌ها سخت باشد (۵۳). بنابراین، شرکت‌های فارماکوژنتیکی در مقایسه با شرکت‌های دارویی بزرگ، با سودهای کم‌تر و خطرات بیشتر مواجه هستند، و مشخصاً فاقد منابع شرکت‌های دارویی بزرگ هستند.

در مطالعات فارماکوژنتیکی در زمینه‌ی روان‌پزشکی به مطالعات بهره‌وری بیشتری نیاز است، چراکه فقط تعداد کمی مطالعه اکتشافی انجام گرفته است. نویسنده باور دارد که این مطالعات بهره‌وری باید بیش‌تر از بیماران متوسط، روی بیماران در ناحیه‌ی داده‌های پرت تمرکز کنند.

قابل‌توجه در قیمت داروها، بدون کاهش هزینه در سایر انواع مراقبت‌های پزشکی همراه بوده است (۵۵). علاوه بر این، تست‌های تشخیصی مانند سطح داروی خون بدون انجام مطالعات بهره‌وری در بخش بالین مورد استفاده هستند (۵۶).

دانش بهره‌وری برای تست‌های تشخیصی در مراحل ابتدایی (نوزادی) خود است (۵۳). بعد از صحبت با دانشمندانی که بازاریابی تست‌های فارماکوژنومیکس را برنامه‌ریزی می‌کنند، نویسنده مقاله حاضر این برداشت را دارد که دو تفاوت بزرگ بین بهره‌وری یک تست فارماکوژنومیکس و یک دارو وجود دارد؛ برای تست‌های فارماکوژنومیکس سود بسیار کم‌تر و شک و تردیدها بسیار بیشتر است. برای درک تفاوت‌های اصلی، خوب است که شباهت‌های آن‌ها را هم بررسی کنیم. هر دوی تست‌های تشخیصی و داروها توسط پزشکان دستور داده می‌شوند. در مورد دارو، وقتی که یک پزشک مایل به تجویز آن دارو است، سؤالی که باقی می‌ماند این است که آیا حالا که دارو به راحتی در داروخانه فروخته می‌شود، بیمار یا یک فرد سوم برای دارو پول پرداخت می‌کند یا خیر. تست‌های تشخیصی از این نظر متفاوت هستند، حتی اگر یک پزشک آن‌ها را دستور دهد، ابتدا باید آزمایشگاهی را پیدا کند که وسایل و امکانات لازم را خریداری کرده است و قادر به انجام آن تست تشخیصی مشخص است. بیماران به‌ندرت باید برای تست‌های تشخیصی هزینه پرداخت کنند، اما ممکن است برای داروهای خود هزینه بپردازند. تست‌های تشخیصی، بخصوص تست‌های فارماکوژنومیک‌ها یک بار در طول

## منابع

1. Fodor SP (1997). Massively parallel genomics. *Science* 277: 393–395.
2. Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS (2002). Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin Pharmacol Ther* 72: 76–89.
3. McKusick VA (2001). The anatomy of the human genome: a neo-vesalian basis for medicine in the 21st century. *JAMA* 286: 2289–2295.
4. Koch WH (2004). Technology platforms for pharmacogenomic diagnostic assays. *Nat Rev Drug Discov* 3: 749–761.
5. Steemers FJ, Gunderson KL (2007). Whole genome genotyping technologies on the BeadArray platform. *Biotechnol J* 2: 41–49.
6. Court MH (2007). A pharmacogenomics primer. *J Clin Pharmacol* 47: 1087–1103.
7. Danzon P, Towse A (2002). The economics of gene therapy and of pharmaco- genetics. *Value Health* 5: 5–13.
8. Ouahchi K, Lindeman N, Lee C (2006). Copy number variants and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 7: 25–29.
9. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 116: 496–526.
10. Emery J, Hayflick S (2001). The challenge of integrating genetic medicine into primary care. *BMJ* 322: 1027–1030.
11. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W (2001). Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 286: 2270–2279.
12. Pirmohamed M (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol* 52: 345–347.
13. Wagner JA (2002). Overview of biomarkers and surrogate endpoints in drug development. *Dis Markers* 18: 41–46.
14. Salerno RA, Lesko LJ (2005). Pharmacogenomics data: FDA voluntary and required submission guidance. *Pharmacogenomics* 5: 503–505.
15. Science (1997). New research horizons. *Science* 278: 2039.
16. Emens LA (2005). Trastuzumab: targeted therapy for the management of HER-2/ neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Am J Ther* 12: 243–253.
17. Corominas H, Baiget M (2004). Clinical utility of thiopurine S-methyltransferase genotyping. *Am J Pharmacogenomics* 4: 1–8.
18. de Leon J (2007). The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor vs the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by CYP2D6 and CYP2C19. *J Clin Psychopharmacol* 27: 241–245.
19. Ruano G (2004). Quo vadis personalized medicine. *Personalized Med* 1: 1–7.
20. Roche (2008). AmpliChip CYP450 Test. [http://www.roche.com/home/products/prod\\_diag\\_amplichip.htm](http://www.roche.com/home/products/prod_diag_amplichip.htm) (Viewed in April 2008).
21. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL (2006b). Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 47: 75–85.
22. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I et al (2004). Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9: 442–473.

21. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M et al (2000a). Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355: 1615–1616.
22. Arranz MJ, Munro J, Osborne S, Collier DA, Kerwin RW (2000b). Difficulties in replication of results. *Lancet* 356: 1359–1360.
23. McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF et al (2006). Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 78: 804–814.
24. Paddock S, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ et al (2007). Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\*D cohort. *Am J Psychiatry* 164: 1181–1188.
25. Perlis RH, Moorjani P, Fagerness J, Purcell S, Trivedi MH, Fava M et al (2008). Pharmacogenetic Analysis of Genes Implicated in Rodent Models of Antidepressant Response: Association of TREK1 and Treatment Resistance in the STAR(\*)D Study. *Neuropsychopharmacology* e-pub 20 February 2008.
26. Serretti A, Artioli P (2004). The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics* 4: 233–244.
27. Ferentz AE (2002). Integrating pharmacogenomics into drug development. *Pharmacogenomics* 3: 453–467.
28. Kirkwood SC, Hockett Jr RD (2002). Pharmacogenomic biomarkers. *Dis Markers* 18: 63–71.
29. Lesko LJ, Atkinson Jr AJ (2001). Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 347–366.
30. Ibers LJ, Musenga A, Raggi MA (2008). Iloperidone: a new benzisoxazole atypical antipsychotic drug. Is it novel enough to impact the crowded atypical antipsychotic market? *Expert Opin Investig Drugs* 17: 61–75.
31. Nnadi CU, Malhotra AK (2008). Clinical and pharmacokinetic studies of iloperidone. *Personalized Med* 5: 367–375.
32. Lavedan C, Volpi S, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD (2008b). Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial. *Pharmacogenomics* 9: 289–301.
33. Iosano E, Cutufia MA, Hirsch E, Stefanuto G, Voyron S, Fasolo A et al (1996). Ciliary neurotrophic factor constitutively expressed in the nervous system of transgenic mice protects embryonic dorsal root ganglion neurons from apoptosis. *Eur J Neurosci* 8: 521–529.
34. Volpi S, Heaton C, Mack K, Hamilton JB, Lannan R, Wolfgang CD et al (2008). Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. epub ahead of print.
35. Nebert DW, Zhang G, Vesell ES (2008). From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev* 40: 187–224.
36. Swanson BN (2002). Delivery of high-quality biomarker assays. *Dis Markers* 18: 47–56.
37. Grossman I (2007). Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: dream or reality? *Pharmacogenomics* 8: 1449–1459.
38. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al, Benbow A for the PREDICT-1 study team (2008). HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 358: 568–579.
39. Johnson M, Markham-Abedi C, Susce MT, Murray-Carmichael E, McCollum S, de Leon J (2006). A poor metabolizer for both cytochrome P450 2D6 and 2C19 (CYP2D6 and CYP2C19): a case report on antidepressant treatment. *CNS Spectrums* 11: 757–760.
40. Feinstein AR, Horwitz RI (1997). Problems in the ‘evidence’ of ‘evidence-based medicine’. *Am J Med* 103: 529–535.
41. Altar CA, Amakye D, Bounos D, Bloom J, Clack G, Dean R et al (2008). A prototypical process for creating evidentiary standards for biomarkers and diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 83: 368–371.
42. Greenhalgh T (1997). Papers that report diagnostic or screening tests. *Br Med J* 315: 540–543.
43. Trenti T (2003). Evidence-based laboratory medicine as a tool for continuous professional improvement. *Clin Chim Acta* 333: 155–167.
44. Rembold CM (1998). Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 317: 307–312.
45. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW (eds) (2008). Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee <http://www.cypalleles.ki.se> (Viewed in April 2008).
46. Cai WM, Nikoloff DM, Pan RM, de Leon J, Fanti P, Fairchild M et al (2006). CYP2D6 genetic variations in healthy adults in psychiatric African-American subjects: implications for clinical practice and genetic testing. *Pharmacogenomics* 7: 343–350.
47. Sabbagh A, Genin E, Darlu P (2008). Selecting predictive markers for pharmacogenetic traits: tagging vs data-mining approaches. *Hum Hered* 66: 10–18.
48. Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS (2002). Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin Pharmacol Ther* 72: 76–89.
49. Suarez-Kurtz G, Pena SD (2006). Pharmacogenomics in the Americas: the impact of genetic admixture. *Curr Drug Targets* 7: 1649–1658.
50. Wennerholm A, Dandara C, Sayi J, Svensson JO, Abdi YA, Ingelman-Sundberg M et al (2002). The African-specific CYP2D6\*17 allele encodes an enzyme with changed substrate specificity. *Clin Pharmacol Ther* 71: 77–88.
51. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA (1999). Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 130: 515–524. Katsanis SH, Javitt G, Hudson K (2008). A case study of personalized medicine. *Science* 320: 53–54.
52. Egmont-Petersen M, Talmon JL, Hasman A (1997). Robustness metrics for measuring the influence of additive noise on the performance of statistical classifiers. *Int J Med Inform* 46: 103–112.
53. Grosse SD, Teutsch SM, Haddix AC (2007). Lessons from cost-effectiveness research for United States public health policy. *Annu Rev Public Health* 28: 365–391.
54. Wedlund PJ, de Leon J (2001). Pharmacogenetic testing: the cost factor. *Pharmacogenomics* 2: 171–174.
55. Duggan M (2005). Do new prescription drugs pay for themselves? The case of second-generation antipsychotics. *J Health Econ* 24: 1–31.
56. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (2005). Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 27: 10–17.

# نقش تعمیری XRCC3 و خطر بروز سرطان پستان



میلاذ پزشکی<sup>۱</sup>، جمشید انصاری<sup>۲\*</sup>، جعفر رضایی<sup>۳</sup>، عباس اردلان<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

۲- استادیار، گروه انکولوژی، بیمارستان آیت الله خوانساری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- استادیار، مرکز تحقیقات سرطان (تومر توپر)، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

\* نویسنده مسئول: دکتر جمشید انصاری



میلاذ پزشکی

ایمیل نویسنده مسئول: [j.ansari@arakmu.ac.ir](mailto:j.ansari@arakmu.ac.ir)

## چکیده



## کلمات کلیدی



سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان سراسر جهان است. داده‌های بیولوژیکی و اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که آسیب‌های القاء شده توسط فاکتورهایی با منشاء درونی و بیرونی بر روی پایداری و بی‌نقص ماندن DNA تاثیر گذاشته و با استعداد ابتلا به سرطان پستان در ارتباط می‌باشند. تغییرات ایجاد شده نظیر انواع جهش‌ها، حذف‌شدگی، جابه‌جایی‌ها، مضاعف‌شدگی و حتی چند شکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) موجود در ژن‌های ترمیمی DNA موجب ایجاد تفاوت در کارایی ترمیم آسیب‌های وارده بر DNA شده و در نتیجه در بروز سرطان پستان موثر می‌باشند. ژن XRCC3 یکی از ژن‌های مهم و تعمیری است که با تولید پروتئین XRCC3 نقش مهمی را در تعمیر شکست‌های دو رشته‌ای DNA و ترمیم به روش نو ترکیبی ایفا می‌کند. به عبارت دیگر محصول ژن XRCC3 نقش کلیدی در ترمیم نو ترکیبی همولوگی مربوط به شکست‌های دو رشته‌ای DNA بازی می‌کند. بروز هرگونه تغییر در ژن XRCC3 منجر به بروز اختلال در فرایند تعمیر ژنوم می‌گردد در نتیجه نقش مهمی در توسعه سرطان پستان خواهد داشت.

سرطان پستان،  
تک‌نوکلئوتیدی (SNPs)،  
ژن XRCC3

## مقدمه: سرطان در یک نگاه

سرطان، گروهی از بیماری‌ها را شامل می‌شود که مشخصه آن‌ها، رشد سلولی تنظیم نشده و تهاجم و انتشار سلول‌ها از جایگاه اصلی یا مکان اولیه به نقاط دیگر بدن می‌باشد. اکثر عواملی که موجب بروز سرطان می‌شوند جزء عواملی هستند که منجر به ایجاد تغییرات توالی DNA یا جهش‌ها می‌شوند. بنابراین همانند همه بیماری‌های ژنتیکی، سرطان از تغییرات ایجاد شده در DNA ناشی می‌شود. سرطان یک بیماری ژنتیکی در سطح سلولی است که از هر سه نفر در جهان یکی را مبتلا خواهد کرد و منجر

به گسترش سلول‌های جهش یافته در کل بدن می‌گردد [۱]. سرطان یک بیماری ژنتیکی است؛ به این دلیل که ژن‌های کنترل کننده رشد و تقسیم سلولی دست خوش تغییر می‌شوند. تغییرات ژنتیکی که باعث ایجاد سرطان می‌شوند می‌توانند از والدین به ارث برده شوند. آنها همچنین می‌توانند در طول عمر فرد به وجود آیند به عنوان مثال می‌توان به خطا در تقسیم سلولی و قرار گرفتن در مقابل عوامل جهش‌زا اشاره کرد. سرطان در هر فرد یک ترکیب منحصر به فرد از تغییرات ژنتیکی است و با پیشروی سرطان این تغییرات گسترده‌تر می‌شوند، حتی در همان تومور، سلول‌های مختلف ممکن است تغییرات ژنتیکی متفاوت داشته

آمار در حال افزایش است. تحقیقات نشان داده که حدود ۷۰ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان در ایران به دلیل تاخیر در تشخیص بیماری جان خود را از دست می‌دهند [۱۳]. در ایران، سرطان پستان دومین سرطان شایع در کل جمعیت مرد و زن، پس از سرطان پوست و شایع‌ترین سرطان در میان زنان به شمار می‌آید [۱۴]. عوامل خطر شناخته شده سرطان پستان عبارت‌اند از: سن، نداشتن فرزند، سن زیاد در اولین زایمان، شروع زود هنگام قاعدگی، یائسگی دیر هنگام، چاقی، مصرف الکل، سابقه خانوادگی سرطان پستان، مصرف قرص‌های ضدبارداری و درمان هورمونی جایگزین [۱۵].

### تعمیر DNA و حفظ پایداری ژنوم

حفظ پایداری ژنتیکی برای بقای موجودات زنده ضروری است و نیاز به مکانیسم‌های بسیار دقیق کنترلی در سطح همانندسازی DNA و نیز مکانیسم‌های ترمیم برای هر نوع آسیب احتمالی که به طور دائمی در DNA رخ می‌دهند، می‌باشد. ترمیم DNA به فاکتورهای زیادی از جمله نوع و محیط پیرامون سلول بستگی دارد. اگر سلول آسیب دیده بتواند آسیب خود را برطرف کند، هیچ گونه مشکلی به وجود نخواهد آمد و در غیر این صورت سه مسیر را در پیش خواهد گرفت اول اینکه به حالت غیرقابل برگشت پیری وارد می‌شود یا (دوم) مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده در پیش گرفته و سلول خودکشی می‌کند و سوم اینکه سلول دچار تقسیم تنظیم نشده می‌شود که نتیجه آن تشکیل تومورهای سرطانی است [۱۶].

DNA به شکل‌های مختلف دچار آسیب‌دیدگی می‌شود. آسیب دیدگی‌های DNA را می‌توان به دو گروه اصلی طبقه‌بندی کرد. آسیب‌های اندوژن، مانند حمله گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر (ROS) حاصل از فرآورده‌های جانبی متابولیسم و فرایند دامیناسیون اکسیداتیو. آسیب‌های اگزوژن که این آسیب‌ها توسط عوامل خارجی مختلفی ایجاد می‌شود که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

(۱) پرتو فرابنفش خورشید (۲) سایر پرتوهای پرنانرژی نظیر پرتوهای X و گاما (۳) سموم گیاهی خاص (۴) هیدرولیز یا تخریب حرارتی (۵) ترکیبات شیمیایی جهش‌زای ساخته‌ی دست بشر به ویژه ترکیبات حلقوی (آروماتیک) (۶) شیمی‌درمانی و پرتودرمانی سرطان [۱۶].

### انواع سیستم‌های ترمیمی در مقابل آسیب‌های وارده به ژنوم

ترمیم DNA یک خط دفاعی مهم در برابر جهش‌های ایجاد شده توسط مواد سرطان‌زا و مکانیسم‌های درون سلولی می‌باشد. اگر آسیب‌های DNA قبل از انجام همانندسازی ترمیم نشوند ممکن است منجر به سرطان‌زایی گردند. ترمیم انواع مختلف آسیب‌ها توسط مکانیسم‌های ترمیمی مختلف انجام می‌گیرد. مکانیسم‌های

باشند. به طور کلی، سلول‌های سرطانی تغییرات ژنتیکی بیشتری نسبت به سلول‌های طبیعی دارند [۲]. پس می‌توان گفت که سرطان در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها به وجود می‌آید که اثرات عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی است [۳]. سرطان می‌تواند در هر جایی از بدن ایجاد شود این حالت زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌ها از کنترل خارج شوند و جمعیت سلول‌های طبیعی از وضعیت معمول خود خارج شود. سرطان‌ها در مسیر رشد و گسترش متفاوت عمل می‌کنند [۴]. امروزه سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در دنیای کنونی است [۵]. بیش از ۷۰ درصد مرگ و میرهای ناشی از سرطان در کشورهای کم درآمد و متوسط اتفاق می‌افتد. مرگ ناشی از سرطان در سراسر جهان همچنان رو به افزایش است و پیش بینی می‌شود که در سال ۲۰۳۰ حدود ۱۱/۵ میلیون نفر بر اثر سرطان جان خود را از دست بدهند [۶].

### سرطان پستان: تعریف، شیوع و عوامل خطر ابتلا

سرطان پستان تومور بدخیمی است که در سلول‌های پستان شروع می‌شود. تومور بدخیم یک گروه از سلول‌های سرطانی است که می‌تواند به بافت‌های مجاور حمله کند یا در نقاط دور از بدن رشد یا گسترش یابد [۷]. سرطان پستان اغلب از بافت‌های پستانی، سلول‌های پوشاننده، مجاری شیری و لوبول‌های اطراف مجاری (لوبولار) منشاء می‌گیرد [۸]. به عبارت دیگر سرطان پستان یک بیماری چند عاملی می‌باشد که دلایل اصلی وقوع آن عوامل سرطان‌زا محیطی، آسیب‌های ژنتیکی و نقص‌های ایمنی می‌باشند [۹]. سرطان پستان یکی از متداول‌ترین و شایع‌ترین نوع سرطان‌های تشخیصی و بدخیم در زنان در سراسر دنیا است [۱۰]. بیشترین میزان وقوع آن در آمریکای شمالی مشاهده می‌شود این در حالی است که کم‌ترین میزان وقوع سرطان پستان در آسیا و آفریقا است این سرطان در میان زنان اروپایی نیز از شایع‌ترین سرطان‌ها محسوب می‌گردد [۱۱]. سرطان پستان به عنوان سومین بدخیمی شایع در جهان تشخیص داده شده است که سالیانه بیش از ۱/۳ میلیون زن دچار آن می‌شوند. فاکتورهای خطر گوناگونی در رابطه با توسعه سرطان پستان در ارتباط می‌باشند که در قالب فاکتورهای ژنتیکی و محیطی قرار می‌گیرند به طوری که این دو فاکتور در نهایت می‌توانند منجر به بروز سرطان گردند [۱۰]. خطر بروز سرطان پستان در زنان تا سن ۸۰ سالگی در صورت نداشتن هیچ خویشاوند درجه یک مبتلا به این سرطان ۷/۸٪ و برای زنان با یک و یا دو خویشاوند درجه یک مبتلا به ترتیب به ترتیب ۱۳٪ و ۲۱٪ خواهد بود [۱۲]. در ایران نیز سرطان پستان از شایع‌ترین سرطان‌ها است این سرطان دومین سرطان در کشور بعد از سرطان ریه است. از آنجایی که از هر ۸ زن غربی یک نفر به سرطان پستان مبتلا می‌شود این آمار در کشور ما پایین است (یک نفر در هر ۱۰-۱۲ زن) با این حال



اندونوکلازها از ساختار DNA برداشته شده و از DNA پلیمراز  $\epsilon$  یا  $\delta$  برای پر کردن شکاف ایجاد شده با الگو قرار دادن رشته مقابل استفاده می‌شود. فاکتور هسته‌ای تکثیر سلولی (PCNA) بخشی از ساختار هولوآنزیم پلیمراز است که با تشکیل یک حلقه فیزیکی ناحیه آسیب دیده را در بر گرفته و به آن متصل می‌شود. مراحل کامل این سیستم ترمیمی در شکل (۱) نشان داده شده است. در مسیر NER کل ژنومی کمپلکس XPC-hHR23B و DDB1 با DDB2 به همراه XPE مسئول شناسایی تخریب ایجاد شده در DNA هستند. در مسیر ترمیم توام با رونویسی، تخریب DNA توسط پروتئین‌های CSB و CSA شناسایی می‌شود و این دو پروتئین موجب توقف حرکت DNA پلی مرز II می‌شوند. مراحل بعدی در هر دو مسیر مشترک می باشد. فاکتور رونویسی TFIIH که از دو زیر واحد پروتئینی XPD و XPB تشکیل شده است موجب باز شدن DNA به اندازه ۳۰ جفت باز در اطراف ناحیه تخریب شده می‌شود.

فاکتور پروتئینی RPA موجب پایداری ناحیه باز شده و جلوگیری از بازگشت آن به حالت اولیه می کند XPG و کمپلکس ERCC1-XPB با خاصیت اندونوکلازی خود رشته DNA محتوی آسیب را از طرف 5' برداشته و سپس DNA پلیمراز  $\epsilon$  یا  $\delta$  در حضور فاکتورهای همانند سازی PCNA و RFC موجب سنتز ناحیه آسیب دیده شده و در نهایت ناحیه سنتز شده با کمک DNA لیگاز I به جایگاه خودش متصل می‌شود. گزرودرما پیگمنتوزوم (XP) یک بیماری ارثی است که مشخصه آن وجود نقص در سیستم NER می‌باشد. افراد مبتلا فوق العاده به نور خورشید حساس هستند و خطر ابتلا به سرطان پوست ۱۰۰۰ برابر بیشتر است از ۲۵ پروتئین دخیل در NER ۷ محصول پروتئینی XP شناسایی شده‌اند (XPA تا XPG) [۱۷].

ترمیمی DNA شامل ترمیم یک مرحله‌ای، ترمیم برش و حذف نوکلئوتید، ترمیم برش و حذف باز، ترمیم جفت بازهای ناجور و ترمیم به واسطه نو ترکیبی می‌باشند. وجود کاستی‌هایی در این مسیرها زمینه مستعد شدن جهت ابتلا به سرطان را فراهم می‌کند [۱۷].

### (۱) ترمیم یک مرحله‌ای

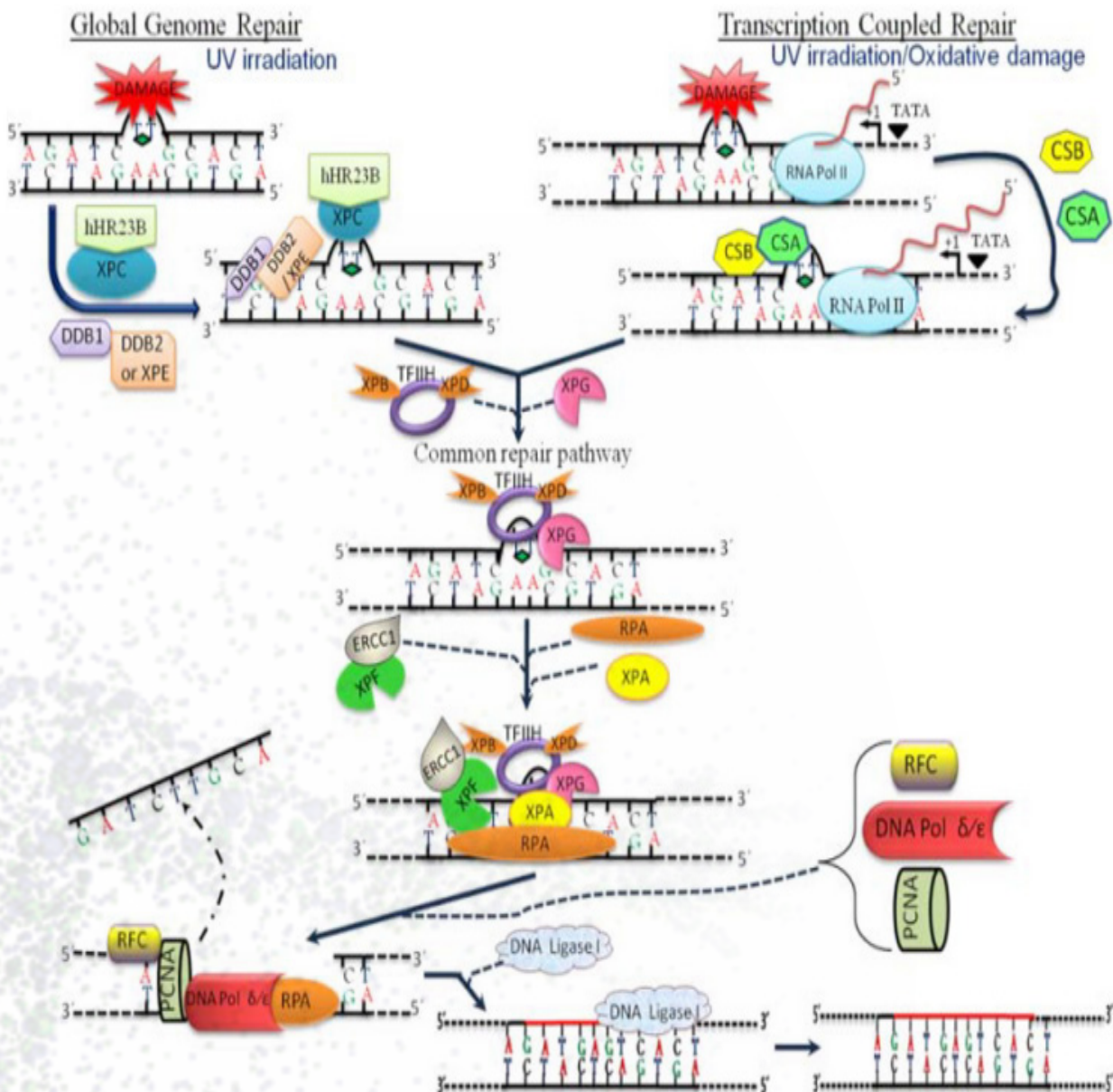
ترمیم یک مرحله‌ای شامل فرایند برگشت مستقیم آسیب DNA به حالت اولیه می‌باشد. پس از مواجهه شدن DNA با مواد سرطان‌زای آلکیل کننده‌ای نظیر N-متیل نیتروزاوره ، آنزیم ترمیمی آلکیل ترانسفراز مستقیماً گروه آلکیل را از روی اتم اکسیژن شماره ۶ گوانین بر می‌دارد و یک گروه متیل به واحد سیستئین در آنزیم آلکیل ترانسفراز منتقل شده و آنزیم غیرفعال می‌شود [۱۷].

### (۲) ترمیم برش و حذف نوکلئوتید (NER)

ترمیم برش و حذف نوکلئوتید، یک روش اختصاصی برای اصلاح آسیب‌هایی است که ساختار مارپیچ DNA را به هم می‌ریزند مانند دایمرهای پیریمیدینی و ترکیبات اضافی حجیم روی DNA که توسط عوامل محیطی القا می‌شوند. این نوع آسیب در فرایندهای رونویسی و همانندسازی تداخل ایجاد می‌کنند. مسیرهای موجود در این نوع سیستم ترمیمی در دو زیر گروه قرار می‌گیرند که شامل:

- (۱) سیستم NER کل ژنومی که کل ژنوم را برای یافتن آشفتگی در ساختار مارپیچ جستجو می‌کند.
  - (۲) ترمیم توام با رونویسی که مسئول شناسایی آسیب‌هایی است که در رونویسی اختلال ایجاد می‌کنند.
- آسیب وارده به همراه تعدادی از نوکلئوتیدهای مجاور توسط





شکل ۱. مسیر سیستم تعمیر NER [۱۸]

پیوند فسفودی استر بین قند و گروه فسفات جای خالی ایجاد شده با فعالیت DNA پلی مراز  $\beta$  از روی رشته مکمل نوکلئوتید جدید را در محل جای خالی قرار می‌دهد. [۱۶].

#### ۴) ترمیم جفت بازهای ناجور

سیستم ترمیم جفت بازهای ناجور، خطاهای همانند سازی بازمانده از ویرایش توسط پلیمرها را ترمیم می‌کند. این سیستم ترمیمی شامل ترمیم حذف و اضافه‌های ایجاد شده در اثر سرخوردگی آنزیم پلی‌مراز بر روی توالی‌های تکراری در طی همانندسازی می‌گردد. وقایع مولکولی این سیستم ترمیمی شامل مراحل زیر می‌باشد:

۱) شناسایی جفت ناجور توسط پروتئین‌های hMSH2/3 و hMSH2/6

#### ۳) سیستم ترمیم برش و حذف باز (BER)

این روش به طور عمده برای ترمیم بازهای اکسید شده، دامینه شده و متیله شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش آنزیم‌های DNA گلیکوزیلاز وجود دارند که قادر به بازشناسی انواع بازهای آسیب دیده هستند. در آغاز آنزیم DNA گلیکوزیلاز پیوند N-گلیکوزیدی باز آسیب دیده را که به خارج از ساختار هلیکس بیرون زده است، می‌شکنند در این حال جایگاه AP یا بدون باز به وجود می‌آید. در مرحله دوم آنزیم AP اندونوکلاز که در انسان APE1 نام دارد، پیوند فسفودی استر را در پهلوی 5' جایگاه AP برش می‌زند برخی از AP اندونوکلازها مانند آنزیم AP لیاژ در جایگاه AP از انتهای 3' برش می‌زنند و پس از شکستن

انتهای 5' DNA را بر عهده دارد به طوری که این کار را از طریق میان کنش با XRCC4 انجام می‌دهد. APLF دارای هر دو فعالیت اندونوکلازای و اگزونوکلازای است این در حالی است که WRN تنها با فعالیت اگزونوکلازای 3' به 5' دارای میانکنش میان اجزای XRCC4، DNA، Ku یا XRCC4 و لیگاز شماره 4 می‌باشد. DNA پلی مرز  $\mu$  از طریق میانکنش با Ku و XRCC4 و لیگاز IV، در محل شکست دو رشته‌ای DNA به کار گرفته می‌شوند و بنابراین محل آسیب DNA تثبیت می‌گردد عملکرد لیگاز IV با دخالت فاکتور XLF/Cernunos تقویت می‌گردد [18]. در نهایت اجتماع تمام پروتئین‌ها منجر به هدایت DNA لیگاز IV به ناحیه شکستگی می‌شود، این آنزیم باعث اتصال دو رشته شکسته شده به یکدیگر می‌شود [17].

### ترمیم به روش نوترکیبی همولوگی و نقش XRCC3 در این مسیر تعمیری

نوترکیبی همولوگ (HR) یکی از مکانیسم‌های اصلی ترمیم ضایعات مربوط به شکستگی‌های دو رشته‌ای محسوب می‌شود [19]. مراحل این مسیر شامل:

- 1) وقوع شکستگی در یکی از DNAهای دو رشته‌ای همولوگ [16].
- 2) شکست دو رشته‌ای موجب فعال شدن کیناز جهش یافته آتاکسیا تانژیکتازی (ATM) می‌شود [17].
- 3) کمپلکس پروتئینی MRN از فعالیت 5' به 3' اگزونوکلازای خود همانند قیچی جهت ایجاد انتهای 3' تک‌رشته‌ای استفاده می‌کند [17] [18]. پیچش DNA با کمک زیر واحد RAD50 باز می‌شود تک رشته آویزان DNA که در نتیجه برش ایجاد شده است با پروتئین RPA پوشش داده می‌شود. این پروتئین همچنین باعث تجمع فیلامنت‌های نوکلئوپروتئینی RAD51 که شامل پروتئین‌های مرتبط با RAD51 که به نام‌های XRCC2، XRCC3، RAD51 B، RAD51 C، و RAD51 D است، می‌شود [18].
- 4) BRCA1 و BRCA2 به انتقال پروتئین‌های RAD51 کمک می‌کند [17]. فعالیت این دو پروتئین به همراه پروتئین c-Abl توسط ATM (با فسفریله کردنشان) تنظیم می‌شود [18].
- 5) RAD52، اتصال RAD51 به نواحی آزاد و در معرض را به منظور تشکیل یک رشته نوکلئوپروتئینی تسهیل می‌کند [17].
- 6) پروتئین RAD52 در تعامل مستقیم با RAD51 منجر به انجام عمل جستجو همسانی و تهاجم رشته می‌گردد. پروتئین RAD54 با خاصیت ATPase خود و میانکنش مستقیم با RAD51 منجر به تشدید فعالیت آن می‌گردد با جابه جایی یک رشته DNA ساختاری حلقه مانند که در نتیجه تهاجم رشته مهاجم و تشکیل هترودوپلکس DNA است، تشکیل می‌گردد.

7) سپس به دنبال آن رشته مهاجم شروع به سنتز DNA در اطراف جایگاه شکستگی جهت ترمیم اطلاعات توالی اشتباه در نقطه شکستگی می‌شود [18] و توالی‌های متعلق به مولکول‌های

- 2) فراخوانی پروتئین‌های hMHL1/hPMS1 و hMHL1/hPMS2
- 3) شناسایی رشته جدید ساخته شده
- 4) حذف نوکلئوتیدهای اطراف ناحیه‌ی شناسایی شده به همراه نوکلئوتید اشتباه توسط اندونوکلازها و اگزونوکلازها
- 5) ساخت مجدد رشته جدید همانندسازی شده توسط DNA پلیمرازها [17].

### 5) ترمیم به واسطه نوترکیبی

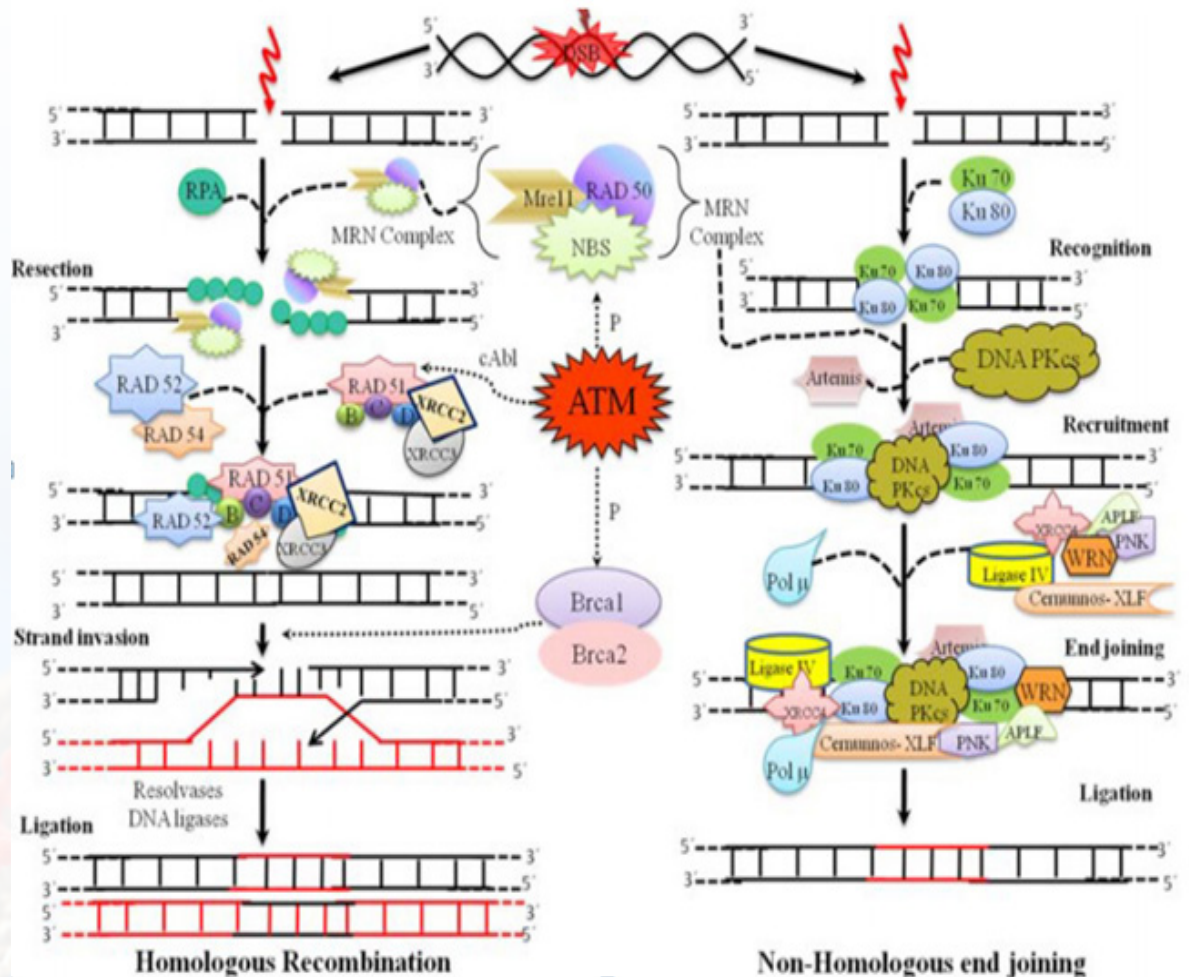
این مکانیسم ترمیمی مسئول ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DNA است [17]. شکست دو رشته‌ای DNA خطرناک‌ترین آسیب به محتوای ژنتیکی محسوب می‌گردد، که در نتیجه عوامل برون زایی مانند پرتوهای یونیزان، برخی از داروهای شیمی‌درمانی و عوامل درون‌زا نظیر گونه‌های فعال اکسیژن و یا استرس‌های مکانیکی ایجاد شده بر روی کروموزوم‌ها می‌توان اشاره کرد. در سلول‌های یوکاریوتی دو مسیر تکاملی حفاظت شده برای تعمیر شکست‌های دو رشته‌ای DNA وجود دارد. مسیر اول اتصال پایانه‌های غیر همولوگ نام دارد که طی آن تعمیر با نیاز کم یا حتی بدون نیاز به توالی همولوگ صورت می‌گیرد در نتیجه متعاقباً می‌توان گفت که تمایل به خطا افزایش می‌یابد مسیر دوم نوترکیبی همولوگی می‌باشد مسیری، که شامل تعمیر دو رشته DNA آسیب دیده از طریق هم ردیفی توالی‌های همولوگ می‌باشد. [18].

### ترمیم به روش اتصال پایانه‌های غیر همولوگ

سیستم تعمیری اتصال پایانه‌های غیرهمولوگ (NHEJ) دیگر مسیر مهم برای برطرف کردن شکست‌های دو رشته‌ای DNA می‌باشد [19]. در این مسیر که اتصال پایانه‌های غیرهمولوگ نام داشته و در شکل (2) آورده شده است، اولین پروتئین‌های اتصال به DNA، کمپلکس‌های هتروداایمر Ku می‌باشند که از دو زیر واحد Ku70 (XRCC6) و Ku80 (XRCC5) تشکیل شده‌اند که به انتهای شکسته شده DNA متصل شده و با به کارگیری پروتئین سرین/ترئونین کیناز وابسته به DNA (PKCS)، کار خود را انجام می‌دهند. جدا از هتروداایمر Ku و سرین/ترئونین کیناز وابسته به DNA، پروتئین‌های دیگری در مسیر اتصال پایانه‌های غیرهمولوگ در سلول‌های پستانداران نقش دارند از این پروتئین‌ها می‌توان به آرتمیس، DNA، XRCC4، ligase IV، پلی‌مرز PNK،  $\mu$  (پلی نوکلئوتید کیناز)، WRN و XLF اشاره کرد. PKCS از طریق فسفریله کردن خود شرایط را جهت عمل اهداف دیگر فراهم می‌کند. آرتمیس دارای فعالیت اگزونوکلازای 5' به 3' و همچنین فعالیت اندونوکلازای است که می‌تواند موجب تبدیل DNA دو رشته‌ای به DNA تک رشته‌ای گردد به گونه‌ای که در حضور PKCS-DNA و ATP موجب تشکیل ساختارهای سنجاق‌سری می‌گردد. علاوه بر این، آرتمیس توانایی جدا کردن گروه قند و فسفات را از انتهای DNA در شرایط *in vitro* دارد. PNK فسفاتاز کردن انتهای 3' DNA به همراه فعالیت کینازی در

دو رشته‌ای به عنوان توالی الگو جهت ترمیم به کار می‌روند [۱۷].  
 (۸) فاصله‌های باقی مانده در هر انتها توسط DNA پلیمراز پر شده و توسط DNA لیگاز اتصال می‌یابد [۱۸].

(۹) آنزیم‌های رزولواژ، اتصالات ایجاد شده در اثر نوترکیبی به نام اتصالات هالیدی را باز می‌کنند. دو نسخه از مولکول‌های سالم و بدون خطای DNA حاصل می‌شود [۱۷]. مراحل این سیستم ترمیمی در شکل (۲) نشان داده شده است.



شکل ۲. ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای. روش نوترکیبی همولوگی (سمت چپ). روش اتصال پایانه‌های غیر همولوگ (سمت راست)

DNA نقش مهمی را در تعمیر آسیب‌های وارد شده به DNA ایفا می‌کنند و ممکن است مانع از فعال شدن انکوژن‌ها یا غیر فعال شدن ژن‌های بازدارنده تومور شوند [۲۳]. ظرفیت تعمیری DNA (در حالت طبیعی) در حفظ عملکرد سلولی و برقراری هومئوستاز ضروری می‌باشد [۲۴]. بیشتر ژن‌های شناخته شده در سرطان پستان نقش مهمی در تعمیر DNA دارند [۲۵].

ژن XRCC3 (X-Ray Repair Cross Complementing3) از ژن‌های مربوط به مسیر تعمیر نوترکیبی همولوگی می‌باشد که مطالعات بسیاری در مورد این ژن و ارتباط آن با خطر ابتلا به انواع مختلفی از سرطان‌ها به خصوص سرطان پستان صورت گرفته است [۱۱]. ژن XRCC3 در بدون نقص مانند DNA نقش دارد و با تولید پروتئینی به نام XRCC3 که این نقش خود را از طریق

## سرطان پستان و نقش XRCC3 به عنوان یک ژن بازدارنده توموری

تحقیقات نشان داده است، که میان تغییرات ژنتیکی در سیستم‌های ترمیمی DNA و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط وجود دارد [۲۰]. روش‌های مختلف تعمیر DNA نقش مهمی در حفاظت پایداری ژنوم ایفا می‌کنند که این پایداری ژنوم می‌تواند بر روی خطر ابتلا به سرطان نقش موثری داشته‌باشد [۱۱]. به طور کلی سرطان می‌تواند توسط آسیب‌های وارد شده به DNA (که در حین سنتز DNA و در صورت عدم تعمیر آن‌ها) به وجود آید [۲۱]. دو مکانیسم تعمیری برای شکستگی‌های دو رشته‌ای ایجاد شده در DNA وجود دارد مکانیسم اول، اتصال پایانه‌های غیر همولوگ و دوم تعمیر نوترکیبی همولوگی می‌باشد [۲۲]. ژن‌های تعمیر کننده

## نتیجه گیری

سرطان، گروهی از بیماری‌ها را شامل می‌شود که مشخصه آن‌ها، رشد سلولی تنظیم نشده و تهاجم و انتشار سلول‌ها از جایگاه اصلی یا مکان اولیه به نقاط دیگر بدن می‌باشد. اکثر عواملی که موجب بروز سرطان می‌شوند جزء عواملی هستند که منجر به ایجاد تغییرات توالی DNA یا جهش‌ها می‌شوند. سرطان پستان تومور بدخیمی است که در سلول‌های پستان شروع می‌شود. تومور بدخیم یک گروه از سلول‌های سرطانی است که می‌تواند به بافت‌های مجاور حمله کند یا در نقاط دور از بدن رشد یا گسترش یابد. سرطان پستان یک بیماری چند عاملی می‌باشد که دلایل اصلی وقوع آن عوامل سرطان‌زا محیطی، آسیب‌های ژنتیکی و نقص‌های ایمنی می‌باشند. سرطان پستان به عنوان سومین بدخیمی شایع در جهان تشخیص داده شده است که سالانه بیش از ۱/۳ میلیون زن دچار آن می‌شوند. فاکتورهای خطر گوناگونی در رابطه با توسعه سرطان پستان در ارتباط می‌باشند که در قالب فاکتورهای ژنتیکی و محیطی قرار می‌گیرند به طوری که این دو فاکتور در نهایت می‌توانند منجر به بروز سرطان گردند. ترمیم DNA یک خط دفاعی مهم در برابر جهش‌های ایجاد شده توسط مواد سرطان‌زا و مکانیسم‌های درون سلولی می‌باشد. اگر آسیب‌های DNA قبل از انجام همانند سازی ترمیم نشوند ممکن است منجر به سرطان‌زایی گردند. ترمیم انواع مختلف آسیب‌ها توسط مکانیسم‌های ترمیمی مختلف انجام می‌گیرد. مکانیسم‌های ترمیمی DNA شامل ترمیم یک مرحله‌ای، ترمیم برش و حذف نوکلئوتید، ترمیم برش و حذف باز، ترمیم جفت بازهای ناجور و ترمیم به واسطه نوترکیبی می‌باشند. وجود کاستی‌هایی در این مسیرها زمینه مستعد شدن جهت ابتلا به سرطان را فراهم می‌کند. بیشتر ژن‌های شناخته شده در سرطان پستان در دسته ژن‌های تعمیری قرار دارند. ژن‌های تعمیر کننده DNA نقش مهمی را در تعمیر آسیب‌های وارد شده به DNA ایفا می‌کنند و ممکن است مانع از فعال شدن انکوژن‌ها یا غیر فعال شدن ژن‌های بازدارنده تومور شوند. ژن XRCC3 از ژن‌های مربوط به مسیر تعمیر نوترکیبی همولوگی می‌باشد که مطالعات بسیاری در مورد تغییرات این ژن و ارتباط آن با خطر ابتلا به انواع مختلفی از سرطان‌ها به خصوص سرطان پستان صورت گرفته است همانطور که گفته شد ژن XRCC3 در بدون نقص مانند DNA نقش دارد و با تولید پروتئینی به نام XRCC3 که این نقش خود را از طریق تعمیر نوترکیبی شکست دو رشته‌ای ایفا می‌کند. تغییرات ایجاد شده نظیر انواع جهش‌ها، حذف‌شدگی، جابه‌جایی‌ها، مضاعف‌شدگی و حتی چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) موجود در ژن‌های ترمیمی DNA موجب ایجاد تفاوت در کارایی ترمیم آسیب‌های وارده بر DNA شده و در نتیجه در بروز سرطان پستان موثر می‌باشند. ژن XRCC3 یکی از ژن‌های مهم و تعمیری است که با تولید پروتئین XRCC3 نقش مهمی را در تعمیر شکست‌های دو رشته‌ای DNA

تعمیر نوترکیبی شکست دو رشته‌ای ایفا می‌کند [۲۵]. XRCC3 به همراه Rad51 نقش مهمی در تعمیر نوترکیبی همولوگی دارند به گونه‌ای که بروز هرگونه تغییر نظیر وقوع جهش و تغییرات تک‌نوکلئوتیدی در ژن کدکننده XRCC3 با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط می‌باشد [۲۶]. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی و بروز جهش در ژن تعمیری XRCC3 موجب تولید پروتئین ناکارآمدی از XRCC3 می‌گردد که ممکن است با خطر افزایش ابتلا به سرطان پستان در ارتباط باشد [۲۷]. ژن XRCC3 در انسان در جایگاه سیتوژنتیکی 14q32.3 قرار گرفته است که این ژن پروتئینی به همین نام را تولید می‌کند که در فرایند تعمیر نوترکیبی همولوگی دخالت دارد. تغییرات مربوط به این ژن نقش مهمی را در رشد و توسعه سرطان بازی می‌کنند [۲۸]. این ژن در بی‌نقص ماندن DNA نقش دارد و با تولید پروتئینی به نام XRCC3 نقش خود را از طریق تعمیر نوترکیبی شکست دو رشته‌ای ایفا می‌کند [۲۵]. Rad51 دارای ۵ پارالوگ که شامل: XRCC3، XRCC2، RAD51C، RAD51B و RAD51D است [۲۹]. همراه Rad51 نقش مهمی در تعمیر نوترکیبی همولوگی دارند به گونه‌ای که تغییرات تک نوکلئوتیدی در ژن کدکننده XRCC3 با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط می‌باشد [۳۰]. ژن XRCC3 از لحاظ ساختاری و عملکردی با Rad51 مرتبط می‌باشد و نقش مهمی را در تعمیر نوترکیبی همولوگی بازی می‌کند [۲۷]. در حین فرایند ترمیم نوترکیبی همولوگی پروتئین XRCC3 که یکی از پارالوگ‌های Rad51 محسوب می‌شود [۳۱] از طریق میانکنش با پروتئین Rad51C منجر به گردهم‌آبی سایر زیر واحدهای Rad51 به محل تخریب می‌گردد [۳۲]. فسفوریلاسیون XRCC3 برای بارگیری پروتئین RAD51 توسط کروماتین و تعمیر به واسطه نوترکیبی همولوگی ناشی از شکست‌های دو رشته‌ای مورد نیاز است این پروتئین در نقطه ایست و بازرسی فاز S قرار گرفته و فعالیت آن با فسفوریلاسیون تنظیم می‌شود. XRCC3 به صورت مجزا موجب تنظیم چنگال‌های همانند سازی می‌گردد [۳۳]. در سلول‌های پستانداران ایجاد موتاسیون در ژن XRCC3 موجب کاهش نوترکیبی همولوگی می‌گردد [۲۹]. آسیب و تعمیر DNA شامل چندین مسیر کلیدی‌اند که به منظور برطرف کردن کاستی‌های ژنوم و حفظ پایداری و صحت ژنوم عمل می‌کنند. اجزای معیوب در سیستم تعمیر و آسیب DNA یک علت اساسی برای توسعه و پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها می‌باشند و سرطان پستان از این قاعده مستثنی نیست [۱۹]. هرگونه تغییر (جهش یا چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی) در ژن XRCC3 موجب تغییر در پروتئین XRCC3 می‌گردد در نتیجه این تغییر بر روی فرایند ترمیم همولوگ دخالت داشته و موجب بروز بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان پستان می‌گردد [۱۶].

عنوان یک ژن سرکوب گر تومور دانست که نقش مهمی در توسعه و ایجاد سرطان پستان در صورت تغییر دارد، بنابراین می‌تواند به عنوان مارکر در زمینه پزشکی شخصی جهت پیش‌گویی و غربالگری سرطان پستان و همچنین به عنوان یک هدف درمانی جهت درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد.

و ترمیم به روش نوترکیبی ایفا می‌کند. به عبارت دیگر محصول ژن XRCC3 نقش کلیدی در ترمیم نوترکیبی همولوگی مربوط به شکست‌های دو رشته‌ای DNA بازی می‌کند. بروز هر گونه تغییر در ژن XRCC3 منجر به بروز اختلال در فرایند تعمیر ژنوم می‌گردد در نتیجه نقش مهمی در توسعه سرطان پستان خواهد داشت. با توجه به مطالب گفته شده، می‌توان ژن XRCC3 را به

## منابع

1. Pecorino L. Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics. Oxford university press; 2012 Apr 26.
2. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
3. N., P., Molecular and Cellular Basis of Human Cancer. Journal of Cell & Tissue, 2012. 2(4): p. 365-376.
4. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer>.
5. Haddadi Gh, Haddadi M, Vardian M. Different Radiotherapy Methods: A Review, Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2012;2(4):235-240.
6. [http://www.who.int/nmh/publications/fact\\_sheet\\_cancers\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_cancers_en.pdf).
7. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>.
8. Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh-a K, GhaffarPour M, Soleimani A, Mahdian R. BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer. Medical Oncology. 2013 Mar 1;30(1):393.
9. Chen F, Zhou J, Xue Y, Yang S, Xiong M, Li Y, Liu Q. A single nucleotide polymorphism of the TNRC9 gene associated with breast cancer risk in Chinese Han women. Genet Mol Res. 2014 Jan 1;13:182-7.
10. Gohari-Lasaki S, Gharesouran J, Ghojzadeh M, Montazeri V, Saadatian H, Ardebili SM. DNA repair gene XRCC3 241Met variant and breast cancer susceptibility of Azeri population in Iranian. Genetika. 2015;47(2):733-9.
11. Romanowicz-Makowska H, Bryś M, Forma E, Maciejczyk R, Połać I, Samulak D, Michalska M, Smolarz B. Single nucleotide polymorphism (SNP) Thr241Met in the XRCC3 gene and breast cancer risk in Polish women. Polish Journal of Pathology. 2012 Jun 1;63(2):121-5. .
12. Nussbaum RL, M.R., Willard HF. Thompson and Thompson genetics in medicine. Elsevier Health Sciences. 2004.
13. Khatib OM, Modjtabei A. Guidelines for the early detection and screening of breast cancer.
14. Shan JL, Dai N, Yang XQ, Qian CY, Yang ZZ, Jin F, Li M, Wang D. FokI polymorphism in vitamin D receptor gene and risk of breast cancer among Caucasian women. Tumor Biology. 2014 Apr 1;35(4):3503-8.
15. Ahmadinejad N, Movahedinia S, Movahedinia S, Naieni KH, Nedjat S. Distribution of breast density in Iranian women and its association with breast cancer risk factors. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2013 Dec;15(12).
16. Ebadi M, Bidkhori G.H, Eshghi L.A. Molecular Biology(1), 3th ed, c2011.
17. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf> American.
18. Mazumder T, Nath S, Nath N, Kumar M. Head and neck squamous cell carcinoma: Prognosis using molecular approach. Open Life Sciences. 2014 Jun 1;9(6):593-613.
19. Majidinia M, Yousefi B. DNA repair and damage pathways in breast cancer development and therapy. DNA repair. 2017 Jun 30;54:22-9.
20. Motovali-Bashi M, Hemati S, Korbekandi H. Correlation of Homologous Recombination Repair System by studying a Single nucleotide Polymorphisms in XRCC3 Gene with Initiation and Progression of Colorectal Cancer. Isfahan Medical School. 2011;29.
21. Guo S, Li X, Gao M, Li Y, Song B, Niu W. The relationship between XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms and lung cancer risk in northeastern Chinese. PloS one. 2013 Feb 8;8(2):e56213.
22. Jang MY, Kim JS, Kim SG. XRCC3, a Target Gene for Termination Technology in Plants. Electronic Journal of Biology. 2005;1(4):56-60.
23. Huang JY, Yang JF, Qu Q, Qu J, Liu F, Liu FE, Xiong T, Lu SH. DNA repair gene XRCC3 variants are associated with susceptibility to glioma in a Chinese population. Genet Mol Res. 2015 Jan 1;14(3):10569-75.
24. Zhang E-J, Cui Z-G, Xu Z-F, Duan W-Y, Huang S-H, Tan X, Yin Z-H, Sun C-F, Lu L. Lack of In Auence of an XRCC3 Gene Polymorphism on Oral Cancer Susceptibility : Meta-analysis. Cancer Prevention, 2014. 15: p. 10329.
25. Osawa K, Nakarai C, Uchino K, Yoshimura M, Tsubota N, Takahashi J, Kido Y. XRCC3 gene polymorphism is associated with survival in Japanese lung cancer patients. International journal of molecular sciences. 2012 Dec 5;13(12):16658-67.
26. Mohseni A.R, Toogeh G.H, Farnuosh M. Polymorphism in the DNA Repair Gene XRCC3 and Therapeutic Outcomes in Patients with AML. Genetics in 3 millennium. 2015;13.
27. Ali AM, AbdulKareem H, Al Anazi M, Reddy Parine N, Shaik JP, Alamri A, Ali Khan Pathan A, Warsy A. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC3 and susceptibility to breast cancer in Saudi females. BioMed research international. 2016;6.
28. Su CH, Chang WS, Hu PS, Hsiao CL, Ji HX, Liao CH, Yueh TC, Chuang CL, Tsai CW, Hsu CM, Lane HY. Contribution of DNA double-strand break repair gene XRCC3 genotypes to triple-negative breast cancer risk. Cancer Genomics-Proteomics. 2015 Nov 1;12(6):359-67.
29. Brenneman MA, Wagener BM, Miller CA, Allen C, Nickoloff JA. XRCC3 controls the fidelity of homologous recombination: roles for XRCC3 in late stages of recombination. Molecular cell. 2002 Aug 31;10(2):387-95.
30. Mohseni A.R, Faranoush M, Sharifi Z, Jafar Sharifi M, Rostami Sh, Alipour B. Polymorphism in The DNA Repair Gene XRCC3 and Therapeutic Outcomes in Patients with AML. Genetics in the 3rd Millennium. 2015;13.
31. Masson JY, Stasiak AZ, Stasiak A, Benson FE, West SC. Complex formation by the human RAD51C and XRCC3 recombination repair proteins. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001 Jul 17;98(15):8440-6.
32. Duarte MC, Colombo J, Rossit AR, Silva AE. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in a Brazilian population. Genetics and Molecular Biology. 2005 Sep;28(3):397-401.
33. Somyajit K, Basavaraju S, Scully R, Nagaraju G. ATM-and ATR-mediated phosphorylation of XRCC3 regulates DNA double-strand break-induced checkpoint activation and repair. Molecular and cellular biology. 2013 May 1;33(9):1830-44.





**Magazine Owner:**

AmitisGen Med TECH Group

**Responsible Director:**

Dr.Seyed Massoud Houshmand

**Editor In Chief:**

Seyedeh Nayyere Moslehi

Telephone:+98(21)88985293

Email: [info@PersonalizedMedicineJournal.com](mailto:info@PersonalizedMedicineJournal.com)

Release: 2018 Autumn

Categories Committee of Personalized Medicine Journal: Cancer, Genetics, Molecular Medicine, Pharmacogenomics, Metabolic Syndrome and Heart Disease and Vascular Diseases, Asthma and Allergies, Neuroscience, Psychology, Laboratory Science, Nutrition and Fitness,MD, Traditional medicine

**Editorial Board According:**

Dr.N.Afshari, Dr.M.R.Akbari, Dr.M.Allahbakhshian, Dr.A.M.Alizadeh, Dr.E.Amini, Dr.N.Ariyayan, Dr.F.Bandarian, Dr.M.Fakhretaha, Dr.F.Foruzesh, Dr.A.Hajfatali, Dr.R.Halabian, Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad, Dr .S.M.Houshmad, Dr .M.Ghar ipur, Dr .S.Ghorbian, Dr .P. Jabbarzadeh, Dr .M. Jalal i , Dr .N.Hosseinkhan, Dr.F.Khatami, Dr.K.Ghafarzadegan, Dr.Z.Maghsoomi, Dr.F.Mansouri, Dr.M.A.Mousavi, Dr.J.Molaei, Dr.B.Naghavi, Dr.A.Nejatizadeh, Dr.R.Nekouian, Dr.H. Nowrozi, Dr.M. Nikpay, Dr.N.Parsa, Dr.A.A.Rahimi, Dr.Sh.Rahmati, Dr.M.Ramezanzadeh, Dr.J.Rezaei, Dr.R.Rofougaran, Dr.H.Saadat, Dr.B. Sadeghi, Dr.I.Sadeghi, Dr.A.SadeghiTabar, Dr.M.Salimi, Dr.M.A.Saremi, Dr.R.Shirkoohi, Dr.M.Shojae, Dr.Z.S.Soheili, Dr.M.Totonchi,Dr.M.Yaghubi

**This number articles:**

Responsible director speech.....	2
Chief clerk speech.....	3
Personalized medicine: motivation,challenges, and progress.....	4
Genomics in neurodevelopmental disorders: an avenue to personalized medicine.....	15
A roadmap towards personalized immunology .....	21
Human genomics projects and precision medicine.....	33
Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine for CNS Disorders.....	43
The role of XRCC3 gene repair and the risk of breast cancer.....	51

# *Medicine* *Personalized* JOURNAL



Medical Journal/3 St Year/ No, 11/ 100/000 Rials/2018Autumn/ISSN:2476-5538



The Future of Medicine is Personalized

