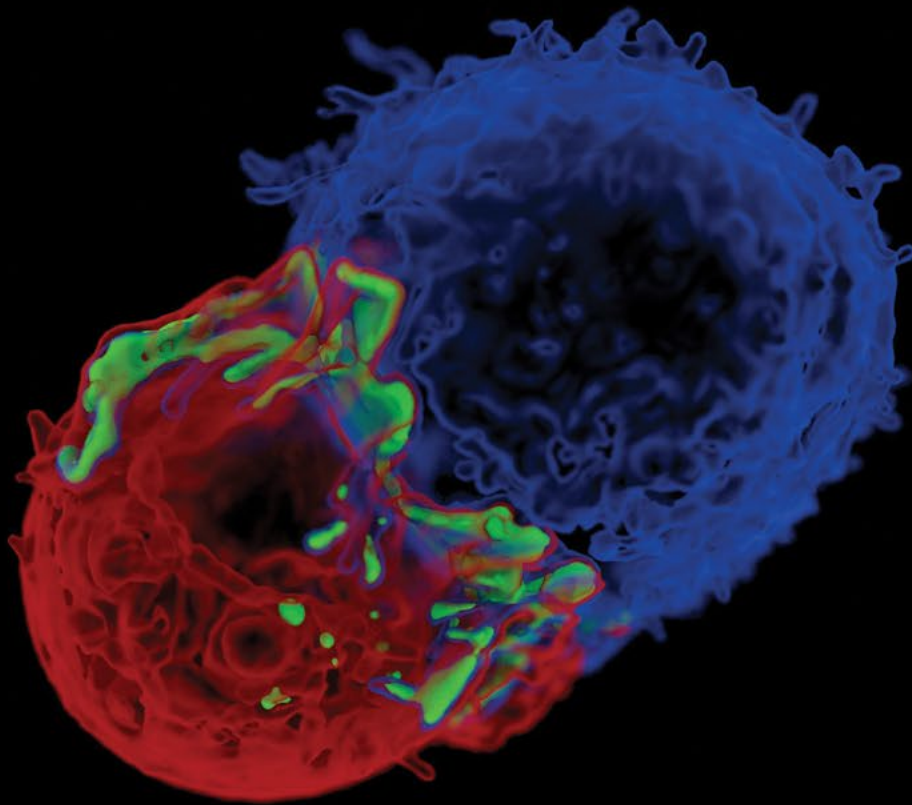


نشریه پزشکی محص



فصلنامه پزشکی / سال دوم / شماره ششم / قیمت ۱۰۰/۰۰۰ ریال / تابستان ۱۳۹۶ / ISSN: ۲۴۷۶-۵۵۳۸



طراحی T cell مصنوعی جهت مشاهده سیگنال ژن های T cell
به داخل سلول HEK-293 (سلول قرمز)

آینده علم پزشکی، شخصی محور است



The power to look deeper





شناسنامه

صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول:

دکتر سید مسعود هوشمند

سردبیر:

سیده نیره مصلحی

طراح و صفحه آرا:

شهاب رزاق

اعضای هیئت تحریریه در کارگروه ها(به ترتیب حروف الفبا):

عناوین کارگروه های نشریه پزشکی شخصی: سرطان، ژنتیک، پزشکی مولکولی، فارماکوژنومیکس، سندرم متابولیک و بیماری های قلبی و عروقی، بیماری های آسم و آلرژی، علوم اعصاب، روان شناسی، علوم آزمایشگاهی، تغذیه و تناسب اندام، دکتری عمومی، طب سنتی و اسلامی

دکتر ناهید آریائیان- دکتر ناصر پارسا- دکتر مهدی توتونچی- دکتر عباس حاج فتحعلی- دکتر نازنین حسین خان دکتر پرهام جبارزاده- دکتر سلام حیدری نژاد- دکتر عادل حیدری نژاد- دکتر فاطمه خاتمی- دکتر شیما رحمتی دکتر ندا سرای گرد افشاری- دکتر سید مطهر شجاعی- دکتر رضا شیرکوهی- دکتر بهنام صادقی- دکتر لیلا صادقی دکتر علی صادقی تبار- دکتر محمد علی صارمی- دکتر بهمن عابدی کیاسری- دکتر کامران غفارزادگان- دکتر مرگان قاری پور دکتر سعید قربیان- دکتر زهره مقسومی- دکتر فاطمه منصوری- دکتر نازنین نامی مقدم- دکتر عظیم نجاتی زاده دکتر بهار نقوی گرگری- دکتر مجید نیک پی- دکتر فاطمه هدی فلاح

ناظر فنی چاپ:

کانون تبلیغاتی رویای آسمان آبی

لینوگرافی، چاپ، صحافی:

چاپ آوا نوین - تهران، خیابان دماوند، روبروی خیابان حجت، پلاک ۱۲۰۹ - شماره تماس: ۷۷۵۷۴۵۲۸ (۰۲۱)

شماره تماس: ۸۸۹۸۵۲۹۳ (۰۲۱)

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

ایمیل: info@PersonalizedMedicineJournal.com

فهرست

۱..... سخن مدیر مسئول

۲..... سخن سردبیر

۳..... تشخیص دقیق برای پزشکی فرا دقیق

۶..... دارو درمانی دقیق : پایه درمان های آینده سرطان

۹..... مزایای بالینی یک روش مبتنی بر پزشکی فرادقیق برای هدایت درمان سرطان های مقاوم

۱۷..... مروری کوتاه بر موضوعات داغ در حوزه پزشکی دقیق با نگاهی ویژه به سرطان

۲۳..... دارو درمانی بر پایه ی سلول های بنیادین: نسل بعدی درمان های دارویی

۳۱..... پزشکی فرادقیق : به حداکثر رساندن سود درمان برای بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

۳۹..... پزشکی فرمحور در مرود شیزوفرنی

Evaluation of Bax : BCL-2 Expression by Real-Time PCR and Possible Sequence Alterations of BCL-2 and Baxpromoters in IRANIAN Breast Cancer Patients.....48

Analysis of the CYP3A4 gene variant (rs2740574) in an Iranian Population.....52

سخن مدیر مسئول



دکتر سید مسعود هوشمند

مدیر مسئول

خداوند علیم را سپاسگزاریم که توفیق انتشار شماره ششم نشریه پزشکی شخصی را به ما عنایت فرمود. در ادامه موضوع مطرح شده در شماره پنجم به تکمیل مبحث فارماکوژنتیک می پردازیم. قبل از هر چیز باید گفت که فارماکوژنتیک یکی از شاخه های اصلی فارماکولوژی (داروشناسی) می باشد که به مطالعه تغییرات ژنتیکی (پلی مورفسم های ژنتیکی) در پاسخگویی متفاوت افراد به داروها می پردازد. واژه شناسی این دانش رو به گسترش، شامل دو اصطلاح «فارماکوژنتیک» و «فارماکوژنومیک» است که معمولاً با اندکی اختلاف به جای یکدیگر به کار می روند. چنانکه می دانیم وضعیت جسمی هر فردی حاصل تعامل ژنتیک او با محیط است. فارماکوژنتیک، دانش بررسی تأثیر تفاوت های ژنتیکی بر گوناگونی پاسخ انسان ها به داروهاست. با تکیه بر این دانش امیدواریم بتوانیم نوع پاسخ مثبت یا منفی بیماران به یک دارو را پیش بینی کنیم. این توانایی ضمن ایجاد تحول در تجویز داروهای ایمن تر و کارآتر باعث ایجاد انقلابی در درمان و اقتصاد آن خواهد شد. دکتر آلن روزس، معاون ارشد تحقیقات ژنتیک یک شرکت بزرگ دارویی می گوید: فارماکوژنتیک با انتخاب داروی مناسب برای بیمار، اثربخشی آن را افزایش خواهد داد. یعنی مردم داروهایی را مصرف خواهند کرد که با ساختار ژنتیکی اختصاصی آن ها سازگار باشد.

در توسعه داروهای جدید باید طوری عمل کرد که بتوان بیماران در معرض خطر عوارض جانبی دارو را غربالگری کنیم و پیش رفت واقعی در آن است که نه تنها بر اساس ژنتیک بیماری و نحوه تعامل دارو با بدن انسان، بلکه دارو را متناسب با بیمار بسازیم مطالعات اخیر نیز حاکی از آن است که دارودرمانی بر اساس خصوصیات فردی، عوارض جانبی را به حداقل می رساند و داروسازی نوین با تکیه بر این اصول به تحولی در کارآیی بالینی و مسائل اجتماعی و اقتصادی منجر خواهد شد. هر چند چشم انداز تولید داروی اختصاصی فردی بسیار مهیج و مؤثر به نظر می رسد، اما رسیدن به چنین هدف بزرگی با چالش های مهمی روبه روست و مستلزم تمهیدات و دانش کارآمدی است که باید مورد توجه و بررسی بیشتر قرار گیرد. سؤال اینجاست که آیا با دانستن جزئیات ژنتیکی عملکرد داروها می توان به نتیجه مطلوب دست یافت؟ تخمین و پیش بینی عوارض جانبی احتمالی علی رغم شناخت فارماکوژنتیک دارو، بسیار پیچیده و در تعامل با بسیاری از عوامل شناخته و ناشناخته است.

مراکز تحقیقاتی و کارخانجات داروسازی به دنبال ابداع روش هایی هستند که بر اساس آن، بیماران سریعترین و کارآترین پاسخ بالینی را داشته باشند و این امر مستلزم طراحی شیوه های مطالعاتی جدید است. همچنین پیشنهاد شده است که محققان برای توسعه داروها باید بر زیرگروه های بیماران خاص که از یک راه تشخیصی مشابه انتخاب شده اند و با پاسخ درمانی مشابهی به یک دارو داشته اند، تمرکز نمایند تا شاید بتوان براساس یکسری شواهد، دلیل شباهت یا تفاوت بیماران را پیدا کرد.

سخن سردبیر



سیده نیره مصلحی

سردبیر

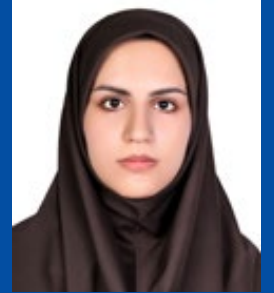
امروزه، مفهوم واژه پزشکی فرادقیق (Precision Medicine) بسیار گسترده بوده و فراتر از اطلاعات مولکولی و ژنومی را مورد بررسی قرار می دهد و برای یافتن علل بیماری ها و نیز درمان آن ها بر روی مباحث شیوه زندگی و محیطی که فرد در آن زندگی می کند نیز توجه ویژه ای دارد. به زبان دیگر، چتر واژه پزشکی فرادقیق بر سه زیر گستره بیولوژی، رفتار و محیط زیست سایه افکنده و این جامعیت دریافت علت بیماری ها، برخاسته از سه پیشرفت عمده بوده است که نخستین آن ها پیشرفت های فناورانه در پرونده سلامت الکترونیک به صورت گسترده، پروفایل بندی مقرون به صرفه کارآمد DNA و متابولیت ها و نیز کاربرد فراگیر ادوات پوشیدنی همراه (به صورت عمده در ارتباط با فناوری تلفن همراه) بوده که فرصت هایی را برای درک اینکه چرا بیماری ها روی می دهند و ما باید چه کاری انجام دهیم را فراهم آورده اند.

پزشکی فرادقیق سودای فراهم آوردن اطلاعات گسترده ای را از مسیر توالی یابی ژنوم، ساختار میکروبیوم، تاریخچه سلامت، شیوه های زندگی و نوع تغذیه فرد، در سر می پروراند و بخش عظیمی از این داده ها نه از راه ژنوم و متابولوم و غیره، بلکه از سنجش های فرادقیقی که حسگرهای زیستی قابل پوشیدنی از طریق فناوری موبایل فراهم می آورند به وجود می آید.

کاربرد آزمایش های مولکولی به عنوان بخشی از مراقبت بیماران و انتخاب گزینه های درمانی ویژه یک فرد جهت افزایش شانس بقا و کاهش اثرات و عوارض ناخواسته شیوه های درمانی شاید چندان جدید نبوده و در بیماران با سرطان سینه، ریه و سرطان های کولورکتال، ملانوما و لوسمی در دهه گذشته انجام می شده ولی آنچه هم اکنون نوین می نماید، یکپارچه سازی این اطلاعات در سطح مولکولی با داده ها و اطلاعات برخاسته از سنجش های دقیق توسط فناوری های پیچیده است که امکان ثبت و ضبط رویدادهای فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک را بلا درنگ فراهم آورده و این اطلاعات با داده های رفتاری و محیط زیستی فرد در ترکیب با اطلاعات مولکولی، گستره ای از داده های بزرگ را خلق می کند؛ تبدیل این داده ها به دانش می تواند انقلابی حیرت انگیز را در پزشکی آینده رقم زند.

در کشور عزیز ما ایران دانشمندان، اساتید بزرگ در دانشگاه ها و مراکز مختلف به نتایج ارزشمندی در این زمینه پزشکی دست یافته اند اما در راه اندازی این مطالعات یک عزم ملی با حمایت سیاستگذاران جامعه نیاز است. کنگره بین المللی پزشکی شخصی در سال ۹۵ در واقع در راستای اعلام توانمندی های دانشمندان ایرانی در این حوزه پزشکی برگزار گردید. دومین سال این کنگره با این امید در ۲۳ تا ۲۵ ماه ۹۶ برگزار خواهد شد که با استقبال اساتید و فعالان این حوزه تصمیمات راهبردی در جهت تسریع در نهادینه سازی پزشکی فرا دقیق در کشور عزیزمان گردد. انجام این مطالعات و دستاوردهای شگفت آور برخاسته از یافته ها می تواند نه تنها ما را در شناخت بیماری ها و مسائل سلامت رهنمون سازد بلکه موجبات ایجاد غرور ملی در سطح جامعه بین الملل نیز شود.

تشخیص دقیق برای پزشکی فرا دقیق



راضیه آموزگار
مترجم

دانشجوی پزشکی دانشگاه
علوم پزشکی کرمانشاه

زمانی که از پزشکی شخصی، شخص محور و یا دقیق صحبت می شود، در وهله ی اول توجهات به سمت اولین داروی تأیید شده در سال ۲۰۰۱ با نام ایماتینیب در درمان کم خونی میلوئیدی مزمن (CML) معطوف می گردد. تا به امروز بالغ بر ۵۰ دارو با هدف خاص برای درمان حدود ۴۰ نوع متفاوت از سرطان های توپر و خونی طراحی و تولید شده اند.

پزشکی دقیق یا پزشکی شخص محور، دارای سه حیطه ی اصلی است:

- آشنایی و شناخت اتیولوژی و پاتوژنز بیماری
 - افزایش توانایی و مهارت در تشخیص عامل ایجاد کننده ی اختلال و بیماری
 - ایجاد امکان درمان اختصاصی بر علیه عامل ایجاد بیماری
- به دلیل اهمیت درمان شخص محور توجه روز افزونی بر این حیطه از پزشکی توسط پزشکان و محققان مبذول شده و آزمایشات متعددی در این خصوص در حال انجام است. به منظور آشنایی بیشتر با پزشکی شخصی، در ادامه توضیح دقیق تری در خصوص روش های تشخیص و درمان CML داده خواهد شد. قبل

از تولید ایماتینیب، روش تشخیص اختصاصی برای CML وجود داشت اما این روش دقیق نبود. به عبارتی، تشخیص این بیماری بر اساس مطالعات سیتوژنتیکی و مشاهده ی کروموزوم فیلادلفیا (Ph) در سلول های لوکمیک انجام می گرفت. این کروموزم حاصل جابه جایی میان بازوهای بلند کروموزم های ۹ و ۲۲ می باشد. تا قبل از تولید ایماتینیب CML های Ph+ تحت درمان های غیر اختصاصی و هدفمند شیمی درمانی و رادیوتراپی قرار می گرفتند که بسیاری به دلیل دقیق نبودن نوع درمان و عدم وجود اختصاصیت صد در صدی فرد را درگیر مشکلات عیدیه و جانبی دیگری می نمود. پس از گسترش علم سیتوژنتیک، مشخص شد کروموزم فیلادلفیا نتیجه ی جابه جایی میان دو کروموزوم فرد بوده و بر اثر این جابه جایی، انکوژنی با نام BCR-ABL تولید می گردد که با داشتن فعالیت کینازی غیرطبیعی و بالا، عامل اصلی ابتلا به سرطان و بروز مخاطرات در افراد مبتلا به CML می باشد. تمامی اطلاعات فوق منجر به طراحی دارویی اختصاصی و دقیق به هدف کاهش فعالیت کینازی آنزیم ABL گردید. این تلفیق صحیح «تشخیص دقیق» با «پزشکی فرادقیق» امروزه موجب تعدیل یک بیماری کشنده به نوعی بیماری قابل کنترل شده است.

تشخیص ملکولی در پزشکی فرادقیق به روش های متعددی اشاره دارد که به هدف شناسایی نوع خاصی از سلول یا ملکول هدف به صورت مقرون به صرفه از نظر زمان و هزینه انجام شود. به عنوان مثال از این دست می توان به داروی ومورافنیب برای درمان مبتلایان به ملانوما و دارای جهش V600E و یا تراستوزومب در درمان افراد مبتلا به سرطان سینه HER2+ اشاره نمود. در صورت عدم تشخیص دقیق وجود جهش V600E و یا عدم تولید HER2 توسط سلول سرطانی، استفاده از داروهای گران قیمت علیه آن ها، نه تنها تأثیری بر روی فرد مبتلا نخواهند داشت، بلکه ممکن است اثرات جانبی آسیب رسان و مخربی بر او داشته باشند. این قبیل تشخیص های دقیق، نه تنها موجب گسترش حیطه ی فعالیت پزشکی شخصی شده بلکه منجر به بهبود دستورالعمل های تجویز دارو و کاهش هزینه های درمانی خواهد شد. این دستاوردها همگی بر اهمیت نقش تحقیقات آزمایشگاهی و بررسی های پاتولوژیکی در بهبود روند تشخیص و درمان و همچنین کاهش هزینه های درمانی دلالت دارند. در حقیقت، اطلاعات و داده های تحقیقات آزمایشگاهی هستند که به بهینه سازی روند درمان های امروزی و گسترش رویکردهای نوین

در امر تشخیص و درمان در آینده با نیم نگاهی به کاهش هزینه های تحمیل شده بر سیستم درمانی می انجامند. نتیجه ی یک بررسی منتشر شده در سال ۲۰۰۹ حاکی از آن است که تشخیص های آزمایشگاهی کمتر از ۵٪ تمامی هزینه های درمانی بیمارستانی و ۱/۶٪ تمامی انواع هزینه های پزشکی را شامل شده اما تأثیری بالغ بر ۶۰٪ بر تصمیم گیری و انتخاب شیوه ی مواجهه با بیماری دارد. با این وجود، کاربردی کردن پزشکی شخصی در تمامی زمینه ها با موارد چالش برانگیز متعددی مواجه است. برای مثال، به مدد گسترش تکنیک های متعدد ملکولی، در خصوص بسیاری از بیماری ها، تغییرات ملکولی متنوعی شناخته شده اند؛ اما به دلیل نبود امکانات کافی و گسترش دانش در این زمینه، امکان تعمیم اثر تغییرات

مذکور بر خصوصیات بالینی شخص بیمار و نحوه ی تعدیل اثرات آن در تمام موارد وجود ندارد. نداشتن اطلاعات کافی توسط پزشکان در خصوص اتیولوژی و پاتوژنسیتی بیماری ها نیز مزید بر علت شده و راه پیشرفت پزشکی شخصی و نفوذ آن در تمامی حیطه های پزشکی را غیر هموار نموده است. به عنوان مثال دیگری در حیطه ی سرطان، در حال حاضر بررسی تقریباً ۶۰ بیومارکر متفاوت، شرایط انتخاب بهترین روش درمان و کنترل پیشرفت حدود ۴۰ سرطان مختلف را فراهم آورده است. بر اساس اطلاعات به دست آمده از این بررسی ها می توان در نهایت شیوه ی درمانی مناسب و سبک زندگی صحیح را انتخاب نمود و از مصرف داروهای بی اثر و یا دارای اثرات سمی بر فرد، ممانعت به عمل آورد. از داروهایی

که به صورت شخص محور لازم است مورد استفاده قرار بگیرند می توان به نیولومب و پمبرولیزومب اشاره نمود که مانع از اتصال PD-1 به گیرنده ی اختصاصی آن بر روی سلول های کشنده ی سیستم ایمنی (T-cell) می شوند. بدیهی است در صورت عدم بیان PD-1 بر روی سلول های توموری استفاده از این دو دارو بر روی فرد اثر مفیدی نخواهد داشت. بنابراین دانستن وجود یا عدم وجود بیومارکرها پاسخ گو به داروی خاص، شانس درمان و بهبود فرد مبتلا را با هزینه ی بسیار کمتر افزایش می دهد. حیطه ی کاربردی تحقیقات آزمایشگاهی و پزشکی شخصی صرفاً به اطلاع رسانی در خصوص داروهای زیان آور برای فرد و در نهایت کاهش هزینه ی مصرف دارویی محدود نمی شود. چرا که این علم نحوه ی

دارودرمانی دقیق : پایه درمان های آینده سرطان



سونیا دارابی
مترجم

کارشناسی ارشد
بیوتکنولوژی میکروبی
دانشگاه علوم پایه سمنان

حال، برای این نتیجه گیری که پزشکی فرادقیق نتیجه نخواهد داشت، زود است، زیرا روش پزشکی فرادقیق هنوز در تعداد کافی از آزمایشات مورد آزمایش قرار نگرفته است. علاوه بر این، پیشنهاد شده است که داشتن دسترسی ناکافی به عوامل درمانی خاص و تعداد کم نمونه های تومور ممکن است در موفقیت محدود دست داشته باشد. از آنجایی که سرطان یک بیماری بسیار ناهمگون بین بیماران و در همان بیمار است، توانایی مقابله با تغییرات در شرایط بالینی آزمایش بسیار چالش برانگیز است. بسیاری از ایده های خلاقانه پزشکی فرادقیق هنوز از آزمایشگاه به کلینیک انتقال داده نشده است و نیازمند بررسی کامل در مطالعات بالینی کوچک می باشند. به عنوان مثال، میکروب ها در حال حاضر به عنوان یک بازیکن کلیدی در سلامت شناخته می شود. میکروب ها بر غدد درون ریز و وضعیت بیماری تأثیر می گذارد و واکنش و مقاومت دارو را تغییر می دهد؛ این امر می تواند در مورد سرطان و کارایی درمان سرطان نیز درست باشد. توالی یابی میکروبیوم انسانی و تنظیم تعاملات میزبان میکروب ها در بیمار ممکن است رویکردی برای بهبود نتایج درمانی باشد. سوالاتی که باید مورد توجه

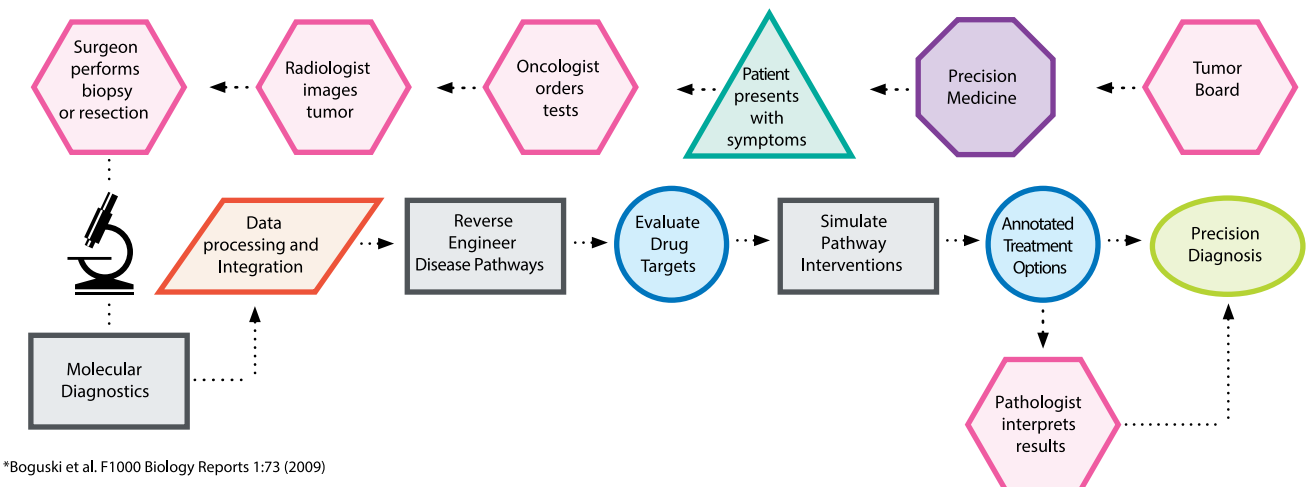
دشمن دیرینه شناخته شده به عنوان سرطان ضروری است. مفهوم و تمرین پزشکی فرادقیق، جنبشی روشمند و سیستمی است که هدف آن شکست دادن بیماری هایی مانند سرطان است. سرطان تمرکز اصلی پزشکی فرادقیق است و پیشرفت در درمان دقیق و موثر می تواند در بسیاری از دیگر بیماری های مزمن مفید باشد. تومورشناسی دقیق یا پزشکی فرادقیق سرطان، با توجه به مشخصات ژنتیکی سرطان و فرد، روی تطابق دقیق ترین و موثر ترین درمان برای هر فرد مبتلا به سرطان تمرکز می کند. از آنجایی که هر بیمار مبتلا به سرطان یک نمایه ژنتیکی متفاوت دارد و این نمایه می تواند با گذشت زمان تغییر کند، در صورتی که گزینه های درمانی برای هر فرد طراحی شود، بیماران بیشتری از آن سود خواهند برد و از این ایده که « یک اندازه مناسب همه است » از لحاظ درمان سرطان اجتناب خواهد گردید. نتایج یک آزمایش بالینی تصادفی و تعداد کمی از مطالعات امکان سنجی و یا پاسخ های تومور متمرکز بر مفهوم پزشکی فرادقیق موفقیت کمتری داشته اند. طبیعی است که مخالفان دارودرمانی دقیق، راهبرد مبتنی بر نتایج تعداد کمی از مطالعات بالینی را مورد انتقاد قرار داده اند. با این

بر اساس شواهد اولیه تومورهای استخوان فسیل شده که در مومیایی های مصر باستان یافت شده اند، سرطان یک بیماری باستانی است. واژه «کارسینوما» برای اشاره به سرطان ابتدا در حدود ۴۰۰ سال قبل از میلاد توسط بقراط استفاده شد. درک سازوکارهای سرطان زمانی آغاز شد که جان بنت و رودلف ویرچو در سال ۱۸۴۵، تجمع غیر طبیعی سلول های سفید خون را در بیماران مشاهده کردند که یکی از اولین سرطان های تشخیص داده شده با میکروسکوپی بود. در مقایسه با سابقه طولانی بیماری، تشخیص و درمان سرطان در سطح سلولی یا مولکولی یک راهبرد نسبتاً جدید است. اگر چه زمینه تومورشناسی به طور چشمگیری توسعه و گسترش یافته است، هنوز داروی واحد کشف نشده است که بتواند همه بیماران، حتی افراد مبتلا به انواع سرطانی مشابه را، درمان کند. اکنون می دانیم که سرطان یک بیماری بسیار ناهمگن است که نه تنها تفاوت های بین سلول های سرطانی از بیماران مختلف، بلکه بین سلول های سرطانی یک بیمار را نیز توضیح می دهد. آشکار است که راهبردهای موثرتری برای شکست

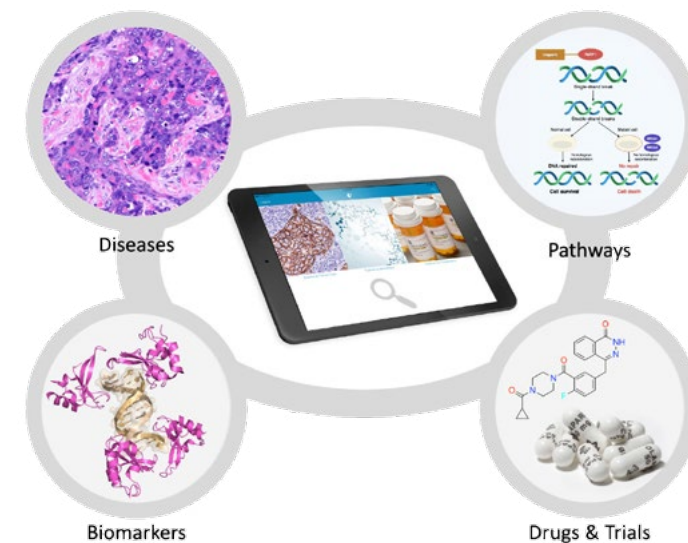
و آسیب رسان به کودکان کمتر درگیر شده با بیماری را کمتر نمود. تشخیص دقیق، به عنوان تکیه گاه محکمی برای گسترش پزشکی شخص محور تلقی شده و مسیر را برای اعمال روش های مقرون به صرفه در سیستم درمانی فراهم آورده است؛ در همین راستا، تأثیرات مثبت بررسی های ملکولی دقیق بر روند بهبود و درمان فرد و همچنین کاهش هزینه های درمانی مبتلایان به صورت روز افزون در حال آشکار شدن می باشد.

منبع:

www.thejournalofprecisionmedicine.com/wp-content/uploads/2015



*Boguski et al. F1000 Biology Reports 1:73 (2009)



قرار گیرند عبارتند از اینکه آیا تومورشناسی دقیق فقط یک نظریه است یا اینکه به واقع آینده ای بهتر را تضمین می کند و اگر واقعا امیدوارکننده باشد؛ چگونه درمان تومورشناسی دقیق می تواند بهبود یافته و به طور موثر در کلینیک اجرا شود؟ چندین خط شواهد به شدت از این ایده حمایت می کنند که تومورشناسی دقیق در مقایسه با شیمی درمانی سنتی، سود بیشتری برای بیماران خواهد داشت. اولاً، زندگی برخی از بیماران در مقایسه با درمان های سیتوتوکسی معمولی، با درمان های مبتنی بر هدف بهبود چشمگیری داشته است. یکی از قابل توجه ترین نمونه ها، کشف اتصال ژن Bcr-Abl در لوسمی مزمن میلوئید (CML) است.

کشف این رشته ژنتیکی CML منجر به توسعه یک مهار کننده انتخابی BCR-ABL، imatinib گردید که پوشش گسترده تر درمانی را نشان می دهد، زیرا برخلاف سایر جهش های ژنی، اتصال ژن Bcr-Abl تقریباً در تمام بیماران CML رخ می دهد. این ترکیب میزان بقای کلی بیماران CML را تا ۹۰٪ در ۵ سال و ۸۸٪ طی ۸ سال بهبود بخشید. یک مثال دیگر، شامل اثربخشی داروهای مانند trastuzumab، lapatinib، ado-trastuzumab یا pertuzumab، emtansine علیه گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی 2 (HER2) مثبت سرطان پستان است. در مقایسه با فقط شیمی درمانی، افزایش trastuzumab به شیمی درمانی به طور قابل توجهی پیشرفت بیماری را (متوسط، ۴،۴ ماه) در مقابل ۷،۴ ماه) کاهش داد، میزان پاسخ عینی (یعنی ۳۲ در مقابل ۵۰٪) را افزایش داد، زمان بقا (متوسط، ۲۰،۳ در برابر ۲۵،۱ ماه) را طولانی نمود و خطر مرگ را تا ۲۰ درصد کاهش داد. Lapatinib به همراه شیمی درمانی (یعنی capecitabine)

به میانگین زمان بیشتری در مقایسه با شیمی درمانی به تنهایی (۸،۴ در مقابل ۴،۴ ماه) برای پیشرفت بیماری دست یافت.

ترکیبی از trastuzumab، pertuzumab و شیمی درمانی (docetaxel) زمان بقای متوسط کل را بیشتر و به ۵۶،۵ ماه در مقایسه با ترکیب فقط trastuzumab و شیمی درمانی (۴۰،۸ ماه) بهبود داد. درمان با adotrastuzumab، emtansine و یک آنتی بادی مونوکلونال HER2 و یک داروی سیتوتوکسی، بقای بدون پیشرفت و بقای کلی حیوانات را با اثرات نامطلوب کمتر در مقایسه با lapatinib و شیمی درمانی (capecitabine) به طور قابل توجهی افزایش داد. این دو نمونه نشان می دهد که چگونه شناسایی جهش های کلیدی مانند اتصال Bcr-Abl یا HER2 به وضوح می تواند برای تعداد بیشتری از بیماران سرطانی انتخاب شده سودمند باشد. دوم، امروزه راهبردهای بسیاری برای شناسایی اهداف مهم مولکولی برای مداخله درمانی در دسترس هستند. کشندگی مصنوعی یک راهبرد منحصر به فرد جهت شناسایی آسیب پذیری های سرطان است. این راهبرد مبتنی بر این کشف است که مرگ سلولی ناشی از کمبود بیان دو یا چند ژن است، در حالی که نقص فقط در یکی از این ژن ها می تواند زیستایی را افزایش دهد. در سال ۲۰۰۵، مشخص شد ژن های BRCA و پلی ADP ریبوز پلیمراز (PARP) یک رابطه ی کشنده ی مصنوعی دارند. در سال ۲۰۱۴، FDA (سازمان غذا و دارو) تصویب سریع olaparib، یک مهار کننده PARP را برای درمان بیماران مبتلا به سرطان تخمدان BRCA جهش یافته تایید کرد.

بقای بدون پیشرفت بیماران مبتلا به سرطان تخمدان BRCA به طور

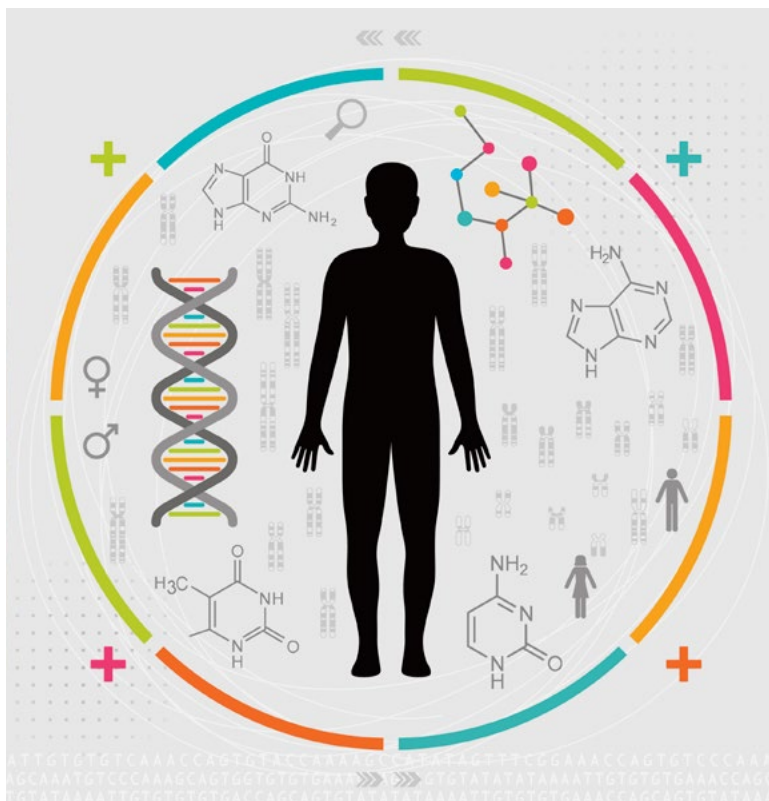
معنی داری با olaparib در مقایسه با درمان با دارونما، طولانی تر (متوسط، ۱۱،۲ در مقابل ۴،۳ ماه) شد. به همین ترتیب، چندین پروتئین نامزد برای درمان سرطان هایی شناسایی شدند که Myc را بیش از حد بیان می کنند، یک فاکتور رونویسی که در حال حاضر مهارکننده های کوچک مولکولی برای آن در دسترس نیست. در عرض یک دوره ۵ ساله، محققان دریافتند که تومورهای تقویت شده با Myc به مهار با CDK1 و آنورورا کیناز B و BRD4 حساس هستند. اگرچه بسیاری از این مهار کننده ها هنوز به موفقیت بالینی دست نیافته اند، آزمایشات فاز اول سه مهار کننده BRD4 در حال انجام هستند (CPI-0610 و TEN-010) و یا تازه به پایان رسیده اند (OTX015). این یافته ها نشان می دهد که تغییرات در ژن A در سرطان لزوماً به این معنی نیست که ژن A بهترین هدف است، بلکه در عوض، هدف قرار دادن شریک کشنده مصنوعی آن ممکن است راهبرد موثرتری باشد. سوم، طراحی آزمایشی بالینی دائماً در حال پیشرفت است تا بر ناهمگونی تومور را از بیماری به بیمار دیگر غلبه کند.

تجزیه و تحلیل مولکولی انتخاب درمان (NCI-MATCH) یک آزمایش بالینی است که بر اساس ویژگی های ژنتیکی بیماران و نه بافت شناسی سنتی تومور انجام می شود. بیماران سرطانی براساس نمایه جهش ژنتیکی خود به ۱ مورد از ۲۵ درمان متفاوت اختصاص داده می شوند. میزان پاسخ کلی، نقطه پایانی برای اندازه گیری موفقیت خواهد بود. با این وجود، هیچ سلاح کنترلی وجود نخواهد داشت که بتواند به طور چشمگیری بر تفسیر نتایج نهایی تأثیر بگذارد. اگر چه سوالاتی مطرح شده است،

محققان بسیار خوش بین هستند که نتایج، تلاش برای اجرای درمان های تومورشناسی دقیق را بیشتر خواهد کرد. تخصیص درمان سرطان مبتنی بر نمایه مولکولی (NCI-MPACT) یکی دیگر از آزمایش های نوآورانه بالینی است تا این فرضیه را بررسی کند که هدف قرار دادن جهش موثر تومورزا موثرتر از هدف قرار ندادن آن است. NCI-MPACT بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته را که به گزینه های استاندارد درمانی پاسخ نداده اند و دارای جهش در یکی از سه مسیر ژنتیکی هستند که شامل ترمیم PI3-K/mTOR، DNA (فسفواینوزیتید-۳-کیناز) هدف پستانداری راپامایسین و Ras Raf / MEK (پروتئین کیناز فعال میتوز) هستند را بکار خواهد بست. بیماران بدون جهش موثر، واجد شرایط برای درمان بیشتر نخواهند بود.

اگر چه این آزمایش در این شبیه به NCI-MATCH است که بیماران هنگام ثبت نام تحت آزمایش بیوپسی تومور قرار می گیرند، بیماران مطالعه NCI-MPACT به یکی از دو بخش تقسیم می شوند: درمان با دارو های طراحی شده برای هدف قرار دادن جهش یا درمان با دارو هایی که برای هدف قراردادن مشخص جهش شناسایی نشده اند. با ارزیابی اهداف ژنی در زیرانواع بافت شناسی با NCI-MATCH و توجه به اهمیت جهش های موثر با آزمایشات NCI-MPACT، اثربخشی تشخیص و درمان می تواند به طور قابل

توجهی افزایش یابد. در نهایت، تأثیر فن آوری های جدید مانند سیستم CRISPR / Cas میکروسکوپی الکترونی انجماد (cryo-EM) توانایی ما برای شناسایی اهداف جدید درمان برای تومورشناسی دقیق را افزایش داده و تشدید می کند. فن آوری CRISPR / Cas ما را قادر به تبادل کنترل شده، درج و حذف توالی های DNA بر خلاف جهش خودبخود می کند و می تواند به راحتی مدل های حیوانی



را تولید کند که وضعیت جهش های بیماران را تقلید می کند. اخیراً یک آزمایش ژن درمانی برای درمان بیماری میلوما، ملانوم و سارکوم با CRISPR / Cas توسط موسسه ملی بهداشت تایید شده است و منتظر تأیید FDA است. علاوه بر cryo-EM، CRISPR / Cas یک ابزار امیدوار کننده برای تومورشناسی دقیق است. Cryo-EM یک نوع انتقال EM است که در آن نمونه ها

در دماهای انجماد بررسی می شوند. از آنجایی که نمونه ها (به عنوان مثال، پروتئین ها و ویروس ها) در حالت های بومی خود یخ زده اند، محققان می توانند رویدادهای زیستی را به طور دقیق در سطوح زیراتمی یا اتمی مطالعه کنند. برای نمونه یک ساختار cryo-EM با وضوح ۲.۳ Å از p97، یک شکل بزرگ هگزامری شبیه به دروازکن را نشان داد و ارتباطات آن با مهار کننده آلوستری را آشکار ساخت و تغییرات کنفورماسیونی ناشی از آدنوزین تری فسفات را به نمایش گذاشت. تجسم پروتئین های کامل و داروهای ضد سرطان در سطوح زیراتمی یا اتمی به پژوهشگران در درک پیامد های تغییرات ژنتیکی در مورد واکنش و مقاومت در برابر دارو کمک می کنند. به رغم برخی از شکست های اولیه، تومور شناسی دقیق همچنان امید زیادی دارد و نباید به سرعت رها شود. چالش ناهمگونی تومور نباید مانع از تلاش برای غلبه بر سرطان شود، بلکه باید این رشته را به

جلو ببرد. همانطور که تمرین، باعث پیشرفت می شود، دقت بیماران را درمان می کند.

منبع:

www.nature.com/articles/s41698-017-0016-z



محیا افزاریان
مترجم

کارشناسی ارشد فیزیولوژی
دانشگاه علوم پایه شیراز

چکیده

بیماران و روش ها: بیماران مبتلا به تومورهای سفت متاستازی که حداقل یک سطح استاندارد از درمان مراقبتی را گذرانده بودند، به برنامه ژنتیکی دقیق دانشگاه پزشکی ایندیانا ارجاع داده شدند. نمونه های توموری برای توالی یابی نسل بعد DNA و RNA، هیبریداسیون فلورسانس در جا و ایمونوهیستوشیمی برای اهداف قابل اجرا ارائه شد. یک هیئت چند رشته ای در مورد تومور تمام نتایج را بازبینی کرد. برای هر بیمار، نسبت بقای بدون پیشرفت (PFS) دودمان درمان شده ژنومی بر PFS دودمان قبلی آنها محاسبه شد. بیماران که نسبت PFS آنها بیشتر یا مساوی ۱/۳ بود، بهبود معناداری در PFS داشتند. یافته ها: از آوریل ۲۰۱۴ تا اکتبر ۲۰۱۵، ۱۶۸ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند و ۱۰۱ بیمار تحت پیگیری بالینی مناسب برای آنالیز قرار گرفتند. ۱۹ نفر از ۴۴ (۴۳،۲٪) بیمار تحت درمان هدایت ژنومی قرار گرفتند که نسبت PFS $\leq 1/3$ علیه ۳ نفر از ۵۷ (۵،۳٪) بیمار تحت درمان با درمان هدایت غیر ژنومی را بدست داد ($p > 0.001$). به طور مشابه، نسبت کل PFS (بدون در نظر گرفتن مقدار حذفی) برای بیماران تحت درمان ژنومی هدایت شده در مقایسه با درمان هدایت

مزایای بالینی یک روش مبتنی بر پزشکی فرادقیق برای هدایت درمان سرطان های مقاوم

غیر ژنتیکی ($p = 0.05$) بیشتر بود. علاوه بر این، بیماران تحت درمان با هدایت ژنومی دارای PFS متوسط بالاتر نسبت به بیمارانی بودند که تحت درمان با درمان غیر ژنومی قرار گرفتند (۸۶ روز در برابر ۴۹ روز، $p = 0.005$ ، $H.R. = 0.55$ ، نتیجه گیری: $C.I.: 0.37-0.84$) نتایج گیری: بیماران مبتلا به سرطان متاستازی مقاوم به درمان که درمان هدایت ژنومی دریافت کرده اند، دارای نسبت بهبود یافته و متوسط PFS طولی تری نسبت به بیمارانی هستند که درمان هدایت ژنومی دریافت نمی کنند.

مقدمه

رویکردهای پزشکی دقیق که به دنبال تطابق اختلالات ژنومی با روش های بالقوه درمان هستند، به سرعت در حال تغییر دادن درمان بیماران سرطانی هستند. پیشرفت در تکنولوژی ژنومی، امکان استفاده بالینی از این روش ها را فراهم کرده است، در حالیکه نمایه سازی DNA و RNA در مقیاس بزرگ در زمینه ژن های سرطانی از مقادیر کمی از بافت بایگانی شده امکان پذیر است. در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته که در آنها گزینه های درمانی محدود هستند، توالی یابی ژنومی به طور مکرر برای شناسایی

اهداف مورد استفاده قرار می گیرد که به طور بالقوه با داروهای مورد تایید FDA یا آزمایشات بالینی قابل اجرا هستند. در بسیاری از موارد، این اهداف به علت نادر بودن یا تازگی هدف یا حضور آن در یک رده سرطانی که به طور معمول در ارتباط با هدف قرار ندارد (مانند تکثیر HER-2 در سرطان روده بزرگ)، در پزشکی بالینی استاندارد مورد توجه قرار نگرفته اند. این مشاهدات و تکامل درمان های هدفمند، موجب تغییر در پارادایم شده اند که محرک های مولکولی را به عنوان افزوده های بسیار قدرتمند برای اندام های غالب سنتی و استاندارد درمانی بر محور بافت شناسی تشخیص می دهند. در حالی که چندین نشریه تا به امروز مشخص کرده اند که بسیاری از سرطان ها مسیرهای قابل هدف گیری دارند که می توانند از یک روش پزشکی دقیق بهره مند شوند، ارزیابی رسمی مزایای بالینی این روش ها ناقص بوده است. گزارش های موردی منتشر شده نشان دهنده پاسخ های استثنایی به درمان هدفمند توضیح داده شده توسط جهش های ژنومی کلیدی، امید این زمینه را افزایش داده اند، اما تجزیه و تحلیل گروه های بزرگتر و آزمایش های بالینی تصادفی کنترل شده هنوز برای کمک به تحکیم کاربرد ژنومیک سرطان در

پزشکی بالینی نیاز است. تجزیه و تحلیل بقای گروه های دودمانه ای مخلوط سرطان (و اختلالات ژنومی مخلوط) سرشار از تعصب ثانویه به ماهیت متفاوت و گسترده برایندهای بقا برای انواع مختلف سرطان است. در سال ۲۰۱۰، ون هوف و همکاران، تجربه اولیه شناسایی اهداف مولکولی را در تومورهای بیماران به منظور درمان مستقیم گزارش داد و همچنین یک تجزیه و تحلیل رسمی از مزایای بالینی با محاسبه نسبت PFS درمان مبتنی بر ژنوم بیماران تقسیم بر PFS دودمان قبلی آنها انجام داد. این رویکرد، هر دو سابقه طبیعی سرطان فردی بیمار و همچنین این واقعیت را در نظر گرفت که دودمانه های بعدی درمان تقریباً همیشه منجر به کاهش زمان PFS می شود. در تجزیه و تحلیل، هر بیمار قادر به عمل به عنوان کنترل خود بود. بنابراین، نسبت PFS بیش از ۱ (یا به صورت محافظه کارانه تر، بیش از ۱،۳ برای کم کردن نوسانات مثبت کاذب)، یک نقطه مرجع فعالیت در ارتباط با آخرین دودمانه درمان فراهم نمود.

در آوریل ۲۰۱۴، برنامه سلامت دقیق ژنومی دانشگاه ایندیانا برای ارائه پیشنهاد توالی یابی نسل بعدی برای بیماران مبتلا به متاستازی مقاوم به درمان یا تومورهای جامد مقاوم نادر به منظور ارائه توصیه های درمان هدایت ژنومی آغاز گردید. تصمیم گیری در مورد درمان از یک هیئت مشاوره چند رشته ای با توجه به قدرت ارتباط ژنومی، بیماری های مشترک، قرارگیری قبلی در معرض دارو و واریانت های ژنتیکی اثری صورت گرفت که می تواند خطر افزوده دارو را پیش بینی کند. اطلاعات دموگرافیک بیمار، ویژگی های تومور، اطلاعات در مورد مدت زمان پیش درمان، اطلاعات ژنتیکی

و پیگیری بالینی از زمان آغاز برنامه به طور کامل برای همه بیماران جمع آوری شد. در اینجا، ما برای اولین بار از تحلیل اثربخش رسمی خود برای ارزیابی مزایای بالینی یک روش دارودرمانی دقیق در بیماران تحت درمان با روش هدایت ژنومی در مقابل درمان هدایت غیر ژنومی استفاده می کنیم.

نتایج

ویژگی های بیمار

شکل ۱، نمودار جزئیات استاندارددهای ثابت آزمایشات گزارشگری (CONSORT) را نشان می دهد که نشان دهند موقیعت ۱۶۸ بیماری است که به مرکز تحقیقات دقیق سرطان سایمون دانشگاه ایندیانا (IUSCC) ارجاع داده شده بودند. از این تعداد، ۶۷ مورد از تجزیه و تحلیل نهایی حذف شدند: که رایج ترین دلیل، عدم دریافت هر گونه درمان پس از نمایه سازی ژنومی یا از دست رفتن هنگام پیگیری است ($n = 40$). جدول ۱ لیست ویژگی های ۱۰۱ بیماری است که به کلینیک دقت ژنومی ارجاع داده شده بودند و بخشی از گروه تحلیل هستند. اطلاعات دموگرافیک بیمار در بین گروه ها کاملاً متعادل بود. اکثر بیماران تشخیص سارکوم بافت نرم، سرطان پستان، سرطان پانکراس یا سرطان کولورکتال داشتند. تعداد مداخلات رژیم های درمانی قبلی برای هر دو گروه ۴ بود و ۹۶٪ از هر دو گروه دارای وضعیت عملکرد ECOG صفر یا ۱ بودند.

خصوصیات مولکولی

جهش DNA، تغییرات تعداد کپی، ایمونوهیستوشیمی (IHC) و یافته های بیان بیش از حد mRNA که توسط هیئت تومور ژنومیک دقیق در تعیین درمان های بالقوه در نظر گرفته شده است، در شکل

۲ نشان داده شده است. مشاهدات قابل توجهی که منجر به مداخلات بالینی می شود عبارتند از: جهش های DNA در IDH1 و EGFR؛ تغییرات تعداد کپی در فاکتور رشد فیبروبلاستی و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (HER2)؛ مثبت بودن IHC برای PD-L1 و MET؛ و بیان بیش از حد آمفی رگیولین (AREG)؛ اپی رگیولین (EREG)، ای کدهرین (hENT1)، CDH1، توپوایزومراز IIa (TOPOIIa) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFA) (V). تحلیل بقای بدون بهبود (PFS) یافت شد که ۴۳،۲٪ (۱۹ نفر از ۴۴) بیماران تحت درمان با توصیه های ژنومی نسبت PFS $< 1/3$ در مقایسه با ۵،۳٪ (۳ نفر از ۵۷) بیمارانی دارند که درمان تحت توصیه های هدایت ژنومی دریافت نکردند ($p > 0.001$) (شکل 3A). بیمارانی که تحت درمان با توصیه ژنومی قرار نگرفتند شامل موارد زیر بودند: عدم وجود هدف ژنومی قابل اجرا، عدم دسترسی به توصیه درمانی، یا انتخاب پزشک برای جلوگیری از درمان مبتنی بر ژنوم. تجزیه و تحلیل ثانویه نقطه پایان نسبت PFS < 1 (برابر با حداقل رژیم قبلی) در ۵۰٪ (۲۲ از ۴۴) و ۱۹/۳٪ (۱۱ از ۵۷)، بیماران به ترتیب دریافت کننده درمان ژنومی هدایت در مقایسه با درمان هدایت غیر ژنومی صورت گرفت ($p = 0.0011$). به طور مشابه، نسبت PFS $< 1/5$ در ۲۹،۵٪ (۱۳ نفر از ۴۴) بیماران تحت درمان با ژنوم در مقایسه با ۵،۳٪ (۳ از ۵۷) بدون چنین درمانی رخ داد ($p = 0.0017$). هنگام مقایسه آماری تمام نسبت های PFS، بیماران تحت درمان هدایت ژنومی دارای نسبت PFS بالاتری نسبت به درمان هدایت غیر ژنومی بودند (نسبت PFS میانگین: ۱،۳۴ در برابر ۰،۵۰۸، $p = 0.005$). در نهایت تجزیه و تحلیل PFS کاپلان-مایر میانه ۸۶ روزه PFS را در گروه ژنومی در



سود و به طور همزمان ترکیبات بی مصرف را تعیین کند، افزایش می دهد. علاوه بر این، تعامل پیچیده بین ترکیب موفق هدف / دارو و محل بیماری، می تواند با داده های ترکیب شده از گروه های همکار بیشتر روشن شود. با در نظر گرفتن بدنه اطلاعاتی در حال ظهور که نشانگر منافع نسبی مشابه برای بیمارانی است که دسترسی به توالی یابی هدفمند دارند، این امر باید با بیماران مناسب به عنوان یک روش درمانی مورد بحث قرار گیرد.

مواد و روش ها

اهداف مطالعه

هدف اولیه مطالعه، مقایسه فراوانی نسبت $PFS \leq 1.3$ در بین بیمارانی بود که درمان توصیه شده ژنومی دقیق را دریافت کرده بودند و کسانی که این درمان را دریافت نکردند. این مطالعه با استفاده از جدیدترین درمان انتخاب شده توسط پروفایل مولکولی (MP) و یا انتخاب تومور

و داروها/آزمایشات در زمان واقعی پیشرفت می کنند. مزیت دیگر، داده های جمع آوری شده دقیق از تجربه درمان قبلی برای هر بیمار و توانایی پیگیری نتایج از پیش تعیین شده است.

در گروه بیماران، ما بهبود قابل توجهی در نسبت PFS بدون در نظر گرفتن نقطه برش و بهبود PFS متوسط برای گروه هدایت ژنومی به دست آوردیم. این یافته ها با آنهایی که تاکنون گزارش شده اند، سازگار هستند و از بدنه درحال رشد مقالاتی که نتایج بالاتری را برای بیماران دریافت کننده درمان هدایت ژنومی ارائه می کنند، حمایت می کنند. در حرکت به جلو، برنامه هایی مانند عامل هدفمند ASCO و مطالعه ثبت استفاده از نمایه TAPUR www.asco.org/practice-research/targeted-agent-and-profiling-utilization-registry-study به احتمال زیاد سرعت را که جامعه ژنومی سرطان می تواند با آن ترکیبات هدف / دارو دارای بیشترین

تهاجمی یا مقاوم تر از نظر زیستی باشند. در نتیجه، افرادی که درمان سرطانی هدایت شده دریافت نکردند نیز ممکن بود کسانی باشند که قادر به شرکت در آزمایش بالینی نیستند و یا تحمل درمان در اثر کاهش وضعیت عملکرد را ندارند. در نهایت، آن دسته از بیمارانی که در تجزیه و تحلیل قرار نگرفتند، ناشی از عدم توانایی در سنجش کامل طول مدت پاسخ قبلی بود. این یک چالش منحصر به فرد است که آزمایشات بالینی سنتی به عنوان اقدامات اولیه پاسخ در طول (PFS, ORR) یا پس از ثبت نام (OS) بدلیل نیاز به اندازه گیری دقیق مدت زمان قبلی پاسخ به موقع اتفاق نمی افتد. امتیازات این مطالعه شامل استفاده از یک توزیع چند رشته ای برای بهینه سازی انتخاب هدف دارویی و همچنین داشتن متخصصینی است که به صورت منظم مقالات نشانگرهای زیستی را مرور می کنند و با در دسترس قرار گرفتن داده های نشانگرهای زیستی

با نشانگرهای زیستی ژنومی با توان بالا درحال انجام هستند. اگر چه این آزمایشات گام های مهمی برای پاسخ دادن به سوال مربوط به کارایی نسبی این رویکردها تا به امروز هستند، این آزمایشات به دلایل مختلف دشوار هستند. اول، پانل نشانگرها و داروهای احتمالی همیشه در حال تغییر و گسترش است. وقتی یک آزمایش کامل می شود، نشانگرهای زیستی و داروهای هدفمند اغلب منسوخ شده اند. در واقع، هیچ کدام تا به امروز شامل همه داروهای مورد تایید FDA و تمام داروهای در حال توسعه نمی شود. ثانیاً، بسیاری از این آزمایشات دارای معیارهای معمول حذف هستند که سناریو جهان واقعی را نشان نمی دهند که در آن اختلال خفیف در عملکرد اندام ها و وضعیت ضعیف عملکرد در افراد مبتلا به سرطان پیشرفته شایع است. همچنین ایجاد برنامه های بالینی، شبیه آنچه که در اینجا شرح داده شده است، با هدف به حداکثر رساندن تصمیمات آگاهانه صورت گرفته است. این برنامه های بالینی اغلب یک جمعیت قابل تعمیم را نشان می دهند و ممکن است به انتخاب های گسترده تر از گزینه های درمانی دسترسی داشته باشند.

علیرغم مزایای مشخص شده در این نوع برنامه بالینی، محدودیت های متعددی برای مطالعه ما وجود دارد. اول، از آنجایی که این یک آزمایش تصادفی کنترل نشده نبود، انتخاب های درمانی توصیه شده بود (اجباری نیست) و پیگیری دقیق با نقاط زمانی از پیش تعیین شده ارزیابی یکنواخت نبودند. دوم، توالی یابی ژنومی هدفمند ممکن است به عنوان یک نشانگر تشخیصی به جای نشانگر پیش بینی عمل کند. ممکن است بیمارانی که اهداف قابل قبول ندارند مبتلا به بیماری های

زیر مجموعه از این زیرنوع بیماری های بافت شناختی مورد استفاده قرار گیرند. این ها «اهداف عملی» نامیده شده اند. برای برخی از انواع بیماری ها، اهداف عملی قابل استفاده هستند؛ برای سایر بیماری ها، آنها نادر هستند. در شرایط متاستازی که قبلاً تحت درمان شدید قرار گرفته است، درمان های سیتوتوکسی معمولی موفقیت محدودی دارند. بسیاری از بیماران در این شرایط به مرحله اولیه آزمایشات هدایت می شوند، جایی که ترکیبات جدید با این امید آزمایش می شود که یک سازوکار عملی منحصر به فرد، ممکن است سودمند باشد. واقعیت مرحله اولیه مطالعات غیر مولکولی هدایت شده، این است که میانگین میزان پاسخ و بقای بدون پیشرفت محدود است. برعکس، زمانی که یک هدف محرک به درستی مختل گردد، درمان هدفمند برخی نمونه های سودمند و قابل توجه را به دست می دهد. علاوه بر این، گاهی اوقات این اهداف درمانی در بعضی از انواع تومور (HER2+ سرطان سینه و معده) اما نه بقیه (HER2 در سرطان ریه موفقیت آمیز بوده اند. تسلط ناقص یک هدف درمانی شامل تعامل پیچیده بین خود هدف و نوع بیماری، شاید به علت فنوتیپ های همگرا یا به دلیل درجه وابستگی محرک می شود، و یک مانع عمده است که باید در نظر گرفت.

آزمایشات ژنومی دارای هزینه معقول و سریع با توانایی بالا، صدها یا حتی هزاران اختلال محرک را به صورت همزمان ممکن ساخته است. این روش اجازه کاربرد یک کادر دارویی شامل هر دو داروهای تایید شده FDA و عوامل هدف در توسعه آزمایشات بالینی را می دهد. چندین آزمایش انجام شده است و چند مورد دیگر نیز برای بررسی بیشتر موفقیت نسبی مطابقت داروها

مقایسه با ۴۹ روز در گروه غیر ژنومی ($H.R. = 0.55, 95\%, C.I. = 0.37-0.84$) ($p = 0.005$) (شکل 3B) نشان داد.

جزئیات پاسخ دهندگان

مدت زمان PFS و درمان آنهایی که به نسبت $PFS \leq 1.3$ ($n=19$) دست یافته اند، در شکل ۴ با جزئیات آورده شده است. تشخیص تعدادی از بیماران دارای مزایای قابل توجه، سارکوم (۶ مورد با سارکوم بافت نرم، ۱ مورد با کندروسارکوم، و ۱ مورد با سارکوما ایوپینگ) بود. قابل توجه است، پنج نفر از بیماران ما در زمان تجزیه و تحلیل، پاسخ مثبت داشتند. اطلاعات مربوط به سه بیمار که نسبت $PFS \leq 1.3$ را بدست آوردند که درمان ژنومی را دریافت نکردند به شرح زیر است: یک بیمار با NSCLC تشخیص داده شد و درمان قبلی با وینورلین و سپس درمان با نیوولوماب در یک آزمایش بالینی دریافت کردند، بیمار دوم مبتلا به سرطان فلسی NOS تشخیص داده شد و درمان قبلی با ستوسیماب و به دنبال آن نیوولوماب در یک آزمایش بالینی دریافت کردند، بیمار توجیه داشته باشید که هر دو این بیماران قبل از پیوستن به آزمایش PD-L1 IHC به عنوان بخشی از پانل، در برنامه ما حضور داشتند. بیمار سوم دچار سرطان متاستازی کولورکتال تشخیص داده شد و قبلاً با رگورافنیب و به دنبال آن درمان غیر ژنومی BBI503 به عنوان بخشی از مرحله اول یک آزمایش بالینی درمان گردید.

بحث

به لحاظ تاریخی، تومورهای جامد بر اساس محل اندامی سرطان درمان شده اند. اخیراً، این امر مورد توجه قرار گرفته است که برخی از انواع بیماری ها دارای نشانگرهای زیستی مهم از نظر مولکولی هستند که اجازه می دهد تا درمان ها مورد آزمایش قرار گیرند و تنها در یک



می شدند که درمان اولیه فوری مرحله اول یا دوم آزمایش بالینی دریافت می شد، زیرا این می تواند، در صورت فعال نبودن عامل تجربی، به طور مثبت به نفع نسبت های PFS باشد. تمام بیمارانی که برای درمان اضافی مراجعه نکردند (مرده یا به بیمارستان های دارای بهترین مراقبت حمایتی منتقل شده بودند) از تجزیه و تحلیل حذف شدند تا تحلیل به سود بازوی هدایت نشده غیر ژنی نباشند و بتوانند نسبت های PFS را محاسبه کنند که می تواند با بازوی هدایت ژنومی مقایسه شود. حداقل پیگیری به شکل پیشرفت بیماری، یا حداقل زمان دستیابی یک بیمار به نسبت PFS ۱,۳ تعریف شده است.

نمایه سازی مولکولی نمونه های بیمار
بلوک های پارافینی تثبیت شده با فرمالین (FFPE) از بیوپسی های تومور یا مقاطع جراحی برای تشخیص پارادایم (Ann Arbor, MI) برای سنجش PCDx فرستاده شد. PCDx یک تست جامع توالی یابی نسل بعدی است که برای تجزیه و تحلیل شناخته شده ترین تغییرات ژنومی و بالینی قابل درمان در

شان - که در آن بیمار پیشرفت را تجربه کرده بود- تعیین شد. بیماران توسط برنامه سلامت ژنومی دقیق دانشگاه ایندیانا بر اساس ارجاع ارزیابی شدند. این مطالعه مطابق با اعلامیه هلسینکی انجام شد و توسط هیئت نظارت بر موسسات دانشگاهی ایندیانا تصویب شد.

واجد شرایط بودن بیمار
معیارهای واجد شرایط بودن عبارتند از: هر نوع بافت شناختی از سرطان متاستازی؛ پیشرفت با معیارهای RECIST در حداقل یک رژیم قبلی برای بیماری پیشرفته؛ توانایی انجام عمل بیوپسی یا جراحی برای برداشت تومور یا دسترسی به بافت جدید؛ سن بیشتر از ۱۸ سال؛ که از آوریل ۲۰۱۴ تا اکتبر ۲۰۱۵ به درمانگاه ژنومیک دقیق IUSCC ارجاع داده شده بودند؛ وضعیت عملکرد ۰ تا ۲ از گروه همکاری سرطان شناسی شرقی؛ بیماری قابل اندازه گیری یا قابل ارزیابی؛ مقاومت در برابر آخرین خط درمان (پیشرفت بیماری ثبت شده در آخرین درمان؛ قطع آخرین درمان برای پیشرفت)؛ دریافت درمان پس از ارزیابی دقیق ژنومی. بیماران زمانی از مطالعه حذف

بیمار توسط پزشکان (دوره B) یا PFS برای جدیدترین درمانی که بیمار در آن پیشرفت را تجربه کرده بود (دوره A) انجام شد. اگر نسبت (PFS) دوره B/PFS از دوره A) $\leq 1,3$ بود، آنگاه درمان انتخابی MP هیئت تومور برای بیمار مفید تعریف شد. اهداف ثانویه شامل نسبت میانگین PFS، نسبت $1 \leq \text{PFS}$ ، نسبت $1,5$ و PFS میانه بین گروه ها بود.

طراحی مطالعه

فرضیه این تحقیق این بود که با استفاده از یک هیئت توموری چند رشته ای، توصیه های درمان مبتنی بر داده های MP تومور هر بیمار ارائه شود که دوره بالینی هر بیمار را به صورت مطلوب تغییر دهد. این مطالعه گروهی آینده نگر تک موسسه ای در بیماران مبتلا به سرطان متاستازی مقاوم به درمان، برای مقایسه PFS بیماران دریافت کننده درمان با هدایت ژنومی با یک گروه درمانی دریافت کننده درمان هدایت غیر ژنومی انجام شد. نسبت PFS با تقسیم PFS درمان جدید (یا ژنومی هدایت شده و یا غیر ژنومی هدایت شده) بر PFS بیمار در طول آخرین رژیم



آزمایش بالینی موجود ارجاع داده شد.

ملاحظات و روش های آماری

با استفاده از برآوردها از داده های قبلی منتشر شده، نمونه ای از ۷۴ بیمار مورد نیاز بود تا این فرضیه را بررسی کند که نسبت $\text{PFS} < 1,3$ در ۲۸٪ از بیماران دریافت کننده درمان توصیه شده MP، با خطر α ۵٪ و قدرت ۸۰٪ در مقایسه با این فرض که میزان دستیابی به $\text{PFS} < 1,3$ بدون درمان هدایت شده MP، ۵٪ بود. داده های زمان به رویداد با استفاده از روش کاپلان مایر خلاصه شده و با استفاده از آزمون ورود-رتبه بندی مقایسه شد؛ داده های مداوم با استفاده از آزمون t-test مقایسه شدند؛ داده های طبقه بندی شده با استفاده از آزمون مربع کی یا آزمون دقیق فیشر مورد مقایسه قرار گرفتند.

دانشمندان ژنوم دارو شناس، داروسازان بالینی سرطان شناس، یک سرطان شناس اخلاق مدار، آسیب شناس و پرستاران، نتایج تجزیه و تحلیل ژنوم را بررسی کردند. نتایج به دست آمده در زمینه سابقه درمان قبلی بیمار، دارودرمانی همزمان، بیماری های مشترک و انواع واریانت های دودمانه زایا مورد بررسی قرار گرفت که ممکن است سمیت بیشتر یک درمان مشخص را پیش بینی کند. اهداف بر اساس: اولویت اول، جهش DNA یا تغییر تعداد کپی یا همجوشی DNA؛ اولویت دوم، IHC یا FISH؛ و آخرین اولویت، فقط بیان بیش از حد mRNA انتخاب شده بودند. توصیه های هیئت مدیره به پزشک متخصص ارجاع داده شد و بیمار با توجه به استاندارد مراقبت درمانگر مصرف همان عامل مورد استفاده قرار گرفت و یا به یک

سرطان، از جمله: جهش، اتصالات ژن / بازآرایی، تغییرات تعداد کپی، بیان mRNA و همچنین بیان پروتئین توسط IHC طراحی شده است. تفاوت های بیان RNA با مقایسه بیان ژن تومور در مقایسه با یک گروه از بافت های طبیعی هم دودمانه اندازه گیری شد. توالی یابی نسل بعدی بر روی یک دستگاه ژنومی شخصی جریان یونی، با میانگین پوشش $> 5,000 \times$ اجرا شد. تمام تجزیه و تحلیل ها در یک آزمایشگاه تحت تأیید CLIA انجام شد. توجه داشته باشید که یک بیمار در مطالعه ما تحت آزمون بنیادی یک قرار گرفت، که روش های آن در جای دیگر شرح داده شده است.

بررسی نتایج ژنومی

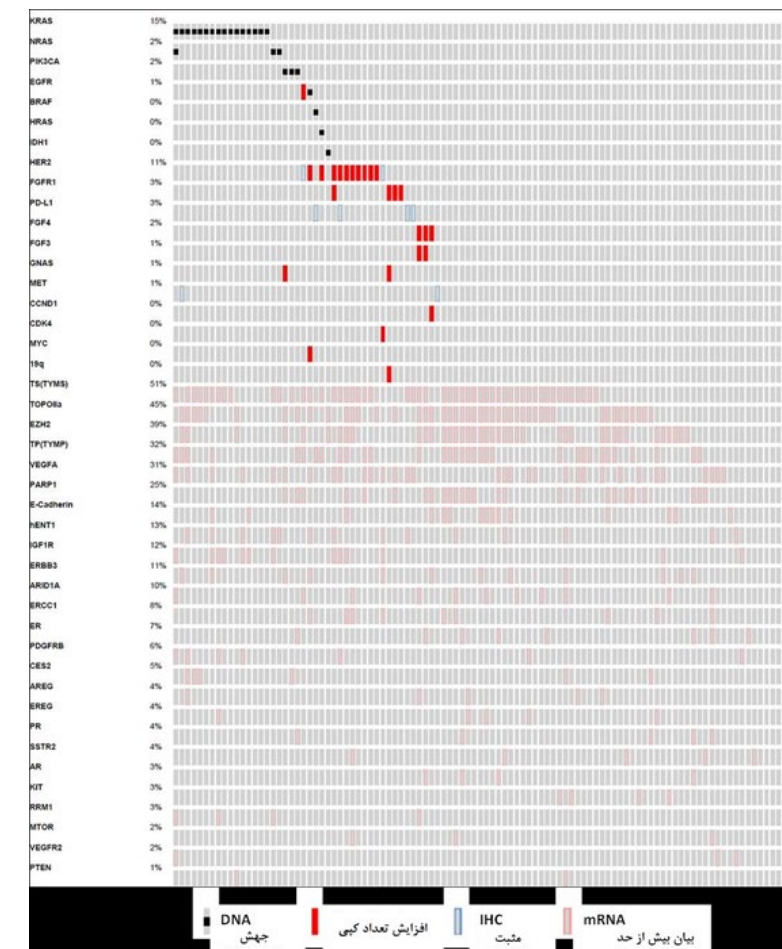
یک هیئت علمی چند رشته ای از سرطان شناس های پزشکی،

شکل ها

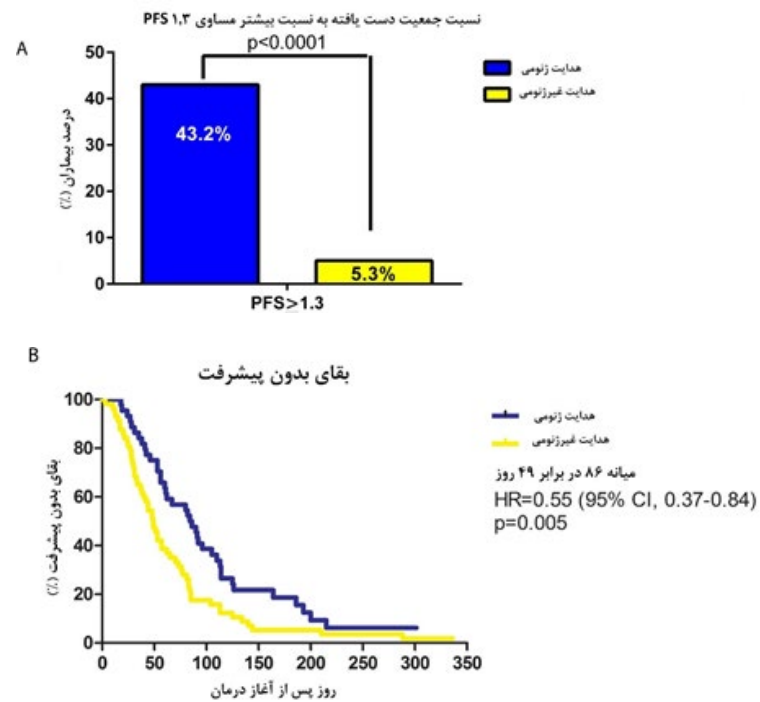
شکل ۱: نمودار CONSORT جمعیت مورد ارزیابی.



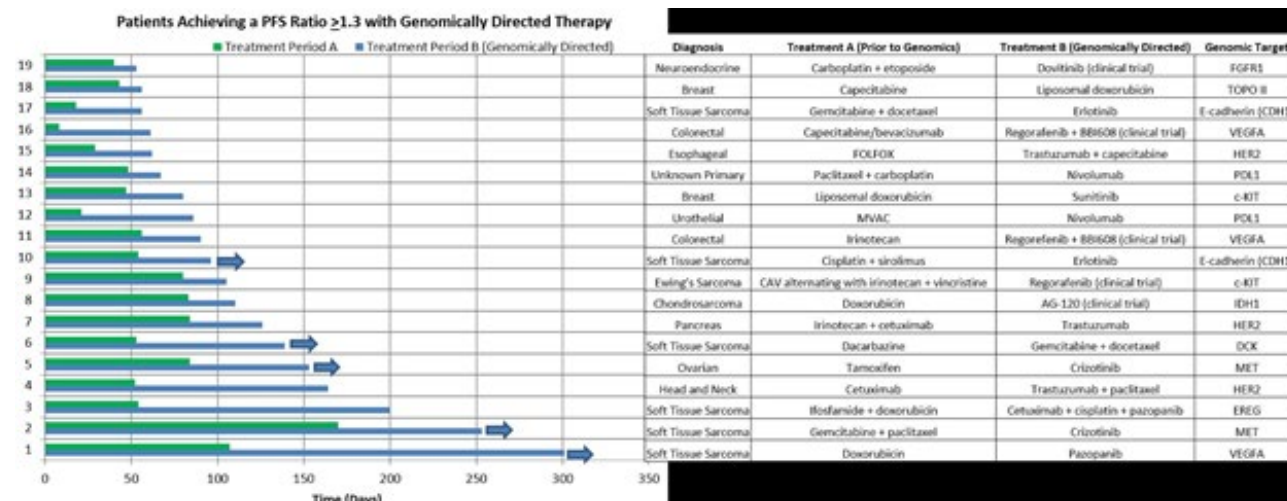
شکل ۲: تجزیه و تحلیل انکوپرینت جزئیات یافته های ژنومی که توسط هیئت مولکولی تومور برای جمعیت مورد مطالعه در نظر گرفته می شود (n = ۱۰۱). هر ستون نشان دهنده یک بیمار منفرد و هر ردیف یک ژن دارای جهش، افزایش تعداد کپی، مثبت بودن IHC (ایمونوهیستوشیمی) یا بیان بیش از حد mRNA می باشد.



شکل ۳: تجزیه و تحلیل بقای بودن پیشرفت (PFS) جمعیت بیمار. A. نمودار نوار مقایسه درصد بیمارانی که به نسبت PFS برابر یا بیشتر از ۱,۳ دست یافتند. ۴۳,۲٪ (۱۹ نفر از ۴۴) بیماران تحت درمان ژنومی به نسبت PFS ۱,۳ در مقایسه با تنها ۵,۳٪ (۳ نفر از ۵۷) تحت درمان هدایت غیر ژنومی دست یافتند ($p < 0.0001$). طرح کاپلان-مایر PFS گروه هدایت ژنوم (خط آبی) در مقابل گروه هدایت غیر ژنومی (خط زرد). بیماران تحت درمان با هدایت ژنومی، میانه PFS بالاتری نسبت به کسانی داشتند که تحت درمان با هدایت غیر ژنومی قرار داشتند (۸۶ روز در برابر ۴۹ روز، $p = 0.005$, H.R. = 0.55, 95% C.I.: 0.37-0.84).



شکل ۴: جزئیات پاسخ دهندگان. نمودار نوار افقی نشان دهنده مدت زمان PFS (روز) برای بیماران گروه تحت درمان ژنومی هدایت شده است که نسبت $PFS \leq 1.3$ (n = ۱۹) را بدست آوردند. علاوه بر این، در فهرست تشخیص، درمان قبلی (درمان A)، درمان با روش هدایت ژنومی (درمان B) و هدف ژنوم، ذکر شده است.



منبع: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27447854



مریم یزدان پرست
مؤلف

دستیار پژوهش، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

چکیده

امروزه این طرز فکر که هر دارویی که تجویز می‌شود در بدن هر فرد رفتار منحصری دارد، مورد توافق است. بنابراین انواع روش‌های مدل‌سازی، تحلیل ابرداده‌ها [۱] و تکنیک‌های متنوع پیشرفته تشخیص به کار گرفته می‌شوند تا عوارض جانبی روش‌های کلاسیک آزمون و خطا را کاهش دهند؛ روشی که به نام «پزشکی دقیق» شناخته می‌شود. به طور کلی، هدف پزشکی دقیق تفکیک تمایزات بین‌فردی با مطالعه تنوع‌های ژنتیکی و استفاده از عواملی شامل داروها و مارکرها است که دقیقاً هدف‌دار شده‌اند. پزشکی دقیق امیدهای بسیاری برای اهداف تشخیصی و درمانی به وجود آورده است، از جمله: درمان سرطان، داروهای بازسازی‌کننده، رژیم‌های غذایی و غیره. سرطان با توجه به تنوع در عوامل ایجادکننده و شیوع هشداردهنده‌اش پرامیدترین هدف برای پزشکی دقیق است [۲]. مطالعات قصد دارند جهش‌های پیش‌برنده تومور را با مانیتور کردن پروفایل ژنتیکی سلول‌های سرطانی و مقایسه با بافت‌های طبیعی تشخیص دهند تا از این طریق بهترین شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی را برگزینند یا به طور خاص نشانگرهای

مروری کوتاه بر موضوعات داغ در حوزه پزشکی دقیق با نگاهی ویژه به سرطان

سرطانی ویژه‌ای را مورد هدف قرار دهند. در رابطه با جایگزینی بافت، سلول‌های بنیادی توانسته‌اند پیوند بافت را با کاهش ریسک رد شدن و نیز کاهش وابستگی به لیست انتظار اهداکننده منطبق، متحول کنند. در حوزه تشخیص نیز تکنیک‌های تعیین توالی سریع DNA و ابزارهای آنالیزگر به مثابه گجت‌هایی جادویی به پزشکان کمک می‌کنند که پاتوژن‌های مسئول را شناسایی کرده و ارتباط میان پروفایل میکروبی هر فرد با بیماری‌های پیچیده‌ای مثل اضافه‌وزن، بیماری‌های عروقی، اوتیسم، و تولد پیش از موعد را شناسایی کنند.

مقدمه

مورد توافق‌ترین تعریف ممکن برای پزشکی دقیق را می‌توان این شعار در نظر گرفت: «داروی درست برای بیمار مشخص با دوز بهینه و در زمان مقتضی» [۳، ۴]. پزشکی دقیق را به عناوین دیگری هم چون «پزشکی طبقه‌بندی‌شده»، «پزشکی هدفمند»، «پزشکی شخصی‌سازی‌شده»، «پزشکی منحصربه‌فردشده» و «دارو-ژنومیکس» نیز نامیده‌اند [۴، ۵]. هر کدام از این اصطلاحات، اگر چه دارای تعریفی منحصر به خود هستند اما به دلیل هم‌پوشانی بسیاری که در

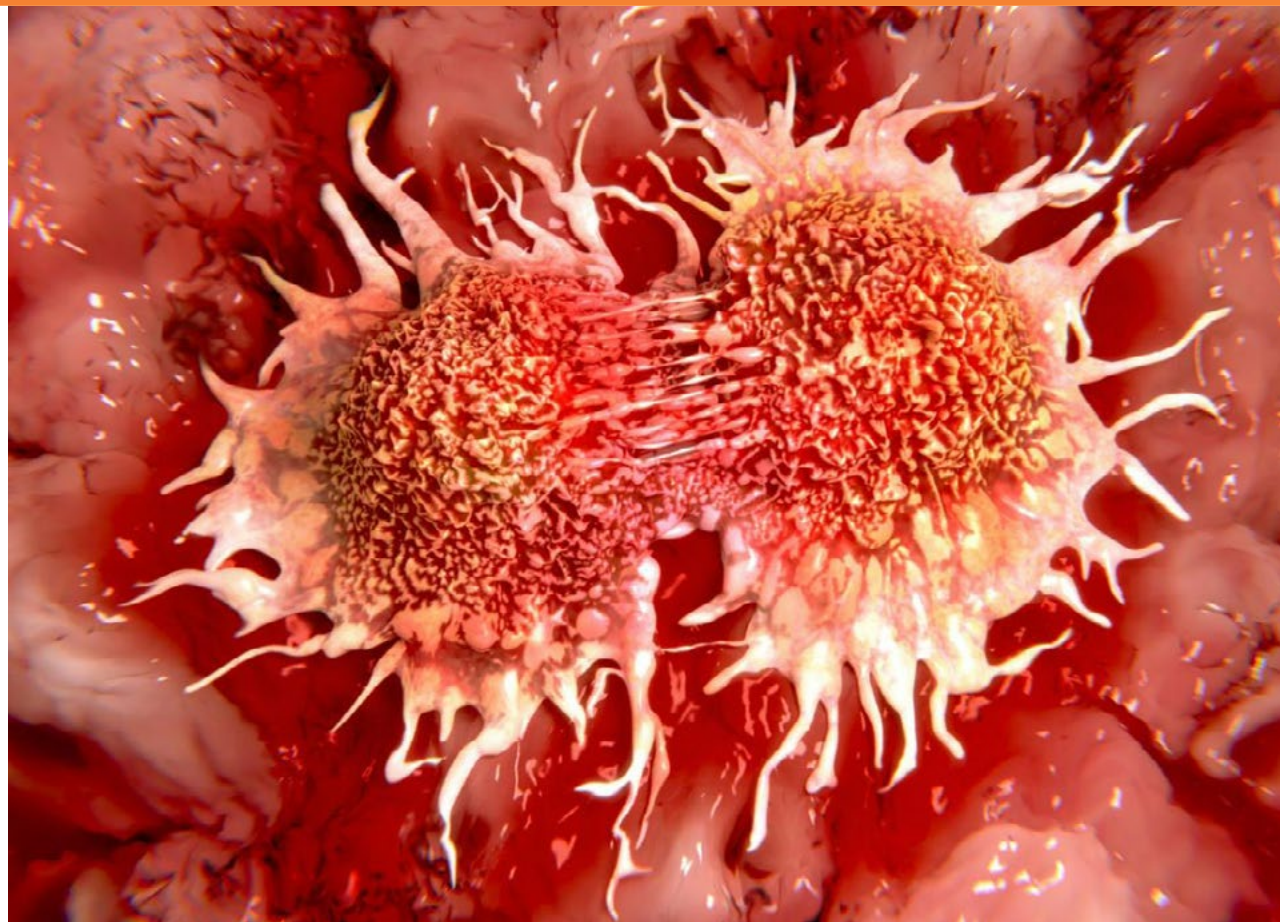
حیطه عمل دارند، در بسیاری موارد به جای هم به کار می‌روند. تعریف شورای مشاورین علوم و تکنولوژی ریاست جمهوری آمریکا از «پزشکی شخصی‌سازی‌شده» به صورت «درخور کردن» درمان پزشکی به تناسب ویژگی‌های فردی هر بیمار [۶] یا تقسیم افراد به زیرگروه‌های جمعیتی است که در میزان حساسیت به بیماری خاصی یا پاسخ به درمان خاصی با هم متفاوت‌ند [۳، ۴]. این طبقه‌بندی به کمک الگوریتم‌هایی انجام می‌شود که برای تشخیص بیماری، پیش‌بینی روند بیماری، پیش‌بینی پاسخ هر فرد به درمان، یافتن درمان مناسب برای هر فرد، و احیاناً پیشگیری از ابتلا و یا محاسبه ریسک آن لازم است [۱، ۷]. البته ایده در نظر گرفتن تفاوت‌های فردی در پیشگیری و درمان چندان هم جدید نیست، چنان چه به زعم برخی، پزشکی دقیق نه یک انقلاب که تکامل یک ایده پیش از پیدایش ژنتیک محسوب می‌شود [۷]. کما این که در نظر گرفتن گروه خونی فرد برای تجویز انتقال خون در بیش از صد سال گذشته را شاید بتوان نخستین مثال از پزشکی دقیق در نظر گرفت [۲]. امروزه نیز با این که نقش ژن‌ها در بیماری‌هایی مانند چاقی، آسم، دیابت نوع دو، و بیماری‌های قلبی-عروقی اثبات شده

است، اما هم چنین ثابت شده که این مشکلات نه تحت کنترل یک ژن واحد بلکه توسط چندین ژن کنترل می‌شوند که هر کدام فاکتور ریسک به شمار می‌آیند [۶]. محکم‌ترین شاهد برای فرض خوابیده پشت نظریه پزشکی دقیق، تنوع در پاسخ بیماران به درمان‌های دارویی استاندارد است که به تفاوت‌های مشاهده‌شده در نرخ سوخت‌وساز دارو و سرشت خود بیماری ربط داده شده و از آن به عنوان فاکتورهای مختص بیمار یاد می‌شود [۳]. پزشکی دقیق همچنین به پیش‌بینی دقیق‌تر دوز انتخابی داروهایی مانند وارفارین که بازه دارویی باریکی دارد و سیکلواکسی‌تاز کمک می‌کند [۳، ۸]. دانش دارو-ژنومیک یکی از شاخه‌های گسترده و پرتعداد حوزه پزشکی دقیق است. دارو-ژنومیک از پروفایل ژنتیکی فرد کمک می‌گیرد تا اثرات مطلوب را به بیشینه و عوارض جانبی را به کمینه برساند و به این ترتیب راهکارهای مدیریت ریسک را بهبود ببخشد [۸]. ژنومیکس تغذیه‌ای

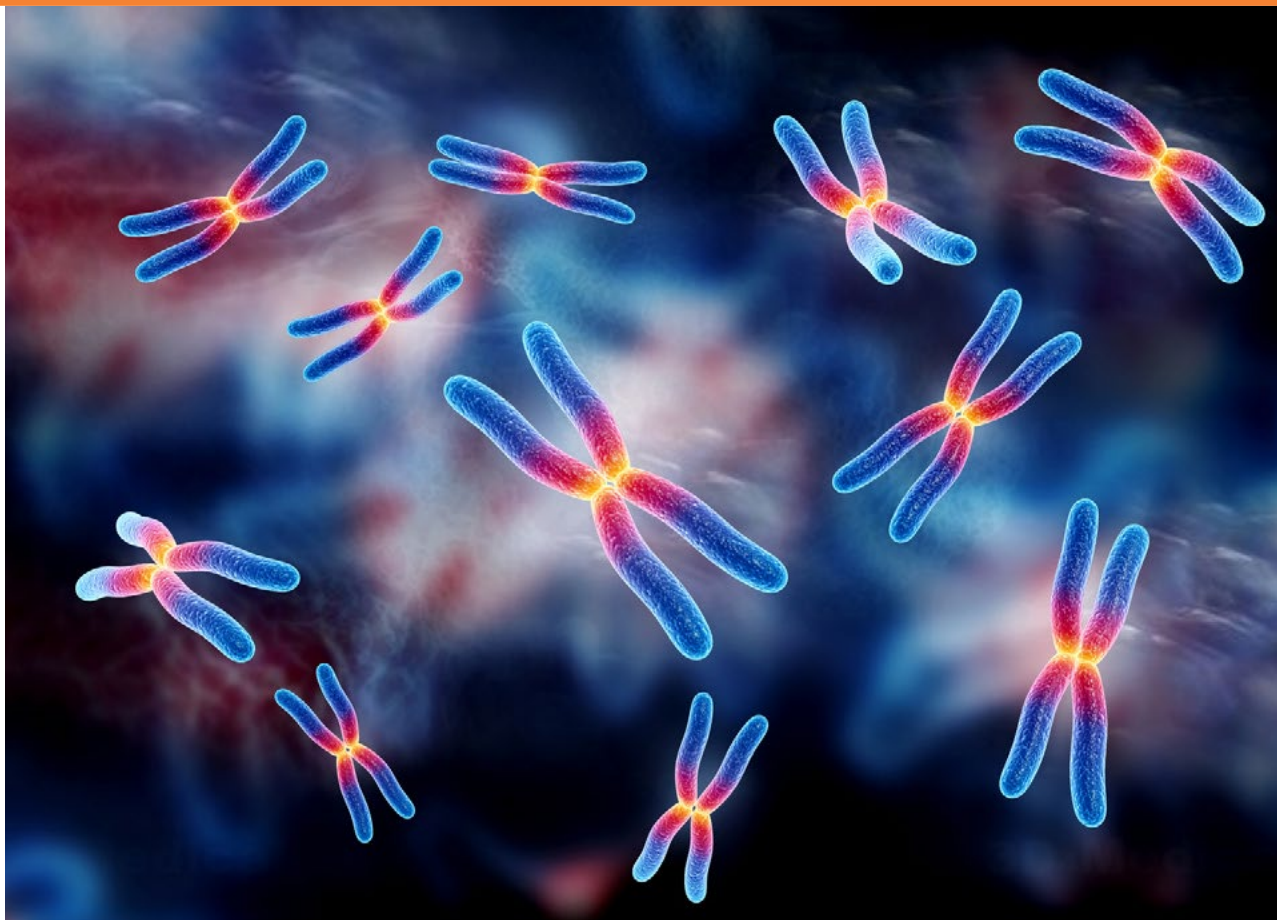
از دیگر دست‌آوردهای اخیر این تحولات است که شامل این حوزه‌ها می‌باشد: (۱) ژنومیکس تغذیه‌ای: مطالعه میان‌کنش اجزای خوراک با ژنوم و تغییرات پروتئومیک و سوخت‌وساز حاصل از آن، و (۲) ژنتیک تغذیه‌ای: مطالعه تفاوت‌های مبتنی بر ژن در پاسخ به اجزای خوراک و توسعه خوراک-داروها پی که بر پایه جبران ژنتیک فردی با سلامت سازگارترند [۹]. دانش دارو-ژنومیک علاوه بر کاربردش در کمک به بیماران طبقه‌بندی‌شده در گروه تحت خطر (با شناسایی مکانیسم‌های دخیل در عوارض جانبی) در دو حوزه دیگر نیز بسیار امیدوارکننده ظاهر شده است: (۱) شناسایی زیست-نشانگرهای بیماری‌ها (فهم مکانیسم‌های پاسخ به دارو در بیماران) و (۲) افزایش ایمنی دارو [۸].

سرطان

پاسخ کم‌رنگ سرطان به درمان، آن را در مرکز توجهات حوزه پزشکی



دقیق قرار داده است [۳]. در حال حاضر درمان برای بیماران سرطانی عموماً بر پایه تماشا-انتظار انتخاب و اجرا می‌شود [۱۰]. اگر چه اساساً سرطان نتیجه تجمع آسیب‌های ژنتیکی در طول حیات تلقی می‌شود، اما نقش بنیادی برخی واریته‌های ارثی ژنتیکی نیز در افزایش ریسک برخی انواع آن نشان داده شده است [۲]. داروهای دقیق مانند هرسپتین و گلیویک که برای سرطان‌های خاصی (سرطان سینه و لوسمی مزمن مغز استخوان) هدف‌دار شده‌اند و نیز روش‌های دقیق تشخیص سرطان مانند Oncotype Dx (یک پنل PCR) مثال‌هایی خوب از مواردی هستند که مؤثر بودن و به‌صرفه بودن‌شان اثبات شده است و بنابراین استفاده از آن‌ها در انواع سرطان در حال گسترش است [۳]. روش‌های دیگر غیروابسته به DNA (از قبیل PCR) مانند خردمنظومه، پروتئومیک (استفاده از نشانگرهای جستجو در سرم)، پروفایل بیانی، آزمایش‌های ایمنی-بافت-شیمیایی و



از جمله دیگر اهدافی که پزشکی شخصی سازی شده یا دقیق دنبال کرده است را می توان به این شکل خلاصه کرد:

- کشف درمان های درخور شده برای ام اس، ایدز، انواع مختلف سرطان، چاقی، آسم، دیابت، آرتروز روماتوئید، پسوریازیس و غیره [۶، ۱۲].
- کشف زیست نشانگرها یی برای تشخیص، پیش بینی و مانیتور کردن سرطان، سکته (مثل پروتئین C-reactive [۶])، بیماری های قلبی-عروقی، نئوپلازی های متعدد غدد درون ریز، تالاسمی، لوسمی کودکان، عفونت های ویروسی (مانند پاپیلوما)، سندروم های ژنتیکی و غیره [۵، ۷].
- به کار بردن زیست نشانگرها برای افزایش اثر دارو، ایمنی دارو و ایمنی درمانی.
- سنجش ریسک سرطان و آتروفی عضلاتی- نخاعی پیش از پیدایش علائم [۷].
- تغذیه شخصی سازی شده [۹].
- بهینه سازی دارو-ژنومیکی مانند بیش-حساسیت به درمان ایدز با آباکاویر [۶].

می دهند؛ مانند داروی Iressa که در زنان، آسیایی ها و غیرسیگاری های مفید نشان داد ولی پاسخ های سازگاری در جمعیت های بزرگتر بیماران به دست نداد [۳]. به همین دلیل لازم است این روش ها با سایر روش های شناخته شده مانند پلی مورفیسم و عملیات بالینی به طور موازی به کار گرفته شده و اعتبارسنجی شود تا آزمون های پیش بینی شده از دقت و حساسیت کافی برخوردار شود [۶]. کما این که امروزه استفاده از آزمایش های مولکولی در بیماران مبتلا به سرطان های سینه، ریه، روده، انواعی از سرطان های خون و ملانوما، معمول شده است و پزشکان را قادر ساخته تا درمان های مؤثرتری پیش گیرند و به این شکل شانس نجات بیمار را افزایش دهند یا افرادی که نشانه های بیماری را کمتر نشان می دهند را از درمان پیشگیرانه بهره مند سازند [۵، ۱۱].

سایر اهداف پزشکی دقیق

روش های وابسته به mRNA مانند هیبریداسیون فلورسانت در محل، نیز در حال پدیدار شدن و رشد هستند [۴، ۶]. خردمنظومه روشی است که در آن پروفایل بیانی هزاران ژن در یک نمونه بافت به طور همزمان قابل اندازه گیری است [۱]. زیست نشانگرها عموماً پروتئین ها یا mRNAهایی هستند که در جریان بیماری خاصی تولید می شوند یا تولیدشان افزایش می یابد [۱۱]. برای مثال تراستوزومب دارویی است که پروتئین سرطانی HER2 را هدف قرار می دهد؛ تولید این پروتئین در ۳۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان که به درمان کلاسیک جواب نمی دهند زیاد می شود [۴]. زیست نشانگرهای دیگر نیز برای انواع سرطان های سینه، روده، ریه و بدخیمی های خونی در حال شناسایی بوده و می توان گفت بیشتر پیشرفت ها در حوزه پزشکی دقیق مدیون این مطالعات است [۴]. در عین حال، برخی داروها در مطالعات نتایج متناقضی نشان



عوامل مؤثری که نیاز است در نظر گرفته شوند

ابزارهای بهبود یافته ژنومیکی بستری برای مفهوم جدید پزشکی دقیق به مثابه یک دسته ابزارهای «درخور شده» برای سنجش ریسک، تشخیص، پیش بینی روند و درمان فراهم آورده اند [۷]. در همین حال، تکنولوژی های پربازده در حال تأمین داده هایی هستند که در آینده بنیان پزشکی دقیق را تشکیل خواهند داد [۶]. پروژه هایی مانند پروژه ژنوم انسان [۹]، نسل جدید توالی یابی (NGS) [۴] و چند شکلی تک نوکلئوتیدها (SNP ها) [۶] درون جمعیت ها (مثل C-reactive protein یا CRP [۸])، پیش بینی پاسخ های فردی به داروها (یا همان دارو-ژنتیک) را آسان تر می کند. امروزه ثابت شده تفاوت های فردی در سطوح ژنوم، پروتئوم، ترانسکریپتوم، متابولومیک و میکروبیوم بر توسعه بیماری و پاسخ

تفسیر درست آن ها از میان انبوه داده هایی که توسط تکنولوژی های جدید به کار گرفته می شوند، کاملاً ضروری اند [۵، ۶]. امروزه بر سر این که بسیاری از هشدارهای بیماری از مجموعه ای از ژن ها به جای یک ژن نشأت می گیرند اتفاق نظر وجود دارد. در نتیجه مطالعاتی چندجانبه در مرز مشترک این تخصص های متعدد نیاز است تا مجموعه ای از نشانگرها و درمان های درست را بر اساس شرایط مختلف محیطی (اپی ژنتیکی) و ژنتیک یک فرد طراحی کند [۵].

بحث

پزشکی دقیق، با فراهم آوردن امکان طراحی رژیم های مختص هر بیمار (مانند فرد مبتلا به دیابت)، پزشکان را قادر ساخته است که پاسخ منحصر به فرد هر بیمار را به درمان های گوناگون درک کنند. غیرقابل انکار است که پزشکی دقیق دست آوردهای کنونی ش را بدون کمک گرفتن

به درمان ها اثر می گذارد. پس، داده های مورد نیاز از پروفایل های ژنومی و پروتئومی هر فرد، داده های بالینی و مسیرهای متابولیکی وی، و نیز تصویربرداری های او جمع آوری می شود [۱۱]. بر همین اساس شمارش سلول های خونی و ایمنی، مانیتورینگ فاکتورهای خون و قلب در لحظه، ژنوتایپینگ، نمونه گیری از مدفوع و خون و ... از جمله روش هایی هستند که داده های لازم برای تحقق پزشکی دقیق را فراهم می آورند [۲]. در نتیجه، یک همکاری نزدیک میان پژوهشگران حوزه های گوناگون با پزشکان ضروری به نظر می رسد. دانشمندان زیست-داده و آمارشناسان، میکروبیوشناسان، ایمنی شناسان، و زیست فن آوران برخی از متخصصانی هستند که فعالانه در توسعه دانش و تکنولوژی ای که توسط پزشکان در فعالیتهای درمانی شان به کار گرفته می شود، نقش دارند. مطالعات آماری و بیوانفورماتیک برای شناسایی و به کارگیری مفیدترین داده ها و

ما در درمان سرطان اهمیت هر لحظه از زمان را میدانیم.....



www.oncodna.com
www.oncodna.ir
Tel: +98(21)88985291-3
Fax: +98(21)88955205

آیا سوال هایی در مورد درمان سرطان دارید؟

OncoDNA به شما برای پیدا کردن پاسخ درمانی مناسب و صحیح کمک می کند.
OncoDNA با تجویز آزمایش OncoDEEP و OncoTRACE، مناسب ترین گزینه درمانی را از میان داروهای موجود در بازار و حتی داروهای تحت بررسی بالینی، به منظور درمان هدفمند بیمار ارائه می نماید.

مسیر این آینده روشن، مواردی هم چون مقاومت های دارویی شناخته نشده، تفاوت های ژنتیکی انواع تومورها و برخی بیماری ها، ابزارهای ناکافی برای مانیتور کردن، و ناآگاهی راجع به استفاده همزمان از داروها از جمله موانعی است که بایستی برداشته شود [۲، ۴]. علاوه بر همکاری میان پژوهشگران حوزه های مختلف و حتی مشارکت گروه های بیماران، نیاز جدی به همکاری میان نهادهای دولتی و خصوصی نیز وجود دارد. برای مثال در آمریکا سازمان ملی سلامت، دپارتمان سلامت و خدمات انسانی، و سازمان غذا و دارو، با همکاری و تحت حمایت ریاست جمهوری آن کشور در تلاشند تا قوانین پشتیبان لازم برای نهادینه کردن پزشکی دقیق را فراهم کنند [۲، ۱۴]. چرا که کشف و اعتبارسنجی زیست نشانگرها به تنهایی کافی نیست، بلکه لازم است این تلاش ها با کشف داروها و سرایت آنها به کاربردهای بالینی همراه شود [۶].

برای تشخیص های ترکیبی مبتنی بر درمان خاص پیشنهاد می دهد که پزشکان را قادر می سازد تا دیدگاهی جامع تر بر گزینه های درمان داشته باشند و بهترین را در اسرع وقت از میان تمام گزینه های موجود برگزینند [۳]. در نتیجه با توجه به پیشرفت هایی که در حوزه های زیست شناسی مولکولی، ژنومیک، و بیوانفورماتیک روی داده و نیز افزایش ارتباطات از طریق شبکه های اجتماعی و وسایل همراه، و تمایل رو به رشد جامعه به مشارکت در تحقیقات پزشکی، آینده پزشکی دقیق روشن به نظر می آید [۲]. تکنولوژی متکی بر DNA نو ترکیب، روش های تحویل دارو، مولکول های هدف، و امکانات تشخیصی جدیدی در اختیار ما نهاده است [۱۳]. افزون بر آزمون های تشخیصی در شیشه، روش های به روز تشخیصی در حیات مانند الکتروانسفالوگرافی، الکتروکاردیوگرافی، و تجهیزات تصویربرداری تشخیصی نیز به کمک پزشکی دقیق آمده اند [۴]. در کنار توسعه روش های نوین در

از حوزه های متعدد مانند علم مواد، مهندسی، پرینت سه بعدی، زیست شناسی مولکولی، و مهندسی پزشکی به دست نمی آورد که همین موضوع آن را به حیطه های چندرشته ای تبدیل نموده است. در نتیجه پزشکی دقیق پنجره گسترده ایست رو به آینده ای امیدوارکننده از مزایایی مانند کاهش هزینه تجویزهای غیرضروری، درمان های مؤثرتر، و عوارض جانبی کمتر. پزشکی دقیق، در آینده، نقشی فزاینده در تمهیدات حوزه مراقبت از سلامت ایفا خواهد کرد. با این حال، پزشکی دقیق نیاز به شفافیت بیشتری در حوزه الزامات برای توسعه تشخیص و بازپرداخت دارد تا بتواند در بازار سلامت دوام بیاورد. در صورتی که سرمایه گزاران، نهاد های تأمین کننده سلامت، متخصصان، و مصرف کنندگان نهایی با پیشرفت های این حوزه سازگار شده و به سمت خدمات مقرون به صرفه در حوزه پزشکی دقیق راهی شوند، پیشرفت ها و دست آوردها در این حوزه می تواند نامحدود باشد [۵]. پزشکی دقیق همچنین پتانسیل هایی

منابع

1. Moon, H., et al., Ensemble methods for classification of patients for personalized medicine with high-dimensional data. Artificial Intelligence in Medicine, 2007. 41(3): p. 197-207
2. Collins, F.S. and H. Varmus A New Initiative on Precision Medicine. New England Journal of Medicine, 2015. 372(9): p. 793-795
3. Bates, S., Progress towards personalized medicine. Drug Discov Today, 2010. 15(3-4): p. 115-20
4. Tsourounis, M., et al., Current Trends in Personalized Medicine and Companion Diagnostics. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2015. 49(4): p. 530-543
5. Jameson, J.L. and D.L. Longo, Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. New England Journal of Medicine, 2015. 372(23): p. 2229-2234
6. Meyer, J.M. and G.S. Ginsburg, The path to personalized medicine. Curr Opin Chem Biol, 2002. 6(4): p. 434-8
7. Offit, K., Personalized medicine: new genomics, old lessons. Hum Genet, 2011. 130(1): p. 3-14
8. Beitelshes, A.L. and H.L. McLeod, Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. Trends Pharmacol Sci, 2006. 27(9): p. 498-502
9. Subbiah, M.T.R., Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. Translational Research, 2007. 149(2): p. 55-61
10. Ely, S., Personalized medicine: individualized care of cancer patients. Translational Research, 2009. 154(6): p. 303-308
11. Ginsburg, G.S. and J.J. McCarthy, Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends Biotechnol, 2001. 19(12): p. 491-6
12. Miller, A., et al., Translation towards personalized medicine in Multiple Sclerosis. J Neurol Sci, 2008. 274(1-2): p. 68-75
13. Vizirianakis, I.S., Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. Eur J Pharm Sci, 2002. 15(3): p. 243-50
14. Varond, A.J., Trends in personalized medicine. Regulatory Focus, 2013: p. 1-5



نفیسه طارمی
مترجم

کارشناسی ارشد
بیوتکنولوژی پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات درمانی ایران

دارو درمانی برپایه ی سلول های بنیادین: نسل بعدی درمان های دارویی

خلاصه

امروزه سلول های بنیادین به عنوان ابزار نوینی در پیشبرد امور پزشکی و داروسازی تلقی می گردند و از قابلیت های متعدد آن ها در درمان بسیاری از بیماری ها استفاده می شود. آشنایی با سلول های بنیادین موجب گسترش شاخه ی جدیدی از علم پزشکی، با نام پزشکی شخصی را فراهم آورد است که توانست انقلاب عظیمی در درمان بیماری ها، به خصوص درمان بر اساس سلول های بنیادین را رقم بزند. دارو درمانی بر پایه ی سلول های بنیادین (SCD) به نگرشی اشاره دارد که در آن سلول های بنیادین زنده به عنوان ابزار اصلی درمان مورد استفاده قرار می گیرند. برخلاف پیوند اتولوگ سلول های بنیادین، SCD ها محصولات سلول پیش تعیین شده هستند که بدون نیاز به دستورزی بیشتر و شخصی سازی آن ها برای فرد گیرنده، امکان استفاده از آن ها به عنوان دارو وجود دارد. در ادامه به معرفی برخی SCD ها پرداخته و نقش آن ها در پیشبرد اهداف پزشکی بازشناختی و پزشکی شخصی مختصرا تبیین می گردد.

مقدمه

ایجاد امکان جداسازی و تکثیر سلول های بنیادین به عنوان سلول های

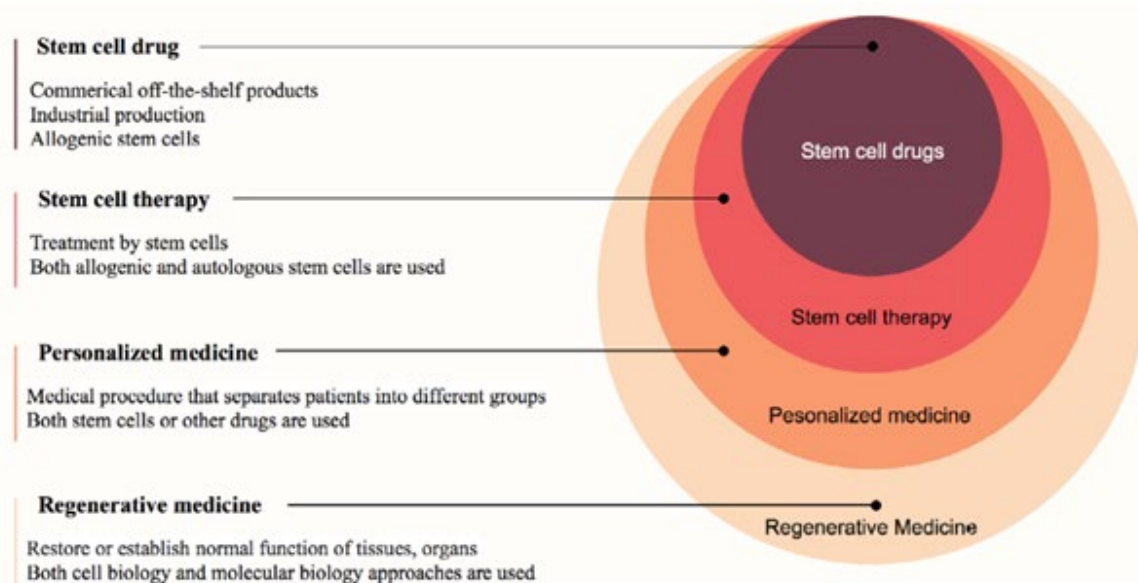
اولیه ی سازنده ی اجزای مختلف بدن انسان، راه را برای استفاده از این سلول های توانمند هموار نمود. امروزه مشخص شده است که فواید بسیاری در استفاده از سلول های بنیادین در درمان بیماری ها وجود دارد؛ به گونه ای که در حال حاضر امید قطعی به درمان بیش از ۱۰۰ بیماری متفاوت با پیوند سلول های بنیادین وجود دارد. در دهه ی ۱۹۵۰ برای اولین بار دونالد و همکارانش نشان دادند که می توان از سلول های بنیادین خون ساز (HSC) به عنوان دارویی برای درمان بیماری ها استفاده نمود. استفاده ی بالینی از HSC ها به شدت در درمان بیماری های متنوعی مورد اقبال قرار گرفت؛ به گونه ای که پیوند HSC ها (HSCT) از صرفا درمان بدخیمی های خونی تا سال ۲۰۰۰، به درمان تومورهای توپر در حال حاضر نیز گسترش پیدا کرده است. همخوانی آنتی ژن های لوکوسیت انسانی (HLA) میان فرد گیرنده و دهنده از اصلی ترین ملزومات HSCT محسوب می گردد. بدین دلیل، در سال های ابتدایی HSCT، تقریبا پیوند HSC تمامی افراد به صورت اتولوگ با جدا سازی آن ها از مغز استخوان، خون بند ناف یا خون محیطی صورت می پذیرفت. در سر راه پیوند اتولوگ HSC ها مشکلاتی از قبیل میزان کم بودن کیفیت و کمیت

این سلول ها پس از جداسازی وجود دارد. علاوه بر این، HSC های اتولوگ جهش هایی را حمل می نمایند که دستورزی ژنتیکی و گاهی پیوند آن ها را با محدودیت مواجه می سازد. برای غلبه بر این محدودیت ها، پیوند آلوژنیک HSC ها جایگزین پیوند اتولوگ آن ها گردید تا از این طریق توانایی کنترل کیفیت و کمیت این سلول ها افزایش پیدا کند. به منظور در دسترس بودن HSC ها برای پیوند آلوژنیک، بانک های سلولی متعددی در کشورهای مختلفی از قبیل آمریکا، ژاپن، کره، انگلستان و آلمان شروع به فعالیت و ذخیره سازی این سلول ها نمودند. با گسترش امکان تعیین خصوصیات دقیق تر این سلول ها، همانند تعیین HLA آن ها، شرایط استفاده ی تجاری از HSC ها به عنوان محصولات دارویی از دهه ی ابتدایی سال ۲۰۰۰ در آمریکا فراهم آمد. برای مثال، Ducord و HemaCord دو دارویی هستند که بر پایه ی HSC ها در سال ۲۰۱۰ تجاری سازی شدند. با وجود تمام مزایای استفاده از HSC ها به عنوان دارو وجود دارد، کم بودن شانس همخوانی HLA میان دو فرد متفاوت تا میزان ۱ در ۱۰۰۰۰۰ هزار نفر، استفاده ی بالینی از این داروها را محدود ساخته است. از سال ۲۰۱۲ تا به امروز، SCD ها بیشتر بر پایه ی سلول های بنیادین

مزانشیمی (MSC) طراحی و تولید می شوند. مشابه با HSC ها، اولین کار آزمایی بالینی MSC ها نیز به صورت اتولوگ انجام شد؛ چرا که وجوب همخوانی HLA و استفاده از داروهای سرکوب کننده ی سیستم ایمنی بدن به هدف کاهش احتمال پس زدن پیوند نیز در این زمینه حس می شد. اما مطالعات و نتایج بررسی های بیشتر نشان دادند که MSC ها قادرند خود را به خوبی

با شرایط وفق داده و پاسخ ایمنی اندکی در مقایسه با HSC ها ایجاد نمایند. امروزه به سادگی از MSC ها به عنوان SCD استفاده شده و در این حین لزومی به استفاده از داروهای سرکوب کننده ی سیستم ایمنی و یا حتی تعیین دقیق نوع HLA فرد گیرنده و دهنده نمی باشد. نکته ی جالب توجه این است که اولین SCD ساخته شده بر پایه ی MSC

ها، که در سال ۲۰۱۲ از FDA تأیید ی تولید گرفت، به منظور درمان بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ایجاد شده پس از HSCT تولید گردید. در ادامه شرح مختصری بر چگونگی روند شگل گیری و طراحی SCD ها به عنوان یکی از ارکان کلیدی گسترش پزشکی بازشناختی داده خواهد شد.



شکل ۱: SCD در پزشکی بازشناختی. SCD ها امروزه یکی از ابزارهای درمان بر پایه ی سلول های بنیادین، پزشکی شخصی و پزشکی بازشناختی می باشند. توانایی دستورزی و تولید SCD ها راه را برای گسترش کاربرد سلول های بنیادین در صنایعی همچون داروسازی بسیار هموار نموده است.

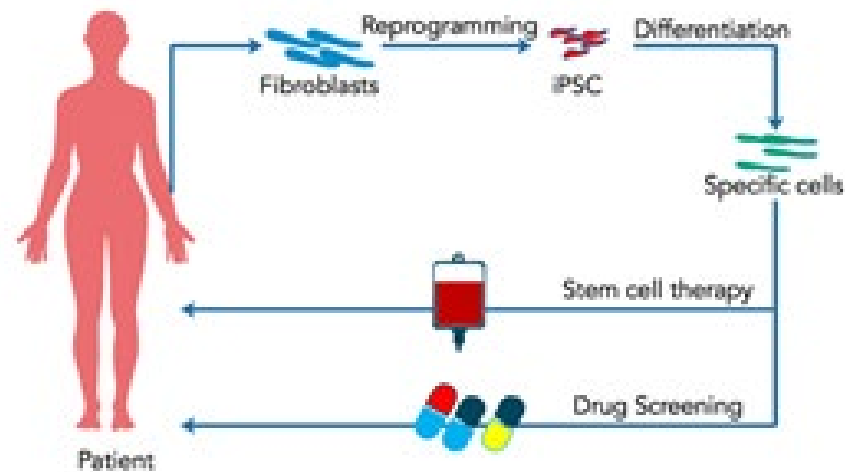
دارو درمانی بر اساس سلول های بنیادین (SCD) به چه معناست؟

دارو در معنای عام به هر ماده ای غیر از غذا اطلاق می شود که پس

از خوردن، استنشاق کردن، تزریق، کشیدن، جذب کردن (از طریق پوست یا زیر زبان) آن، یک یا چند تغییر فیزیولوژیکی در فرد مصرف کننده مشهود گردد. در دارو شناسی، یک دارو ماده ای است که به هدف درمان، بهبود، پیشگیری یا تشخیص بیماری و یا افزایش کیفیت عمومی سلامت فرد استفاده گردد. بر اساس این تعریف، دارو بایستی یکسری خصوصیات مشخصی داشته باشد و از ضوابط معینی همانند دارا بودن قدرت درمانی و در دسترس بودن عموم، پیروی نماید. بدین ترتیب زمانی که لفظ دارو به سلول های

بنیادین اطلاق می گردد منظور سلول هایی با قدرت درمان، بهبود بخشی، پیشگیری و تشخیصی است که در صورت لزوم به صورت تجاری در دسترس افراد قرار داشته باشند. به عنوان داروی در دسترس عموم، بدیهی به نظر می رسد که SCD ها به صورت آلوژنیک به فرد بیمار پیوند زده شوند. تفاوت های کلیدی میان الفاظ پیوند آلوژنیک سلول های بنیادین و SCD ها وجود دارد. از مهمترین نکاتی که در این خصوص لازم است مورد توجه قرار گرفته شود این است که SCD ها سلول هایی با قابلیت درمانی هستند

اثر بخش از این سلول ها کماکان مشکل ساز خواهد بود. در حقیقت، فرایند جداسازی فیبروبلاست ها و در ادامه کشت و برنامه ریزی از نو آن ها در عمل فرایندی بسیار زمان بر، پیچیده و پرهزینه می باشد.



شکل ۳: سلولهای بنیادین پر توان القا شده و پزشکی شخصی: فیبروبلاست های پوستی جدا شده و پس از دستورزی و برنامه ریزی از نو به حالت بنیادین تبدیل می شوند. این سلول ها پس از تمایز به سلول هدف به بدن فرد باز گردانده خواهند شد.

داروهای ساخته شده بر اساس HSC ها:

HSC ها سلول های بنیادین سازنده ی سلول های سفید، قرمز و پلاکت های خون هستند. در بالغین، HSC ها در مغز استخوان قرار داشته و وظیفه ی تولید و جایگزینی سلول های خونی را بر عهده دارند. در سال ۱۹۶۱، برای اولین بار وجود این سلول ها اثبات شد. بافت های هاتوپوئیتیک حاوی سلول های پیش ساز با قابلیت های تکثیر و تولید متفاوت (مولتی پوتنت، الیگو پوتنت و یا یونی پوتنت) هستند. امروزه، HSC ها را می توان از خون محیطی، مغز استخوان و خون بند ناف جدا نمود. اولین جداسازی موفقیت آمیز HSC ها از مغز استخوان در سال ۱۹۵۰ توسط E. Donnal Thomas صورت پذیرفت که در نهایت موجب کسب جایزه ی نوبل فیزیولوژی و پزشکی توسط ایشان شد. در ادامه Robert A. Good در سال ۱۹۶۸ موفق شد برای اولین بار سلول های مغز استخوان انسانی را با موفقیت

SCD ها: مکانیسم عملکرد دارو و خصوصیات

SCD ها به صورت عمده از منابع سلول های بنیادین هاتوپوئیتیک و مزانشیمی ساخته می شوند (از قبیل Hemacord، Cartistem، Temcell، HS Inj، Stempeucel، Ducord، Prochymal). اما، از سایر انواع سلول های بنیادین، همانند سلول های بنیادین لیمبوس چشم (LSC) نیز می توان برای تولید داروهای مربوط به چشم و به طور اختصاصی قرنیه استفاده نمود. نحوه ی فعالیت SCD های ساخته شده با منشاهای مختلف متفاوت است. برای مثال، داروهای ساخته شده بر اساس HSC ها قادرند سلول های خون ساز را بازسازی نمایند و این در حالی است که داروهای ساخته شده بر پایه ی MSC ها به صورت اختصاصی و شاخص، سیستم ایمنی را هدف قرار داده و سرعت ترمیم زخم ها و بهبود جراحات را افزایش می دهند.

تولید SCD ها روح جدیدی بر پیکره ی پزشکی شخصی دمید به نحوی که توانسته است با غلبه بر تمامی محدودیت ها و مشکلات مربوط به استفاده و پیوند سایر انواع سلول های بنیادین از طریق افزایش کیفیت و کمیت نهایی جمعیت سلولی و کاهش هزینه های تولید، مسیر شخصی سازی پزشکی را بسیار هموارتر نماید. به دلیل اینکه پزشکی شخصی نیازمند زمان و انجام تحقیقات بیشتری برای پیشرفت است، می توان گفت «پزشکی شخصی»، پزشکی نسل آینده است و امروزه «پزشکی عمومی» بسیار عملی تر و در دسترس تر می باشد. با این وجود، به دلیل گسترده بودن کاربرد SCD ها می توان بدون توجه به خصوصیات شخصی افراد (پزشکی شخصی) از آن ها در درمان شخص محور استفاده نمود.

آلوزنیک سلول های بنیادین و SCD ها در جدول ۱ موجود می باشد.

هایی هستند که از پیش قدرت درمانی آن ها تأیید شده است و برای مصارف خاصی می توانند مورد استفاده قرار گرفته شوند. دیگر تفاوت ها میان پیوند

اما پیوند آلوزنیک سلول های بنیادین فرایندی است که در آن، از SCD ها می توان به عنوان سلول پیوند زده شده استفاده نمود. به علاوه، SCD ها سلول

پیوند آلوزنیک سلول های بنیادین	SCD ها
فرایند استفاده از سلول های بنیادین	محصولاتی از پیش تولید شده بر پایه ی سلول های بنیادین
کیفیت محصولات batch به batch متفاوت است	محصولاتی تولید شده در مقیاس بالا با کیفیت بالا
کیفیت محصولات بر اساس گیرنده و دهنده متفاوت خواهد بود	کیفیت محصولات بر اساس اصول GMP کنترل می شود
به عنوان ابزار پزشکی تأیید شده اند	به عنوان دارو تأیید شده اند

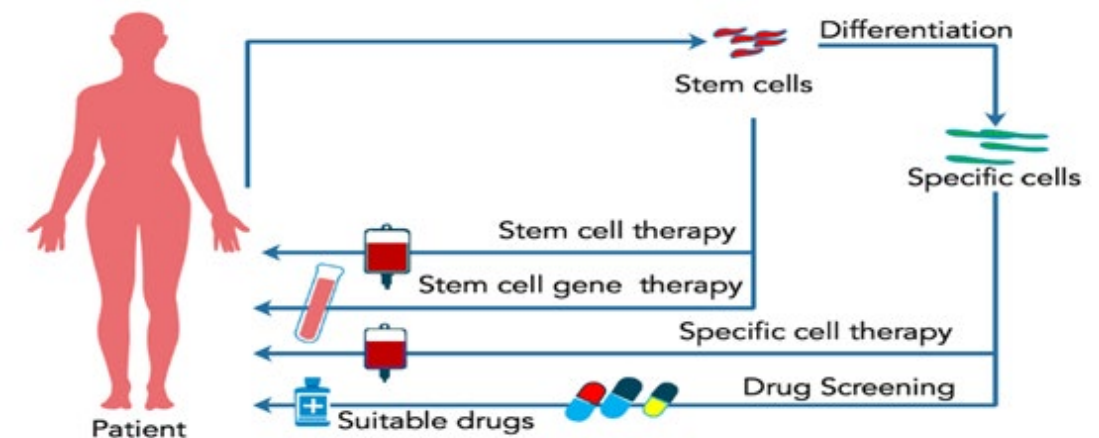
جدول ۱: تفاوت ها میان پیوند آلوزنیک سلول های بنیادین و SCD ها

های بنیادین بخش جدا نشدنی از پزشکی شخصی محسوب می گردد. حداقل دو کاربرد سلول های بنیادین در پزشکی شخصی وجود دارند که می توان آن ها را در شکل ۲ مشاهده نمود.

مداخله و دارو درمانی بر اساس پیش بینی به میزان پاسخ گویی به روش انتخاب شده، قرار می گیرند. سلول های بنیادین دریچه ای نوین در برابر پزشکی شخصی گشوده است؛ به نحوی که امروزه استفاده از سلول

SCD ها: از فرد تا جامعه

پزشکی شخصی حیطه ای از پزشکی است که در آن افراد بیمار بر اساس اصولی خاص در دسته های متفاوتی از نظر تصمیم گیری نوع درمان،



شکل ۲: کاربردهای سلول های بنیادین در پزشکی شخصی: سلول های بنیادین را می توان در گستره ی وسیعی از وقایع درمانی همچون تولید داروی جدید از طریق ژن درمانی و یا استفاده از خود سلول ها به عنوان داروی درمانی استفاده نمود.

حیطه ی عملکردی پزشکی شخصی افزایش یافت (شکل ۳). استفاده از سلول های بنیادین پر توان القا شده با مشکلات زیادی رو به می باشد و مشخص شده است که از نظر کابردی بسیار سخت و طاقت فرسا خواهد بود. حتی در صورت بر طرف سازی تمامی محدودیت های تکنیکی و آزمایشگاهی، بالا بودن هزینه ی تولید و استفاده ی

سن ملکولی و کم بودن تعداد آن ها محدودیت هایی را بر سر راه پیوند اتولوگ سلول های بنیادین قرار می دهد. با این وجود، پس از اینکه Yamanaka موفق به تولید سلول های بنیادین پر توان القا شده از فیبروبلاست های پوست گردید، امید به کسب موفقیت بیشتر در پیوند اتولوگ سلول های بنیادین برنامه ریزی شده از نو و گسترش

در پیوند سلول های بنیادین همانند سایر انواع پیوندها، حصول اطمینان از عدم پس زدن پیوند اهمیت بسیاری دارد. بدین منظور، اولین راه حل به هدف ممناعت از پس زدن پیوند، استفاده از سلول های بنیادین خود فرد، به عبارتی پیوند اتولوگ سلول ها است. با این وجود، عدم عدم بودن کیفیت و کمیت سلول های جداسازی شده به سبب بالا بودن



مشخص شده است که سلول های بنیادین خون بند ناف منبع مناسبی برای تکثیر نا محدود این سلول ها در آزمایشگاه هستند. با این وجود به دلیل هزینه ی بالای جداسازی و زمان بر بودن فرایند جداسازی سلول های بنیادین خون بند ناف و طاقت فرسا بودن روند جداسازی و تعیین خصوصیت این سلول ها، استفاده از آن ها به عنوان منبع تولید SCD ها تا به امروز کاربردی نشده است.

شدت سیستم ایمنی بدن را تحریک کرده و بدین دلیل لازم است قبل از پیوند زدن همخوانی HLA دهنده و گیرنده بررسی گردد. نیاز به بررسی HLA از بزرگترین موانع استفاده از این سلول ها تلقی می گردد چرا که احتمال همخوانی HLA میان انسان ها، به خصوص افراد غیر هم خون بسیار اندک است. به علاوه، تکثیر HSC ها سلول ها و کنترل کیفیت آن ها در *in vitro* بسیار مشکل است. البته

پیوند بزند. امروزه استفاده از HSC ها به قدری گسترش پیدا کرده است که در درمان گستره ی وسیعی از بدخیمی ها و سایر بیماری ها استفاده می شوند (جدول ۲). میزان اثر گذاری HSC ها در درمان بدخیمی ها و سایر بیماری ها، به قدرت جایگیری آن ها در مغز استخوان فرد گیرنده و توانایی تمایزشان به سلول های خونی بستگی دارد. البته، لازم به توجه است که HSC ها به

Malignant	Non-malignant
Acute myeloid leukemia (AML)	Thalassemia
Chronic myeloid leukemia (CML)	Sickle cell anemia
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Aplastic anemia
Hodgkin's lymphoma	Fanconi anemia
Non-Hodgkin's lymphoma	Immune deficiency syndromes
Neuroblastoma	Inborn errors of metabolism
Ewing's sarcoma	Autoimmune diseases
Multiple myeloma	
Myelodysplastic syndromes	
Gliomas, other solid tumors	

جدول ۲. برخی بدخیمی ها و بیماری های قابل درمان با پیوند HSC

سلول های آسیب دیده ی بافت هدف گردند. در برخی از رویکردهای استفاده از این سلول ها، MSC ها در *in vitro* تمایز داده شده و سپس به بدن فرد مد نظر از طریق سلول درمانی و یا مهندسی بافت پیوند زده می شوند. به هدف افزایش احتمال پاسخگویی به پیوند MSC ها، محققین در تلاشند تا بتوانند در *in vivo* نیز از طریق کنترل محیط اطرافشان آن ها را به خوبی به سلول های خاصی تمایز دهند. در مناسب ترین شرایط فرض بر این است که MSC ها قادرند محل های آسیب دیده را شناسایی کرده و پس از ورود و سکنی گزیدن در آنجا، برای مدت طولانی منبع نامحدودی

انواع سلول های بنیادین، MSC ها چند کاربردی هستند؛ به عبارتی، این سلول ها نه تنها قدرت تمایز به انواع متفاوتی از بافت ها را دارند، بلکه می توانند تعداد بسیار زیادی سائتوکاین و فاکتور رشد نیز تولید نمایند و از این طریق، چگونگی پاسخ سیستم ایمنی را تغییر داده و سرعت ترمیم زخم ها و بازسازی بافتی را تنظیم نمایند. به دلیل قدرت تمایزی MSC ها به رده های مختلف سلولی، امروزه استفاده از این سلول ها بسیار مورد اقبال قرار گرفته است. MSC ها در *in vitro* و *in vivo* قادرند به بسیاری از رده های سلولی با عملکرد طبیعی تمایز پیدا کرده و حتی جایگزین

داروهای ساخته شده بر اساس MSC ها:

MSC ها معروف ترین سلول های بنیادین انسانی می باشند؛ چرا که در بسیاری از بافت های بدن یافت شده و قابل جداسازی هستند. از اصلی ترین منابع MSC ها می توان به مغز استخوان، بافت چربی، بافت و خون بند ناف و همچنین جفت اشاره نمود. با وجود اینکه MSC های بافت های مختلف به طور کلی دارای خصوصیات مشابه ای هستند، اما اندک تفاوت هایی در برخی از خصائص MSC های منشا گرفته از بافت های مختلف نیز گزارش شده است. برخلاف سایر

ایمنی دچار تغییر نحوه ی رفتاری شده و هر دو نوع پاسخ حاد و مزمن سیستم ایمنی به خوبی تعدیل می شوند. مشخص شده است که برخی SCD های تولید شده بر اساس MSC ها، همانند Prochymal قادرند از این طریق در درمان GVHD مفید باشند.

رویکرد ثانویه ی عملکرد SCD ها، تولید فاکتور رشد و سائتوکاین است. همان گونه که عنوان شد، MSC ها منبع تولید بسیار خوبی برای فاکتورهای رشد و سائتوکاین ها هستند و از این طریق به خوبی قادرند رشد و تکثیر سلول های بنیادین بافت هدف را فعال کرده و با مهار آپوپتوز و تحریک رگ زایی موضعی، اثرات بسیار مثبتی بر روی بازسازی و ترمیم بافت هدف داشته باشند. لازم به ذکر است که برخی فاکتورهای رشد و سائتوکاین ها اثربخشی پاراکرین و برخی اندوکرین دارند.

تغییر قدرت پاسخ سیستم ایمنی و یا اثر گذاری بر سیستم پاراکرین/ اندوکرین (تولید سائتوکاین و فاکتور رشد) اثرات خود را اعمال می نمایند. به عبارتی، SCD ها قادرند با تاثیر مستقیم یا غیر مستقیم بر سیستم ایمنی اثرات درمانی خود را اعمال نمایند. لازم به ذکر است که تغییر قدرت پاسخ گویی سیستم ایمنی، متداول ترین روش در طراحی SCD ها می باشد، به گونه ای که ۸۰٪ اساس فعالیت SCD ها را این شیوه به خود اختصاص داده است. مشاهده شده است که MSC ها با منشاهای متفاوتی از قبیل مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف و ژله ی وارتون همگی توانایی تغییر قدرت پاسخ گویی سیستم ایمنی را دارند. بر خلاف روش سرکوب سیستم ایمنی، که در آن فعالیت تمامی سلول های سیستم ایمنی مهار می شوند، روش تغییر قدرت پاسخ گویی سیستم ایمنی، یک شیوه ی پویا است که در آن تنها تعدادی از سلول های سیستم

از سلول های سالم را تولید نمایند. پایداری پیوند سلولی، در HSCT ها و برخی موارد پیوند اتولوگ MSC مشاهده شده است. در حقیقت، در MSCT، بیشتر از ۵۰٪ سلول های پیوند داده شده به دلیل پس زده شدن توسط سیستم ایمنی و یا عدم تطابق با محیط اطرافشان می میرند؛ در این گونه موارد، پیوند اتولوگ و یا بررسی همخوانی HLA ها می تواند راهگشا باشد. یکی از مشکلات پیش روی پیوند سلول های بنیادین اتولوگ، عدم توانایی در تولید بانک های سلولی برای تمامی افراد است؛ در این جاست که اهمیت و کاربرد SCD ها مشخص می گردند. همانطور که در بالا ذکر شد، یکی از مهم ترین خصائص SCD ها، وجود امکان تولید آن ها در مقیاس صنعتی با حفظ کیفیت در تمامی سری های تولید است. در بسیاری از موارد، از MSC ها به عنوان منبع تولید SCD استفاده می شود که عمدتاً از طریق

آینده ی SCD:

در سال های اخیر، نحوه ی بهره کشی از توانایی های سلول های بنیادین از استفاده از تمام توان ساختار سلولی تا محصولات تولیدی توسط آن ها تغییر کرده است. منظور از محصولات تولیدی توسط این سلول ها، ابزارهایی همچون ماشین های کوچک حمل مواد (از قبیل اگزوزم ها، حاملین خارج سلولی و یا حتی عصاره ی تام سلولی) است که قادرند تمامی و یا بخشی از مواد و قابلیت های اصلی MSC ها را با خود حمل نمایند و از این طریق بافت ها را ترمیم کرده، التهاب را سرکوب نموده و قدرت پاسخ گویی سیستم ایمنی را دستکاری کنند. نتایج یکسری مطالعات نشان داده اند که این ماشین های حامل کوچک که از MSC های بافت چربی منشأ گرفته اند به خوبی می توانند زخم بافت های پوششی را از طریق بهینه سازی خصوصیات رشدی فیبروبلاست

های پوستی ترمیم نمایند. جالب توجه است که حاملین خارج سلولی ساخته شده بر اساس MSC ها به خوبی توانایی تغییر قدرت پاسخ گویی سیستم ایمنی را دارا می باشند. همچنین، مشخص شده است اگزوزوم های حاصله از سلول های بنیادین قادرند به خوبی بر بافت های مختلفی همچون سیستم قلبی-عروقی، کلیه، کبد و سیستم عصبی و عضلانی تاثیر دارویی مثبت داشته باشند. برای مثال، در سیستم قلب-عروقی، مشخص شده است که اگزوزوم ها را می توان به عنوان مواد دارویی محافظت کننده از ساختار و عملکرد قلب به سبب توانایی آن در افزایش رگ زایی و کاهش آپوپتوز و فیبروز بافت قلبی، قلمداد نمود. در مطالعه ی انجام شده توسط Arslan و همکارانش در سال ۲۰۱۳، نشان داده شد تزریق درون رگی اگزوزوم ها می تواند موجب بهبود عملکرد قلب شده و ساختار ظاهری قلب را از

طریق افزایش تولید ATP و تحریک فعال شدن مسیر PI3K/Akt پس از سکت به حالت طبیعی باز گرداند. همچنین، Zhang و همکارانش در سال ۲۰۱۶ اثبات نمودند که اگزوزم های منشأ گرفته از MSC در *in vitro* قادرند فعالیت سلول های بنیادین موجود در بافت قلبی را نیز تحریک نمایند. نتایج مطالعات مربوط به کلیه نیز حاکی از آن است که استفاده از اگزوزم های نشات گرفته از MSC ها به خوبی منجر به ترمیم بافت آسیب دیده ی کلیه می گردد. به علاوه، از این اگزوزم ها می توان در درمان فیبروز کبدی نیز استفاده نمود. در برخی بیماری های مربوط به سیستم عضلانی اسکلتی، مشخص شده است که اگزوزوم ها قادرند MSC های بافتی را تحریک به تمایز به استئوبلاست نموده و با افزایش رگ زایی و عضله سازی، بازسازی سیستم عضلانی اسکلتی را موجب شوند. در خصوص سیستم عصبی هم نشان داده شده است که اگزوزوم

های منشأ گرفته از MSC ها قادرند بیماری های عصبی و تحلیل برنده ی عصبی را از طریق افزایش رگ زایی، عصب زایی و کاهش التهاب درمان نمایند.

با در نظر گرفتن تمام موارد ذکر شده و نتایج تحقیقات موجود می توان نتیجه گرفت در کنار درمان با سلول های بنیادین تام، می توان از محصولات جانبی آن ها نیز در قالب SCD استفاده نمود. علاوه بر موارد نامبرده به عنوان محصولات تولید شده از سلول های بنیادین (اگزوزم ها، حاملین خارج سلولی و یا عصاره ی سلولی) می توان mRNA، پروتئین ها و پپتیدهای تولید شده توسط این سلول ها را به عنوان SCD معرفی کرده و از قابلیت های اختصاصی هر کدام از آن ها در امر درمان بیماری ها استفاده نمود. به طور اختصاصی، مزیت های استفاده

SCD به سایر روش های سلول درمانی و درمان های نوین بیماری ها، کم بودن احتمال ایمنی زایی و سهولت در تولید، نگه داری و ارسال آن هاست؛ از این رو، امید می رود در سال های آینده SCD ها به عنوان یکی از ابزارهای اصلی در پزشکی بازشناختی در درمان بیماری های صعب العلاج راهگشا باشند.

نتیجه گیری:

SCD ها از نوین ترین اعضای محصولات دارویی هستند و همانطور که از نامشان بر می آید نشات گرفته از سلول های بنیادین می باشند. از سال ۲۰۱۲ تا به امروز، بیشتر از ۱۰ عدد SCD در چندین کشور مختلف تائیده ی تولید و استفاده ی درمانی گرفته اند. این محصولات، ممکن است دارای سلول های بنیادین خون ساز زنده و یا سلول های

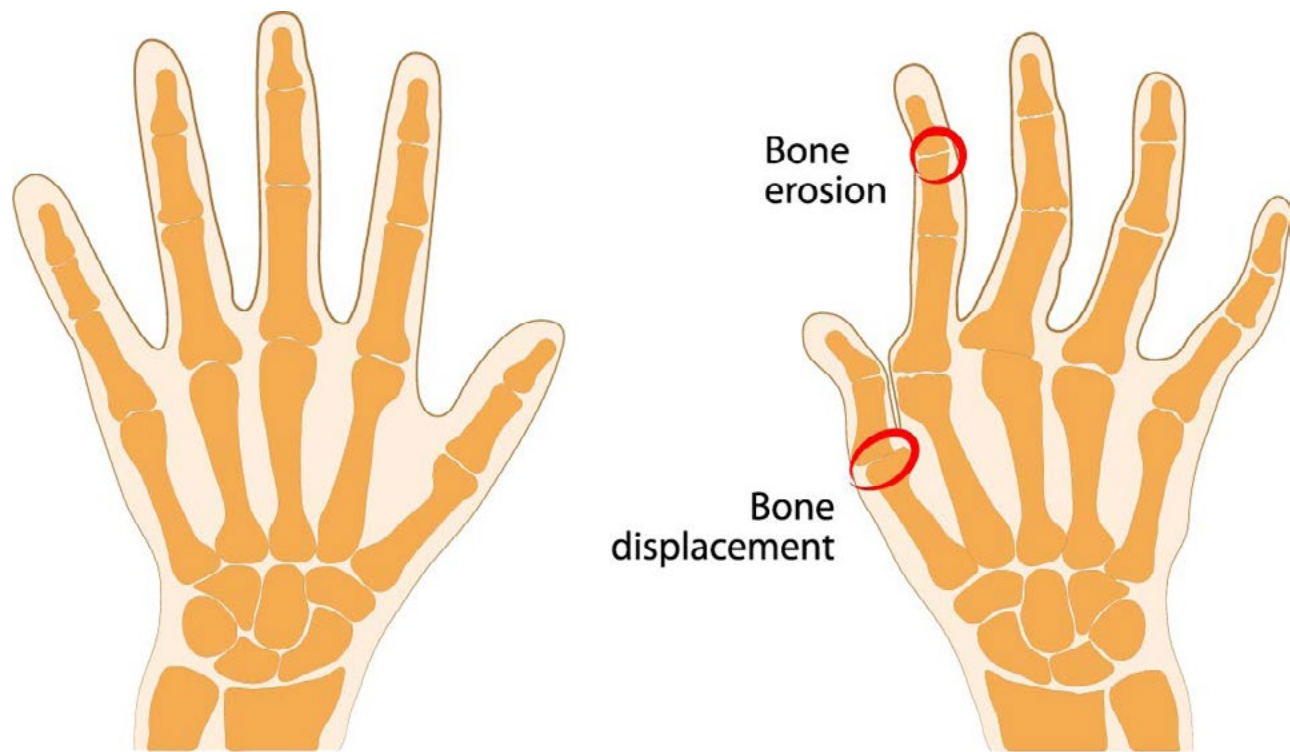


بنیادین مزانشیمی باشند. با توجه به دارا بودن مزایایی از قبیل کم بودن احتمال ایمنی زایی و سهولت در دستورزی و تولید، می توان اذعان نمود که SCD ها دریچه ای نوین در برابر سلول درمانی گشوده اند و انتظار می رود طی چند سال آینده، به عنوان یکی از اصلی ترین شیوه های درمانی در پزشکی و داروسازی مطرح گردند. در مبحث کاربرد بالینی و در کنار استفاده از تمامیت سلول های بنیادین، SCD های جدیدی از قبیل عصاره ی سلول های بنیادین، اگزوزوم ها و حاملین خارج سلولی، که تنها شامل برخی از اجزا و خصوصیات این سلول ها هستند نیز به زودی قابل تولید و ارائه به بازار می باشند.

منبع:

www.globalsciencejournals.com/
article/10.7603%2Fs40730-016-0047-z





Normal hand

A hand affected by rheumatoid arthritis

کار گرفته شوند. نقش محوری IL-6 در RA5 در ویدیویی در ابتدای جلسه بررسی شد، که اهمیت تحقیقات بیشتر در این زمینه را برجسته کرده است (در اینجا در دسترس است).
بررسی نقش گلوکوکورتیکوئیدها در درمان آرتریت روماتوئید
پروفسور اریک رودمن

گلوکوکورتیکوئیدها غالباً توسط متخصصان روماتولوژی تجویز می شوند زیرا می دانیم که داروهای قدرتمند و با عمل سریع ضد التهابی هستند. با این حال، با وجود سابقه طولانی آنها در پزشکی، استفاده از آنها قبل از تبیین الزامات قانونی و بررسی اثربخشی آن ها فراگیر شده است. استفاده مداوم از گلوکوکورتیکوئیدها با عوارض جانبی متعددی ارتباط داده شده است، که برخی از آنها دارای اثرات جانبی بسیار زیاد و بعضاً تهدید کننده ی حیات هستند. درک بهتر نسبت خطر واقعی/ سود گلوکوکورتیکوئیدها برای تعیین

دسترس با شناسایی نیازها و به حداکثر رساندن نتایج درمان تک تک بیماران است. به رسمیت شناختن دارودرمانی دقیق در زمینه روماتولوژی رو به رشد است. این رویکرد نیاز به ادغام هرچه بیشتر بررسی های بالینی با مطالعات آزمایشگاهی دارد، بلکه نقش بیمار در بهبود وضعیت زندگی خود را نیز افزایش خواهد داد. توصیه های فعلی انجمن اروپا علیه روماتیسم (EULAR) نشان می دهد که بهبود یا فعالیت پایین بیماری باید به عنوان یکی از اصول در راستای سرعت بخشی به فرایند درمان در هر بیمار باشد. با این حال برای دستیابی به این هدف، درک بهتر از پارامترهای ایمنی برای مداخلات درمانی ضروری است. بالاخص، بینش های جدید درباره سیتوکین های درگیر در آسیب شناسی RA، مانند اینترلوکین (IL) ۶، کمک می کند تا راهبردهای مناسب درمانی به

یک راهبرد درمانی در بیمارانی ارائه داد که متوتروکسات (MTX) برایشان نامناسب است. سپس پروفسور جورج شت در نظر گرفت که چگونه تحقیقات زیست شناسی فعلی ممکن است در آینده بر مراقبت از بیمار، به ویژه روی ارزیابی دوره بیماری و پاسخ های درمان در RA تاثیر بگذارد. در نهایت، پروفسور چوی برخی تجربیات متخصصان روماتولوژی در زمینه دارودرمانی دقیق و میزان اثر بخشی این رویکرد بر فرد بیمار را مطرح نمودند تا از این طریق تاثیر دارودرمانی دقیق بر RA ملموس تر گردد. پس از پایان سخنان پروفسور چوی، یک جلسه بحث پر جنب و جوش، مخاطبان را مجبور کرد از پانل متخصص در مورد کاربردهای گسترده بالینی دیدگاه هایشان سوال بپرسد.

خوش آمدگویی و مقدمه
پروفسور ارنست چوی

دارودرمانی دقیق به معنی ارائه بهترین مراقبت های بهداشتی در

پزشکی فرا دقیق: به حداکثر رساندن سود درمان برای بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

Chugai و Roche سازماندهی شده و تامین مالی گردید. همه نویسندگان برای آماده سازی و تحویل ارائه خود دستمزد دریافت کردند. کمک های نوشتاری برای این مقاله توسط Chugai و Roche بودجه گذاری شد؛ با این حال، دیدگاه ها و نظرات بیان شده، نظرات نویسندگان است و لزوماً نظر Chugai و Roche نیست. خلاصه جلسه: این سمپوزیوم آموزشی توسط پروفسور ارنست چوی، که مفهوم دارودرمانی دقیق را معرفی کرد، باز شد و اهمیت ادغام تحقیقات کنونی با تجربه بالینی را برای هدایت تصمیمات درمانی برجسته کرد. او همچنین به رسمیت شناختن رو به رشد دارودرمانی دقیق در روماتولوژی را مورد توجه قرار داد. پروفسور اریک رودمن مفاهیم پزشکی فعلی در مورد استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها (GCs) در آرتریت روماتوئید (RA) را بررسی کرد که نشان می دهد عدم اطمینان نسبت به میزان واقعی خطر / سود این عوامل به این معنی است که تاثیر آنها به عنوان بخشی از مراقبت از بیمار باید بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد. در ادامه، پروفسور کم گابای شواهدی از آزمایشات بالینی، موارد ثبتی و مطالعات واقعی در زمینه حمایت از فرد محور زیستی به عنوان

GSK، ISIS، Jazz Pharmaceuticals (شرکت دارویی جان)، MedImmune، Merrimack Pharmaceutical (شرکت دارویی مریمک)، MSD، Novimmune، Novartis، Pfizer، Pierre Fabre Medicament (شرکت دارویی پیر فابر)، Regeneron، Roche، Sanofi-Aventis، UCB و Schering Plough، Synovate عمل کرده است. پروفسور اریک رودمن هزینه مشاوره از AbbVie، Amgen، Roche/Genentech، Janssen، Eli Lilly، Novartis، Pfizer و Seattle Genetics (شرکت ژنتیکی سیاتل) و کمک های مالی تحقیقاتی از Amgen و Pfizer دریافت کرده است. پروفسور کم گابای کمک های مالی تحقیقاتی و هزینه مشاوره از Roche، AbbVie، Pfizer، BMS، MSD، UCB، Sanofi، Regeneron، Actelion، Novartis، AB2 Bio و Debiopharm دریافت کرده است. پروفسور جورج شت هزینه مشاوره ای از AstraZeneca، BMS، Celgene، Chugai، Eli Lilly، Novartis و Roche دریافت کرده است.

تقدیر: کمک های نوشتاری توسط دکتر آلیس لاله، شرکت مداخلات پشتیبانی: این سمپوزیوم توسط

این سمپوزیوم در تاریخ ۹ ژوئن ۲۰۱۶ به عنوان بخشی از کنگره اتحادیه اروپا علیه روماتیسم (EULAR) در سال ۲۰۱۶ در لندن، انگلستان برگزار شد.

رئیس ارنست چوی، سخنرانان ارنست چوی، اریک رودمن، کم گابای، جورج شت دانشکده پزشکی دانشگاه کاردیف و بیمارستان دانشگاه ویلز، کاردیف، انگلستان

دانشکده پزشکی دانشگاه فاینبرگ و گروه پزشکی شمال غرب، شیکاگو، ایلینویز، ایالات متحده آمریکا دانشکده پزشکی دانشگاه ژنو و بیمارستان های دانشگاه ژنو، ژنو، سوئیس

بیمارستان دانشگاه ارلانگن، دانشگاه فردریش-الکساندر ارلانگن-نورنبرگ، ارلانگن، آلمان

افشای اطلاعات: پروفسور ارنست چوی کمک های مالی پژوهشی دریافت کرده و به عنوان عضو هیئت مشاوره و عضو سخنان آزمایشگاه های Abbott، Allergan، AstraZeneca، BMS، Boehringer Ingelheim، Chelsea Therapeutics (شرکت دارویی چلسی)، Chugai Pharma، Daiichi Sankyo، Eli Lilly، Ferring Pharmaceutical (شرکت دارویی فرینگ)،



فاطمه اصفهانی
مترجم

کارشناسی زیست شناسی
دانشگاه پیام نور تهران



به خوبی مشخص هستند، اثرات جانبی مرتبط با استفاده از این عوامل نیز اغلب توصیف شده اند. این فقط متخصصان روماتولوژی نیستند که نگران نسبت خطر/سود گلوکوکورتیکوئیدها هستند بلکه بیماران نیز درگیر نگرانی های مشابه می باشند. بنابراین، تاثیر درمان گلوکوکورتیکوئیدها باید به عنوان بخشی از مراقبت در نظر گرفته شود تا نتایج درمان را به عنوان بخشی از رویکرد دقیق به حداکثر برساند.

درمان فرد محور در چشم انداز درمان آرتریست روماتوئید پروفیسور کم گابای

درمان فرد محور یک راهبرد درمان در بیمارانی است که MTX برایشان نامناسب است. داده های واقعی در دفاتر ثبت مختلف ملی نشان می دهد که حدود یک سوم از بیماران مبتلا به RA درمان به روش فرد محور را قبول کرده اند. اثربخشی MTX به خوبی مشخص شده است و توصیه های EULAR در حال حاضر بیان می کند که این دارو باید بخشی از اولین قدم های درمانی در بیماران مبتلا به RA باشد. با این حال، استفاده از آن برخی از بیماران را با چالش هایی مانند پاسخ ناکافی و عوارض جانبی و همچنین پیامدهای مخاطره آمیزی برای شیوه زندگی خود روبرو می سازد. بنابراین بدیهی به نظر میرسد که برخی از پزشکان MTX را ننمایند. همچنین، بر اساس اطلاعات مربوط به بخش های مراقبت بهداشتی کانادا، مشخص شده است ۵۸ درصد از بیمارانی که MTX برایشان تجویز شده است، این دارو را استفاده نمی کنند. به عبارتی، این دارو از جمله داروهایی است که تجویز آن توسط پزشک و عدم استفاده از آن توسط بیمار موجب کم رنگ شدن همکاری و هماهنگی میان پزشک و بیمار شده است. با این حال، دلایل این

بهترین شیوه استفاده از این عوامل مورد نیاز است.

اگر چه تا به امروز مطالعات متعددی برای بررسی گلوکوکورتیکوئیدها انجام گرفته است، به دلیل وجود محدودیت هایی از قبیل مدت زمان کوتاه مطالعه و تفاوت در زمان اتمام بررسی، نتایج مطالعات فوق به طور عمومی قابل استفاده نبوده و بدون شک، لزوم انجام مطالعات تکمیلی در این راستا حس می گردد.

اطلاعات یک پایگاه داده مراقبت های اولیه در انگلستان، حاکی از آن است که حدود نیمی از بیماران مبتلا به RA، در مرحله ای از درمان، نسخه ای برای مصرف گلوکوکورتیکوئید از پزشک خود دریافت نموده اند؛ از این رو، می توان اذعان داشت با وجود تمام اثرات جانبی و منع مصرف ها، کماکان این دارو ها به وفور مورد استفاده قرار می گیرند. البته، لازم به ذکر است در همین منبع، از نظر آماری کاهش میزان مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و اتکا به این داروها در درمان RA نیز گزارش شده است. افزایش میانگین دوز روزانه مصرف گلوکوکورتیکوئید به وضوح با بیشتر شدن خطر ابتلا به دیابت، پوکی استخوان، شکستگی، گلوکوم، فشار خون بالا، سکته قلبی، مشکلات گوارشی یا خونریزی و مرگ (شکل ۱) در ارتباط بودند. به عبارتی، خطر دچار شدن فرد درمان شده با گلوکوکورتیکوئیدها به دیگر مشکلات بالینی، از عمده نگرانی های سیستم درمانی است. متأسفانه این مخاطرات با افزایش سن، دوز و مدت زمان مصرفی نیز افزایش خواهد یافت. جالب توجه است خطرات استفاده از این داروها حتی در بیماران RA با DAS28 نیز وجود دارد. بنابراین می توان عنوان نمود حتی در مواقع ابتلا به نوع پیشرفته ی RA نیز اثرات جانبی استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها قابل چشم پوشی

داده های هفته ۲۴ و ۵۲ یک بررسی اثر تیمار توامان توسیلیزوماب با MTX را با گروه تیمار شونده با توسیلیزوماب و دارونما در بیماران با پاسخ ناکافی به MTX مقایسه کردند. نتایج این بررسی حاکی از آن است که برای بیمارانی که نمی توانند با MTX درمان شوند، درمان با توسیلیزوماب بهترین گزینه پیش رو بوده که قادر است علاوه بر کنترل مناسب بیماری، پاسخ ایمنی را در فرد ایجاد نماید... در استفاده از ضد TNF ها، نتایج بالینی مقایسه ای ترکیب داروها، متفاوت از مواردی است که برای توسیلیزوماب گزارش شده است. داده های آزمایشی PREMIER نشان داد که درمان ترکیبی ادالیموماب و MTX نسبت به مصرف MTX و ادالیموماب به تنهایی، بسیار موثر تر بوده است. به طور مشابه، نتایج آزمایش TEMPO نشان داد که درمان ترکیبی اتانرسپت و MTX موجب بهبود قابل توجهی در DAS در بیماران نسبت به درمان تکی با

MTX یا اتانرسپت می شود. بررسی های دیگر ویژگی های متمایز توسیلیزوماب را به عنوان یک درمان فرد محور در مقایسه با دیگر درمان های زیستی نشان می دهد. یک مطالعه ی بسیار گسترده از یافته های آزمایشی نشان داد که بهبود شاخص ناتوانی HAQ-DI با داروهای ضد TNF، اباتاسپت و توسیلیزوماب در ترکیب با MTX قابل توجه بود. با این وجود، در حالی که بهبود HAQ-DI با توسیلیزوماب به شکل فرد محور مشابه توسیلیزوماب در ترکیب با MTX بود، به نظر میرسد که ضد TNF ها به شکل فرد محور کمتر از ضد TNF در ترکیب با MTX اثر می گذارند.

یافته های فرد محور برای توسیلیزوماب نیز در جمعیت های وسیع تری نسبت به مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. ACT-SURE، یک مطالعه انجام شده در ۲۵ کشور نشان داد که توسیلیزوماب دارای نمایه ایمنی قابل مقایسه است و به طور مشابه

عدم پایداری به تشخیص پزشک و استفاده از داروهای تجویز شده، چند وجهی بوده و نیاز به بررسی های بیشتر دارند. توصیه های EULAR نشان می دهد که دانش زیستی باید با داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری (DMARDs) ترکیب شوند و این در حالی است که از این بین، MTX ترجیح داده می شود. اگر درمان MTX نامناسب باشد، درمان با توسیلیزوماب به عنوان یک گزینه بالقوه شناخته می شود. به طور عمومی، این روش کلی برای درمان با توسیلیزوماب نیز در تعدادی از دستورالعمل های ملی توصیه می شود. در نتایج آزمایش های ADACTA، توسیلیزوماب به عنوان یک درمان فرد محور، از نظر پاسخ DAS28 و شاخص فعالیت بیماری های بالینی (CDAI) به لحاظ آماری بهتر از درمان فرد محور ادالیموماب می باشد (شکل ۲). مطالعه ACT-RAY نیز درک درست از فرد محور توسیلیزوماب را گسترش داده است.



یک ابزار بیمار محور است و معنای عمومی در درمان برای بیمار دارد. به عبارتی، نشانگر زیستی ای همانند پروتئین واکنش پذیر (CRP) (C) به دانش بیمار از مشکل ارتباط ندارد، اما نتیجه RA را برای بیمار آشکار خواهد بود. نشانگرهای تشخیص، البته بدون توجه به درمان، دوره بیماری را پیش بینی می کنند، در حالیکه نشانگرهای پیش بینی کننده پاسخ به درمان را پیش بینی می کنند. افزایش CRP نمونه ای از پیش آگهی مربوط به روماتیسم است چرا که به طور مستقل با خطر مرگ و میر عروقی و غیر عروقی مرتبط است پیامدها یا اثرات جایگزین روی نتایج جایگزین باید به ترتیب با نتایج بالینی یا اثرات مرتبط با نتایج بالینی ارتباط داشته باشد. آنتی بادی های پروتئینی ضد سیتروکالین (ACPA)، فاکتورهای روماتوئید (CRP)، RF، کال پروتکتین، ماتریکس متالوپروتئیناز ۳، فعال ساز گیرنده فاکتور هسته ای لیگاند کاپا

برای هر بیمار کمک خواهد کرد. آیا نشانگرهای زیستی می توانند به بهبود و توسعه روش های درمان کمک کنند؟

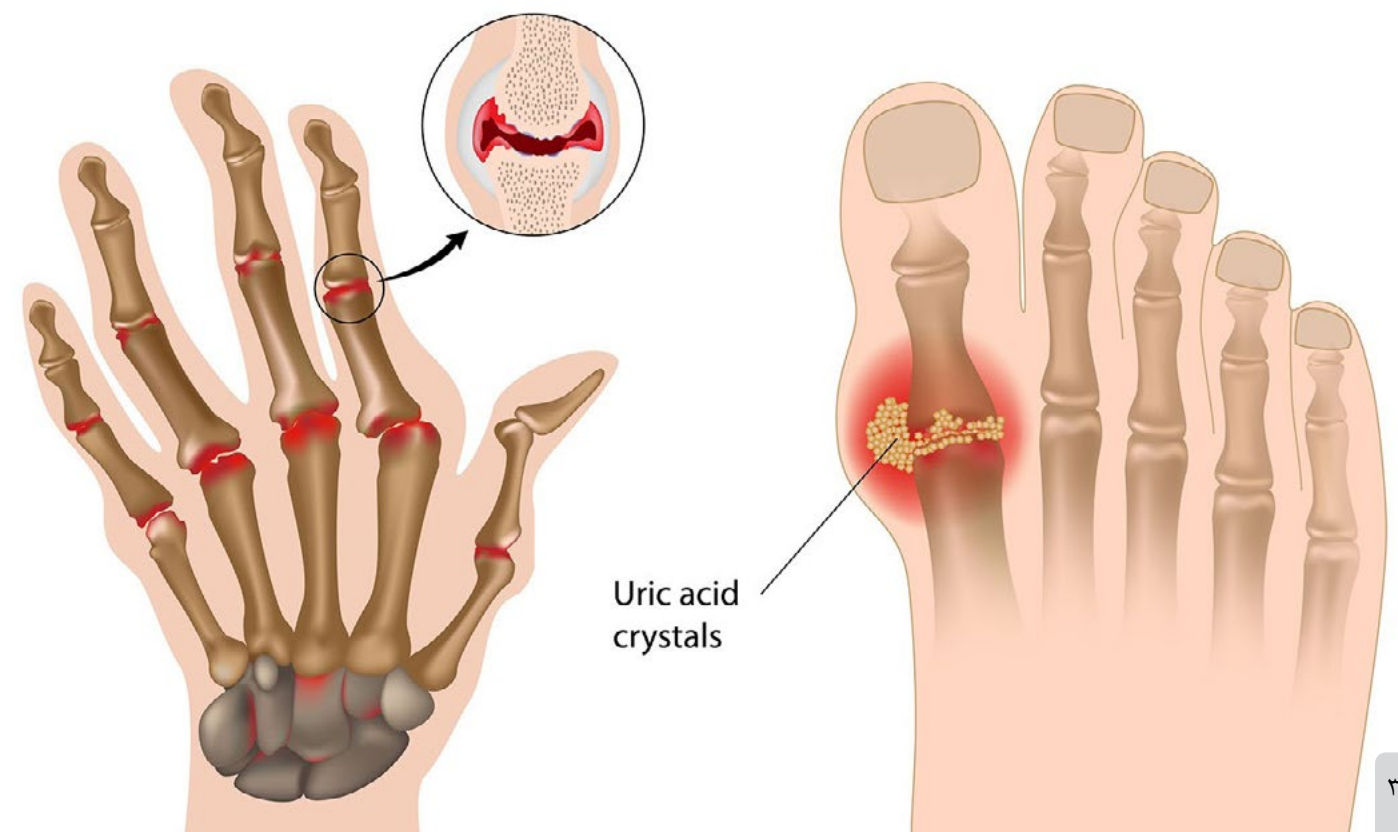
اگر چه پیشرفت هایی در زمینه RA صورت گرفته است، با این وجود استفاده از نشانگرهای زیستی در زمینه هایی نظیر سرطان شناسی آنطور که باید پیشرفت نکرده است. نشانگر زیستی، یک شاخص اندازه گیری عینی از فرایندهای زیستی یا وجود و یا پیشرفت بیماری های آسیب زا و همچنین نحوه ی پاسخ گویی به درمان است. نشانگرها با استفاده از مطالعات آزمایشگاهی شناخته می شوند و به واسطه بررسی های بالینی توسعه می یابند، که باید قبل و بعد از پذیرش در کلینیک ارزش سنجی می شوند. نشانگرهای زیستی برای افراد مختلف متفاوت هستند. یک نشانگر زیستی ابزاری فرآیند محور است و برای بیمار معنای خ ندارد. در مقابل، یک نشانگر زیستی

برای هر بیمار کمک خواهد کرد. آیا نشانگرهای زیستی می توانند به بهبود و توسعه روش های درمان کمک کنند؟

اگر چه پیشرفت هایی در زمینه RA صورت گرفته است، با این وجود استفاده از نشانگرهای زیستی در زمینه هایی نظیر سرطان شناسی آنطور که باید پیشرفت نکرده است. نشانگر زیستی، یک شاخص اندازه گیری عینی از فرایندهای زیستی یا وجود و یا پیشرفت بیماری های آسیب زا و همچنین نحوه ی پاسخ گویی به درمان است. نشانگرها با استفاده از مطالعات آزمایشگاهی شناخته می شوند و به واسطه بررسی های بالینی توسعه می یابند، که باید قبل و بعد از پذیرش در کلینیک ارزش سنجی می شوند. نشانگرهای زیستی برای افراد مختلف متفاوت هستند. یک نشانگر زیستی ابزاری فرآیند محور است و برای بیمار معنای خ ندارد. در مقابل، یک نشانگر زیستی

توسط بیمار نیز از تجزیه و تحلیل اطلاعات ثبت شده بیمار ظاهر می شود. داده های ثبتی CORRONA ایالات متحده آمریکا نشان دهنده بهبود در یک سال گذشته با استفاده از درمان فرد محور توسیلیزوماب برای همه اقدامات گزارش شده، صرف نظر از سابقه ضد TNF پیش از آن است. شکافی در درک ما از چگونگی پیش بینی پاسخ بیمار به داروهای زیستی مختلف وجود دارد؛ به خصوص هنگامی که دارو به صورت فرد محور ارائه شده باشد. مطالعات متعددی برای کشف نشانگرهای زیستی صورت گرفته است، اما اعتبار سنجی نتایج آن ها ضروری است. به عنوان مثال، یافته های متغیری برای CD11c با درمان فرد محور ضد TNF گزارش شده است و بنابراین مطالعات فرد محور نشانگرهای زیستی بیشتری مورد نیاز است. نتایج نشانگرهای

هنگام استفاده به شکل فرد محور در ترکیب با DMARD ها نیز موثر است. داده های ثبتی پان اروپایی TOCERRA نیز از اثربخشی فرد محور توسیلیزوماب حمایت می کنند. CDAI 32 پس از شروع توسیلیزوماب به سرعت کاهش یافت، صرف نظر از آنکه به شکل فرد محور یا در ترکیب با DMARD ها مورد استفاده قرار گرفته بود. برای تجویز CDAI، اختلاف معنی داری بین گروه های مختلف توسیلیزوماب (با یا بدون DMARD های همزمان) در هر یک از نقاط زمانی وجود نداشت. قابل توجه است که مطالعه ACT-UP، یک مطالعه مشاهده ای چند ملیتی، نشان داد که توسیلیزوماب به شکل فرد محور در درمان بالینی روتین با نتایج ایمنی مقایسه شده به توسیلیزوماب در ترکیب با MTX بهتر تحمل می شود. تأثیر فرد محور توسیلیزوماب بر نتایج گزارش شده



های سرطان شناسی، اکنون درک می شود که RA بیماری ناهمگونی است که بین بیماران متفاوت است و به وسیله فرایندهای مختلف آسیب شناسی ایمنی بدن تشخیص داده می شود و زیرگروه های بیمار را می توان شناسایی کرد به طوری که بتوانند به درمان های فردی تقسیم شوند. به طور مثال، RF و پپتید سیتروولینه ضد حلقوی (ضد CCP) مثبت سرمی، پیش بینی کننده پاسخ درمانی بهتر به ریتوکسیماب و به اباتاسپت در بیماران مبتلا به RA زیستی در ۶ ماه می باشد. با این حال، ارتباط مشابهی بین مثبت بودن سرمی ضد CCP و پاسخ درمان برای درمان ضد TNF مشاهده نشده است و ممکن است نشانگر آن باشد که توسعه اتوانتی بادی به طور مستقیم با تولید TNF ارتباط ندارد. رابطه بین مکانیسم عمل یک داروی زیستی و نشانگرهای زیستی به وضوح پیچیده است، و پیش فرض های قبلی واکنش ممکن است قابل اثبات نباشد. برای مثال، با استفاده از توسیلیزوماب، سطوح پایه CRP و IL-6 پیش بینی کننده نتایج بالینی پس از درمان نمی باشد. نمرات فعالیت های بیماری های چند نشانگر زیستی، که بر اساس سطوح سرمی ۱۲ پروتئین مختلف هستند، همچنین پیش بینی کننده واکنش به درمان با توسیلیزوماب نمی باشد. در آینده، درک وجود نشانگرهای مختلف زیستی نشان دهنده فعال شدن ایمنی؛ نشانگرهایی مانند CRP، فیبرینوژن و آمیلوئید سرمی A مهم خواهد بود که با توجه به پاسخ فاز حاد به خوبی شرح داده شده است؛ اما سایر فرایندها در حال بررسی هستند. به عنوان مثال، همانطور که در زیر مطالعه نشانگرهای آزمایش ADACTA نشان داده شده است، CXCL13 در فعال سازی ایمنی ذاتی / تطبیقی به نظر

مهم می رسد.

یک هدف چالش برانگیز اما محوری، یافتن پیش بینی کننده هایی برای پاسخ درمانی به منظور تطبیق درمان برای زیرمجموعه های فردی RA است. انتظار می رود که مرحله سوم در حال انجام STRAP (طبقه بندی درمان های زیستی برای RA در آسیب شناسی) که توسط کنسرسیون شرکت دانشگاهی MATURA انجام گرفته است اطلاعات مهم در این زمینه تولید کند. سه ماده زیستی که در مطالعه STRAP مورد مطالعه قرار می گیرند عبارتند از: ریتوکسیماب، اتانرسپت و توسیلیزوماب. با استفاده از بیوپسی، محققان این هدف را دارند تا به نحو بهتری مسیر های بیماری را درک کنند. مشتاقانه در انتظار نتایج ناشی از STRAP هستیم. اگر پیش بینی کننده های پاسخ به داروها به صورت قابل اطمینان مشخص شوند، آنگاه بیماران مبتلا به RA قادر به دریافت داروهایی می باشند که امکان درمان سریعتر و دقیق تر را فراهم می آورند.

روشهای درمانی نوین در درمان آرتریت روماتوئید با تجربیات بالینی گذشته پروفیسور ارنست چوی

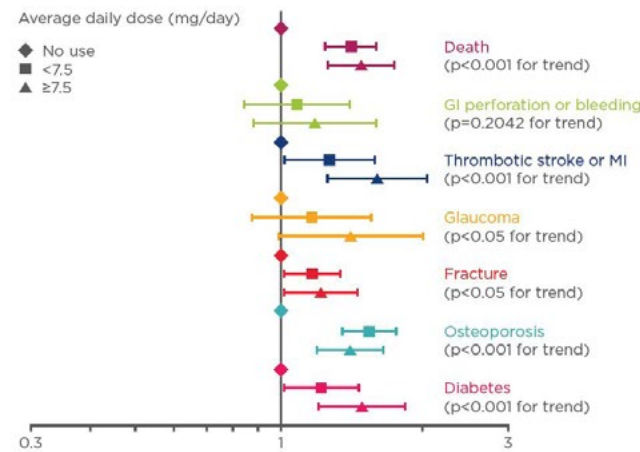
بینش پزشکی بالینی برای تحویل موثر دارودرمانی دقیق ضروری است. در مطالعه موردی ۱، یک زن ۵۸ ساله بیمار، درمان با MTX را در سال ۲۰۱۲ شروع کرد و سلامت عمومی خود را تا حدی به دست آورد. او در سال ۲۰۱۴، اداالموماب را همراه با MTX پس از نمایش علائم افزایش فعالیت بیماری دریافت نمود، اما هنوز هم پیشرفت بیماری ادامه داشت. دید کلی مخاطب این بود که تغییر عامل جایگزین زیستی یک رویکرد مناسب بالینی در آینده برای چنین بیماری خواهد بود. از آنجا که بحث بر اهمیت پیگیری و

همکاری با بیمار تأکید دارد، این موضوع با تجزیه و تحلیل داده های مطالعاتی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که پابندی بیمار به دارو، زیر حد بهینه بوده است. البته بایستی اعلام نمود که دلایل پشت این پدیده پیچیده و چندوجهی هستند و بدیهی است که توجه به آن ها در راستای حذف موانع ارتباطی و همکاری میان پزشک و بیمار ضروری است.

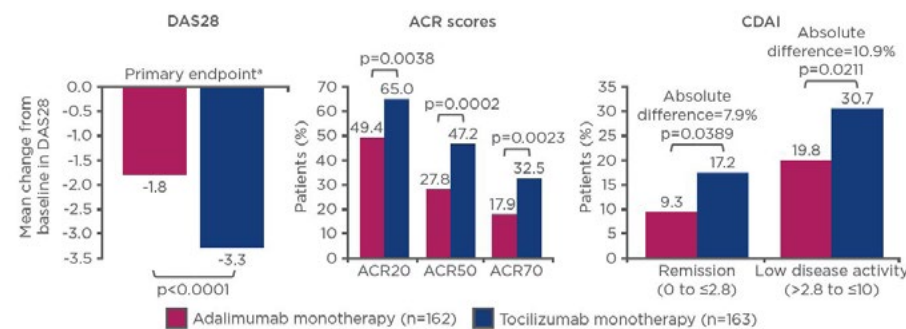
در مطالعه موردی ۲، یک مرد ۵۲ ساله مبتلا، درمان MTX را در سال ۲۰۱۱ آغاز کرد، اما تأثیر محدودی داشت. در سال ۲۰۱۳، او داروی خود را به اتانرسپت بعلاوه MTX تغییر داد و علائم او بهبود یافت. در سال ۲۰۱۶، پردنیزون به رژیم درمان وی اضافه شد اما او از خستگی، تغییر اخلاق، بی خوابی و افزایش وزن شکایت کرد؛ حتی با وجود اینکه فعالیت بیماری به شدت کنترل شده بود. بحث بعدی با مخاطب در مورد عدم اطمینان در مورد نمایه خطر / سود گلوکوکورتیکوئیدها بود و اینکه چگونه این باید در تصمیم گیری بالینی در نظر گرفته شود تا اطمینان حاصل شود که بیمار رویکرد بهینه درمان را دریافت کرد. از منظر عملی، لازم است که سن بیمار، مدت زمان و دوز درمان GC و همچنین بیماری های زمینه ای دیگر و ترکیب داروها مورد بررسی قرار گیرد. در مطالعه موردی ۳، یک بیمار ۶۰ ساله زن درمان را با MTX، هیدروکسی کلروکین و تزریق عضلانی GC در ماه ژوئن سال ۲۰۱۵ آغاز کرد. داروی خود را به MTX زیر جلدی به دنبال افزایش دوز تغییر داد که باعث تهوع و کاهش اشتها گردید. پس از عدم حضور در چندین قرار ملاقات، او عود RA خود را توضیح داد و وقتی که توسط خواهرش به کلینیک آورده شد، به پزشک خود گفت که تمام درمان ها را به دلیل نازک شدن موها

متوقف کرده است. لازم به ذکر است که به طور کلی، اثر بخشی درمان به داشتن تعامل بیشتر پزشک با بیماران (۳) و ارائه توضیحات دقیق تر در خصوص وجوب دارودرمانی بسیار بستگی دارد. بیماران ممکن است دیدگاه های مختلفی درمورد مراقبت های بهداشتی پزشکان داشته باشند و بنابراین رویکردهای متفاوتی نیز لازم است اجرا شود تا در نهایت منجر به بهبود نتایج سلامتی، رفتار مقابله ای، پابندی و رضایت از مراقبت در بیمار گردد.

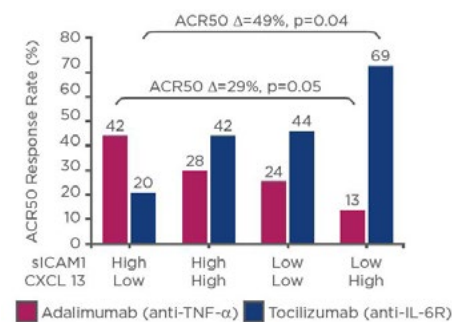
شکل ۱



شکل ۲



شکل ۳



منبع:

<http://emjreviews.com/therapeutic-area/rheumatology/precision-medicine-maximising-treatment-benefit-for-rheumatoid-arthritis-patients>

پزشکی فردمحور در مورد شیزوفرنی



فاطمه گنجی
مترجم

کارشناسی ارشد فیزیولوژی
دانشگاه بابل

در یکی از مقالات بحث برانگیز در زمینه سایکوفارماکولوژی، که ادعا می شود نشان دهنده سوییچ در کارآزمایی های بالینی است، در واقع یک تعبیر جدی تر استخراج می گردد: روش درمانی بیماران مبتلا به شیزوفرنی مزیت بیشتری نسبت به رویکرد «آزمون و خطا» برای هر بیمار با هر دارو ندارد. بدون شک، درمان «شخصی سازی شده» یا «فردمحور» این بیماری به علت تغییرپذیری زیاد درمان (و به میزان کمتری عوارض جانبی) در مورد بیماران مختلف فاصله زیادی از ایمنی درمانی ژنتیکی و درمان سرطان تنظیم شده فردی دارد که درمان فردمحور آن ها در زمینه های علوم و مراقبت سلامت پیشرفت داشته است. همچنین آزمون های بیومارکرها در حوزه های مختلف پزشکی در حال ظهور هستند که روش های درمانی هدفمند مولکولی را هدایت نموده و قابلیت تغییرپذیری برای ارائه مراقبت های پزشکی را دارند.

جیمسون و لانگو در یک ارزیابی دقیق پزشکی فردمحور، این شاخه پزشکی

را به صورت «درمان هایی با هدف برآورده سازی نیازهای افراد بیمار بر اساس مشخصه های ژنتیکی، فنوتیپی، یا روانی-اجتماعی، و زیست- نشان گرها که یک فرد بیمار را علی رغم تظاهرات بالینی مشابه، از افراد دیگر مجزا می سازد» تعریف کرده اند. در حال حاضر این که چه اندازه این تعریف در آستانه ورود به حوزه روان پزشکی می باشد و می تواند روش های درمانی برای شیزوفرنی را تحت تاثیر قرار دهد نامشخص است و هنوز هم چالش هایی از سوی مسائل بنیادی بیماری شناسی و عدم وجود نوروبیولوژی مشخص و اساسی برای شیزوفرنی بر سر راه ما قرار دارد. تقریباً پس از گذشت ۴۰ سال پس از «آزمون لکه صورتی» (یک آزمایش ادرار عجیب که به عنوان روش تشخیصی شیزوفرنی در نظر گرفته می شد!) معیارهای نوروبیولوژیکی فراوانی از ژنتیک، «اومیک» (پروتئومیک، لیپیدومیک، و متابولومیک)، الکتروفیزیولوژی، و تصویربرداری از مغز (شامل روش های کارکردی و ساختاری چندگانه) به وجود آمده اند که به یافته های افتراقی بین بیماران شیزوفرنیک و گروه های کنترلی، و اغلب (ولی به هیچ وجه مطلق) بین بیماران مبتلا به شیزوفرنی و مبتلا اختلالات خلقی انجامیده اند. با این وجود هنوز هم یک معیار واحد - یا حتی یک معیار

مکمل مشترک - جهت متمایزسازی مطمئن به عنوان یک بیومارکر برای تشخیص و یا درمان شیزوفرنی وجود ندارد. بیومارکرها، علی رغم یافته های امیدوارکننده در مورد جمعیت های مختلف، به طور کامل آماده بهره برداری نمی باشند. به عنوان نمونه ای از پیشرفت هایی که تا به امروز در این زمینه انجام شده است، کلارک و همکاران مجموعه ای از آزمایش های دقیق (با حساسیت ۷۲/۷٪، ویژگی ۹۶/۴٪) را گزارش نمودند که تحول روان پریشی در میان افراد جوانی با احتمال بالای ابتلا به این اختلال را پیش بینی می کرد. محققان دیگر نیز یافته های مشابهی را گزارش نموده اند و واضح است که اگر بتوانیم شیزوفرنی را پیش از بروز علائم در افراد «تشخیص دهیم» - و لذا مداخلات درمانی لازم را انجام دهیم - تحول عظیمی در درمان این بیماری رخ خواهد داد.

یکی دیگر از یافته های امیدوارکننده شامل شناسایی حدود ۱۰۸ ژن در معرض خطر مربوط به شیزوفرنی، با همپوشانی آشکار در نواحی مرتبط با تنظیم کانال کلسیم و نشان گرهای ایمونولوژیکی می باشد. این پژوهش، یک زمینه ثمربخش از نورواپیمولوژی شیزوفرنی را مورد بررسی قرار می دهد.

همان طور که پیش تر عنوان گردید، علی رغم بسیاری از

مطالعات فارماکوژنتیکی گسترده، تصمیم گیری در مورد گزینش درمان، به جای توجه به تمایزات ژنتیکی، هنوز هم بر اساس درک مستقیم و تجربه توسط پزشک و بیمار انجام می شود. این روش بسیار نامعین و مشکل آفرین می باشد. با پیشرفت روزافزون طرح های فارماکولوژیکی متنوع و میل ترکیبی گیرنده داروهای ضد روان پریشی هنوز هم کورسوی امیدی برای درمان این اختلالات وجود دارد. با توسعه این روش ها، دست کم فرصت تعیین ماشین وار گروه های متمایز بیمارانی که ممکن است به طور ترجیحی به یک دارو یا داروی دیگر واکنش نشان دهند وجود خواهد داشت. با ادامه این پژوهش، چالش های قابل توجهی

در ارتباط با گزینش بیومارکرها مناسب در کارآزمایی های بالینی بر روی تعداد کافی بیماران جهت آشکارسازی واکنش های بیولوژیکی به روش های درمانی به وجود خواهد آمد.

این رشته در چشم اندازی علمی و سیاسی گسترده تر، در حال همگرایی بر روی اولویت بندی راهبردی موسسه ملی سلامت (NIH) و زیرمجموعه آن، موسسه ملی سلامت روان می باشد. به علاوه این رشته به بررسی زمینه های «همگرایی علوم»، سلامت همگانی و فناوری اطلاعات تحلیلی (موسوم به «داده های کلان») و همچنین به تعدیل اثرات عوامل تعیین کننده اجتماعی سلامت، و تفاوت در میان جمعیت بیماران نیاز دارد.

منبع:

www.nature.com/articles/s41537-016-0001-5

REFERENCES

- Abdel Azeem A., Ali A., Maha A., (2006). Prognostic significance of BCL-2, BAX and P53 expression in breast cancer. Egyptian Journal of Surgery.25(4):213-20
- Adams J. M. and Cory S., (2001). Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family. Trends Biochem Sci.26(1):61-6
- Apte S. S.,Mattei M. G. and Olsen B. R.,(1995).Mapping of the human BAX gene to chromosome 19q13.3-q13.4 and isolation of a novel alternatively spliced transcript, BAX delta.Genomics.26(3):592-4
- Bachmann H. S.,Otterbach F.,Callies R.,Nuckel H.,Bau M.,Schmid K. W.,Siffert W. and Kimmig R., (2007). The AA genotype of the regulatory BCL2 promoter polymorphism (938C>A) is associated with a favorable outcome in lymph node negative invasive breast cancer patients. Clin Cancer Res.13(19):5790-7
- Binder C.,Marx D.,Binder L.,Schauer A. and Hiddemann W., (1996). Expression of Bax in relation to Bcl-2 and other predictive parameters in breast cancer. Ann Oncol.7(2):129-33
- Dema A.,Dragan S.,Lazar E.,Munteanu D.,Taban S.,Lazureanu C.,Nicola T. and Dema S.,2008. BCL-2 Expression in primary Breast carcinomas: correlation with other prognostic factors. Journal of Experimental Medical & Surgical Research, XV: 65-71
- Gazzaniga P.,Gradilone A.,Vercillo R.,Gandini O.,Silvestri I.,Napolitano M.,Albonici L.,Vincenzoni A.,Gallucci M.,Frati L. and Agliano A. M., (1996). Bcl-2/bax mRNA expression ratio as prognostic factor in low-grade urinary bladder cancer. Int J Cancer.69(2):100-4
- Kidd L. R.,Coulibaly A.,Templeton T. M.,Chen W.,Long L. O.,Mason T.,Bonilla C.,Akereyeni F.,Freeman V.,Isaacs W.,Ahaghotu C. and Kittles R. A., (2006). Germline BCL-2 sequence variants and inherited predisposition to prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis.9(3):284-92
- Linjawi A.,Kontogiannia M.,Halwani F.,Edwardes M. and Meterissian S., (2004). Prognostic significance of p53, bcl-2, and Bax expression in early breast cancer. J Am Coll Surg.198(1):83-90
- Molika, S., Dattilo A., Giulino C., Levato D., Levato L., (1998). Increased bcl-2/bax ratio in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with aprogressive pattern of disease. Haematologica 83:1122-30
- Nuckel H.,Frey U. H.,Bau M.,Sellmann L.,Stanelle J.,Durig J.,Jockel K. H.,Duhrsen U. and Siffert W., (2007). Association of a novel regulatory polymorphism (-938C>A) in the BCL2 gene promoter with disease progression and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood.109(1):290-7
- Park B. L.,Kim L. H.,Cheong H. S.,Cho H. Y.,Kim E. M.,Shin H. D.,Kim Y. S. and Lee C., (2004). Identification of variants in cyclin D1 (CCND1) and B-Cell CLL/lymphoma 2 (BCL2). J Hum Genet.49(8):449-54
- Parton M.,Dowsett M. and Smith I., (2001). Studies of apoptosis in breast cancer. BMJ.322(7301):1528-32
- Perlman H.,Zhang X.,Chen M. W.,Walsh K. and Buttyan R., (1999). An elevated bax/bcl-2 ratio corresponds with the onset of prostate epithelial cell apoptosis. Cell Death Differ.6(1):48-54
- Raisova M.,Hossini A. M.,Eberle J.,Riebeling C.,Wieder T.,Sturm I.,Daniel P. T.,Orfanos C. E. and Geilen C. C., (2001). The Bax/Bcl-2 ratio determines the susceptibility of human melanoma cells to CD95/Fas-mediated apoptosis. J Invest Dermatol.117(2):333-40
- Reed J. C., (1996). Balancing cell life and death: bax, apoptosis, and breast cancer. J Clin Invest.97(11):2403-4
- Reed J. C., (2006). Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities. Cell Death Differ.13(8):1378-86
- Salakou S.,Kardamakis D.,Tsamandas A. C.,Zolota V.,Apostolakis E.,Tzelepi V.,Papathanasopoulos P.,Bonikos D. S.,Papapetropoulos T.,Petsas T. and Dougenis D., (2007). Increased Bax/Bcl-2 ratio up-regulates caspase-3 and increases apoptosis in the thymus of patients with myasthenia gravis. In Vivo.21(1):123-32
- Schiller A. B.,Clark W. S.,Cotsonis G.,Lawson D.,DeRose P. B. and Cohen C., (2002). Image cytometric bcl-2:bax and bcl-2:bcl-x ratios in invasive breast carcinoma: correlation with prognosis. Cytometry.50(4):203-9
- Scopa, C. D., C. Vagianos, et al. (2001). «bcl-2/bax ratio as a predictive marker for therapeutic response to radiotherapy in patients with rectal cancer.» Appl Immunohistochem Mol Morphol 9(4): 329-334.
- Tsujimoto Y.,Cossman J.,Jaffe E. and Croce C. M., (1985). Involvement of the bcl-2 gene in human follicularlymphoma. Science. 228(4706):1440-3
- Vander Heiden M. G. and Thompson C. B., (1999). Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? Nat Cell Biol.1(8):E209-16
- Villar E.,Redondo M.,Rodrigo I.,Garcia J.,Avila E. and Matilla A., (2001). bcl-2 Expression and apoptosis in primary and metastatic breast carcinomas. Tumour Biol.22(3):137-45
- Wong R. S., (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res.30(87)
- Yang Q, Sakurai T, Yoshimura G, Suzuma T, Umemura T,Nakamura M, Nakamura Y, Mori I, Kakudo K., (2003) Prognostic value of Bcl-2 in invasive breast cancer receiving chemotherapy and endocrinotherapy. Oncol Rep 10: 121-125
- Zhang N.,Li X.,Tao K.,Jiang L.,Ma T.,Yan S.,Yuan C.,Moran M. S.,Liang F.,Haffty B. G. and Yang Q., (2011). BCL-2 (-938C > A) polymorphism is associated with breast cancer susceptibility. BMC Med Genet.12:48
- Zhang Yi-Li, Wu Sheng-Li, Du Hong-Wen, Zhang Yun, Guo You-Min. (2005). Correlation of Mammographical Imaging Signs with Expression of Bcl-2 and Bax Proteins in Breast Cancer. Journal of Cancer Molecules 1(2):99-102



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

مهیار
همیار بیماران
سرطانی
www.mahyar-charity.org
www.mahyar-charity.ir



موسسه خیریه مهیار

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

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



in results is the method of the study. On the other hand it is possible that the rate of the changes in BAX:BCL-2 expression be tissue-specific because the expression be different in various tissues. Some articles consider BCL-2 as the BAX regulator and concluded that the reduced levels of BAX are associated with the increased levels of BCL-2 and also the expression of BAX:BCL-2 ratio which is critical in natural evolution of the breast cells (Reed J. C., 1996). In one of the studies mentioned to importance of the BCL-2:BAX expression effect on the apoptosis sensitivity compare to the absolute evaluation of these genes separately. they pointed to the decreased BAX expression and removing BCL-2 in tumor cells of the breast tissue (Reed J. C., 1996). the studies that have been previously conducted around the relationship between the expression level of BAX and the breast cancer

showed that there is a significant relationship between the BAX expression and the breast cancer. increased BAX expression indicates the malignancy and the worst prognosis for the breast cancer (Binder C. et al., 1996). Against the previously studies, in our study no significant changes in BAX expression observed in tumor cells of the patients. The reason of this non-compliance may be due to the fact that many factor including hormone changes, the stage, degree and type of tumor, the mutations of the genes, and many environmental and within the intra cell factors affect the expression level of this gene also ethnical differences can also be one of the factors that caused to this study is non-convergent with the previous studies. The present study shows the increased expression of BCL-2 in tumor cells compared to the Border cells. In a study that is conducted by

a research team on the 50 samples of invasive breast cancer patients the increased expression level of BCL-2 was shown in tumor cells and it is introduced as the reason of the tumor cells' survival and an effective maker in prognosis of the breast cancer (Abdel Azeem A et al., 2006). Another study conducted on invasive breast carcinoma demonstrated direct associated BCL-2 expression with clinic pathological prognostic factors. they using the Immunohistochemistry technique and concluded that the expression of BCL-2 was recognized in 55% of the invasive breast carcinomas (Dema A et al., 2008). In a study conducted by Villar et al, it was concluded that the expression level of BCL-2 gene and the rate of apoptosis are the factors that can provide useful information regarding the prognosis of the breast cancer (Villar E et al., 2001). However, some experiments indicated that over expression of

BCL-2 in breast cancer indicates reduced malignancy and relative better prognosis (Yang Q et al., 2003). But based on the present study since the overexpressed BCL-2 in most cancer cells are seen, it seems that BCL-2 is considered as an apoptosis inhibitor and preventing the cell death, so stimulate irregular cell proliferation and tumor induction and finally the cancerous breast tissue. the increase in the expression of BCL-2 for the cell survival and tumor genesis induction is more important than the changes in the expression level of BAX. Thus it can be concluded that the increase in the expression level of BCL-2 can be reduced the expression ratio of BAX:BCL-2 in tumor cells. This changes can be a prognosis marker of the breast cancer.

Considering the importance of BCL-2 expression changes in tumor genesis we analyzed the BCL-2 (-938C>A) polymorphism. we found that BCL-2 (-938C>A) was associated significantly with the decreased expression of BAX:BCL-2 and increased expression level of BCL-2 in tumor cells of the patients. Most studies point to the SNP (-938C>A) in the promoter 2 of BCL-2 gene (Bachmann H et al., 2007). In one of these studies which was conducted on 274 patients with invasive independent of lymph breast cancer which used the Immunohistochemistry method it was observed that both high expression of BCL-2 and -938A allele resulted from the mentioned polymorphism led to increased survival of these patients. They are considered that increased expression of BCL-2 is a favorable prognosis marker of the breast cancer (Bachmann H et al., 2007). another study on breast cancer against the previous study, concluded the (-938A) allele caused to the decreased BCL-2 expression and the existence of the genotype (-938AA) increased the risk of the breast cancer associated

with lymph. In this study as well as the previous study the increased expression level of BCL-2 is introduced as a marker in favorable prognosis of the breast cancer (Zhang N et al., 2011). Our study confirmed the result of the study regarding that -938A allele lead to the increase in the expression of BCL-2 but it seems that the genotype -938AA increases the risk of the breast cancer through the increase of the expression of BCL-2. This result is against of another study conducted on the breast cancer is associated with lymph and considered (-938A) allele as the factor of reducing the expression of BCL-2 but it confirms the study regarding the fact that the genotype (-938AA) increases the risk of the breast cancer. Another study is conducted on the European-Americans with prostate cancer in which they observed a 70% decreased risk for prostate cancer among the people who had the homozygous BCL-2(-938AA) genotype. This team introduced -938A allele as the factor that decreased risk of developing prostate cancer (Kidd L et al., 2006). Unlike the study on the prostate cancer that considered the (-938A) allele as the factor of decreasing the risk of the cancer, our study has introduced the BCL-2 (-938C>A) polymorphism as an effective factor in the onset of the breast cancer and it is indicated that the -938A allele is the factor that increases the expression of BCL-2. This contrast may be due to the fact that the mutation effect varies in different tissues and the mutation in the prostate tissue cells that decreases the risk of prostate cancer may lead to the increased risk of the breast cancer, so it can be concluded that maybe this mutation effects are altered under the effect of hormones. Since the promoter 2 is down regulates promoter 1 of the BCL-2 gene the occurrence of the mutation BCL-2(-938C>A) located in promoter 2 may lead to the reduction of its

inhibition effect and increase in the activity of promoter 1 and finally the increase in the expression level of BCL-2.

CONCLUSION

This study suggested that BAX:BCL-2 expression is decreased and BCL-2 expression is increased in tumor cells of the breast tissue compared to the Border cells. So we can be introduced these two factors with other factors that lead to the tumor genesis as a prognosis marker of the breast cancer. These factors caused to cancer trough the stimulation of the cells to escape from the apoptosis pathway and cell proliferation. Also the effect of the polymorphism BCL-2(-938C>A) in the expression changes of these genes led to the fact that the mutation of BCL-2 (-938C>A) is effective in carcinogenesis and the -938A allele is considered as one of the factors that increase the expression of this gene and the genotype -938AA leads to the decreased expression ratio of BAX:BCL-2 and increased risk of breast cancer. Also if BCL-2(-938C>A) polymorphism was observed in the case, it is possible to estimate the cancer risk. Although it seems that the BCL-2 and BAX:BCL-2 factors are effective in prognosis of the breast cancer but recommended in order to obtain more accurate results, other markers of prognosis breast cancer to be studied simultaneously.

Hope the present study would open new horizons to the researchers to prevention and treatment of the breast cancer and the aggressive treatments would be replaced by molecular treatments.

Fermentas Kit and then synthesized cDNA from mRNA with Fermentas Kit (Thermo Scientific, RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, K#1621) and the samples were prepared as cDNA to perform Real-Time PCR. The Primers for the Real-Time PCR were designed according to sequence of BAX, BCL-2 and ACTB with Gene Runner software that listed in table 1.

Real-Time PCR reaction was performed for the respective genes of patient's tumor cells and border cells with using TaKaRa SYBR® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus) cat.# RR820Q kit in Real-Time rotary analyzer Corbet™ (Rotor-Gene 6000). The cycling conditions were: 95°C for 10 min and 40 cycles at 95°C for 10 sec, and 60 °C for 20 sec, and 72 °C for 15 sec. In this study SYBR® Green dye (a dsDNA binding dye) was used to detect proliferation of PCR products as it accumulates during PCR in Real-Time PCR. For determination of BCL-2 genotypes at the first, genomic DNA was extracted following the manufacturer's instruction of QIAamp DNA Mini Kit from both of the tumor and border cells of each patient and after that evaluated extracted DNAs with Nanodrop and Gel Electrophoresis. BCL-2 primer was designed by Gene Runner software. The following primers were used: forward primer, 5'-GCATTTGCTGTTCGGAGT-3' and the reverse primer, 5'-CTCT-GCGACAGCTTATAATG-3'. The PCR was performed using BioRad® Thermocycler set by 35 cycles with 50 seconds denaturation at 95°C, 50 seconds annealing at 61°C, and 1 minute extension at 72°C. The PCR products were sequenced after the quality evaluation of them. Distribution of BCL-2 (-938C>A) genotype was studied with comparison between tumor cells and border cells of patients. All statistical analysis in this study were carried out SPSS Statistics software version 18

(PASW). χ^2 test or Fisher's exact test were employed to indicate the significant differences in expression and genotype between tumor cells and border cells in patients. Differences were considered significant at P-values be less than 0.05.

RESULTS

The Real-Time PCR data demonstrated decreased expression of BAX:BCL-2 ratio in tumor cells compare with the border cells in the most of patients (62.5%) (fig. 1). According to Chi-square test results were indicated significant difference between the expression level of BAX:BCL-2 in tumor cells compare with the border cells of patients ($P=0.001$). so followed this result we expected increased expression of BCL-2 and reduced expression of BAX in tumor cells. Thus it was assumed that there is a significant relationship between the changes in expression level of BAX and BCL-2 in tumor and Border cells and these genes have regulative effect on each other and the increase in expression level of BCL-2 in tumor cells is followed by the reduction of BAX in these cells. The results of Fisher's exact test demonstrated significant relationship between the expressions of BAX and BCL-2 ($P=0.001$). Reviewing the data it was observed that there is a direct relationship between BAX and BCL-2 expression levels and the value of this relationship based on the Cramer's V is 0.50. according to this direct relationship between BAX and BCL-2, and the reduced expression of BAX:BCL-2 ratio in tumor cells compared to the border cells, this question is raised that how the direct relationship of these two genes may change the expression ratio of BAX:BCL-2? Therefore we decided to analyze the both of BAX and BCL-2 genes expression levels in tumor and border cells separately. Data analysis of 40 patients demon-

strated reduced BAX expression in 8 patients (20%), and increased BAX expression in 18 (45%) patients and equal expression of BAX in tumor cells and order cells in 14 patients (35%) (fig.1). Chi-square test results indicate that there is no significant relationship between the expression level of BAX in the tumor and border cells ($P=0.150$). While the expression level of BCL-2 in tumor cells of the most patients (67.5%) is increased compared to the Border cells (fig.1) and Chi-square test indicated that there is a significant relationship between the expression level of BCL-2 in tumor and the border cells ($P=0.001$).

Followed the results of Real-Time PCR that demonstrated the expression level of BCL-2 and BAX:BCL-2 in tumor cells therefore we decided to analyze the polymorphism BCL-2(-938C>A).

After the performing traditional PCR we sequenced the promoter 2 of BCL-2 and investigated distribution of BCL-2 (-938C>A) polymorphism in 40 patients that was not evenly distribution among patients. We found 87.5% of patients displayed BCL-2 (-938C>A) polymorphism which was no observed in the Border cells of the same patient, 45% homozygous (AA) and 42.5% heterozygous (AC), while only 12.5% of patients didn't display this polymorphism and so were normal (Fig. 2). According to the Chi-square test this polymorphism is significantly correlated with tumor genesis ($P=0.020$).

Based on the Fisher's exact test, BCL-2(-938C>A) polymorphism has significantly related with the expression level of BCL-2 ($P=0.045$). Reviewing the data showed that the mentioned polymorphism existed in 88.88% of the patients who their tumor cells indicated the increased expression level of BCL-2 that 66.66% of them were Homozygous and 33.33% were Heterozygous in this mutation.

Therefore, it seems that BCL-2(-938C>A) plays an important role in increasing expression level of BCL-2 and tumor genesis. The result of Fisher's exact test showed that there is no significant relationship between polymorphism BCL-2(-938C>A) with the changes of expression level of BAX ($P=0.984$) which seems reasonable. The analysis of the relationship between the changes of expression level of BAX:BCL-2 and BCL-2(-938C>A) polymorphism with review of the data indicated that in 47% of Heterozygous and 83% of Homozygous patients the expression level of BAX:BCL-2 is reduced (Fig. 3) and in 47% of Heterozygous and 89% of Homozygous patients the expression level of BCL-2 is increased (Fig. 4). Based on the statistical results of the Fisher's exact test the relationship of the expression level of BAX:BCL-2 with BCL-2(-938C>A) polymorphism is significant ($P=0.043$). The data analysis shows that 92% of the patients who showed the reduction in the expression of BAX:BCL-2 in tumor cells have the polymorphism BCL-2(-938C>A) and 65% of them are Homozygous and 35% are Heterozygous. Thus it seems that the polymorphism BCL-2(-938C>A) play an important role in the reduction of the expression level of BAX:BCL-2. The correlation rate of this polymorphism with the expression level of BAX:BCL-2 based on the Cramer's V is 0.36 and with the expression level of BCL-2 is 0.35 which indicate that polymorphism BCL-2 (-938C>A) is not the only factor that plays a role in the expression level changes of BAX:BCL-2 and BCL-2, but it can be considered as one of the effective factors in changes of expression level.

DISCUSSION

Data analysis caused to confirmed that the significant decreased BAX:BCL-2 expression and significant

increased BCL-2 expression in tumor cells of patients. Also through the synchronous analysis of the inferential and descriptive statistics demonstrated that BCL-2(-938C>A) polymorphism associated with the increased BCL-2 expression. BCL-2(-938A) mutant allele observed in 89% of the patients with increased of BCL-2 expression, and also 92% of them with decreased expression of BAX:BCL-2 ratio in their tumor cells. This caused to increased importance of mutant allele "A" in locus -938 of BCL-2 gene. No studies have been conducted in Iran on the evaluation of the expression level of BAX:BCL-2 in breast cancer with Real-Time PCR technique. Although, studies conducted by different techniques such as immunohistochemistry in the other countries that presented different idea about the expression of BAX and BCL-2 genes but the majority of them were suggested the increased expression BCL-2 in tumor cells.

studies on prostate cells investigated increased BAX:BCL-2 expression was associated with stimulate of apoptosis in Epithelial cells of prostate (Perlman H L et al., 1999). Melanoma cells with reduced BAX:BCL-2 expression were more apoptotic resistant and the over expression of BCL-2 disturbed the apoptosis stimuli and defined the critical role of BAX:BCL-2 as an apoptosis sensitivity regulator in the Melanoma cells (Raisova M. et al., 2001). Evaluation the BAX:BCL-2 expression in 46 patients with Myasthenia gravis introduced the increased BAX:BCL-2 expression as apoptotic-stimulating factor in patients' Thymus (Salakou S et al., 2007). This study which is conducted on Iranian breast cancer patients confirmed the reduced BAX:BCL-2 expression in the breast tumor cells. Therefore, based on the convergence of the results of this research with the previous studies it seems that the

expression ratio of BAX:BCL-2 can be an effective factor in the prognosis of breast cancer. In fact the reduction in the expression ratio of BAX:BCL-2 can be accompanied with the increase in BCL-2 or the reduction of BAX which has led to the reduction of this ratio. evaluated the BCL-2:BAX expression through cytometry technique in invasive breast carcinoma indicated that the ratio of BCL-2:BAX >1 is not significantly correlated with Overall Survival (OS) or the Disease-Free Survival (DFS). But the increase in overall survival and the disease-free survival (OS and DFS) is significantly correlated with the positive expression of BCL-2 with the univariate analysis (Schiller A et al., 2002). In the bladder cancer with low malignancy it was concluded that the patients that have higher BCL-2 expression level than BAX expression level in their tumor cells the early recurrence of the disease is much higher, also in this study the expression ratio of BAX:BCL-2 is introduced as the diagnosis factor (Gazzaniga P et al., 1996). In the studies conducted on the Rectum cancer it was observed that the increase in expression level of BCL-2:BAX in patients leads to the higher resistance of the tumor cells against radiotherapy. Also this ratio is introduced as a marker to prognosis the tumor existence (Scopa C et al., 2001). In patients suffering from CLL was observed the increased of BCL-2:BAX expression (Molika, S et al., 1998), on the other hand, the expression level of BCL-2:BAX in invasive breast carcinoma did not show significant correlation with survival while this ratio is increases in the tumor cells of the patient under this study (Schiller A et al., 2002). the studies of the CLL and invasive breast carcinoma was performed by Cytometry (Molika, S et al., 1998) but in this study Real-Time PCR technique was used, so it seems that one of the differences

EVALUATION OF BAX:BCL2- EXPRESSION BY REAL-TIME PCR AND POSSIBLE SEQUENCE ALTERATIONS OF BCL2- AND BAX PROMOTERS IN IRANIAN BREAST CANCER PATIENTS



Seyedeh Behnaz Motahari

Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University

Gholamreza Javadi

Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University

Dr. Seyed Masoud Houshmand

Department of Medical Genetics National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology

ABSTRACT

Introduction: The anti-apoptotic BCL-2 and pro-apoptotic BAX genes are involved in the apoptosis mitochondrial pathway that can play a great role in carcinogenesis. In this research we evaluated the expression ratio of BAX:BCL-2 genes in the tumor cells compared to border cells in Iranian breast cancer patients and also studied the probable polymorphisms related to the expression changes of these genes.

Patients and Methods: we evaluated BAX:BCL-2 expression by Real-Time PCR technique in tumor cells of 40 breast cancer patients. We analyzed the polymorphisms by traditional PCR technique. Data statistical analyze performed by descriptive statistics and the χ^2 and Fisher's Exact Test through the SPSS version18 (PASW) statistical software.

Results: Expression of BAX:BCL-2 was associated with significant

decrease in tumor cells ($P=0.001$) and also BCL-2 expression displayed a significant increase in tumor cells ($P=0.001$). but there is no such significant relationship regarding the BAX expression ($P=0.150$). The results of the follow-up tests demonstrated that BCL-2 polymorphism (-938 C>A) with frequency of 87.5% was observed in the patient with breast cancer and it has significant relationship with increasing expression value of BCL-2 in tumor cells ($P=0.041$).

Conclusion: we found that reduced BAX:BCL-2 expression and increased BCL-2 expression are significantly associated with tumor genesis in breast cancer. And also the BCL-2 (-938C>A) polymorphism is considered as one of the factors that increase the expression of BCL-2 gene. Although it seems that the BCL-2 and BAX:BCL-2 are effective prognosis marker of the breast cancer.

Key words: breast cancer, apoptosis,

BAX gene, BCL-2 gene, border cells, Real-Time PCR technique.

INTRODUCTION

Breast cancer as the most common cancer in women is a complex genetic disease. Several factors and mechanisms involved in the onset and progression of the disease, one of these mechanisms is the internal pathway (mitochondrial pathway) of apoptosis and one of the most important regulators of this pathway are BCL-2 proteins(Vander Heiden and Vander Heiden, 1999) This family of proteins consists of two groups of anti-apoptotic BCL-2 proteins (inhibition of apoptosis) and pro-apoptotic BAX proteins (stimulate of apoptosis) (Adams J. M. and Cory S., 2001). It has been shown that BAX and other members of this group, form heterodimer with BCL-2 and it seems that the ratio of BAX:BCL-2 is an important criterion to induce or inhibit apoptosis. In



normal cells there is a balance between the expression of apoptotic proteins and anti- apoptotic family of BCL-2 (Reed J. C., 1996). The collapse of this balance both the reduction or the increase of each one of the BCL-2 and BAX proteins leads to disorder in the mitochondrial pathway of apoptosis which is one of the features of malignant tumors (Wong R. S., 2011 and Zhang Yi-Li et al., 2005). Researches have shown that BCL-2 is expressed in 80% of the cancer cells (Parton M et al., 2001). Since BCL-2 has an important role in inhibiting apoptosis thus it is expected that there is a close relationship between the over expression of BCL-2 and tumorigenesis of different tissues (Villar E et al., 2001). The BCL-2 gene is located at Chromosome18q21 and includes three exons and 2 promoters with different functions (Zhang N et al., 2011). The second promoter (P2) activity down regulates the first promoter (P1) (Linjawi A et al., 2004). BAX (BCL-2 Antagonist) gene is located at 19q13.3-q13.4

chromosome (Nuckel H et al., 2007) and the protein product of this gene's expression is a BCL-2 homologue structurally (Tsujimoto et al.,Y 1985). In many tumors, found mutation among the BCL-2 family, one of the most common mutations is (-938C>A) in promoter 2 (P2) of BCL-2 gene (Park B. L et al., 2004). The aim of this study was to evaluated significant differences associated BAX:BCL-2 expression in tumor cells of the Iranian patients with breast cancer and also analyzed distribution of BCL-2(-938C>A) polymorphism frequency in tumor cells of patients and evaluated significant relationship with the expression changes of BAX:bcl-2 and BCL-2 expression to identify a marker for the prediction of the breast cancer risk as well as finding appropriate strategies to cure and prevent breast cancer.

MATERIAL AND METHODS

This research is a causal-comparative descriptive research and it is

classified as cross-sectional study based on time. This study involved 40 Iranian patients with breast cancer who were not exposed to radiation and chemotherapy. the tumor tissue samples and border cells of patients were selected randomly among The samples of the tumor specimens in Imam Khomeini Cancer Research Center and Tumor Bank during 2011-2013. All of the samples examined and approved by pathology specialty. Expression levels of BAX:BCL-2 in tumor cells compared to border cells were analyzed by the quantitative Real-Time PCR technique and the expression levels of these genes was determined relative to ACTB (house-keeping gene) as the internal control based on the following process.

First the RNA of the samples was extracted using High Pure miRNA Isolation Kit (Version 05) made by Roche Company, Germany (www.roche-applied-science.com) and Using Nanodrop and gel electrophoresis for evaluation quantitatively and qualitatively. Then the genomic DNA was eliminated using DNase

Table 1. Components for 10% PAGE which is used for heterozygosity or homozygosity determination of samples with 210 bp bands.

10% PAGE :		
Acry_bis acryl	29:1(30% aq)	10mlit
TBE		4mlit
DDW		up to 45mlit
APS (30%)		120 μ lit
TEMED		40 μ lit

Table2. Genotype and allele frequency of CYP3A4*1B

Genotype	N	Genotype frequency	Allele frequency		χ^2
AA	174	0.951	A	G	5.77
AG	8	0.044			
GG	1	0.005	0.97	0.03	

Table2. Show 0.03 (3%) allele frequency of variant allele and 0.97 (97%) of wild type allele in studied population. This population was studied about Hardy-Weinberg equilibrium. Genotype frequencies in this population were in line with Hardy-Weinberg equilibrium.

References:

- Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37.
- Sarna AV, Dunn RL, Lange LA, Ray A, Wang Y, Lange EM, et al. Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF1, and IGFBP3 and prostate cancer risk in African-American men: The Flint Men's Health Study. *The Prostate.* 2008;68(3):296-305.
- Sobti R, Onsory K, Al-Badran AI, Kaur P, Watanabe M, Krishan A, et al. CYP17, SRD5A2, CYP1B1, and CYP2D6 gene polymorphisms with prostate cancer risk in North Indian population. *DNA and cell biology.* 2006;25(5):287-94.
- Sobti RC, Gupta L, Thakur H, Seth A, Singh SK, Kaur P. CYP17 gene polymorphism and its association in north Indian prostate cancer patients. *Anticancer research.* 2009;29(5):1659-63.
- Souiden Y, Mahdouani M, Chaieb K, Elkamel R, Mahdouani K. CYP17 gene polymorphism and prostate cancer susceptibility in a Tunisian population. *Cancer epidemiology.* 2011;35(5):480-4.
- Karimpur-Zahmatkesh A, Farzaneh F, Pouresmaeli F, Hosseini J, Azarghashb E, Yaghoobi M. A2 allele polymorphism of the CYP17 gene and prostate cancer risk in an Iranian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2013;14(2):1049-52.
- Farzaneh F, Karimpur-zahmatkesh A, Hosseini J, Pouresmaeli F, Movafagh A, Azarghashb E, et al. No association between TTTA short tandem repeat (STR) of the CYP19 gene and prostate cancer risk in Iranian population: A case control study. 2014.
- Yamada Y, Watanabe M, Murata M, Yamanaka M, Kubota Y, Ito H, et al. Impact of genetic polymorphisms of 17 α -hydroxylase cytochrome P450 (CYP17) and steroid 5 α -reductase type II (SRD5A2) genes on prostate cancer risk among the Japanese population. *International journal of cancer.* 2001;92(5):683-6.
- Gsur A, Bernhofer G, Hinteregger S, Haidinger G, Schatzl G, Madersbacher S, et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk. *International journal of cancer.* 2000;87(3):434-7.

- Hu Y-F, He J, Chen G-L, Wang D, Liu Z-Q, Zhang C, et al. CYP3A5* 3 and CYP3A4* 18 single nucleotide polymorphisms in a Chinese population. *Clinica Chimica Acta.* 2005;353(1):187-92.
- Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Advanced drug delivery reviews.* 2012;64:256-69.
- Shih P-S, Huang J-D. Pharmacokinetics of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in Chinese with different CYP3A5 genotypes. *Drug metabolism and disposition.* 2002;30(12):1491-6.
- Keshava C, McCanlies EC, Weston A. CYP3A4 polymorphisms—potential risk factors for breast and prostate cancer: a HuGE review. *American journal of epidemiology.* 2004;160(9):825-41.
- Bork R, Muto T, Beaune P, Srivastava P, Lloyd RS, Guengerich F. Characterization of mRNA species related to human liver cytochrome P-450 nifedipine oxidase and the regulation of catalytic activity. *Journal of Biological Chemistry.* 1989;264(2):910-9.
- Beaune PH, Umbenhauer DR, Bork RW, Lloyd RS, Guengerich FP. Isolation and sequence determination of a cDNA clone related to human cytochrome P-450 nifedipine oxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1986;83(21):8064-8.
- Linder MW, Prough RA, Valdes R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clinical Chemistry.* 1997;43(2):254-66.
- Hashimoto H, Toide K, Kitamura R, Fujita M, Tagawa S, Itoh S, et al. Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *The FEBS Journal.* 1993;218(2):585-95.
- Ando Y, Tateishi T, Sekido Y, Yamamoto T, Satoh T, Hasegawa Y, et al. Re: Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *Journal of the National Cancer Institute.* 1999;91(18):1587-8.
- Amirimani B, Ning B, Deitz A, Weber B, Kadlubar F, Rebbeck T. Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. *Environmental and molecular mutagenesis.* 2003;42(4):299-305.
- Felix CA, Walker AH, Lange BJ, Williams TM, Winick NJ, Cheung N-KV, et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(22):13176-81.
- Moltke LL, Tran TH, Cotreau MM, Greenblatt DJ. Unusually Low Clearance of Two CYP3A Substrates, Alprazolam and Trazodone, in a Volunteer Subject with Wild-Type CYP3A4 Promoter Region. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2000;40(2):200-4.
- Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, et al. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2000;67(1):48-56.
- Ball SE, Scatina J, Kao J, Ferron GM, Fruncillo R, Mayer P, et al. Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4. *Clinical pharmacology & therapeutics.* 1999;66(3):288-94.
- Cavalli SA, Hirata MH, Hirata RD. Detection of MboII polymorphism at the 5' promoter region of CYP3A4. *Clinical chemistry.* 2001;47(2):348-51.
- Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Tavridou A, Manolopoulos VG. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundamental & clinical pharmacology.* 2007;21(4):419-26.
- Miao J, Jin Y, Marunde RL, Kim S, Quinney S, Radovich M, et al. Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. *The pharmacogenomics journal.* 2009;9(5):319.
- Oliveira E, Marsh S, Van Booven D, Amorim A, Prata M, McLeod H. Pharmacogenetically relevant polymorphisms in Portugal. 2007.
- Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology.* 2003;38(4):978-88.

Analysis of the CYP3A4 gene variant (rs2740574) in an Iranian Population



Arezu Karimpur Zahmatkesh

Shahid Beheshti Medical Sciences University, Faculty of medicine, Medical Genetics Department

Abstract: Various studies revealed that, CYP3A4*1B, as a variant allele of CYP3A4 gene, has variations in populations with different ethnic background. In this pilot research work, we studied 183 healthy non consanguinity men of an Iranian origin for this genetic variation. We applied RFLP-PCR technique for this research study. In contrast with other researches, in Asian country (such as China and Japan with 0% allele frequency) our study showed that frequency of this allele in Iranian men among an Asian continent is 3%. This finding is an important attempt in pharmacogenetics research endeavor.

Key words: CYP450, CYP3A4, CYP3A4*1B, genetic variant

Introduction: CYP450 gene super family enzyme products have major role in phase I of drug metabolism(1). Most of genes in this collection including: CYP17, CYP19, CYP3A4, ... play a role in steroid hormones metabolism and therefore have been studied in association with steroid hormone dependent cancers(2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9). Among them, CYP3A4 is highly regarded. Major functional isoforms of CYP3A4 are located in human liver and intestine(10). Moreover, CYP3A4 enzyme product is responsible for over 50% of all clinically drug products(11). These drugs are included steroids immunosuppressive agent, ... (12). Also, CYP3A4 is

responsible for the conversion of testosterone to less biologically active forms of this hormone, such as 2 β , 6 β , and 15 β - hydroxy testosterone(13). Studies have been shown variations of DNA sequences (specially polymorphisms) related to this enzyme, could be affected expression of gene(14),(15) and play a critical role in drug metabolism pathway of individual (16). Cyp3A4 is located on 7q21. This gene has 27,205 bp in 13 exon and 12 intron(17). In one study, Rebbeck et al., 1998 have detected, a genetic variant in promoter of this gene, as well that is known as nifedipine response element or CYP3A4*1B, with A/G transition in -285 (upstream of transcription site) is associated with higher clinical stage and Gleason score of pathology slides in men with prostate cancer, likely because of increased testosterone bioavailability (18).The major role of this variant allele about in vivo has not been understood yet, but is shown, CYP3A4*1B is associated with 2-fold activity of enzyme(19). This genetic variant is important in pharmacogenetics. Because, CYP3A4*1B has protective role for treatment-related leukemia, where as CYP3A*1A (as a wild type) has been associated with increased metabolism of epipodophyllotoxin as a chemotherapy agent(20), but pharmacokinetic studies have not confirm these (21). Different studies show allele frequency variation of CYP3A4*1B in population with different racial

background. These studies show the frequency of variant allele is higher in black strain (about 60%) than Caucasians (about 4%) and Japanese and Chinese men (0%) (22),(23). Based on these finding in one review article allele frequency of CYP3A4*1B has been reported 0% in Asian population (China, Japan) so far. Since study of this allele in an Iranian population had not been done till now, we are present and determined allele frequency in our population.

Materials and Methods: We studied 183 healthy non- consanguinity men. The mean age of the participant individual in this study was 68.31 (range of 50-85) peripheral blood samples were in EDTA K3 tube. Genomic DNA was extracted from peripheral blood with Diatom kit and salting out method. Forward primer: 5-GGAATGAGGACAGCCATA-GAGACAAGGGGA-3' and reverse Primer: 5-CCTTTCAGCTCTGT-GTTGCTCTTGCTG-3' (described with Selma A.Cavalli ,2001) (24) were determined and aligned with sequence of gene in Ncbi. PCR (with total volume 25 μ lit) was carried out with components including : 15.75 μ lit distilled water, 1.5mM of 10X PCR buffer (KBC, Iran) with content 160nM (NH₄)₂SO₄, 670

mM Tris HCL PH 8.8, 0.1% tween, 1.5mmol Mgcl₂ (Bioscience, England), 200 μ mol of dNTPs (Bioscience, England), 8pmol of each primer (Bioneer, South Korea), 2.5IU of Taq polymerase enzyme (KBC, Iran) and 200ngr of genomic DNA. PCR condition was an initial denaturation step for 5min at 95°C, 30 cycles at 95°C for 40s as denaturation step, 52.4°C for 40s as annealing step, and 72°C for 40s as replication step, followed by a final replication step at 72°C for 5min. Then, 0.3 μ gr of PCR

products were digested with 1.25IU MboII restriction enzyme (described with Cavalli)(24), (Fermentas, Canada) and 10X reaction buffer (Fermentas, Canada) in 10 μ lit total volume for 16 hours at 37 °C. 8 μ lit of digested products were loaded on to 3% agarose gel. Representative examples for PCR-RFLP of CYP3A4 genotypes are shown in Fig. 1. We found 9 samples with a 210bp band -belonging to variant allele-. Pay attention to agarose gel electrophoresis restrictions related to separation of

175bp and 169bp fragments, digested samples with variant allele -which were known with 210bp band- were studied by nondenaturing 10% PAGE1 (table 1). Results of PAGE showed 1 sample has been homozygote for variant allele (GG) and other 8 samples with 210bp band has been heterozygote (AG). Results of PAGE are illustrated in Fig. 2.

Statistical Analysis: The results of the investigation were statistically analyzed, by applying chi square, where the statistical differences yielding $p < 0.05$ were considered significant. Data analysis was performed by SPSS (version 11.5, Inc. USA) software. Results: We found in 10% PAGE, one sample with homozygote genotype for variant allele and other 8 samples with heterozygote genotype. Results of statistical analysis are shown in Table 2.

Discussion: CYP3A4 isoenzymes are responsible for the metabolism of > 50% of drugs such as steroid components, antidepressant, antibiotics, ... (12). Pharmacogenetic studies

show that genetic variations in this gene and other genes of CYP450 superfamily (specially polymorphism) can affect metabolism process of drugs(1). Peer review studies about CYP3A4*1B have shown different frequency of variant allele in population with different ethnic background (25),(26),(27),(23),(22),(28). We showed 3% allele frequency for variant allele in studied population as one of local country in Asian population. Furthermore to CYP3A4 enzyme product in drug metabolism, sequence variations in this gene might affect response to drug, efficacy and toxicity, therefore this genetic variant is important results for pharmacogenetic studies and further study of other polymorphism of this gene is suggested. Result of this study 1 non- denaturing polyacrylamide gel electrophoresis and other studies together in this area may present the information about pharmacogenetic significance and healthcare medicine in Iran.

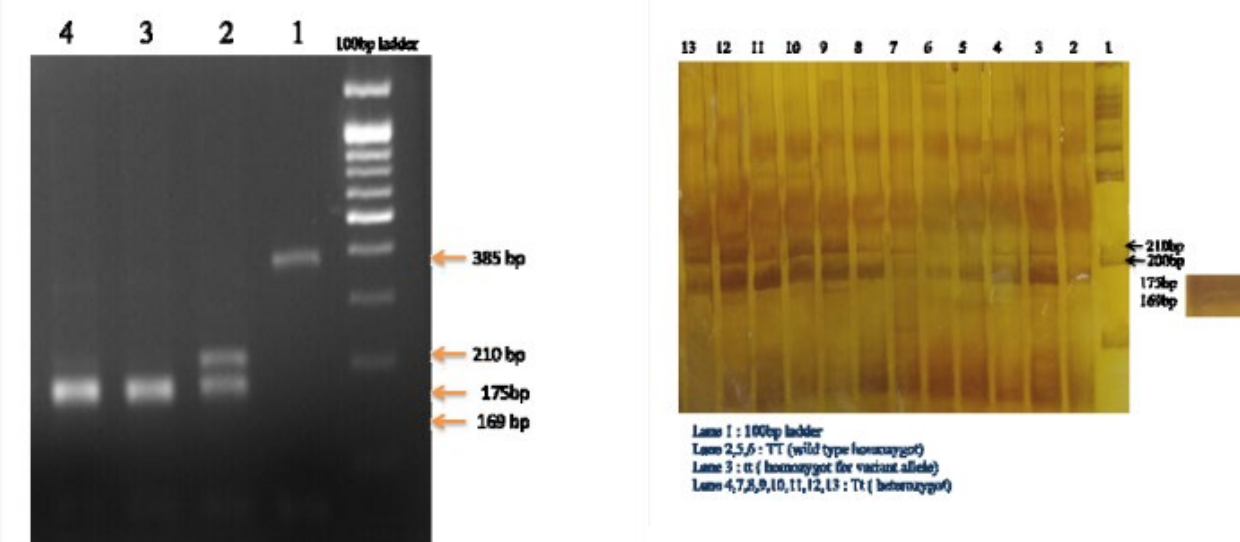


Fig. 1. MboII restriction fragment separated by 3% agarose gel electrophoresis. lane 1 : not digested ,lane 3,4 : AA (wild allele) ,lane 2 :AG or GG (heterozygote or variant allele homozygote)

آزمایش هوشمند کودک

آزمایش ژنتیک یک غربالگری ژنتیکی می باشد که ساختار ژنتیکی فرزند شما را برای شناسایی تعداد زیادی از نشانگرهای مرتبط با ضریب هوشی و سبک زندگی فرزندان و تغذیه ی مورد نیاز و توانایی های ورزشی متناسب با بدن فرزندان را در سطح گسترده ای از ژن ها بررسی می کند .

آزمایش ژنتیک کودک، اطلاعات ژنتیکی کودکان شما را در پنل های متنوع زیر بررسی می کند

مجموعه آزمایش تغذیه

توصیه های مرتبط با رژیم غذایی که شامل اطلاعات زیر می باشند:
تطابق رژیم غذایی
کاهش امگا 6 و امگا 3

رفتار های مربوط به تمایل به غذا

مصرف میان وعده
گرسنگی مفرط
بی اشتها
پر خوری مفرط
تمایل به غذای خاص
تمایل مفرط به مصرف شیرینی

واکنش های غذایی

حساسیت بالا به طعم تلخ
حساسیت بالا به طعم شیرین
حساسیت به قند محلول در شیر (لاکتوز)

ویتامین ها و تغذیه

کاهش ویتامین B2, B6, B12, A, C, D, E و کاهش فولات

مجموعه آزمایش ورزش

این پنل مشخص می کند فرزند شما در چه زمینه ای از ورزش استعداد و توانایی بدنی دارد
ورزش های استقامتی
ورزش های قدرتی
پاسخ کلسترول HDL به ورزش
از دست رفتن چربی بدن در پاسخ به ورزش
حساسیت نسبت به انسولین در پاسخ به ورزش

مجموعه آزمایش ضریب هوشی

اطلاعات IQ (توانایی های شناختی، حافظه توجه)
اطلاعات ضریب هوشی غیر کلامی
اطلاعات ضریب هوشی بالاتر (اگر با شیر مادر تغذیه شده باشد)
اطلاعات ضریب هوشی یادگیری از خطا

مجموعه آزمایش های ژنتیک کودک در بسته های زیر انجام می شود:

بسته اول شامل: تغذیه + ورزش + متابولیسم + IQ

بسته دوم شامل: تغذیه + ورزش + IQ

بسته سوم شامل: تغذیه یا ورزش یا متابولیسم یا هوش



آزمایشات هوشمند "SMARTests"

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

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

It's time to know more about your Health



Email: info@Smartests.ir
Tel: +98 (21) 88985291-3
Fax: +98 (21) 88985205

www.SMARTests.ir

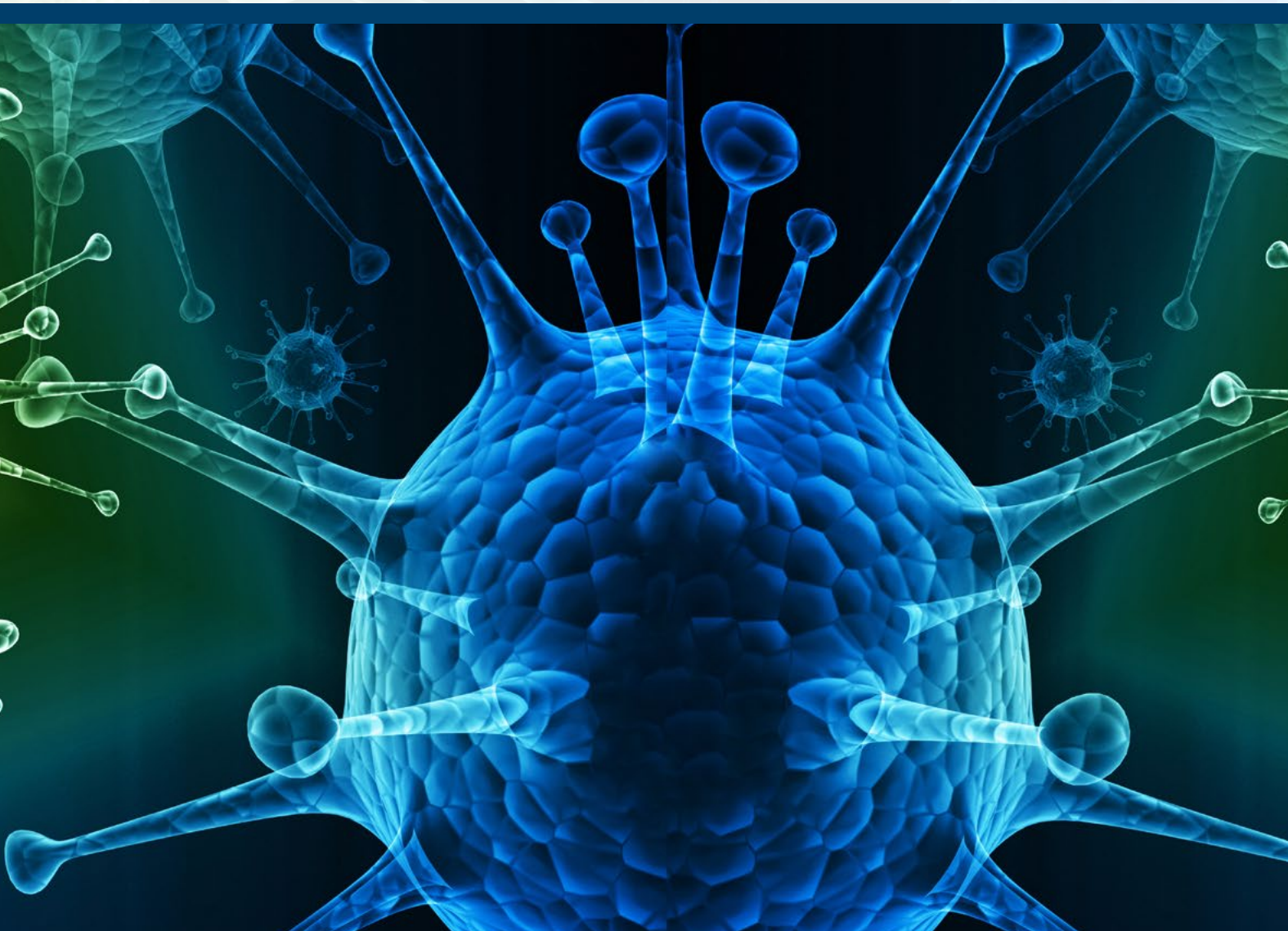
برای اطلاعات بیشتر لطفا با ما تماس بگیرید



WWW.SMARTests.ir
Tel: +98 (21) 88985291-3
Email: info@SMARTests.ir

کمپانی AusDiagnostics از کشور استرالیا با ارائه ی روش مولکولی Multiplex PCR برای شناسایی پاتوژن ها به ویژه برای پاتوژن هایی که بسیار آهسته و یا سخت در محیط کشت رشد می کنند ، به دلیل حساسیت زیاد و سریع و آسان بودن به عنوان یک استاندارد طلایی معرفی شده است. یکی دیگر از فوائد روش سیستمیک پی سی آر چندگانه، توانایی تشخیص چندین عامل از جمله عوامل ویروسی، باکتریایی، پروتوزئا، مخمر و قارچ ها در یک دوره آزمایش می باشد و نتایج بسیار کاربردی را برای تشخیص های مختلف به همراه دارد.

Molecular methods are becoming the gold standard for the detection of pathogens because of their superior sensitivity, rapid turnaround time, simplicity and ability to identify pathogens that are slow growing or difficult to culture. Another advantage of Multiplex PCR is their capability to detect viruses, bacteria, protozoa and yeasts in one go, bringing great benefits for differential diagnostics.



۲۳ تا ۲۵ دی ۱۳۹۶
مرکز همایش های
بین المللی رازی



آخرین مهلت ارسال مقالات: ۳۰ مهر ماه ۹۶
www.pmcongress.ir
info@pmcongress.ir

دین گزین ملی
پزشکی شخصی ایران

با محوریت سرطان

**2nd International
Personalized Medicine
Congress of Iran
with Cancer Main Topics
13 -15 January 2018
Razi International Congress Center**

دبیرخانه دائمی کنگره:

۳ - ۸۸۹۸۵۲۹۱ (۰۲۱)
۵ - ۸۸۹۵۵۲۰۵ (۰۲۱)

AmitisGen
Med TECH Group



حامیان:



فرم اشتراک فصلنامه پزشکی شخصی

Personalized Medicine Journal

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
Release:	2017 Summer
Editorial Board according alphabet order:	
Dr.B.Abedi Kiasari, Dr.N.Afshari, Dr.N.Ariyayan, Dr.A.Hajfatali, Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad, Dr.FH.Fallah, Dr.S.Ghorbian, Dr.P.Jabbarzadeh, Dr.N.Hosseinkhan, Dr.F.Khatami, Dr.K.Ghafarzadegan, Dr.M.Gharipur, Dr.Z.Maghsomi, Dr.F.Mansouri, Dr.N.Namimoghadam, Dr.B.Naghavi, Dr.M.Nikpay, Dr.A.Nejatzadeh, Dr.N.Parsa, Dr.Sh.Rahmati, Dr.B.Sadeghi, Dr.I.Sadeghi, Dr.A.SadeghiTabar, Dr.MA. Saremi, Dr.R.Shirkoohi, Dr.M. Shojae, Dr.M.Totonchi	

This number articles

Responsible director speech.....	1
Chief clerk speech.....	2
Precision Diagnosis for Precision Medicine	3
Precision medicine: the foundation of future cancer therapeutics.....	6
Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers	9
A brief overview of hot topics in the field of medicine with a special look at cancer	17
Stem cell drugs: the next generation of pharmaceutical products	23
PRECISION MEDICINE: MAXIMISING TREATMENT BENEFIT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS	31
Personalized medicine for schizophrenia	39
Evaluation of Bax : BCL2- Expression by Real-Time PCR and Possible Sequence Alterations of BCL2- and Baxpromoters in IRANIAN Breast Cancer Patients.....	48
Analysis of the CYP3A4 gene variant (rs2740574) in an Iranian Population.....	52

همراه ارجمند.

جهت درخواست اشتراک این نشریه بهای اشتراک به ازای هر شماره مبلغ ۱۰۰,۰۰۰ ریال و برای اشتراک سالیانه مبلغ ۳۰۰,۰۰۰ ریال به شماره حساب ۱۶۱۸۵۰۵۰۲۸۶۳۸۱ نزد بانک اقتصاد نوین به نام گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن واریز نموده و اصل فیش بانکی به همراه فرم تکمیل شده زیر به نشانی تهران- ابتدای خیابان ایالتیلا، پلاک ۲، طبقه ۲، واحد ۳ و یا به آدرس الکترونیکی مجله (info@PersonalizedMedicineJournal.com) ارسال نمایید.

خواهشمند است کپی فیش واریزی را تا پایان مدت اشتراک نزد خود نگهدارید. پس از ارسال فرم به هر شکل، با تماس تلفنی از دریافت آن توسط نشریه و برقراری اشتراک خود مطمئن شوید.

تلفن بخش اشتراک: ۸۸۹۸۵۲۹۱ (۰۲۱)

فرم اشتراک فصلنامه پزشکی شخصی

نام و نام خانوادگی: نام موسسه / سازمان

شغل / نوع فعالیت: میزان تحصیلات: رشته تحصیلی

استان: شهر: کد پستی ۱۰ رقمی

نشانی کامل پستی

.....

.....

..... صندوق پستی: تلفن تماس

.....

☐ مشترک جدید ☐ تمدید اشتراک شماره اشتراک قبلی: تاریخ تکمیل فرم

نوع اشتراک مورد نظر: تعداد نسخه درخواستی از هر شماره: شروع ارسال از شماره

..... مبلغ واریز شده: شماره فیش بانکی: تاریخ واریز

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

دعوت به همکاری

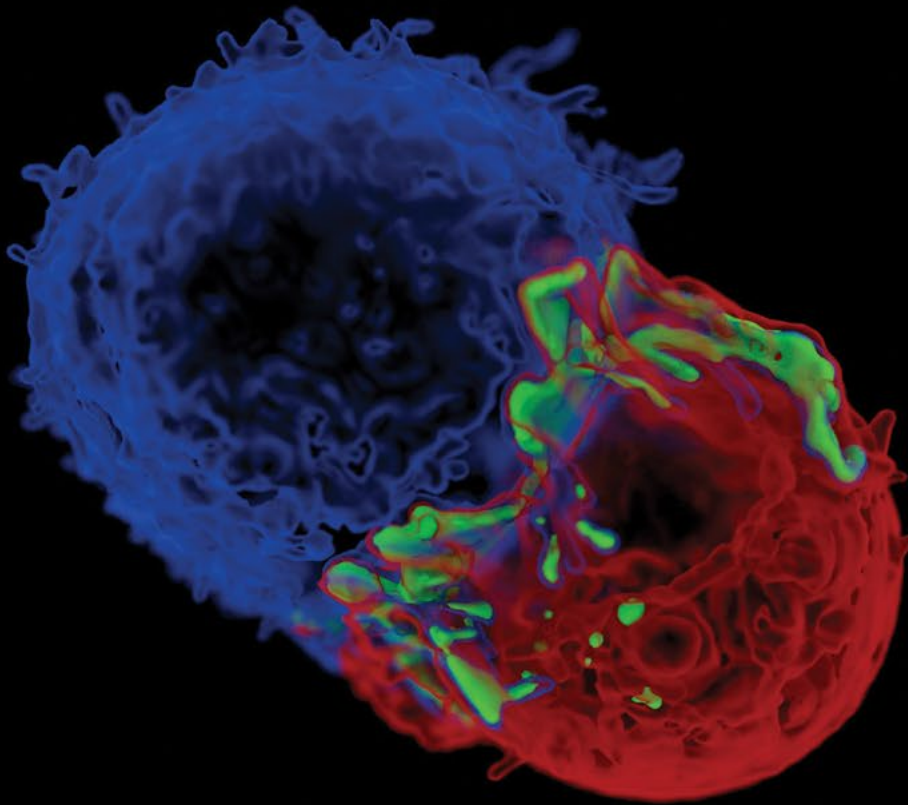
این نشریه از اعضای هیئت علمی دانشگاه ها، مراکز علمی و علاقه مندان جهت همکاری در کارگروه های مربوطه نشریه دعوت می نماید. هیئت تحریریه نشریه پزشکی شخصی به صورت کارگروه های علمی ذیل می باشد:

عناوین کارگروه های نشریه پزشکی شخصی : سرطان، ژنتیک، پزشکی مولکولی، فارماکوژنومیکس، سندرم متابولیک و بیماری های قلبی و عروقی، بیماری های آسم و آلرژی، علوم اعصاب، روان شناسی، علوم آزمایشگاهی، تغذیه و تناسب اندام، دکتری عمومی، طب سنتی و اسلامی

Medicine Personalized JOURNAL



Medical Journal / 2nd Year / No,6 / 100/000 Rials / 2017 Summer / ISSN:2476-5538



An Artificial Tcell was engineered by introducing Tcell signaling genes into a HEK-293 cell (red cell).

The Future of Medicine is Personalized

