

نشریه پزشکی محله



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



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 :

دکتر ناصر پارسا، دکتر عباس حاج فتحعلی، دکتر پرهام جبارزاده، دکتر سلام حیدری نژاد، دکتر عادل حیدری نژاد، دکتر فاطمه خاتمی، 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 مژگان قاری پور، دکتر نازنین نامی مقدم ، دکتر عظیم نجاتی زاده، 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 ابتالیا، پلاک ۲، طبقه ۲، واحد ۳

ایمیل: info@PersonalizedMedicineJournal.com

فهرست

۱..... سخن مدیر مسئول..... سخن مدیر مسئول

۲..... سخن سردبیر..... سخن سردبیر

۳..... ورود به عرصه پزشکی شخصی..... ورود به عرصه پزشکی شخصی

۱۳..... ارزش پزشکی شخصی..... ارزش پزشکی شخصی

۲۲..... زمینه سازی برای پزشکی شخصی..... زمینه سازی برای پزشکی شخصی

۳۳..... ابعاد بالینی و فنی روش های تشخیص ژنومی برای آنکولوژی فرادقیق..... ابعاد بالینی و فنی روش های تشخیص ژنومی برای آنکولوژی فرادقیق

۴۱..... روان پزشکی انفرادی..... روان پزشکی انفرادی

۴۵..... بیماری پارکینسون، آماده ورود به پزشکی فرادقیق است..... بیماری پارکینسون، آماده ورود به پزشکی فرادقیق است

۴۸..... طراحی واکسن نانودیسک برای شخصی سازی ایمنوتراپی در سرطان..... طراحی واکسن نانودیسک برای شخصی سازی ایمنوتراپی در سرطان

۵۱..... مقابله با مقاومت انتی بیوتیکی به کمک پزشکی شخصی..... مقابله با مقاومت انتی بیوتیکی به کمک پزشکی شخصی

۵۳..... گزارش اولین کنگره بین المللی پزشکی شخصی ایران..... گزارش اولین کنگره بین المللی پزشکی شخصی ایران

سخن مدیرمسئول



دکتر سید مسعود هوشمند

مدیر مسئول

یکی از حوزه‌هایی مطرح در موضوع پزشکی شخصی، فارماکولوژی می باشد. ما تقریباً هر روزه در مورد اثرات ناخواسته داروهای تجویزی و سمیت مصرف بیش از اندازه دارو، مواد غیرسالم در غذاها و خطرات مصرف سیگار و نوشیدن الکل خبرهایی می شنویم. در اینجا یک نقطه کور وجود دارد که چرا این اثرات فقط در افراد خاصی رخ می دهد و در دیگران اینگونه ناهنجاریها وجود ندارد و یا از طرفی چرا یک دارو که برای بهبودی فرد استفاده می شود در یک فرد بدون تأثیر و در فرد دیگر دارای اثرات سمی است که این در حوزه فارماکولوژی می باشد. ۵۱۰ سال قبل از میلاد، فیثاغورث متوجه شد که برخی از افراد با خوردن دانه باقلا دچار کمخونی می شوند. در سال ۱۹۱۴، آرچی بالد گرود این مسئله را به آنزیمهای مسئول سمزدایی عوامل خارجی نسبت داد و تأکید کرد که افرادی که به باقلا ناسازگار هستند در این آنزیمها نقص دارند. در سالهای ۱۹۵۰ حساسیت افراد به پریماکوئین و خطر ابتلاء به آنمی همولیتیک مشخص شد و مشخص شد که افراد دارای نقص در آنزیم G6P هستند. در اواسط سال ۱۹۵۰ فارماکولوژیستها برخلاف باور رایج نشان دادند که پاسخهای نامطلوب افراد نسبت به مواد اگزوزن علی الخصوص داروها، با آرایش ژنتیکی فرد در ارتباط می باشد. هنگامی که این موضوع ارائه شد به طور کامل موضوع جدیدی نبود چون زیست شناسان درک کرده بودند که ظرفیت موجودات زنده به پاسخ متفاوت به محیط ژنتیکی آنها مرتبط است. با این حال، نشان می دهد که وراثت نقش مهمی در پاسخگویی افراد به مواد خارجی (داروها) دارد. قبل از سال ۱۹۵۰ جزئیات کمی در مورد اثرات وراثت در پاسخگویی دارویی کشف شده بود، اما بعد از آن نقش مهم تغییرات ژنتیکی در پاسخگویی دارویی حوزه جدیدی در علوم پزشکی و سایرعلوم مرتبط ایجاد کرد. با شکوفایی علم ژنومیک، فوکوس اصلی بر روی تک ژنهای مؤثر در اینگونه پاسخگویی های دارویی بود ولی به مرور زمان و با مشخص شدن این که در بعضی از بیمارها چندین ژن اثرگذارند، بیان چندین ژن را تحت مطالعه قرار دادند تا بتوانند در پاسخگویی های دارویی ابعاد جدیدی کشف کنند. در بین سالهای ۱۹۵۰ تا سال ۲۰۰۰ به ترتیب مارییچ دوگانه DNA و بلوغ کامل ژنوم انسان کشف شدند که از مهمترین عوامل برای توضیح وراثت هستند. برای اولین بار در سال ۱۹۵۷ آقای Motulsky Arno یک مقاله درباره اساس ژنتیکی اثرات مضر داروها چاپ کرد که میتوان آن را آغاز درستی در علم فارماکوژنتیک دانست. کمتر از دو سال بعد در سال ۱۹۵۹ واژه فارماکوژنتیک توسط وگل در هنگام مطالعه گروهی از تنوعهای ژنتیکی که منحصرأ به وسیله اثرات دارو آشکار می شوند، پیشنهاد شد. اولین رساله در مورد فارماکوژنتیک در سال ۱۹۶۲ توسط ورنر کالو نگاشته شد. در طی سالهای متمادی، فارماکوژنتیک بطور شگفت انگیزی توسط دانشمندان و محققان فیزیکی، ژنتیک و صنعت دارو سازی مورد بررسی قرار گرفت. این تحقیقات گسترده نه تنها تغییرات ژنتیکی و آنزیم های متابولیزه کننده را در بر گرفت، بلکه گیرنده ها و حامل های دارویی را نیز پوشش داد. براساس پیشرفت هایی که بسیاری از شرکت های فناوری زیستی و دارویی داشته اند، به زودی بیماران داروهایی را مصرف می کنند که با ساختار ژنتیکی آنان مطابقت دارند. به این ترتیب از اتلاف وقت و صرف هزینه های فراوان که اکنون به علت معالجه های غیر مؤثر شاهد آن هستیم جلوگیری خواهد شد. دکتر «دانیل کوهن» که متخصص ژنتیک شرکت «ژنویست» در پاریس است می گوید: «در آینده نزدیک یک آزمون ژنتیکی سریع، جایگزین ماراتن این آزمون و خطا خواهد شد که علم به منزله پیش رفت بزرگی در درمان بیماری ها محسوب می شود» این مطلب، در واقع وعده «فارماکوژنومیک» است. به امید خدا در شماره های بعدی مطالب بیشتری در این موضوع تقدیم می شود.

سخن سردبیر



سیده نیره مصلحی

سردبیر

ما بر این در نه پی حشمت و جاه آمده ایم ز بد حادثه اینجا به پناه آمده ایم
رهرو منزل عشقیم و زسرحد جنون تا به اقلیم وجود این همه راه آمده ایم

به نام خدایی که آدمی را به زیور عقل و خرد آراست. یک سال از انتشار اولین شماره نشریه پزشکی شخصی گذشت. نشریه پزشکی شخصی اولین نشریه مربوط به حوزه پزشکی فرد محور (Personalized Medicine) می باشد که در ایران منتشر گردید. خداوند بزرگ را شاکریم که در بهار ۱۳۹۶ با شماره پنجم نشریه پزشکی شخصی در خدمت شما هستیم.

ضمن تشکر از خانم دکتر نازنین نامی مقدم که به عنوان مدیرمسئول نشریه در سال ۹۵ ما را همراهی کردند از این شماره، نشریه پزشکی شخصی افتخار دارد تا در خدمت استاد ارجمند جناب آقای دکتر سید مسعود هوشمند باشد ان شالله در سایه این همراهی بسترسازی ارتقاء بیشتر نشریه محقق گردد. هیئت تحریریه نشریه به صورت کارگروه های پزشکی شخصی در رشته های ژنتیک، سرطان، پزشکی مولکولی، سندم متابولیک بیماری های قلبی و عروقی، بیماری های ریوی-آسم و الرژی، فارماکوژنومیکس، علوم اعصاب، روانشناسی، علوم آزمایشگاهی و تشخیصی، تغذیه و تناسب اندام و دکترای عمومی و طب سنتی و اسلامی تشکیل شدند، لذا از اعضای هیئت علمی دانشگاه ها، مراکز علمی و علاقه مندان جهت همکاری در کارگروه های مربوطه نشریه دعوت می نمایم.

در سال ۱۳۹۵ اولین کنگره بین المللی پزشکی شخصی در تاریخ ۶ تا ۸ اسفند ماه با همکاری دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی ایران و دانشگاه علوم پزشکی ایران در سالن همایش های بیمارستان امام خمینی (ره) برگزار شد و با استقبال قابل توجه ای روبه رو شد که گزارش مفصل این رویداد در این شماره نشریه تقدیم گردید. با توکل به خدای متعال دومین کنگره بین المللی پزشکی شخصی در دی ماه ۱۳۹۶ برگزار خواهد شد لذا از تمامی اساتید، صاحب نظران، دانشجویان و علاقه مندان جهت همکاری و برگزاری هر چه بهتر و باشکوه تر دعوت می گردد.

در این فرصت بر خود واجب میدانم که از تمام اساتید بزرگوار که تا کنون با ما همکاری داشته کمال تشکر را بنمایم و امیدوارم که با عنایات خداوند متعال و مساعدت اساتید محترم بتوانم این مهم را ادامه داده تا انشاءالله این نشریه بتواند در جایگاه واقعی خود در نشر و ترویج حوزه پزشکی شخصی حرکت نماید. بدیهی است پیشنهادات در ارتقاء علمی مجله موجب کمال تشکر و امتنان خواهد بود.

چشم انداز پزشکی شخصی

ورود به عصر
پزشکی شخصینجمه شجاعی
مترجمکارشناس علوم آزمایشگاهی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان

آیا پزشکی شخصی یک واقعیتی
ماورای سرطان شناسی می شود؟
آیا توالی یابی نسل بعدی (NGS)
در حوزه تشخیص های بالینی
متداول خواهد شد؟ پزشکی شخصی
چه هنگامی به ارزش (واقعی) دست
می یابد؟ این ها تنها چند مورد از
سوالاتی هستند که ما در رابطه با
ابهامات پیش روی پزشکی شخصی و
تکامل آن می شنویم.
طی دو سال اخیر، ما در مورد
آیندهی پزشکی شخصی با بسیاری از

پیشروان پزشکی مولکولی مصاحبه شده



Mara Aspinall: رئیس و مدیر مسئول Global Head of Roche Tissue Diagnostics و Systems Ventana Medical.
Roy Herbst: استاد داروسازی، استاد و رئیس سرطان شناسی بالینی مرکز سرطان ییل (Yale Cancer Center).
Raju Kucherlapati: استادی پزشکی و استاد ژنتیک در مدرسهی پزشکی هاروارد.
Larry Lesko: پروفسور و مسئول مرکز فارماکومتریक्स و داروشناسی سامانه ای در دانشگاه فلوریدا.
Stephen Little: معاون مراقبت های بهداشتی شخصی کیاژن.
Gordon Mills: استادی دانشگاه تگزاس و پزشک مرکز سرطان اندرسون (Anderson Cancer Center).
Mike Pellini: رئیس و مدیر مسئول بنیاد پزشکی.
Peter Maag: مدیر مسئول XDX و رئیس سابق بخش وسایل تشخیصی شرکت نوارتیس.

در این مقاله دیدگاه هایمان در رابطه
با این موضوعات و سوالات مهم
در رابطه با تحقیقات McKinsey،
تجربه های مشتریان و مصاحبه با
هشت نفر از پیشگامان شناخته
شده در این حوزه را ارائه می دهیم.
این دیدگاه ها آغازگرهای بحث
هستند و پاسخ های قطعی در مورد
چگونگی امکان توسعهی این حوزه
نیستند. امیدواریم که این دیدگاه ها
ایده های متحول کنندهی تجارت
شما را شکوفا کنند.
به منظور به دست آوردن بینش و
طیف وسیعی از دیدگاه های انتقادی
به مسائل مربوط به پزشکی شخصی،
از هشت نفر از پیشگامان شناخته
شده در این زمینه از میان صنعت
و دانشگاه مصاحبه کردیم. گزیده
ای از مصاحبه ها بیان می شوند
(لطفا دقت کنید برخی از این نقل
قول ها برای شفافیت بیشتر، ویرایش
شده اند). این نظرات تخصصی با
بینش های McKinsey research ترکیب
شده اند.
در مصاحبه با این متخصصین ما بر
پنج سوال متمرکز شدیم؟
۱- رشد پزشکی شخصی را در پنج
سال آینده چگونه می بینید؟ از
نظر شما عاملان اصلی رشد چه
چیزهایی خواهند بود و این ارزش در

کجا اتفاق خواهد افتاد.
۲- پزشکی شخصی چگونه می تواند
در خارج از حوزهی سرطان شناسی
تکامل پیدا کند؟
۳- سرعت پذیرفته شدن روش های
چند ژنی و توالی یابی نسل بعدی
(NGS) را چگونه می بینید؟
۴- ناهمگونی بیماری ها چه تاثیری
در حوزهی پزشکی شخصی خواهد
داشت؟
۵- چگونه شرایط نظارتی و بازپرداختی
می توانند در رابطه با داروها و
تشخیص ها تکامل پیدا کنند؟

در تمامی عملکردها و مأموریت های
خود گنجانده اند، این در حالی است
که برخی دیگر، روش «انتظار و -
تماشا» را برای سرمایه گذاری اتخاذ
کرده اند. شرکت های تشخیصی
نیز به دلیل عدم اطمینان زیاد
به بسیاری از مسائل اساسی از
جمله اینکه آیا پزشکان با تعیین
توالی نسل بعدی (NGS) و دیگر
فن آوری های نوین سازگار خواهند
شد یا خیر، رویکردهای مختلفی را
در پیش گرفته اند. علاوه بر این،
شرکت های تشخیصی هنوز در پی
شناسایی راه هایی هستند که بتوانند
برای نوآوری های خود در حوزهی
نظارتی و بازپرداختی بهره وری کنند.
در این چکیده، به مسائل مهمی که
شرکت های تشخیصی، زیست فن آوری
و دارویی در پزشکی شخصی با آن

در دهه ی گذشته پتانسیل پزشکی
شخصی در متحول کردن پزشکی
موضوع بسیاری از بحث ها و تبلیغات
بوده است. اما گذشته از داستان های
موفقیت آمیز بسیار اندکی مانند
هرسپتین (Herceptin) و زالکوری
(Xalkori)، تاثیر درمان های شخصی
بسیار محدود بوده است. با این
وجود ما اعتقاد داریم که هم اکنون
به دلیل پیشرفت های اخیر این
زمینه از جمله پیشرفت فن آوری های
تشخیصی مدرن و درک ناهمگونی
بیماری ها، این صنعت برای رشد
سریع آماده است.
شرکت های دارویی و زیست فن آوری،
برای به دست آوردن وعده های
پزشکی شخصی راهکارهای گوناگونی
اتخاذ کرده اند. برخی از شرکت های
دارویی، این بخش از علوم پزشکی را

۱. رشد پزشکی شخصی

ابعاد زیادی برای رشد پزشکی شخصی وجود دارند. ما به طور گسترده این رشد را در دو بعد، بررسی کرده‌ایم. تعداد داروهای همراه/مرتبط با تشخیص و استفاده از تکنیک‌های تشخیصی پیشرفته برای غربالگری و تعیین خطر. اولین بعد، خود می‌تواند تحت تقسیمات بیشتری نیز قرار گیرد که این کار به وسیله‌ی مارکرهایی برای حساسیت/کارایی، ایمنی و مقاومت به انواع داروهای جدید و موجود در بازار انجام می‌گیرد.

اغلب متخصصین معتقدند که گرچه برخی از داروهای جدید و ابزار تشخیصی، الگوهای رشد خطی ای را دنبال می‌کنند، استفاده از تشخیص‌های پیشرفته، برای انتخاب نوع درمان، الگوهای رشد نمایی را نشان خواهند داد. در رابطه با داروها، با وجود اینکه چندین دارو به همراه بیومارکرهای مربوطه در خط تولید دارویی قرار دارند، اما اگر فاکتورهای ریزش معمول در توسعه‌ی داروها را اعمال کنیم، احتمالاً در طول پنج سال آینده، به جای حالت نمایی، تنها افزایش ۲ تا ۳ برابری در تعداد این داروهای همراه با تشخیص را خواهیم دید (شکل ۱). با این وجود، به دلیل اینکه تقریباً نیمی از موارد فاز ۱ و پیش بالینی در خط تولید دارو، مخصوصاً در حوزه‌ی انکولوژی، ایمونولوژی و علوم اعصاب دارای تشخیص وابسته هستند، این رشد احتمالاً سریعتر خواهد بود. در آینده‌ی نزدیک شناسایی مارکرهای حساسیت، ایمنی و مقاومت در برابر داروهای موجود در بازار نیز یکی از عوامل پیش برنده‌ی این رشد خواهد شد. شناسایی این مارکرها برای داروهای موجود، نه تنها به وسیله‌ی شرکت‌های دارویی، بلکه توسط مراکز پزشکی دانشگاهی نیز انجام خواهند گرفت.



شکل ۱: پتانسیل اضافی درمان فرد محور در بیماری سرطان

مصرف کنندگان آگاه و فعال و پیشرفت در فن‌آوری‌های اطلاعات و دیجیتال از عوامل دیگر محرک رشد تشخیص‌های شخص محور هستند. آزمون‌های پیشرفته‌ی غربالگری و تعیین خطر نیز در چند سال آینده رشد قابل توجهی خواهند داشت و به آزمون‌هایی با رابطه‌ی بالینی بیشتر و تهاجم کمتر تبدیل می‌شوند. برخی پرداخت کنندگان نیز در مورد سودمندی برخی آزمون‌های غربالگری مانند PSA، که توانایی عملی بالینی محدودی داشته‌اند، معترض شده‌اند. با این وجود، در آینده‌ی نزدیک، قابلیت پزشکان در به دست آوردن تمامی اطلاعات ممکن پروفایل بیماری و علاقه‌ی بیماران برای داشتن این اطلاعات، محرک تصویب آزمایشات غربالگری و تعیین خطر خواهد بود. در یک دوره طولانی، پیشرفت در درک ارتباط بین بیومارکرهای ژنوتیپی و پروتئومیکس با بیماری، باعث می‌شود که این آزمایشات به لحاظ بالینی مرتبط و عملیاتی شوند و افزایش استفاده از آن‌ها و افزایش تاثیر کلی آن‌ها بر نتایج مراقبت‌های بهداشتی را در پی خواهد داشت.

توضیحات مربوط به شکل ۱: در ۴ نوع از تومورهای رایج، تعداد قابل توجهی از ژن‌ها با جهش یافتگی بالا شناسایی شده‌اند، با این حال نشان داده شده است که تنها تعداد محدودی از آن‌ها جهش‌های «درایور» واقعی هستند. با این وجود، شرکت‌های دارویی، در حال توسعه‌ی داروهایی علیه تعداد دیگری از اهداف ژنی هستند، اعمال فاکتورهای ریزش عمومی نشان می‌دهد که احتمالاً افزایش قابل توجهی در تعداد مارکرهای مربوطه در هر کدام از این تومورها وجود خواهد داشت. با اینکه عوامل زیادی وجود دارند که رشد تشخیص‌های شخصی در انتخاب درمان را افزایش خواهند داد، اما مهم‌ترین آن‌ها اطمینان یافتن سرمایه‌گذاران از اینکه از این پیشرفت‌ها در انتخاب درمان مناسب، افزایش دانش ما در درک ناهمگونی بیماری‌ها و سیگنال‌های ایمن، پیشرفت در فن‌آوری زیربنایی و کیفیت آزمایشات تشخیصی و تامین نیاز پزشکان برای اطلاعات بیشتر استفاده خواهد شد، می‌باشد. علاوه بر این‌ها، افزایش روزافزون



Aspinall: ما وقتی خواهیم فهمید که این تحول، تحولی بالغ است که همگی به «درمان شخصی» به عنوان تنها «درمان» نگاه کنیم. مانند تشخیص و درمان امروزه ایدز **Little:** رشد به پیشرفت در پزشکی شخصی بستگی خواهد داشت. در فضای کمپانی دیاگنوستیک، رشد به صورت خطی و نه به صورت نمایی پیشرفت خواهد کرد که فرایند تایید داروها رشد آن را محدود خواهد کرد. غربالگری از طریق ژنتیک احتمالاً با سرعت بیشتری پیشرفت کند. **Herbst:** نزدیک به ۲۰۰ مارکر در سرطان ریه وجود دارد، اما تنها ۵ تا ۱۰ مورد از آن‌ها جهش‌های درایور هستند. احتمالاً اکثر جهش‌های درایور را پیدا کرده‌ایم، همانطور که در این بیماری می‌توانیم این جهش‌ها را پیدا کنیم. **Mills:** دو عاملی که باعث پیشبرد رشد خواهند شد این‌ها هستند: (۱) شناسایی مردم در معرض خطر- درخواست پزشکان برای دسترسی به این اطلاعات و (۲) آزمون سمیت/ایمنی - شرکت‌های دارویی برای حفاظت قانونی برای حذف یک در میلیون AE که باعث متوقف شدن تجاری سازی داروهای تأیید شده می‌شود. **Maag:** سلامت دیجیتال و بیماران فعال که کنترل سلامتی خودشان را به دست می‌گیرند عامل رشد نمایی خواهند بود. در سال‌های آینده بخشی از درآمد قابل تصرف که در مراقبت‌های بهداشتی صرف می‌شوند افزایش خواهد داشت.

شدت تغییر می‌کند، شرکت‌های تشخیصی تنها کسری از این ارزش ایجاد شده به وسیله‌ی تشخیص شخصی پیشرفته را به دست خواهند آورد. یک کلاس جدید از داده‌ها/بازیگران IT ظهور خواهند کرد که سهم قابل توجهی از این ارزش از طریق توسعه‌ی راه حل‌هایی برای تفسیر داده‌های تشخیصی، پشتیبانی از تصمیم‌گیری‌های بالینی و آنالیز R&D به خود اختصاص خواهند داد.

و بازندگانی وجود خواهند داشت، بخاطر شناسایی حساسیت و ایمنی دارویی، برخی داروهای گران‌قیمت کاهش فروش خواهند داشت در حالی که برخی دیگر از داروها در یک جمعیت خاص بخاطر قیمت بالا و طول دوره‌ی درمان ارزش نامتناسبی پیدا خواهند کرد. همچنین صنعت تشخیص (Dx) نیز با ارزش تر خواهد شد، اما باز مدل‌های جدید تجاری در حوزه‌ی Dx لازم است. با اینکه مدل reimbursement (بازپرداختی) در مورد تست‌های تشخیصی به

پزشکی شخصی ارزش قابل توجهی برای سامانه‌ی بهداشت و درمان ایجاد خواهد کرد. اما بحثی وجود دارد که کدام حوزه‌ها از این ارزش مستفید می‌شوند. از دیدگاه پرداخت کننده، تعداد افراد غیرپاسخگو به درمان در برخی حوزه‌های درمانی مانند آرتریت روماتوئید بیش‌تر از ۵۰ درصد است و استفاده از مارکرهایی که چگونگی پاسخ را پیش‌بینی می‌کنند از اتلاف شدن داروها برای افراد غیرپاسخگو جلوگیری می‌کند. از دیدگاه دارویی، برندگان



۲- پزشکی شخصی چگونه فراتر از حوزه‌ی سرطان‌شناسی حرکت می‌کند

در حالیکه، سرطان‌شناسی در خط مقدم انقلاب پزشکی شخصی قرار گرفته است، سوال مهمی که صنعت با آن روبرو می‌شود این است که به کجا می‌رویم؟ در مقاله‌ی سال ۲۰۱۰ خود در مورد پزشکی شخصی

ایمنی شناسی و عوامل آنتی اینفکیتی را به عنوان حوزه‌هایی که بیشترین فعالیت را در استفاده از پزشکی شخصی داشته‌اند اعلام کردیم. از متخصصین مصاحبه شونده برای این مقاله خواسته شد تا سه حوزه‌ی درمانی را به غیر از سرطان نام ببرند که به وسیله‌ی پزشکی شخصی تحت تاثیر قرار خواهند گرفت. ۴ عامل مهمی که توسط متخصصین در

Kucherlapati: غیر از سرطان، حوزه‌های اطفال، بارداری و قلب و عروق نوید بخش هستند. روان پزشکی نیز می‌تواند یک فرصت باشد اما (شرکت‌ها) نیازمند غلبه بر بی‌میلی پزشکان خواهند بود. خودایمنی خارج از این حوزه قرار دارد زیرا ما اساس ژنتیکی را تاکنون درک نکرده‌ایم.

Aspinall: پزشکی شخصی (PM) در بیماری‌های عفونی آغاز شده است و می‌تواند بر تشخیص بیماری و کنترل آن غلبه کند. چون تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی پویا هستند، پاتوژن‌ها تکامل می‌یابند و تنوع زیادی در بیماری یک فرد دارند. حوزه‌های بعدی تغییر، حوزه‌های قلب و عروق، پیوند بافت و ویروس شناسی می‌باشند.

Lesko: من پتانسیل‌های زیادی را در ایمنی... مخصوصا در بیماری‌هایی مانند بیماری‌های قلبی - عروقی می‌بینم.

Little: من بیش‌ترین پتانسیل را در تشخیص زودهنگام بیماری‌های دیر-ظهور مانند آلزایمر می‌بینم. پیش‌بینی AE نیز پتانسیل چشمگیری دارد.



شکل ۲: پتانسیل درمان فردمحور در حوزه بیماری‌ها

۳- روش‌های تعیین توالی نسل بعدی و چندژنی

پذیرش تعیین توالی نسل بعدی (NGS) در تشخیص بالینی، یکی از مهم‌ترین مباحث داغ بحث شده در این زمینه است و جای تعجب نیست که متخصصین نظرات متفاوتی داشته‌اند. هزینه‌ی توالی‌یابی یک ژنوم به طور نمایی کاهش یافته است که قانون مور در نیمه رساناها را در علوم زیستی تکرار می‌کند. فعالان پیشگام - Illumina و Life Technologies - هر دو ادعاهایی داشته‌اند که کل ژنوم‌ها بالاخره با هزینه‌ای کمتر از هزار دلار توالی‌یابی می‌شوند. تجزیه و تحلیل ما بر اساس مصاحبه با متخصصین نشان می‌دهد که هزینه‌های توالی‌یابی آگزون کامل می‌تواند در چند سال آینده به کمتر از ۵۰۰ دلار برسد. عوامل زیادی از جمله همبستگی بالینی و عملیاتی بودن اطلاعات توالی‌یابی در بیماری‌ها، قابل استفاده بودن NGS (هزینه، کیفیت توالی‌یابی و سهولت استفاده) و محیط نظارتی، محدوده‌ی استفاده از NGS در تشخیص‌های بالینی را تعیین می‌کند. از نقطه نظر ارتباط بالینی، هر شاخصی از اطلاعات زیادی که از طریق NGS به دست می‌آیند، قابل استفاده نمی‌باشد زیرا گزینه‌های درمانی محدودی وجود دارند که پزشکان می‌توانند

سرطان‌شناسی به عنوان «زمین بازی» پیشرو در پزشکی شخصی، با درک جدید بیماری و فن‌آوری‌های نوین، به کار خود ادامه خواهد داد. در آینده‌ای نزدیک (۳ تا ۵ سال)، مرز جدید پزشکی شخصی احتمالاً در بیماری‌های مرتبط با ایمنی، بیماری‌های اطفال/ دوران بارداری و بیماری‌های عفونی خواهد بود. در طولانی‌مدت، CNS و بیماری‌های قلبی - عروقی پتانسیل زیادی در طب شخصی خواهند داشت اما اکنون در مراحل اولیه‌ی توسعه‌ی خود قرار دارند.

بر اساس این عوامل، انعقاد ما بر این است که در طی ۱۰ سال ایمنی شناسی/ پیوند بافت، CNS، بیماری‌های اطفال، بیماری‌های دوران بارداری و بیماری‌های قلبی - عروقی بیش‌ترین پتانسیل‌ها را حفظ کنند. هر کدام از این بیماری‌ها، به احتمال زیاد، انواع پیشرفته‌ی آزمون‌های تشخیصی را خواهند داشت. در ایمنی شناسی با توجه به ماهیت پیچیده‌ی تعامل بین اینترلوکین‌ها و عوامل دیگر، به احتمال زیاد آزمون‌های مبتنی بر پنل، با یک سیستم نمره‌دهی پیچیده قابل انتظار است، در مقابل در رابطه با CNS، احتمالاً تشخیص ژنتیکی اولیه‌ی بیماری‌های دیر-ظهور همانند آلزایمر بیش‌ترین امتیاز را خواهند داشت.

از بین آن‌ها انتخاب کنند. علاوه بر این، اطلاعات توالی‌یابی با استفاده از NGS، یک دیدگاه بالینی کلی فراهم نمی‌کنند و سایر آزمون‌ها نیز مانند آزمون پروتئومیک باید رصد شوند. حتی در حوزه‌ی سرطان، NGS همبستگی بیشتری در برخی از انواع تومورها مانند تومورهای ریه دارد، که گزینه‌های درمانی بیشتری در بازار و خط تولید دارویی دارند. از نقطه نظر هزینه‌ای، هزینه‌های NGS به طور چشمگیری کاهش یافته است و به آخرین نقطه‌ی خود نزدیک است، تا حدی که به لحاظ هزینه‌ای قابل مقایسه با دیگر تست‌های جایگزین است. در سرطان‌شناسی، هم‌اکنون هزینه‌های NGS ممکن است در مقایسه با مجموع کلی هزینه‌های مارکرهای مجزا به نقطه‌ی پایینی خود رسیده باشد. در حوزه‌های دیگر مانند حوزه‌ی بیماری‌های عفونی، هزینه‌ها هنوز باید کاهش یابند تا به نقطه‌ی انتهایی خود برسند. در نهایت، سوال این است که آیا آزمون‌ها و پلتفرم‌های NGS برای استفاده شدن در تشخیص (Dx) نیاز به تائید FDA دارند یا خیر؟ اغلب متخصصین اعتقاد دارند که این موضوع در آینده‌ی نزدیک غیر محتمل است. در حال حاضر، آزمایشگاه‌های دارای مجوز CLIA، می‌توانند با استفاده از NGS به عنوان یک تست توسعه یافته‌ی آزمایشگاهی (LDT)، تشخیص را انجام دهند.



به طور مشابه، ناهمگونی درون-توموری فرصتی برای شرکت‌های تشخیصی ایجاد می‌کند تا در مورد تومور و اینکه چگونه ژن‌ها در طول زمان تکامل می‌یابند، اطلاعات بیشتری به دست آورند. با این وجود، مجموعه داروهای عملکردی نسبت به جهش‌های درایور محدود باقی می‌مانند. با این حال، فرصت و بحثی نسبت به بررسی جهش‌های جدیدی که باعث وخامت سرطان‌ها می‌شوند، مانند جهش T-790M در ژن EGFR در سرطان ریه، وجود دارد. این جهش‌ها که در مرحله‌ی درمان یا پس از درمان اولیه رخ می‌دهند، فرصت‌هایی برای شرکت‌های دارویی ایجاد می‌کنند تا درمان‌های خط دوم و سوم را نیز توسعه دهند. همچنین برای شرکت‌های تشخیصی این پتانسیل وجود دارد که ابزارهای بیوپسی بهتری و نیز تست‌های کمتر تهاجمی همانند تست‌هایی که بر پایه‌ی سلول‌های توموری در حال گردش هستند، را توسعه دهند.

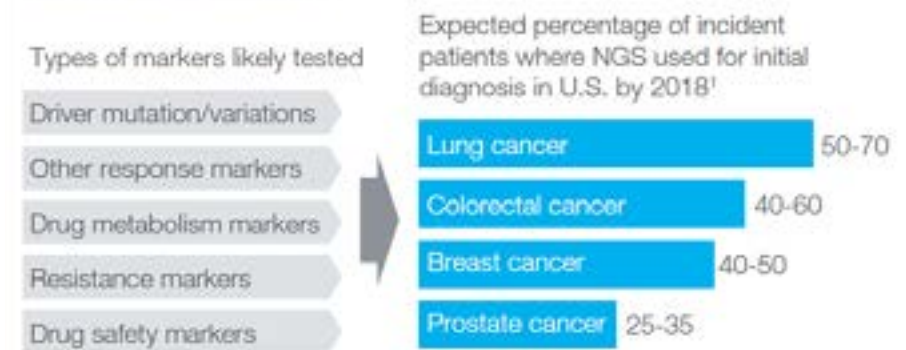
خارج از حوزه‌ی سرطان، ناهمگونی برخی از بیماری‌های نادر، مانند موکوپلی‌ساکاریدوزها، نیز به لحاظ بالینی و عملی نشان داده شده است. با این وجود، دستیابی به موفقیت واقعی در این زمینه، احتمالاً وقتی رخ خواهد داد که اساس ناهمگونی بیماری‌ها در بیماری‌هایی مانند CNS و قلبی-عروقی به خوبی شناخته شوند.

آن ناهمگونی یک بیماری مشخص است اما درک زیادی از آن صورت نگرفته است، بیشتر است. با وجود اینکه در سرطان‌شناسی، ناهمگونی یک بیماری به رسمیت شناخته شده است، اساس زیست‌شناختی و دلایل ناهمگونی درون توموری هنوز در مراحل اولیه‌ی شناخت قرار دارند. اخیراً، اطلس ژنومی برای انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله پستان، روده بزرگ و کارسینومای سلول سنگفرشی منتشر شده است. در حالی که بیش از ۵۰ نوع مختلف جهش در یک نوع خاص از سرطان وجود دارد، متخصصین معتقدند که تنها تعداد انگشت شماری از آن‌ها به درستی جهش‌های پیش‌برنده هستند. بحثی به عنوان «جهش‌های مسافر» و به ویژه تأثیر آن‌ها در جوابدهی تومور به درمان وجود دارد. چالش بزرگی که شرکت‌های دارویی با آن مواجه خواهند بود، این است که به وضوح این جهش‌های درایور را از جهش‌های مسافر تشخیص دهند و روش‌های درمانی را برای هر یک از این جهش‌های درایور توسعه دهند. با توجه به تعداد زیاد هدف‌ها برای تست شدن و پیچیدگی زیاد تست‌ها، از دید بازگران حوزه تشخیص (Dx)، ناهمگونی فرصت جالبی را ارائه می‌دهد. با این حال از دیدگاه دارویی، تعداد جهش‌های عملی محدود باقی می‌مانند و بجز در موارد خاصی از انواع تومورها، بعید به نظر می‌رسد که بتواند تغییر چشمگیری در درمان بیماری داشته باشد.

توانایی شرکت‌ها برای بهره‌گیری از NGS و شناسایی برنده‌ها و ضررکننده‌ها، ممکن است رفتارهای پذیرش و تکاملی که در فن‌آوری شخصی دیده می‌شود را بازتاب کند. استفاده از NGS ممکن است همانند فضای نیمه هادی افزایش پیدا کند که در آن AMD و Intel به مدت زیادی رهبری را به انحصار خود درآوردند. در تابلوی بازار NGS رهبران کنونی Illumina و Life Technologies موقعیت یکسانی را حفظ کرده‌اند. با این وجود با توجه به ماهیت مخرب بازار، ما معتقدیم که شرکت‌های کوچک می‌توانند بازی را سریعاً عوض کنند، همانند اتفاقی که در مورد بازارهای تبلت و PC اتفاق افتاد. گذشته از این تغییرات عمده در این عرصه، ما معتقدیم که بیشترین بهره از NGS در حیطه‌ی خدمات تشخیصی خواهد بود که در آن بیوانفورماتیک و اطلاعات به مزیت رقابتی کلیدی تبدیل خواهند شد.

۴. ناهمگونی بیماری‌ها

اساس ناهمگونی بیماری‌های مختلف، بخصوص سرطان، در ۱۰ تا ۱۵ سال اخیر به خوبی مشخص شده است. در طی دو سال اخیر پیشرفت‌های زیادی در تعریف ناهمگونی بیماری‌ها وجود داشته است و این موضوع توجه زیادی را در خارج از حوزه علمی نیز به خود جلب کرده است. درک ما در ناهمگونی در سرطان، در مقایسه با دیگر حوزه‌ها، که در



شکل ۳: نفوذ نسبی NGS در سرطان‌شناسی در آینده

بالینی مرتبط، پذیرش بیشتری خواهند داشت. در هر صورت امروزه، احتمالاً پیشرفت چشمگیری نسبت به سیستم تست ژن منفرد را شاهد هستیم. پیش‌بینی‌های ما در مورد پذیرش NGS در سرطان نشان می‌دهد که میزان نفوذ بسته به نوع تومور، از ۲۵ تا ۷۵ درصد بیمارانی که به تازگی در آنها تشخیص سرطان داده شده‌است، باشد که به تنهایی می‌تواند بازاری بیش از ۲ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۸ را رقم زند (شکل ۳).

نظارتی/بازپرداختی کنونی کم خواهد بود. نظرات متخصصین مصاحبه شونده برای تمامی عوامل تلفیق شدند. برخی از متخصصین اعتقاد دارند که اغلب بیماران سرطانی در ۴ تا ۵ سال آینده تشخیص از طریق NGS را دریافت خواهند کرد. در طرف دیگر این طیف، برخی معتقدند که به دلیل کیفیت آزمون، پذیرش NGS، از مقدار پیش‌پیش شده کمتر خواهد بود و گروه‌های هدف تست ژنتیکی، به دلیل تعداد محدود ژن‌های

ما بر اساس مصاحبه با متخصصین و هم‌تایان صنعتی برآورد کردیم که بخش عمده‌ای از ارائه دهندگان عوامل دارویی و بیماران دارای متاستازی، احتمالاً در ۵ سال آینده با استفاده از NGS توالی‌یابی شوند.

انواع مختلفی از مارکرها (مارکرهای کارایی، ایمنی، مقاومت) احتمالاً با گزینه‌های درمانی متفاوتی ادغام شوند و انتظار می‌رود که با استفاده از NGS تست شوند. نفوذ به خارج از ایالات متحده، بجز برای بازارهایی مانند فرانسه، با فرض ادامه‌ی مدل

Pellini: نزدیک به ۵۰ درصد از سرطان‌های تازه تشخیص داده شده در ایالات متحده از روش توالی‌یابی عمیق هدفمند بهره خواهند برد. ما انتظار داریم که در ۳ تا ۴ سال آینده، اکثر این‌ها با استفاده از روش تعیین توالی عمیق هدفمند انجام شوند.

Little: پنل‌های تست و آرایه‌ها، احتمالاً در آینده‌ای نزدیک قبل از NGS رایج شوند... مجموعه‌های تست - کنترل ۷ تا ۸ ژنی در حوزه‌ی برخی بیماری‌ها ممکن است به شیوه‌ای منظم پاسخگوی نیاز به تست‌های همراه شوند و NGS ممکن است به عنوان رفلکس به کار رود.

Aspinall: بسیاری معتقدند که تشخیص‌ها به سمت NGS پیش روند. نظر من این است که فن‌آوری‌های کنونی ممکن است همراه توالی‌یابی باشند (اثر سینتریک داشته باشند). در سرطان، در سرطان ما همیشه نیاز داریم تا به ریزمحیط تومور نگاه کنیم.

Kucherlapati: به نظر من در چند سال آینده قیمت‌ها به شدت کاهش خواهند یافت و وقتی هزینه‌ها به یک سطح قابل مدیریت برسند، پذیرش افراد افزایش خواهد یافت. امروزه در برخی مراکز، اگر برخی تست‌ها مانند EGFR، KRAS، BRAF و ALK را به طور جداگانه انجام دهند، هزینه‌ی مجموع تست‌ها بالغ بر ۳۰۰ دلار می‌شود. شما می‌توانید تمامی این‌ها را با کمتر از ۲۰۰ دلار با استفاده از NGS انجام دهید.

Maag: در آینده‌ای نزدیک، غیر قابل تصور نخواهد بود که دولت‌های کشورهای کوچک مانند سنگاپور تمامی جمعیت‌ها را با استفاده از NGS توالی‌یابی کنند.

Little: ناهمگونی، فرصتی برای شرکت‌های فعال در حوزه تشخیص ایجاد می‌کند. بیوپسی‌ها یکی از این موضوعات هستند، آزمایش از طریق خون خواهد بود و به غلظت کمی از سلول‌های خونی نیاز می‌باشد. به علاوه، جدا از ناهمگونی در تشخیص اولیه، با پیشرفت بیماری، در پروفایل ژنتیکی تغییر ایجاد می‌شود. این نیز فرصتی برای تست‌های مبتنی بر خون ایجاد می‌کند.

Mills: ناهمگونی درون توموری همواره شناخته شده، بوده است. اما در نهایت آنچه شما با این اطلاعات می‌توانید انجام دهید بخاطر تعداد درمان‌های در دسترس محدود می‌مانند.

Lesko: ناهمگونی درون توموری چندین دهه است که شناخته شده است. به عنوان مثال، بیوپسی‌های پروستات گاهی به منظور در نظر گرفتن این ناهمگونی گاهی اوقات به وسیله ۱۲ پانچ انجام می‌شوند. یک مشکل حل شدنی، اندازه‌گیری ناهمگونی ژنتیکی است. هر چند مطمئن نباشید که این می‌تواند مهم باشد، در نهایت این فنوتیپ بیماری است که اهمیت دارد.

Pellini: چگونه غددشناسان جامعه انتظار دارند که با هر مارکری، با هر درمانی و با هر کارآزمایی بالینی، انواع سرطان‌های مختلف را مهار کنند. این انتظار زیادی است که از کسی بخواهیم این کار را انجام دهد. ما به روشی مختلف نیاز داریم تا این حجم اطلاعات زیاد را کنار هم قرار دهیم.

Lesko: ممکن است که به یک فرایند کاملاً جدید برای قوانین پزشکی شخصی نیاز پیدا کنیم... که این ممکن است ایجاد یک مرکز جدیدی مانند CDER و Congress را نیاز داشته باشد که ممکن است لازم شود.

Little: در مورد Dx، اروپا قوانین سبکتری دارد، در حالیکه ایالات متحده قوانین سختگیرانه‌ای دارد... بهترین سیستم ممکن است بینابین این‌ها باشد.

Aspinall: تاییدات همزمان دارویی- تشخیصی اخیر FDA، آگاهی آن‌ها از PM را نشان می‌دهد که مانع بسیاری از سهامداران می‌شود.

KucherlapatiFDA: می‌داند که PM موجی است که باید چاره‌اندیشی شود. در مورد تشخیص‌ها، نیاز دارند تا استاندارد واضحی را اعلام کنند. هم‌اکنون چنین استاندارد وجود ندارد.

Maag: با توجه به محیط نظارتی امروز، آزمایشگاه‌های CLIA بستر نوآوری می‌شوند.

Lesko: ممکن است که به یک فرایند کاملاً جدید برای قوانین پزشکی شخصی نیاز پیدا کنیم... که این ممکن است ایجاد یک مرکز جدیدی مانند CDER و Congress را نیاز داشته باشد که ممکن است لازم شود.

Little: در مورد Dx، اروپا قوانین سبکتری دارد، در حالیکه ایالات متحده قوانین سختگیرانه‌ای دارد... بهترین سیستم ممکن است بینابین این‌ها باشد.

۵. شرایط نظارتی و سودآوری

گوناگون، و بدون داشتن پارامترهای انطباق با الزامات قانونی، برای صنعت بسیار مشکل و هزینه‌بر بوده است.

در حوزه‌ی تشخیص، با وجود اینکه برای گرفتن تأییدیه از طریق PMA (اجازه پیش از بازار)، یا تأییدیه 510(k) در ایالات متحده فرایند خاصی باید صورت گیرد، تست‌های توسعه یافته‌ی آزمایشگاهی (LTDs) نیز وجود دارند، که نیازی به تأیید FDA ندارند و به میزان زیادی مورد استفاده قرار می‌گیرند. البته این تست‌ها تحت نظر مکانیسم‌هایی مانند CLIA هستند. اگر FDA حکم کند که فن‌آوری‌های جدیدتر مانند NGS برای استفاده در تشخیص‌های بالینی نیازمند تأیید FDA باشند، این کار به طور جدی می‌تواند سرعت نوآوری و پذیرش تست‌های پیشرفته را مانع شود، چون این شرکت‌ها باید میلیون‌ها هزینه برای اعتباربخشی

امروزه چشم‌انداز سوددهی برای تشخیص‌های پیشرفته، منطقه به منطقه کاملاً متفاوت است و به طور قابل توجهی پذیرش پزشکی شخصی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در اروپا پذیرش تست‌های تشخیص مولکولی بطور عمده به وسیله‌ی سیستم بازپرداختی موجود، تحت تأثیر قرار می‌گیرد، برای مثال فرانسه، تحت پوشش بازپرداختی گسترده‌ای قرار می‌گیرد و نسبت به UK و ایتالیا که تحت پوشش محدودتری قرار دارند، پذیرش بالاتری دارد. اکثر متخصصین موافق این هستند که مدل بازپرداختی نیازمند تغییر است تا بتواند با تغییرات پزشکی شخصی همگام شود. و طرز فکر "cost plus" (هزینه باضافه حق الزحمه) موجود برای بازپرداخت Dx به شدت مانع نوآوری می‌شود. بر خلاف شرکت‌های

دارویی ایالات متحده، که قابلیت بیشتری برای تنظیم قیمت یک داروی جدید دارند، شرکت‌های تشخیصی مجبورند برای به دست آوردن هر گونه حق بیمه برای نوآوری، به فرایندهای پیچیده‌ای تحت عنوان «stackingcode» متکی باشند. این سیستم چالش‌هایی برای تمامی سرمایه‌گذاران درگیر ایجاد می‌کند- عدم پوشش بیمارانی که به شدت نیازمند این تست‌های به شدت پیچیده هستند، قابلیت دید محدود برای استفاده تست‌ها و الگوها برای پرداخت‌کنندگان و راههای مبهم بازپرداخت برای شرکت‌های تشخیصی، اصلاح بازپرداخت برای ترغیب نوآوری در پزشکی شخصی و سرعت بخشیدن به پذیرش آن بسیار حیاتی است. سه تا پنج سال آینده در توسعه و پذیرش پزشکی شخصی

بسیار کلیدی خواهد بود. در حالیکه پزشکی شخصی برای سرمایه‌گذاری بسیار جذاب است، شرایط پویا و فراری دارد. رهبران گروه‌های سرمایه‌گذار مانند داروسازی‌ها، شرکت‌های تشخیصی، پرداخت‌کنندگان، تولیدکنندگان و قانون‌گذاران با گزینه‌های اساسی روبرو می‌شوند که به شرایط شکل می‌بخشد، کسب ارزش نسبی بین سهامداران را تعیین و برندگان را از بازندگان متمایز می‌کند.

منبع:

Samarth Kulkarni | Associate Principal | Silicon Valley office
Philip Ma | Director | Silicon Valley office



مهسا علی کرمی
مترجم

کارشناس میکروبیولوژی
دانشگاه آزاد اسلامی تهران

یک روش هدفدار برای مراقبت از بیمار: پیشرفت های حوزه دانش و فناوری ، روش تعریف ، ساخت دارو و تجویز درمان را تغییر داده اند . با در دست داشتن دانش بیشتر پیرامون زیست شناسی ، مشخص شده است که پاسخ بیمار به درمان هم از منظر ایمنی و هم بازدهی ، به پروفایل مولکولی او وابسته است . فرضیه پزشکی شخصی ، با هدف دستیابی به درمان درست بیماری با دوز درمانی مناسب ، نخستین بار با استفاده از شیوه درمانی (به کارگیری آزمایش های بیومارکرمولکولی) و درمان های هدفدار ، ارائه شده است .

پزشکی شخصی چیست؟ پزشکی شخصی که در مواردی به آن پزشکی فردگرا یا پزشکی فردی نیز می گویند، یک رشته نوظهور است که از ابزارهای تشخیصی برای شناسایی بیومارکر های اختصاصی، معمولا ژنتیکی، برای کمک به ارزیابی درمان دارویی و انتخاب روش مناسب برای هر بیمار، استفاده می نماید .

پیشرفت های شاخصی که به هدایت پزشکی شخصی کمک کرده اند:

دهه ۱۹۵۰: واتسون و کریک ، ساختار مارپیچ دو رشته DNA را کشف کردند .

دهه ۱۹۶۰: تحقیقات، رمز ژنتیکی را مشخص کردند .

ارزش پزشکی شخصی پزشکی شخصی : یک چارچوب درمانی جدید

دهه ۱۹۷۰: نخست، فناوری توالی یابی DNA ارائه گردید ، سپس محققان برای اولین بار آنزیم مرتبط با تنوع فردی پاسخ به دوز را کشف کردند .

دهه ۱۹۸۰: واکنش زنجیره پلیمرازی (PCR) برای اولین بار ارائه گردید، که با تقویت سریع توالی های DNA همراه بود .

دهه ۱۹۹۰: پروژه ژنوم انسان آغاز گردید، FDA برای اولین بار پزشکی شخصی را با تشخیص همراه برای درمان سرطان سینه HER2 مثبت، تایید کرد .

دهه ۲۰۰۰ تاکنون: پروژه ژنوم انسان کامل گردید ، نخستین درمان های هدفمند برای سرطان ریه ، لوکمی ، سیستمیک فیبروزیس، ملانوما، HIV و بسیاری از دیگر بیماری ها ، ارائه شدند ، ۴۲ درصد از بخش صنعت ، پتانسیل پزشکی شخصی را در اختیار داشت .

پزشکی شخصی یک روش چند وجهی برای مراقبت از بیمار است:

ارزیابی خطر : آزمایش ژنتیک برای نشان دادن استعداد ابتلا به بیماری .

پیشگیری: مداخله رفتار/سبک زندگی/درمان برای پیشگیری از بیماری .

شناسایی: شناسایی زودهنگام بیماری در سطح مولکولی .

تشخیص: تشخیص دقیق بیماری که امکان اجرای درمان شخصی را

فراهم می آورد .

درمان: خروجی های بهبود یافته از طریق درمان های هدفمند و کاهش عوارض جانبی .

مدیریت: ردیابی فعال پاسخ درمان و پیشرفت بیماری .

پزشکی شخصی، خروجی های بیمار را بهبود می بخشد : پزشکی شخصی بسیار توانمند است، چون اطلاعات ژنتیک فردی و سایر اطلاعات پیش بینی کننده، به شما اجازه می دهد تا کاری انجام شود که مختص شماست ، نه کاری که مبتنی بر یک روش کلی است .

مزیت های این روش درمانی برای بیمار:

- افزایش فرصت پیشگیری از بیماری
- انتخاب سریعتر درمان بهینه و مناسب

- کمک به اجتناب از واکنش های دارویی

- بهبود روش های استعمال

- بهبود کیفیت زندگی

- افزایش گزینه های درمانی

پزشکی شخصی می تواند بازدهی سیستم مراقبت از بیمار را بهبود بخشد : امروزه خدمات بهداشتی، با بحران مواجهه است و علت آن نیز هزینه بالا، واکنش پذیری، بازدهی پایین و تمرکز بر درمان های منفرد برای رویدادهای مراحل انتهایی بیماری است . پاسخ ، پزشکی شخصی، پیش بینی کننده، پیشگیرانه و مشارکتی است .

مزیت های سیستم خدمات درمانی:

- درمان سریعتر بیمار
- دوز بهینه و دقیق
- پیشگیری از عوارض جانبی
- تمرکز بر پیشگیری و مداخله زودهنگام
- توانایی انجام سریعتر عملکرد بالینی مناسب

بیومارکر چیست؟ بیومارکر، نوعی ابزار برای اندازه گیری هدفمند است و میتوان آن را معیاری برای فرآیندهای زیستی طبیعی، فرآیندهای بیماری یا پاسخ های زیست شناسی به مداخله درمانی به حساب آورد . بیومارکرها در کاهش عدم قطعیت و هدایت مراقبت بالینی ، مورد استفاده قرار می گیرند .

بیومارکرهای مولکولی شامل موارد زیر می شوند : DNA ، RNA ، پروتئین ها

بیومارکرها به اتخاذ تصمیمات درمانی زیر کمک می کنند :

- معیارهای پیشگیرانه

- نوع تشخیص

- درمان یا عدم درمان

- دوز مورد استفاده

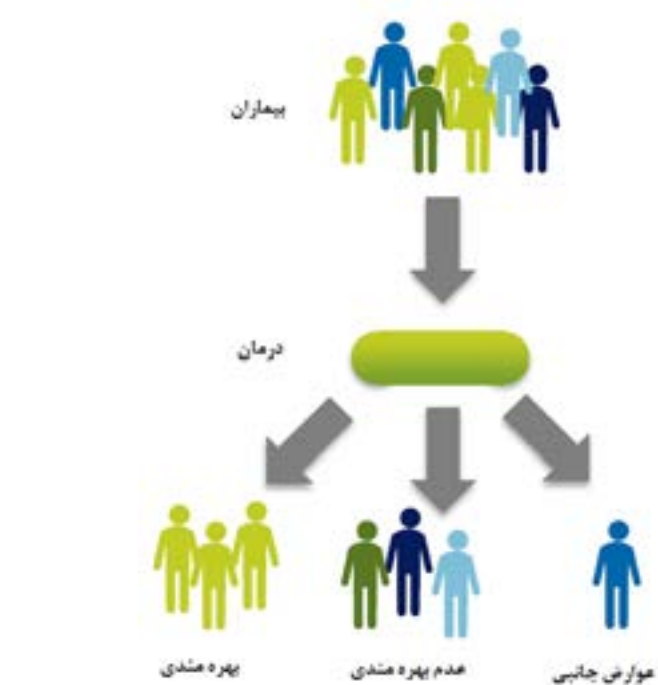
چگونه یک بیومارکر را تعیین می کنید؟

- در مورد نشانگر تشخیص، از تصویر خونی، تحلیل میکروسکوپی ، توالی یابی ژن ، بیوپسی ، تحلیل پروتئین استفاده می گردد .

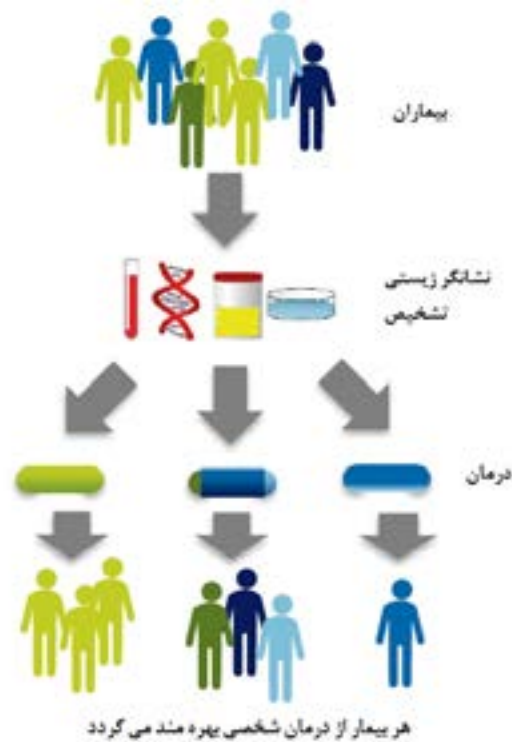
یک چارچوب درمانی جدید:

یک پروفایل مولکولی از یک بیمار و بیماری های آن بر بازدهی پزشکی ، تاثیر دارد ؛ تشخیص بیومارکر به هدفگذاری درمانی درست کمک می کند .

بدون پزشکی شخصی: بعضی افراد سود می برند و بعضی دیگر سود نمی برند .



هنگام استفاده از پزشکی شخصی : هر فرد درمان مناسب خود را دریافت می نماید .

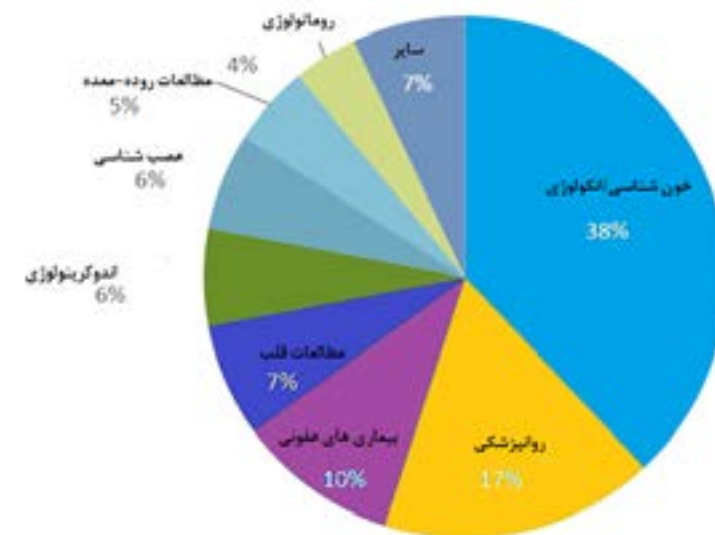


نسبت به گذشته ، محصولات پزشکی شخصی بیشتری در اختیار بیماران قرار دارد: تعداد کل داروهایی مورد تایید FDA با اطلاعات بیومارکرمبتنی بر برچسب دارویی آنها .



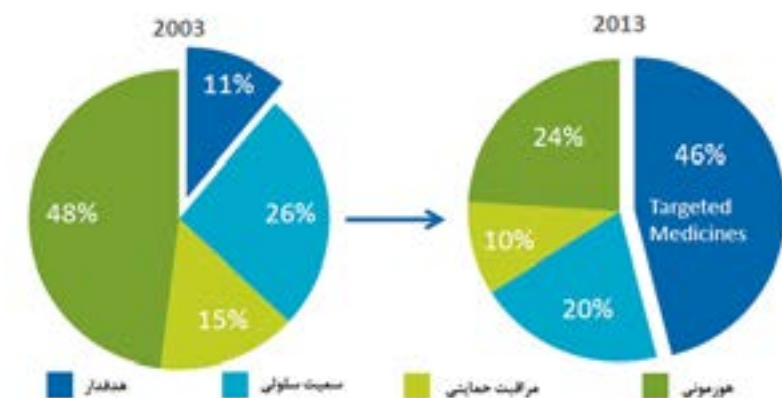
در سال ۲۰۱۴، یک مورد از هر ۵ مورد دارو برای درمان هدفدار، توسط FDA مورد تایید قرار گرفت.

پزشکی شخصی، به بسیاری از بیماران با انواع مختلف بیماری، سود می‌رساند: در بسیاری از حوزه های درمانی، تعداد درمان های شخصی رو به افزایش است.



انکولوژی (سرطان شناسی) یکی از حوزه های پیشروی پزشکی شخصی است: طی ۱۰ سال، گزینه های درمانی پزشکی شخصی بیماران سرطانی، ۴ برابر گردیده است.

فروپاشی روش های درمان سرطان شناسی، سهم بازار جهانی بین سالهای ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۳



تعاریف : درمان هدفدار، انواع اختصاصی سلول های سرطانی را با کمترین آسیب به سلول های طبیعی، شناسایی و به آن ها حمله می کند، سمیت سلولی، موادی که به سرعت سلول های در حال رشد را می کشند (همانند شیمی درمانی)، مراقبت حمایتی، مراقبتی که کیفیت زندگی را با پیشگیری یا درمان علائم بیماری یا تاثیرات درمان، بهبود می دهد، هورمونی، درمان هایی که هورمون ها را برای کند کردن یا توقف برخی سرطان ها، افزایش، مهار یا تقویت می کنند.

بهره مندی بیماران از سیستم خدمات درمانی

تاثیر فزاینده پزشکی شخصی: نخستین موج پزشکی شخصی، وارد جریان اصلی تجارب بالینی گردید، این موج، روش شناسایی، دسته بندی و درمان بسیاری از بیماری ها را تغییر می دهد. این پیشرفت ها، در حوزه سرطان شناسی مشهود بوده اند.

با توجه به طول عمر بیشتر و سالم تر بیماران در نتیجه ارائه خدمات مطلوب به آنها، این روش های پزشکی شخصی جدید، می تواند برای بیماران و سیستم خدمات درمانی، بسیار مفید باشد.

مزایای پزشکی شخصی، به خوبی مشخص شده اند: پاسخ دهندگان در یکی از مطالعات صورت گرفته بر روی پزشکی شخصی، به مزیت های زیر اشاره کرده اند:

- به من و پزشک من کمک می کند تا کارآمدترین روش درمانی را انتخاب نمایم.
- به من امکان می دهد تا کنترل و پیشگیری بیشتری بر بیماری داشته باشم.
- عوارض جانبی را کاهش یا مانع آن می شود.
- خطای پزشکی را کاهش می دهد.

حمایت عمومی از پزشکی شخصی: در یکی از مطالعاتی که اخیراً انجام گردید، حدود دو سوم افراد مورد بررسی بر این باور بودند که سیستم درمانی باید هزینه آزمایشات و درمان های پزشکی شخصی را بپردازد، چون هزینه این نوع درمان از درمان های سنتی بیشتر است و می تواند روند سلامت را تحت کنترل قرار دهد.

از آنجاییکه آزمایشات و درمان های شخصی گروه کوچکی از بیماران را مورد هدف قرار می دهد، هزینه آنها بیشتر است. اما برای بیماران ارزشمند تر است و می تواند کل پروسه مراقبت درمانی را تحت کنترل در آورد. بنابراین، شرکت های بیمه سلامت باید این آزمایشات و درمان ها را تحت پوشش قرار دهند.

طی بررسی انجام شده، ۶۳ درصد تمایل خود را به تحت پوشش قرار دادن پزشکی شخصی نشان دادند، ۲۰ درصد، چیزی از آن نمی دانستند و یا آن را نپذیرفتند، ۱۶ درصد نیز عنوان کردند این حوزه می تواند نوید بخش باشد، اما هزینه های آن بالاست و برخی از آزمایشات و درمان های جدید بسیار گران هستند. به منظور مقرون به صرفه نگاه داشتن حوزه مراقبت سلامت، شرکت های بیمه سلامت، نباید این آزمایشات و درمان ها را پوشش دهند.

پیشرفت های حوزه پزشکی شخصی، دیدگاه بیماران مبتلا به سرطان خون را بهبود می بخشد: فهم بیشتر اساس مولکولی بیماری ها، باعث شده است که بیماری هایی که زمانی به آن بیماری خون گفته می شد را به زیر نوع های مختلف لوکمی و لنفوما با نرخ بقای ۵ سال، در مجموع ۷۰ درصد، تغییر نماید.

به طوریکه ۶۰ سال پیش، از واژه بیماری خون، ۵۰ سال پیش از اصطلاح لوکمی و لنفوما، ۴۰ سال قبل، از لوکمی مزمن، لوکمی

حاد، پیش لوکمی، لنفوما تنبلی، لنفوما مهاجم و در حال حاضر از ۴۰ نوع لوکمی منحصر به فرد و ۵۰ نوع لنفوما منحصر به فرد استفاده می گردد.

حدود ۲۵۰ دارو برای سرطان خود در دست تهیه است، ۵ سال نرخ بقا به ۷۰ درصد افزایش یافته است.

پزشکی شخصی به بالا رفتن نرخ بقا منتهی می گردد: لوکمی مزمن: موج جدیدی از درمان های هدفدار مولکولی، لوکمی میلونوس مزمن (CML) را از بیماری مرگبار به بیماری تبدیل کرده است که بقای فرد در آن افزایش یافته است.

• لیماپتینیب نخستین کلاس از درمان های هدفدار بود.

• لیماپتینیب، پروتئین های نابه هنجار موجود در سطح سلول های سرطانی که سیگنال تقسیم سلولی در سلول های سرطانی ایجاد می کنند، مورد هدف قرار می دهد. این دارو، این سیگنال ها را مهار می کند.

• امروزه، نرخ بقا افزایش چشمگیری داشته است، چون داروهای بیشتری از این کلاس، تایید شده اند و بیماران CML به اندازه طول عمر طبیعی، زندگی می کنند.

این دارو (لیماپتینیب) طول عمر افرادی که به مرگ نزدیک شده اند را افزایش می دهد.

قبل از معرفی داروی لیماپتینیب، نرخ بقای بیماران، ۳۱ درصد بود که این میزان پس از معرفی داروی مربوطه به ۸۹ درصد رسیده است.

پزشکی شخصی، موفقیت های درمانی به همراه می آورد، ملانوما متاستاز کننده: درمان های هدفدار جدید و درمان های ایمنی شناسی، یعنی داروهایی که سیستم ایمنی بیمار را برای حمله به سلول های سرطانی، مهار می کند، نرخ بقا را افزایش می دهد.

• ملانوما متاستاز کننده، نوعی



در صورتیکه سالانه از آزمایش ژنتیک خون استفاده گردد، از وقوع سکتة پیشگیری خواهد شد.

صرفه جویی قابل توجهی در هزینه های سالانه خدمات درمانی مشاهده خواهد شد، اگر بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال برای ژن KRAS، قبل از درمان، آزمایش ژنتیکی گردند.

یک مسیر جدید

پیشرفت های به دست آمده در درمان ابداعی، مشهود هستند. فهم بیشتر مکانیسم های زیستی دخیل در بسیاری از بیماری ها، محققان را ترغیب می کند تا روش های جدیدی برای مبارزه با آنها ارائه دهند.

همراستا با بسیاری از حوزه های بیماری، ما به دنبال مزیت های پزشکی شخصی هستیم. ما در این حوزه، پتانسیل خوبی می بینیم. امروزه، در بخش بالینی، از پزشکی شخصی استفاده گسترده ای می شود.

گروه های تحقیقاتی در حال تغییر تحقیقات و گسترش پزشکی شخصی هستند: مشارکت کنندگان حفظ نوآوری داروهای زیستی در ایالات متحده اجزای مهمی به حساب می آیند. همکاری ها در اشکال و اندازه های مختلف صورت می گیرد. در اینجا، نمونه هایی از تلاش های گروهی در

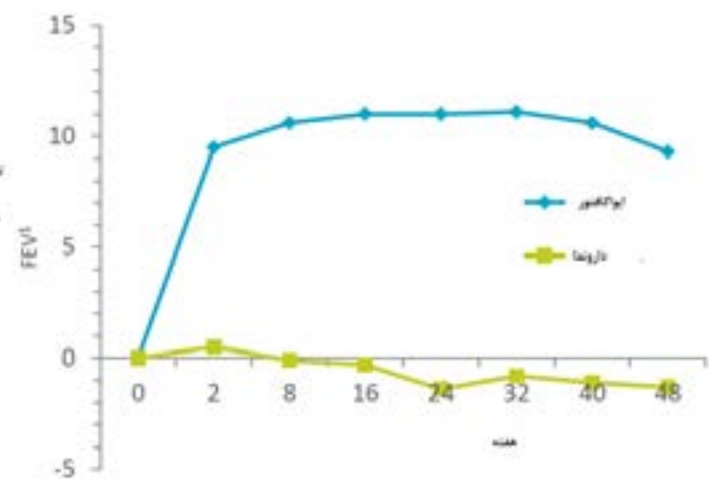
گستره تحقیقات صورت گرفته است. **تسریع مشارکت پزشکی (AMP):** ارائه اهداف تشخیصی و زیست شناسی جدید برای درمان بیماری آلزایمر، دیابت نوع ۲، آرتروز روماتوئید و غیره. **شرکت کنندگان:** شرکت های داروهای زیستی، NIH، سازمان های بیماری و بیماران **کنسرسیون بیومارکر:** تلفیق تجارب و منابع برای شناسایی، ارائه و ارزیابی کیفیت بیومارکرهای که در آینده به پیشرفت درمانی منتهی می گردد و هدایت این روند رو به رشد در تصمیم گیری بالینی و نظارتی. **پروتکل پایه ای سرطان ریه (Lung-MAP):** استفاده از غربالگری ژنتیکی تفسیری برای شناسایی جهش ها در بیماران مبتلا به سرطان ریه به منظور هدایت آنها به سمت درمان های تحقیقاتی اختصاصی، که همگی آنها تحت یک پروتکل کارآزمایی بالینی منفرد کنترل می گردند. **شرکت کنندگان:** شرکت های

داروهای زیستی، NIH، سازمان های بیماری و بیماران **Lung-MAP (پزشکی شخصی، یک چارچوب تحقیقات بالینی جدید را پیش می برد):** پروتکل پایه ای برای سرطان ریه که از پروفایل ژنومی برای تطبیق بیماران با پزشکی شخصی (تحقیقاتی) است، استفاده می نماید، که بر پایه مطالعه چتری استوار است. اطلاعات و منابع مشترک، توسعه دارو را تسریع می نمایند و بازدهی عملکردی را افزایش می دهند، بدین ترتیب، داروهای جدید با سرعت بیشتری به بیماران عرضه می گردد. **شرکت کنندگان:** پروتکل پایه ای سرطان ریه، مشارکت عمومی-فردی منحصر به فرد میان موارد زیر است:

- بیمار و گروه های حامی بیماران
- شرکت های داروی زیستی
- انستیتوی ملی سرطان
- انستیتوهای ملی سلامت
- کنسرسیون تحقیقات سرطان SWOG چگونه کار می کند:

سرطان کولورکتال متاستاز کننده

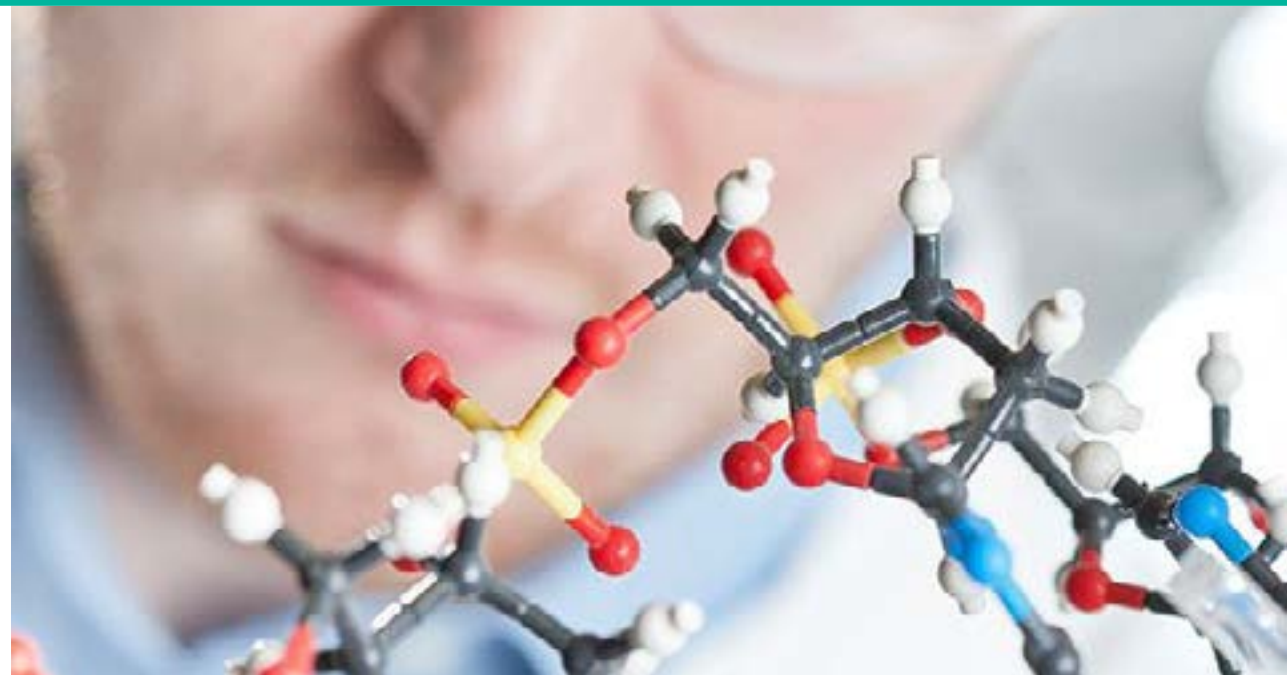
طی سالهای ۱۹۷۵ تا ۱۹۷۷، و سالهای ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۰، نرخ بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، از ۵۰ درصد به ۶۵ درصد افزایش یافته است. **پزشکی شخصی عامل بیماری را مورد هدف قرار می دهد:** **سیستیک فیبروزیس** سیستیک فیبروزیس یک اختلال ژنتیکی حاد است که به واسطه جهش ژنی که پروتئین CFTR را کد می کند، به وجود می آید، این پروتئین جذب و ترشح نمک و آب را در بدن تنظیم می نماید. ایواکافتور، پروتئین ناقص CFTR را در بیمارانی که چندین نسخه از آن دارند، مورد هدف قرار می دهد و فعالیت ریه را بهبود می بخشد. ایواکافتور، فعالیت ریه را در بیماران مبتلا به CF بهبود می بخشد.



کالیدکو، نخستین درمان در دسترس است که پروتئین ناقص CFTR را مورد هدف قرار می دهد، این پروتئین ناقص عامل سیستیک فیبروزیس است. این شیوه درمانی در بهبود جمعیت مبتلا به سیستیک

کاهش استفاده از داروهای شیمی درمانی، اگر زنان مبتلا به سرطان سینه، قبل از درمان، آزمایش ژنتیک بر روی تومور خود انجام دهند.

کاهش استفاده از داروهای شیمی درمانی، اگر زنان مبتلا به سرطان سینه، قبل از درمان، آزمایش ژنتیک بر روی تومور خود انجام دهند.



باید از این موضوع اطمینان حاصل کنیم که هیچ شکافی میان دانش درمان و روش نظارت در درمان وجود ندارد.

« پزشکی فردگرا، فرصتی مغتنم برای پیشرفت های جدید پزشکی در اختیار ما قرار می دهد که در تاریخ بی سابقه بوده اند. »

« بدیهی است که پزشکی فردی یکی از حوزه های مهم خدمات بهداشتی است و ما انتظار داریم که این روند همسو با فهم ارزش پزشکی شخصی توسط بیمه گذاران و سیستم های درمانی، ادامه یابد. »

از کشف تا تحویل، سیاست ها باید به گونه ای باشند که ابداع و دستیابی بیمار به پزشکی شخصی را ترغیب نمایند: در شرایطی که فرضیات علمی بیشتر از هر زمانی است، سیاست های کامل برای تسریع روند پیشرفت در درمان هدفدار بیماران، لازم و ضروری است.

و مراقبت از بیمار، سیاست گذاران و ناظران باید محیطی ایجاد کنند که مشوق سرمایه گذاری در حوزه تشخیص باشد؛ اینکار پیشرفت های جدیدی در حوزه خدمات درمانی ایمن، دقیق و قابل اطمینان به وجود می آورند و مسری زیست در جهت ارزیابی بیمار، ایجاد می نمایند. «

« پزشکی فردگرا در آینده، دقیق تر خواهد شد، نه تنها از نظر درمان، بلکه از منظر ارزیابی خطر، تثبیت پس آگهی، ارزیابی بازدهی درمان و پیش بینی تحمل پذیری برای هر فرد. ارائه خدمات درمانی نیز با تغییر شگرفی همراه خواهد بود، به طوریکه تشخیص مولکولی نقطه مراقبت، متداول خواهد شد و اطلاعات حاصل از آن بر تصمیم گیری بالینی و مشارکت بیمار تاثیر خواهد گذاشت. »

« اگر بخواهیم جان انسان های بیشتر را نجات دهیم و این کشور را سردمدار نوآوری پزشکی نگاه داریم،

ارائه سیاست های تقویت ابداع و نوآوری

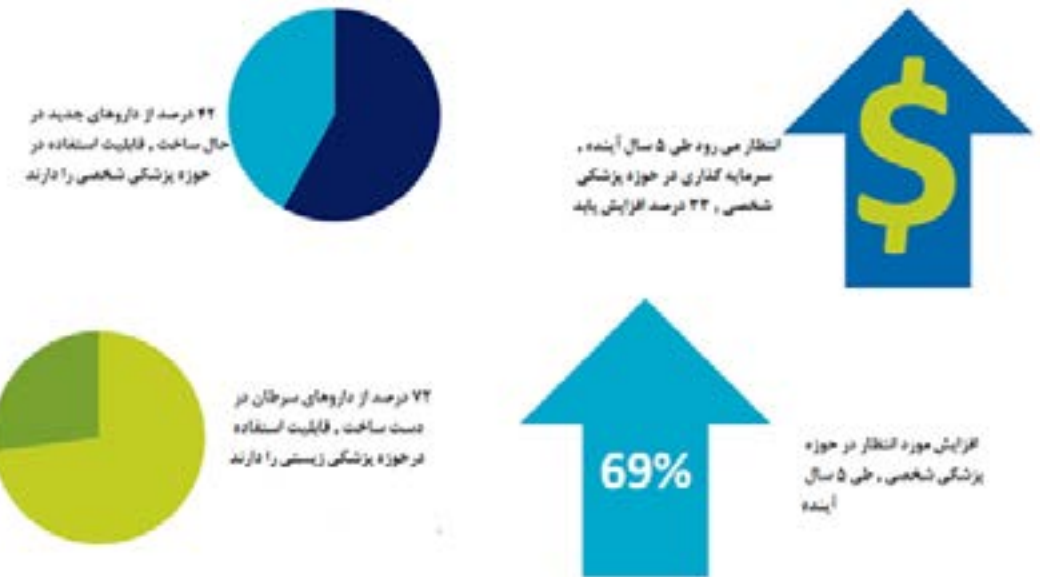
پیشرفت های پایدار در حوزه پزشکی شخصی: علارغم پیشرفت های قابل توجه صورت گرفته تا به امروز، برای شبیه سازی بیشتر نوآوری در پزشکی شخصی، باید کارهای زیادی صورت گیرد. از نخستین مراحل کشف تا ساخت دارو و تحویل درمان های هدفدار به بیماران، این نکته مورد توجه بود که سیاست های عمومی محیطی ایجاد می کنند که می تواند نوآوری را تسریع نماید و دسترسی بیمار به این درمان های مهم را افزایش دهد.

تمایل سیاست گذاران به پزشکی شخصی رو به افزایش است: دولت و سرمایه گذاران به ارزش و کارایی پزشکی شخصی واقف گردیده اند. « برای توقف مزیت های پزشکی شخصی در حوزه خدمات درمانی

پیشرفت پزشکی شخصی، با یکدیگر همکاری می کنند: تحقیق و پیشرفت، درمان های هدفدار را حوزه ای نوید بخش معرفی می نماید.

می کنند و محققان، اطلاعات کافی برای پیشرفت مطالعه پزشکی جدید را جمع آوری می نمایند. این روش، راهکاری جدید برای بررسی داروهای سرطان است. این روش، چارچوب را تغییر خواهد داد. شرکت های داروی زیستی برای

• پروفایل ژنومی بیماران به منظور شناسایی جهش هایی که ممکن است سرطان ریه سلول سنگفرشی ایجاد کنند، تعیین می گردد. • بیماران بر اساس پروفایل ژنومی خود، تحت درمان قرار می گیرند. • بیماران درمان های هدفدار دریافت



پیچیدگی هر بیماری، چالش های زیادی را پیش روی محققان قرار داده است. تغییرات ژنومی منتخب که در سرطان های رایج، پیشرفت بیماری را به همراه می آورند

بلکه بیش از ۲۰۰ بیماری منحصر به فرد را شامل می شود که بسیاری از آنها در نتیجه جهش های ژنتیکی به وجود می آیند. شناسایی این جهش ها، به پیشرفت شگرفی در حوزه سرطان منتهی شده است، اما

محققان به پیشرفت های شگرفی در حوزه جهش ژن های مسئول سرطان های مختلف دست یافته اند، اما هنوز چالش هایی وجود دارد: ما می دانیم که سرطان، یک بیماری منفرد نیست،



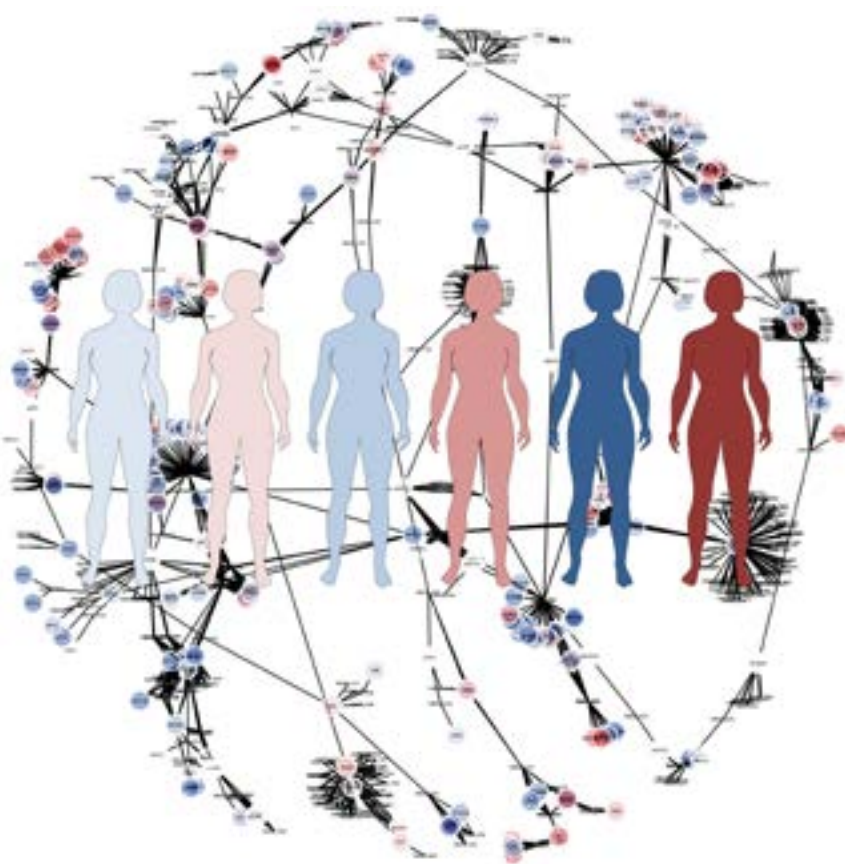
های جدید برای هدفگذاری سلول های سرطانی، یاری رساند.

خوب اینکه پزشکی ژنومیک می تواند به ما در رویارویی با این چالش ها، از طریق نشان دادن راه

عود سرطان و مقاومت به درمان، جزء مهمترین چالش ها در حوزه خدمات درمانی بوده است. خبر



زمینه سازی برای پزشکی شخصی



سمانه نور محمدی
مترجم

کارشناس ارشد
بیوتکنولوژی میکروبی
دانشگاه دامغان

در ۳۱ ژانویه ۲۰۱۲، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) دارویی جدید برای درمان بیماری فیبروز کیستی (CF)، یک بیماری ارثی خطرناک که به شش ها و دستگاه گوارشی آسیب می رساند) تصویب نمود. این دارو با نام کالیدکو (Kalydeco™) (که با عنوان کلی ایواکافتور شناخته می شود)، برای بیمارانی با یک جهش ژنتیکی خاص (جهش G551D) در ژنی که برای تنظیم انتقال نمک و آب در بدن مهم است، تأیید شد. صدها جهش ژنتیکی شناخته شده وجود دارند که می توانند به بیماری CF منجر شوند؛ جهش G551D تنها عامل ۴٪ از این بیماری در ایالات متحده می باشد (تقریباً ۱۲۰۰ نفر). در این بیماران، کالیدکو با کمک به بازیابی کارایی پروتئینی که توسط ژن جهش یافته ساخته شده است، عمل می کند. این دارو، جریان مناسب نمک و آب بر روی سطح شش ها را میسر نموده و از افزایش مخاط چسبناک که در بیماران مبتلا به CF رخ می دهد و می تواند به مشکلات گوارشی و عفونت های ریوی کشنده منجر شود، جلوگیری می کند. مراحل توسعه کالیدکو از جنبه های متعددی جالب توجه می باشد. اولاً کالیدکو اولین دارویی است که (به

نهایت به تأیید این دارو انجامید، یک مسیر بیمار محور بود. این دارو طی همکاری ده ساله بین بنیاد CF (Cystic Fibrosis Foundation) و شرکت داروسازی Vertex Pharmaceuticals به وجود آمد. این بنیاد پیش از این به مدت چندین دهه فعالیت داشته و از سوی جامعه بیماران به سازماندهی و حمایت از بیماران پرداخته است؛ همچنین این بنیاد، تأمین وجه پژوهشی که در سال ۱۹۸۹ به کشف ژن انجامید را برعهده داشت و اکنون در حال ثبت گسترده اطلاعات بیماران و ایجاد شبکه کارآزمایی بالینی مورد نیاز برای بررسی ژنتیکی بیماری

جای نشانه ها) عامل نهفته CF را هدف قرار می دهد. علم ژنومیک کاربردی پیشرفته به محققان اجازه می دهد تا در سطح مولکولی، دلایل عدم کارایی یک پروتئین را درک کرده، دارویی مناسب برای آن کشف و تولید نموده، و از نتایج آزمون های ژنتیکی جهت گزینش این دارو برای بیماران استفاده نمایند. هرچند هنوز زود است که بگوییم کالیدکو برای همه افرادی که آن را دریافت می کنند به صورت یک داروی درمانی همه جانبه عمل می کند ولی به میزان قابل توجهی موجب بهبود عفونت ریه و افزایش وزن بیماران می شود. ثانیاً مسیر توسعه کالیدکو که در

والدین منشا گرفته باشند یا طی زندگی فرد از محیط کسب شده باشند.

ژنوم: کل ماده ژنتیک یک موجود زنده.

توالی یابی ژنومی: روشی آزمایشگاهی که برای تعیین ساختار ژنتیکی کل یک موجود زنده یا یک نوع سلول مورد استفاده قرار می گیرد. میتوان از این روش برای یافتن تغییرات ژنومی که در ایجاد یک بیماری حائز اهمیت است، مثل سرطان، استفاده کرد

پزشکی شخصی: گاهی به آن درمان فردگرا نیز می گویند، این حوزه نوظهور از ابزارهای تشخیصی برای شناسایی بیومارکرها، عموماً ژنتیکی، برای کمک به ارزیابی بیماری ها و روش های اختصاصی هر بیمار، استفاده می نماید.

درمان های هدفدار: نوعی درمان که از دارو یا سایر مواد برای شناسایی و حمله به انواع خاصی از سلول های سرطانی با آسیب رسانی کمتر به سلول های طبیعی، استفاده می کند.

منبع:

<http://www.phrma.org/report/chart-pack-value-of-personalized-medicine>

• تشخیص خروجی های سلامت بهبود یافته با استفاده از پزشکی شخصی

واژه نامه:

بیومارکر: یک مولکول زیستی موجود در خون، سایر مایعات بدن یا بافت ها که علامتی از فرآیند طبیعی یا ناهنجار یا یک بیماری هستند. میتوان از بیومارکرها برای مشاهده چگونگی پاسخ بدن به درمان در یک بیماری خاص استفاده کرد. به بیومارکر، مولکول امضا نیز می گویند.

تشخیص همراه: تشخیص همراه، عبارتست از آزمایش یا اندازه گیری که به پزشک در تصمیم گیری برای بیمار خود، کمک می کند. این تشخیص ها بازدهی یا ایمنی داروی خاص یا کلاسی از دارو ها را برای یک گروه یا چندین زیر گروه از بیماران ارزیابی می کند.

تشخیص: یک برنامه یا روش غالب که از علائم یا نشانه ها برای شناسایی ماهیت بیماری استفاده می کند.

جهش ژن: تغییر دائمی در توالی DNA سازنده ژن. جهش ها از نظر اندازه متفاوت هستند و در طیف یک واحد سازنده DNA (باز DNA) تا قطعه بزرگی از کروموزم، قرار دارند. جهش های ژنی به دو شکل اتفاق می افتند: می توانند از یکی از

راه حل های سیاسی برای تقویت ابداع و دستیابی به پزشکی شخصی: کشف

• تأمین محیطی که از ابداعات و اطلاعات تولید شده طی فرآیند R&D حمایت می کنند.

• توسعه تحقیق پیرامون بیومارکرها، مولکولی برای حمایت از ارائه درمان های هدفدار و تشخیص مولکولی.

• حفظ عملکرد موثر هر یک از عناصر اکوسیستم علمی، برای مثال تقویت و ایجاد اعتبار مالیاتی دائمی R&D.

• توسعه منبع انسانی متخصص STEM برای ادامه ابداعات فناورانه و علمی

راه حل های سیاسی برای تقویت ابداع و دستیابی به پزشکی شخصی: ساخت

• تأمین چارچوب نظارتی شفاف و مشخص برای ارائه درمان های هدفدار و تشخیص های همزمان.

• ارائه چارچوب برای استفاده از دسته داده های متنوع و بزرگتر (اطلاعات جهان واقعی، خروجی های بیمار محور، بیومارکرها)

راه حل های سیاسی برای تقویت ابداع و دستیابی به پزشکی شخصی: تحویل

• تضمین ارزیابی های ارزشی بیمار محور و همسو سازی با ادغام ارزش/تغییرات طی گذر زمان.

• تضمین اینکه مدل های پرداخت با پزشکی شخصی همسو هستند.



می باشد و افراد شرکت کننده برای مطالعات پزشکی را به استخدام درآورده و داروهای مناسب را تست می نماید. CFF از اواخر دهه ۱۹۹۰ میلادی تامین وجوه برای یک غربال گری دارویی عمده را آغاز نموده که به کشف این ترکیب انجامیده است و جمعاً ۷۵ میلیون دلار برای توسعه آن سرمایه گذاری نموده است. نهایتاً FDA داروی کالیدکو را در مدت زمان بسیار کوتاهی تأیید کرد. دانش عالی و برنامه منظم حامی این دارو، اعمال تعداد زیادی از مکانیسم ها را برای سازماندهی و تسریع فرآیند بررسی میسر نمود. عنوان «اولویت بررسی» برای بخش کاربردی این دارو تأیید گردید؛ این عنوان به داروهایی داده می شود که پیشرفت های عمده ای در درمان ارائه می دهند و یا در مواردی که درمان مناسبی وجود ندارد، یک تدبیر درمانی فراهم می سازند. مدت زمان هدف برای تکمیل یک اولویت بررسی شش ماه می باشد ولی آمادگی بالا، شواهد پایدار و تعهد همه هیئت های مربوطه، دوره تکمیل بررسی و تأیید دارو را به نصف این زمان کاهش داد. کالیدکو یکی از چندین «داروهای هدفمند» تأیید شده در دو سال گذشته محسوب می شود. شماری از داروهای مربوط به سرطان کریزوتینیب، ومورافینیب، دابرافنیب، و ترمیتینیب برای استفاده در مورد بیمارانی که تومورهای آن ها دارای مشخصه های ژنتیکی ویژه هستند و توسط یک آزمون تشخیصی همراه شناسایی می شوند، تأیید شده اند. به طور گسترده تر، کالیدکو یکی از محصولات پزشکی مربوط به آغاز دوره جدید پزشکی فردمحور محسوب می شود. «پزشکی فردمحور» را می توان به عنوان تنظیم کننده روش های درمانی با توجه به مشخصه های فردی، نیازها و اولویت های هر

بیمار تصور نمود. «پزشکی فردمحور» به درمان دارویی محدود نمی شود. پیشرفت های مربوط به تصویربرداری پزشکی و توان محاسباتی، مسیر درمان های پزشکی فردمحور را که مشخصه های ژنتیکی، آناتومیکی، و فیزیولوژیکی بیمار را لحاظ می کنند، هموار نموده اند. پیدایش تجهیزات سیار و بی سیم، حسگرهای بهتر، دستگاه های تعامل پذیر، و اینترنت، فناوری هایی را به وجود آورده اند که نظارت و درمان موثرتر بیمار در خارج از زمینه های مراقبت پزشکی را میسر می سازند. پیشرفت در پزشکی ترمیمی و سلول های بنیادی تولید برخی از محصولات فردمحور قابل تصور – جایگزینی یا بازتولید بافت های آسیب دیده یا از دست رفته را نوید می دهد. پزشکی فردمحور یک راه کار جدید نیست: روش های پزشکی همواره برای درمان هر بیمار به صورت فردی انجام می شده اند و متخصصان بالینی از مدت ها پیش واکنش های مختلف بیماران را نسبت به مداخلات دارویی مشاهده می کرده اند. آن چه در پزشکی فردمحور جدید تلقی می شود این است که پیشرفت های نمونه در این شاخه از علم و فناوری، از توسعه ابزارها و درمان های هدف مند برای پیش بینی این که چه افرادی به یک روش درمانی پاسخ خواهند داد یا از اثرات ناشی از بیماری رنج خواهند برد، خبر می دهند. پیشرفت های چند سال اخیر در پزشکی فردمحور گواهی برای توانایی این علم جهت ترقی بنیادی اقدامات پزشکی محسوب می شوند، هر چند که هنوز هم چالش های مربوط به درک سلامت و بیماری انسان به قوه خود باقی هستند. این که ما که هستیم و از چه بیماری رنج می بریم نه تنها به ژن های ما بستگی دارد، بلکه مجموعه روابط پیچیده ای از عامل های محیطی، ژنتیکی،

اجتماعی و فرهنگی ما نیز در آن نقش دارد. ما باید مکانیسم های بیولوژیکی، آناتومیکی، و فیزیولوژیکی بسیاری که پایه و اساس بیماری را تشکیل می دهند، فرا بگیریم. تحقق یک رویکرد واقعاً فردمحور برای مراقبت از بیمار، نیازمند پیشرفت های بنیادی در درک هر کدام از این عامل ها و همچنین نحوه اثرگذاری آن ها بر یک دیگر خواهد بود. قصد ما از گزارش حاضر، توصیف مسئولیت و نقش ویژه و منحصر به فرد FDA برای یاری در تولید محصولات پزشکی می باشد که هدف اصلی این تلاش های گسترده محسوب می شوند. در این گزارش روش های تکامل فرآیندهای نظارتی FDA در واکنش به پیشرفت های علمی (و پیش بینی این پیشرفت ها) که برای توسعه تشخیص ها و درمان های فردمحور ضروری می باشند را توضیح می دهیم. به ویژه روش هایی که FDA برای ایجاد ارتباط بین پیشرفت ها در ژنومیک و دیگر علوم مربوطه با اقدامات بالینی مورد مطالعه قرار داده است و شامل ارتقای ابزارهای مورد نیاز برای ارزیابی درمان های هدف مند و روانه سازی موثر آن ها به بازار، همکاری در تحقیقات کلیدی، تعریف و تسهیل خط مشی ها و مسیرهای نظارتی، و اعمال دانش جدید در بازبینی محصولات می باشد، بررسی می گردند.

۲ پزشکی فردمحور از دیدگاه نظارتی

همه ما در پزشکی فردمحور سهیم هستیم. چشم انداز ما از تکامل این حوزه به نوع نگاه ما و دیدگاه ما بستگی دارد مثلاً به عنوان بیماران، پزشکان، سازندگان دستگاه ها یا تولیدکنندگان داروها، متخصصان فناوری اطلاعات، فراهم کنندگان مراقبت سلامت، بیمه گرها، آموزش

دهندگان، یا ناظران. در این بخش مفهوم پزشکی فردمحور و برخی از شیوه هایی که اخیراً مورد استفاده قرار گرفته است بررسی می گردد. سپس پزشکی فردمحور در زمینه نظارتی مورد بحث قرار می گیرد و دیدگاه ها و مسئولیت های FDA در کمک به پیشرفت این رشته مهم توصیف خواهند شد.

۱. تعریف پزشکی فردمحور

مفهوم پزشکی فردمحور به صدها سال پیش باز می گردد. با این وجود از قرن ۱۹ میلادی به بعد، پیشرفت در علم شیمی، هیستوشیمی، و میکروسکوپی به دانشمندان اجازه داد که شناسایی عوامل نهفته بیماری ها را آغاز نمایند. پس از این تاریخ، پیشرفت های عمده در علوم و فناوری موجب گردیدند که تصمیم گیری های مربوط به مراقبت سلامت به میزان فزاینده ای دقیق تر شوند. با گسترش صنایع تجهیزات پزشکی و دارویی در قرن ۲۰ میلادی، رشته های ژنتیک، تصویربرداری و داده کاوی به وجود آمدند. تا اواسط این قرن، مشاهدات مربوط به تفاوت های فردی در واکنش به داروها موجب ایجاد یک منبع تحقیقاتی متمرکز بر شناسایی آراییم های کلیدی گردید که در متابولیسم داروها و واکنش به آن ها نقش دارند و به عنوان بنیانی برای علم فارماکوژنتیک عمل می نمایند. اخیراً توالی یابی ژنوم انسانی در اوایل قرن ۲۱ میلادی موجب آغاز تحول پزشکی فردمحور از ایده به عمل شده است. رشد سریع علم ژنومیک همراه با پیشرفت های گسترده در رشته های دیگر مانند بیولوژی محاسباتی، تصویربرداری پزشکی، و پزشکی ترمیمی، این امکان را برای دانشمندان فراهم می سازند که ابزارهایی برای تشخیص و درمان فردی واقعی ایجاد نمایند.

علی رغم پیشرفت های فوق العاده ای که تا به امروز در رشته های پزشکی حاصل گردیده است، ما مسیری طولانی برای درک این که چرا افراد مختلف بیماری های متفاوتی را تجربه می کنند یا واکنش متفاوتی به درمان از خود نشان می دهند پیش رو داریم. در حال حاضر عدم توانایی ما در پیش بینی موفقیت درمان فردی برای اغلب بیماری ها بدین معناست که پزشکان هیچ انتخاب دیگری به جز دنبال کردن یک رویکرد غیر بهینه جهت تجویز داروها و دیگر گزینه های درمانی در اختیار ندارند. به عنوان نمونه، بیماری که برای فشار خون بالا تحت درمان قرار گرفته است ممکن است از یکی از داروهای متعدد فشار خون استفاده نماید. پزشک تنها بر اساس اطلاعات کلی در مورد این که چه دارویی باید برای وی تجویز شود تصمیم گیری می کند. اگر این دارو پس از چند هفته مثر ثمر واقع نشود، ممکن است داروی دیگری برای بیمار تجویز گردد. این رویکرد «آزمون و خطا» می تواند به نارضایتی بیمار، عوارض و تداخلات دارویی، و تبعیت ضعیف از دوره های درمانی منجر شود. هدف پزشکی دقیق تسهیل تصمیم گیری های بالینی توسط جداسازی زودهنگام بیمارانی است که به احتمال زیاد از یک روش درمانی مشخص سود می برند از بیمارانی که بدون بهره بردن از آن روش درمانی، متحمل هزینه و عوارض جانبی دارویی خواهند شد. عبارت «پزشکی فردمحور» اغلب به صورت فراهم نمودن «داروی مناسب برای بیمار مناسب به میزان صحیح در زمان مناسب» توصیف می گردد. همچنین در مفهومی وسیع تر «پزشکی فردمحور» را می توان به عنوان تنظیم کننده درمان پزشکی با مشخصه های فردی، نیازها و اولویت های بیمار در خلال همه

مراحل درمان، شامل پیشگیری، تشخیص، درمان و پیگیری تصور نمود. عبارت های متعددی مانند «پزشکی فرادقیق»، «پزشکی طبقه بندی شده»، «پزشکی هدفمند»، و «فارماکوژنومیک» نیز گاهی به جای «پزشکی فردمحور» مورد استفاده قرار می گیرند. شاید «پزشکی فرادقیق» نزدیک ترین عبارت برای «پزشکی فردمحور» باشد که توسط آکادمی ملی علوم ایالات متحده (NAS) به صورت استفاده از ژنومیک، اپی ژنومیک، قرارگیری در معرض شرایط مختلف و اطلاعات دیگر جهت تعیین الگوهای فردی از بیماری تعریف شده است که به طور بالقوه به درمان فردی بهتر می انجامد. «طبقه بندی به گروه بندی بیمارانی با یک بیماری خاص به زیرگروه های دیگر بر اساس برخی از مشخصه ها اشاره دارد که به میزان بیشتری به یک دارو واکنش نشان می دهند یا احتمال بروز عوارض جانبی در واکنش به یک روش درمانی در آن ها کمتر می باشد. طبقه بندی را می توان به عنوان یک عنصر مرکزی از پزشکی فردمحور تصور نمود. «فارماکوژنومیک» (PGx) – مطالعه مشخصه های مختلف DNA و RNA در ارتباط با واکنش دارویی – یکی از حوزه های بسیار مهم پزشکی فردمحور محسوب می شود که اخیراً پیشرفت های قابل توجهی در این زمینه صورت گرفته است. به طور کلی در پزشکی فردمحور از دو محصول پزشکی معمولاً یک دستگاه تشخیصی و یک محصول درمانی – برای بهبود نتایج استفاده می شود. یک دستگاه تشخیصی گونه ای از دستگاه پزشکی می باشد. دستگاه های تشخیصی شامل تست های «محیط آزمایشگاهی» (مانند آزمایش های استفاده شده در اندازه گیری فاکتورهای ژنتیکی)

و تست های «محیط طبیعی» (مانند الکتروانسفالوگرافی [EEG]، الکتروکاردیوگرافی [EKG]، یا تجهیزات تصویربرداری تشخیصی) می باشند. ضمن این که امروزه استفاده از آزمون های ژنتیکی برای هدایت تصمیم گیری های درمانی مورد توجه بسیاری در پزشکی فردمحور قرار گرفته است، انواع گسترده ای از دستگاه های پزشکی را می توان در یک رویکرد فردگرایانه جهت بهبود نتایج مورد استفاده قرار داد. در حال حاضر بسیاری از روش های درمانی مبتنی بر دستگاه های پزشکی را می توان برای مشخصه های خاص بیماران تنظیم نمود. این مشخصه های فردی شامل آناتومی بیمار (مانند اندازه)، فیزیولوژی بیمار (مانند سیستم های عصبی و قلبی-عروقی، متابولیسم، تولیدمثل)، و محیط

استفاده از تجهیزات (مانند واحد ICU، یا محیط خانه) می باشند. همچنین حسگرهای فیزیولوژیکی می توانند به منظور پیش بینی واکنش های درمانی برای بیماران مجزا مورد استفاده قرار گیرند. به عنوان نمونه، چاپ سه بعدی (3D) برای ایجاد دستگاه های پزشکی فردمحور، بر اساس تصویربرداری از آناتومی یک بیمار به کار برده شده اند. به علاوه پیدایش تجهیزات بی سیم و سیار، حسگرهای دقیق تر، دستگاه های تعامل پذیر، و اینترنت موجب ایجاد فناوری هایی شده است که درمان و نظارت موثرتر بر بیمار را در خارج از زمینه های مراقبت پزشکی سنتی بیمارستان ها، تاسیسات مراقبت بیماری های مزمن، و دفاتر پزشکی میسر می سازند. در مقابل، افراد بیشتری در خانه و محل کار تحت

درمان قرار می گیرند و می توانند شیوه زندگی و کیفیت زندگی خود را بهتر حفظ نمایند. در نتیجه این پیشرفت ها، می توان تشخیص های پزشکی و روش های درمانی را به میزان دقیق تری برای برآورده سازی نیازهای افراد بیمار تنظیم نمود. موفقیت پزشکی فردمحور به توسعه روش های تشخیصی دقیق و پایا، و در برخی از موارد، به شناسایی زیست- نشان گرهای پیش بینی کننده بستگی دارد. به طور کلی روش های تشخیصی مورد استفاده در پزشکی فردمحور برای شناسایی حضور، عدم حضور، یا مقدار یک بیومارکر (مانند روش های تشخیصی در محیط طبیعی)، و یا ارزیابی مشخصه های فیزیولوژیکی یا آناتومیکی بیمار (مانند فناوری های تصویربرداری یا ردیابی EKG) در نظر گرفته شده اند.

اگر آزمون تشخیصی دقیق نباشد، ممکن است تصمیم گیری درمانی مبتنی بر آن آزمون بهینه نباشد. به عنوان مثال با یک نتیجه تشخیصی غیر دقیق، ممکن است یک داروی نامناسب برای بیماری تجویز شود که برای وی سودمند نبوده یا به وی آسیب برساند، زیرا چنین دارویی می تواند عوارض جانبی ایجاد نموده و یا برای بیمار ناکارآمد باشد. کاهش بار بیماری توسط پیشگیری و درمان موثرتر هدف پزشکی فرد محور در بلند مدت می باشد. با کمک پزشکی فردمحور، الگوی مدیریت مراقبت سلامت بر پیشگیری، پیشرفت از بیماری به تدرستی، و از درمان بیماری به حفظ سلامتی متمرکز خواهد شد. پزشکی فردمحور با ارتقای قابلیت پیش بینی و لحاظ

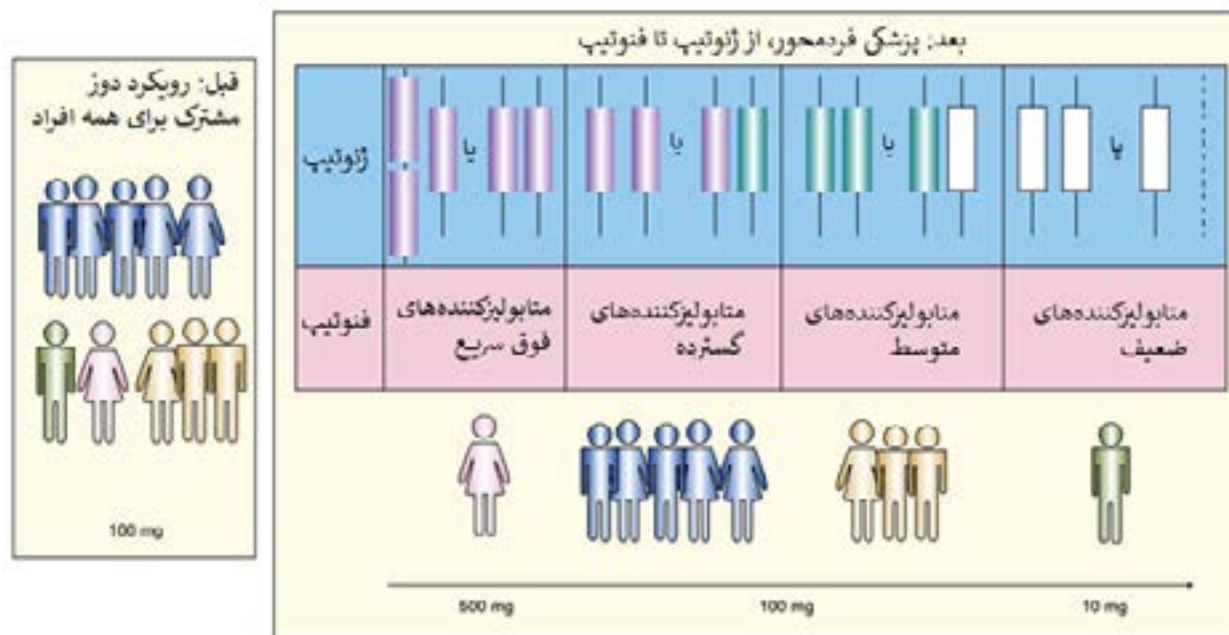
نمودن تفاوت های فردی در تشخیص بیماری، تجربه، و واکنش درمانی، کاهش طول دوره و شدت بیماری را نوید می دهد و مدت زمان توسعه محصولات پزشکی را کاهش داده و نرخ موفقیت را افزایش می دهد. ضمن این که هزینه های مراقبت سلامت را با ارتقای قابلیت ما جهت انتخاب سریع و پایای روش درمانی کارآمد برای یک بیمار کاهش می دهد و همچنین هزینه های مرتبط با درمان ناکارآمد و عوارض اجتناب پذیر را به حداقل می رساند.

نمونه های اولیه از پزشکی فردمحور

۱۹۰۷: روبن اوتنبرگ اولین آزمون سازگاری خونی را برای انتقال خون با استفاده از روش های تعیین گروه خونی و انطباق متقاطع بین اهداکنندگان و بیماران، به منظور

جلوگیری از واکنش های خون کافتی گزارش نمود. ۱۹۵۶: کشف بنیان ژنتیکی برای سمیت گزینشی باقلا («فاویسم») و داروی ضد مالاریای پریماکین که مشخص گردید به نقص آنزیم متابولیکی گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) مرتبط می باشد.

۱۹۷۷: در برخی از بیمارانی که یک وضعیت «افزایش دوز» یا اغراق در طول دوره یا شدت اثرات دبریسوکین (دارویی که برای درمان فشار خون بالا مورد استفاده قرار می گیرد) را تجربه می کنند، سیتوکروم P450 2D6، یک آنزیم متابولیزکننده چندریختی، به عنوان عامل اصلی شناسایی گردید.



شکل ۱. نمایش رویکرد آزمون-خطا یا دوز مشترک در مقابل پزشکی فردمحور. تصویر سمت چپ وضعیتی را نشان می دهد که همه بیماران بدون توجه به ژنوتیپ، دوز مشترکی از یک دارو را دریافت می کنند. تصویر سمت راست یک رویکرد پزشکی فردمحور را به تصویر می کشد که در آن دوز دارو بر اساس تغییرپذیری ژنوتیپی (و لذا فنوتیپی) آنزیم متابولیزکننده انتخاب می-شود.



توصیف پزشکی فرد محور

تعریف و حوزه عبارت پزشکی فردمحور بسیار متنوع می باشد و در بازه «بسیار گسترده» تا «بسیار محدود» جای می گیرد. نمونه های زیر برای توصیف گستره تعریفی که برای این عبارت پیشنهاد گردیده است انتخاب شده اند:

- استفاده از روش های جدید تحلیل مولکولی به منظور مدیریت بهتر بیماری یک فرد بیمار یا مستعد بودن وی برای ابتلا به بیماری (ائتلاف پزشکی فردمحور)
- فراهم نمودن درمان مناسب برای بیمار مناسب، با دوز صحیح در زمان مناسب (اتحادیه اروپا)
- تنظیم درمان پزشکی با مشخصه های فردی هر بیمار (معاونت علوم و فناوری ریاست جمهوری)
- مراقبت سلامت با توجه به اطلاعات منحصر به فرد بالینی، ژنتیکی و زیست محیطی هر شخص (انجمن پزشکی آمریکا)

• فرمی از علم پزشکی که از اطلاعات مربوط به ژن ها، پروتئین ها، و محیط زیست بیمار برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری بهره می گیرد (موسسه ملی سرطان، NIH)

فارماکوژنومیک

امروزه فارماکوژنومیک (PGx)، علم مطالعه مشخصه های مختلف DNA و RNA در ارتباط با واکنش دارویی، یکی از جالب توجه ترین حوزه های پزشکی فردمحور محسوب می گردد. این رشته از همگرایی پیشرفت ها در فارماکولوژی (علم داروشناسی) و ژنومیک (علم مطالعه ژن ها و کارکرد آن ها) به وجود آمده است. معمولاً بیماران واکنش های مختلفی به داروهای موجود از خود نشان می دهند. پیش بینی این که چه کسی از یک دارو سود خواهد برد، چه کسی به آن واکنش نشان نخواهد داد، و چه کسی عوارض ناخواسته آن را تجربه خواهد کرد، کاری دشوار

می باشد. PGx به دنبال درک این موضوع می باشد که چگونه تفاوت های ژنی و بیان آن ها می توانند در واکنش بدن به یک دارو تاثیرگذار باشند. به ویژه PGx از اطلاعات ژنتیکی (مانند توالی DNA، بیان ژن، و تعداد کپی) برای توضیح تفاوت های میان فردی در متابولیسم دارو (فارماکوکینتیک) و واکنش فیزیولوژیکی دارو (فارماکودینامیک)، شناسایی پاسخ گر ها و غیر پاسخ گر ها به یک دارو، و پیش بینی کارآمدی و یا سمیت یک دارو بهره می گیرد. پیشرفت علم PGx فرصت های جدیدی برای کشف و توسعه دارو ها فراهم نموده است. PGx روش های درمانی مناسب تری برای بسیاری از مشکلات مرتبط با سلامت، مانند بیماری قلبی-عروقی، سرطان، و HIV ایدز میسر نموده است. مرکز تحقیقات و ارزیابی داروی FDA (CDER) بیش از یک دهه است که با ارائه توصیه های نظارتی، بازبینی کاربردها، و توسعه خط مشی ها و

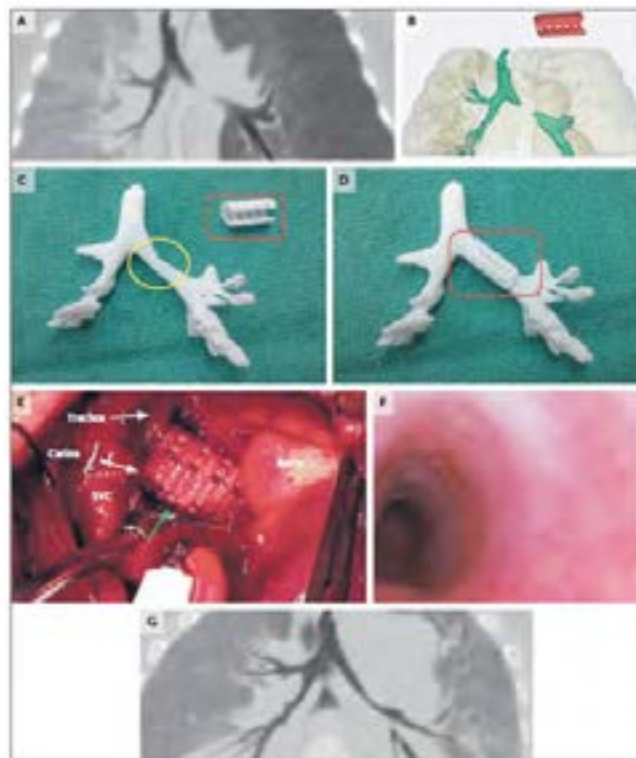
فرآیندهای متمرکز بر ژنومیک و درمان های فردمحور، از علم فارماکوژنومیک پشتیبانی می کند.

آتل نایی سه بعدی

پزشکان در دانشگاه میشیگان و بیمارستان کودکان اکرون با استفاده از یک تصویر سی تی اسکن و به کمک دستگاه طراحی رایانه ای، آتل زیستی (جذب پذیر) سه بعدی برای نای چاپ می کنند. آتل نایی «فردمحور» بر اساس تصاویر CT راه هوایی و ریه بیمار برای وی ساخته می شود. این آتل در نوزادان مبتلا به برونکوپنومونی نای، که تهدید کننده حیات است و دیواره مسیرهای

تنفسی نای و شش ها به علت ضعف در طول تنفس یا سرفه دچار اضمحلال می شوند، کاربرد دارد. این دستگاه توسط یک چاپ گر سه بعدی با استفاده از پلی-کاپرولاکتون (PLC) ساخته شد. PLC یک ماده تجزیه پذیر است که با گذشت زمان تجزیه شده و به بدن اجازه می دهد که خود را ترمیم نموده و در اطراف آن رشد به طور مناسب رشد نماید. با دریافت تأییدیه از سوی هیئت بازنگری سازمانی (IRB) برای استفاده به عنوان تجهیزات مورد نیاز در شرایط اضطراری، پزشکان به طور موفقیت آمیزی این آتل را بر روی مسیر هوایی بیمار کار گذاشتند و اساسا پایه ای برای سلول

ها جهت رشد مناسب در اطراف آن ایجاد نمودند. یک سال پس از این عمل، تصویربرداری و برونکوسکوپی یک مسیر هوایی باز را نشان دادند ضمن این که انتظار می رود جذب کامل این آتل زیستی حدود ۳ سال به طول انجامد. این رویداد نمونه ای عالی است که نشان می دهد پیشرفت های موازی در رشته های مرتبط می توانند برای ارتقای قابل توجه پزشکی فردمحور همگرا شده و مثمر ثمر واقع شوند، و همچنین نشان می دهد که در آینده دستگاه ها و تجهیزات آناتومیک فردمحور می توانند به بخشی از فرآیندهای استاندارد مراقبت از بیمار تبدیل شوند.



شکل ۱. قرار دادن آتل مسیرهای هوایی چاپ شده در بیمار. (A) مسیر هوایی در هنگام بازدم پیش از قرارگیری آتل؛ این تصویر با کمینه شدت پیش تابی مجدداً قالب بندی شده است. (B) طراحی آتل (قرمز) مبتنی بر تصویر CT بیمار. (C) قالب چاپ شده سه-بعدی مبتنی بر تصویر مسیر هوایی بیمار بدون قرارگیری آتل در محل، (D) پس از قرارگیری آتل در محل. (E) کار گذاشتن آتل (فلش سبز) در حین عمل بر روی بخش اصلی برونشی سمت چپ. SVC: ورید اجوف فوقانی. (F) برونکوسکوپی از مسیر اصلی برونش چپ پس از استقرار آتل. (G) مسیر هوایی در هنگام بازدم، یک سال پس از کارگذاشتن آتل؛ این تصویر با کمینه شدت پیش تابی مجدداً قالب بندی شده است.

نمونه هایی از دستگاه های پزشکی فردمحور

- پوشاننده وزوز گوش : درمان وزوز گوش با استفاده از سیگنال های صوتی سفارشی شده متناسب با الزامات شنوایی فرد بیمار
- سیستم های پیچ های پایه ای ستون فقرات : این سیستم ها متشکل از یک میله/پیچ/قلاب/رابط، متناسب با آناتومی/فیزیولوژی یک بیمار خاص (با استفاده از تصویربرداری MRI/CT) توسط یک پزشک جراح سرهم بندی می شوند.
- دستگاه آنالیز کمتی EEG مبتنی بر نرم افزار: به منظور پیش بینی واکنش یک فرد به داروهای روان-گردان مختلف. این دستگاه برای کمک به پزشک در تصمیم گیری، امکان ایجاد واکنش به داروهای مختلف را فراهم می سازد.
- دستگاه پیوند اندوواسکولار The Zenith Fenestrated AAA : برای درمان اندوواسکولار بیماران مبتلا به انسداد یا آنوریسم آئورت شکمی دارای مورفولوژی مناسب جهت ترمیم اندوواسکولار. این دستگاه، درمان بیمارانی با گردنه پروکسیمال کوتاه تر (یعنی طول آئورت سالم بین شریان های کلیوی و آنوریسم) در مقایسه با افرادی که می توانند با استفاده از دیگر پیوندهای اندوواسکولار درمان شوند را میسر می سازد. این دستگاه می تواند بر اساس آناتومی آئورت هر فرد بیمار تنظیم شود و جریان خون به شاخه های عروقی آئورتی را حفظ نماید.
- دستگاه لوزالمعدة مصنوعی: این دستگاه تحت تحقیقات بالینی قرار دارد و می تواند به طور خودکار بر میزان قند خون بیمار نظارت نموده و دوزهای انسولین مناسب با هر فرد دیابتی را اعمال نماید. یک الگوریتم کنترل شونده با رایانه، سیستم نظارت پیوسته گلوکز و یک پمپ

تزریق انسولین را به هم ارتباط می دهد تا تعامل پیوسته بین این دو دستگاه را میسر نموده و یک درمان فردمحور مبتنی بر سطوح قند خون هر فرد بیمار اعمال نماید.

۲ مسئولیت ها و نقش منحصر به فرد FDA در پزشکی فردمحور

ماموریت FDA حفظ و ارتقای سلامت همه مردم آمریکا از طریق تضمین ایمنی، اثربخشی، و امنیت داروها، محصولات بیولوژیکی (مانند فرآورده های خونی و واکسن ها) و دستگاه های پزشکی، و ایمنی و امنیت محصولات خوراکی، آرایشی و بسیاری دیگر از کالاهای مصرفی می باشد. در ایالات متحده سالانه از هر یک دلار پرداختی توسط مصرف کننده آمریکایی، ۲۰ سنت به محصولات تحت نظارت FDA اختصاص دارد. پیش از بازاریابی محصولات پزشکی، FDA از طریق ارزیابی دقیق مزایا و خطرات احتمالی با استفاده از داده های علمی موجود در زمینه بیماری ها یا عوارض نهفته، مشخص می نماید که این محصولات ایمن و کارآمد هستند. همچنین FDA به دنبال نمودن اقدامات و فرآیندهای کیفی و اجرای نظارت پس از فروش توسط شرکت های سازنده تاکید دارد. علاوه بر این FDA تلاش دارد تا سلامت همگانی را با کمک به تسریع دسترسی به محصولات پزشکی نوین ارتقا بخشد.

مسئولیت FDA برای تضمین ایمنی و کارآمدی داروها، دستگاه ها و محصولات بیولوژیکی، چشم اندازی منحصر به فرد در مورد موفقیت ها و شکست هایی که در توسعه محصولات پزشکی رخ می دهند و همچنین بینش های ویژه ای در زمینه پیدایش و هدایت رشته پزشکی فردمحور برای این سازمان فراهم می آورد.

در راستای ماموریت اصلی FDA، مجموعه ای از مسئولیت های سازمانی نیز وجود دارند که برای پیدایش و هدایت رشته پزشکی فردمحور ضروری می باشند. این مسئولیت ها شامل موارد زیر می شوند:

- بررسی دقیق مزایا و خطرات احتمالی برای ارزیابی محصولات پزشکی به منظور ارتقای توسعه محصولات نوین، ضمن تضمین حفاظت مناسب از بیمار؛
- اطلاع از پیشرفت های سریع در علوم و فناوری نوین؛
- ارائه شفافیت، پیش بینی پذیری و هدایت به منظور ترغیب توسعه و پیشرفت رشته های آتی دار جدید در زمینه تولید محصولات پزشکی.
- کمک به تضمین استفاده مناسب و معقولانه از جدیدترین اطلاعات علوم و فناوری به منظور طراحی کارآزمایی های بالینی، توسعه دستگاه ها و داروها، و اقدامات بالینی؛

- همکاری با محققان دانشگاهی، آژانس های دولتی، مانند NIH، کارخانه ها، سازمان های استاندارد، آموزش به پزشکان و بیماران جهت ارزیابی و تأیید روش های تشخیصی و درمانی جدید؛
- کمک به بررسی مسائل مرتبط با داروها و دستگاه های پزشکی با شناسایی فرصت ها برای تسهیل فرآیندهای نظارتی و پیشرفت علوم و ابزارهایی که به نوآوری کمک خواهند نمود.

از دیدگاه FDA، پزشکی فردمحور با ارتقای ایمنی و اثربخشی محصولات پزشکی، موجبات افزایش مزایای درمانی و کاهش خطرات احتمالی برای بیمار را فراهم می آورد. هر محصول دارای خطرات احتمالی ذاتی می باشد و FDA وظیفه دارد که فزونی مزایای احتمالی نسبت به خطرات احتمالی در گروه هدف را تعیین نماید. اگر شواهد علمی وجود داشته باشند که نشان دهند یک محصول برای

استفاده مطلوب موثر بوده و فزونی مزایای آن نسبت به خطرات بالقوه و شناخته شده آن اثبات گردد، این محصول می تواند به عنوان «ایمن و کارآمد» تأیید شود. ولی در نتیجه ی عامل های ژنتیکی و زیست محیطی، و همچنین برهمکنش این عامل ها، ایمنی و کارآمدی واقعی این محصول می تواند از فردی به فرد دیگر تغییر نماید. در نتیجه ظرفیت قابل توجهی برای اصلاح نرخ کلی اثربخشی بسیاری از محصولات وجود دارد. به عنوان نمونه، یک مطالعه در سال ۲۰۰۱ نشان داد که نرخ واکنش بیماران به داروهایی از رده های درمانی مختلف، در بازه ۸۰٪ (داروهای مسکن) تا ۲۵٪ (آنکولوژی) قرار دارد. به علاوه سالانه در ایالات متحده حدود ۲/۲ میلیون عوارض

جانبی دارویی رخ می دهد که بیش از ۱۰۰,۰۰۰ مورد مرگ و میر را شامل می شوند. ما می توانیم با استفاده از اطلاعات حاصل از بررسی دقیق این که چرا برخی از بیماران به یک دارو پاسخ می دهند یا به آن واکنش نشان نمی دهند، و این که چرا برخی تحت تاثیر عوارض جانبی قرار می گیرند در حالی که برخی دیگر این اثرات ناخواسته را تجربه نمی کنند، تجویزهای دارویی را برای جمعیت های مشخص تنظیم نماییم و بنابراین ایمنی و کارآمدی داروها را با مشخص نمودن جمعیت هایی که باید هر دارو در مورد آن ها مورد استفاده قرار گیرد، بهبود ببخشیم. همچنین پزشکی فردمحور، پیشرفت و توسعه محصولات پزشکی را با توجه به افزایش احتمال دستیابی



به درمان موفقیت آمیز نوید می دهد. به عنوان نمونه بسیاری از داروهایی که در مرحله توسعه قرار دارند هیچگاه به مرحله تصویب FDA برای تأیید درخواست بازاریابی نخواهند رسید. این نرخ فرسایشی بالا عمدتاً از عدم توانایی داروها جهت برآورده سازی سطوح اثربخشی پیش بینی شده، عدم اثبات نتایج بهتر نسبت به یک داروی مقایسه گر، یا عدم اثبات ایمنی کافی جهت توجیه استفاده از آن ها ناشی می شود. ارتقای درک ما از عوامل نهفته تغییرپذیری واکنش بیماران به داروها، افزایش تعداد داروهایی با ایمنی و کارآمدی اثبات شده و ورود آن ها به بازار را تسریع خواهد نمود.

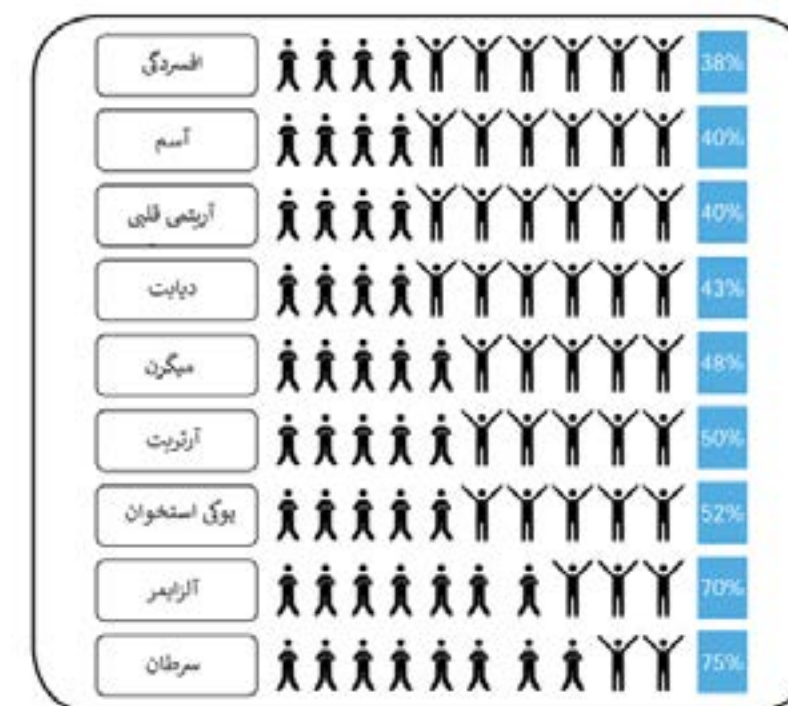
ما در درمان سرطان اهمیت هر لحظه از زمان را میدانیم.....



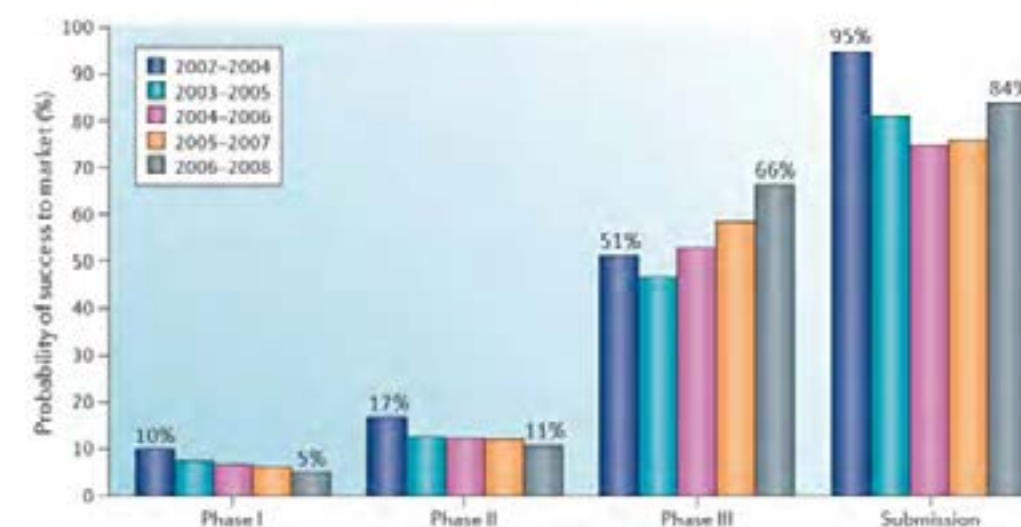
www.oncodna.com
www.oncodna.ir
Tel: +98(21)88985291-3
Fax: +98(21)88955205

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.



شکل ۲. درصد بیماری‌هایی که داروها برای آن‌ها ناکارآمد هستند. (توجه کنید که عدم کارایی دارو در یک بیمار می تواند بازتاب-دهنده برهمکنش پیچیده عامل‌های مختلف باشد، و یا می تواند از رژیم‌های دوزینگ ناکافی یا نامناسب یک داروی موثر، و همچنین عدم پیروی مناسب بیمار از رژیم دارویی ناشی شود).



شکل ۳. احتمال موفقیت از مرحله توسعه. این شکل احتمال موفقیت دارو در راهیابی به بازار، بر اساس مراحل کلیدی در فرآیند توسعه را نشان می دهد.

منبع :

Paving Way for Personalized Medicine 2013_reduced

ابعاد بالینی و فنی روش های تشخیصی ژنومی برای آنکولوژی فرادقیق



الهام شجاعی نیا
مترجم

کارشناسی ارشد زیست شناسی
دانشگاه الزهرا تهران

چکیده

پیدایش پزشکی فرادقیق در پیشرفت های قابل توجه اخیر فناوری های تشخیصی، به ویژه ظهور نسل جدید توالی یابی، (NGS) پیش بینی شده است. هر چند که تکنولوژی شیمیایی بنیادین NGS پیچیده می باشد، و مهارت های بیولوژی محاسباتی مورد نیاز برای ایجاد سیستم هایی که نتایج را به سادگی تفسیر نمایند بسیار تخصصی هستند، ولی متغیرهای موجود در طراحی و پیاده سازی یک برنامه سنجش ژنومی برای سرطان را می توان با شناخت ملاحظات اساسی به آسانی درک نمود. در مقاله حاضر، ما روش های راهبردی کلیدی مورد نیاز جهت بهینه سازی یک برنامه سنجش ژنومی را ارائه نموده و ابعاد فنی تکنولوژی های مختلفی که این روش ها را برای انواع مختلف برنامه ها مناسب می سازند، جمع بندی می کنیم.

مقدمه

پیشرفت شیوه های تشخیصی، به ویژه شیوه های مبتنی بر روش های تشخیصی مولکولی، و تمرکز پاتولوژی بر تجزیه و تحلیل اسیدهای نوکلئیک، به پیدایش

پزشکی فرادقیق کمک نموده است. در طی دو دهه اخیر، ما شاهد ظهور واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) کمی، توالی یابی پایرو، میکرو آرایه ها، قطره های دیجیتالی PCR، و دیگر فناوری ها در حوزه تشخیصی بالینی بوده ایم. با این وجود، از میان این نوآوری های فنی، نسل جدید توالی یابی (NGS) بیش ترین سهم را در پزشکی فرادقیق داشته است. NGS امکان تولید اطلاعات توالی یابی در مقیاس ژنومی را در چارچوب های زمانی نسبتاً سریع ممکن می سازد، به طوری که می تواند بر تصمیم گیری های بالینی اثرگذار باشد. جداسازی فضایی مولکول های مجزای DNA اصل بنیادی NGS می باشد که تجزیه و تحلیل همزمان میلیون ها مولکول مجزا را میسر می سازد. با تجزیه و تحلیل هر نوکلئوتید در توالی های هر کدام از رشته های DNA به طور مجزا، داده ها ثبت گردیده و به طور محاسباتی ترجمه می شوند. داده های ترجمه شده تحلیل همزمان ژن های چندگانه از نمونه های مختلف را میسر می سازند. به معنای حقیقی کلمه، این فناوری یک فناوری برهم زننده محسوب می شود - این فناوری هم دارای حساسیت بالا و هم ویژگی بیشتر می باشد، سریع تر و مؤثرتر بوده، با نمونه های بیشتر

و کوچک تر سازگارتر است، و داده های بیشتری با دقت بالاتر و هزینه کمتر تولید می کند.

چالش های جدید فناوری برهم زننده

نوآوری فنی به رشد چشمگیر دانش زیست پزشکی انجامیده است که چارچوبی متداول برای استاندارد مراقبت را به چالش کشیده است. در سطح تحلیلی، روندهای موجود برای تأیید سنجش های بالینی بر اساس یک آزمون (یک مدل آنالیت) پیش بینی می شوند که برای سنجش های NGS چندگانه نامناسب هستند. در سطح بالینی، اثبات کارآمدی بر اساس شواهد حاصل از کارآزمایی های بالینی گسترده و تصادفی سازی شده انجام می شود. به علت وجود گوناگونی های ژنتیکی مشخص در زیرمجموعه های کوچکی از بیماران در هر کدام از انواع سرطان، کارآزمایی های بالینی متداول بر پایه مشخصه های ژنتیکی می توانند چالش برانگیز باشند. یک مدل رایج در مراکز آکادمیک بدین صورت است که آزمایش ژنومی گسترده اولیه انجام می شود و هر بیمار بر اساس یافته های ژنومی آن ها با داروی تحقیقی مناسب تحت درمان قرار می گیرد. ترکیب این مفاهیم اعتباریابی جدید به وضعیتی منجر

گردید که در آن اغلب آزمایشگاه های ارائه دهنده آزمایش ژنومی سرطان در مورد الزامات قانونی برای ایجاد سنجش ها و جمع-آوری بازخوردها برای این آزمایش ها نامطمئن هستند. در ضمن با افزایش فزاینده تقاضای عمومی، آزمایشگاه های ارائه دهنده آزمایش های مبتنی بر NGS با چالش های متعددی روبرو هستند: کدام بیماران و هدف ها مورد آزمایش قرار گیرند، و کدام روش ها به کار گرفته شوند؟

در پدیده اثر عبور اولین دوز دارو، سناریوهای بالینی وجود دارند که نشانگرهای ژنومی برای آن ها یک نیاز مشخص به شمار می آیند، مانند بازآرایی BCR-ABL1 در لوسمی میلوئیدی مزمن. این موارد در مقالات پزشکی مورد بررسی قرار گرفته اند و در راهبردهای عملی لحاظ گردیده اند.

یکی از چالش ها با سطح نیاز پایین تر در مورد نشان گر ها از جهش های ناشی می شود که به روش های درمانی تحقیقی واکنش می دهند یا واکنش بالینی در گونه های مختلف سرطان از خود نشان می دهند. به عنوان نمونه مشخص شده است که بازدارنده های IDH1/2 در کارآزمایی های بالینی اولیه در مورد بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد با

IDH جهش یافته نویدبخش می باشند ولی هنوز از سوی سازمان غذا و دارو (FDA) و یا برای ورود به رهنمودهای عملی مورد تأیید قرار نگرفته اند. به طور مشابه، بازدارنده های BRAF یک روش درمانی استاندارد برای بیماران مبتلا به ملانوما با BRAF جهش-یافته به-شمار می آیند - ولی نه برای هیستوسیتوز سلول لانگرهانس با جهش در BRAF. لوسمی لنفوبلاستی حاد شبه-فیلادلفیا یک زیرمجموعه مجزا از لوسمی لنفوبلاستی با پیش آگهی ضعیف می باشد و با تغییرات ژن های کیناز چندگانه شناخته می شود که برخی از آن ها می توانند توسط بازدارنده های کیناز مورد هدف قرار گیرند. بار جهشی کل، واکنش به ایمنی درمانی در برخی از گونه های تومور را پیش بینی می کند. هرچند که ممکن است هدف گیری این تغییرات در مورد برخی از سرطان ها در مطالعات بالینی تصادفی سازی شده مورد بررسی قرار نگرفته باشد، ولی می تواند برای بیمارانی که به درمان های مشخص واکنش نمی دهند و به شیوه های درمانی هدف مند تجربی نیاز دارند، به عنوان آخرین شانس مورد استفاده قرار گیرد. این رویکرد در یک مطالعه آینده نگرانه

بررسی شده است.

آنچه باید توالی یابی شود چیست؟

تصمیم گیری در مورد اینکه کدام ژن ها باید مورد آزمایش قرار گیرند از اهمیت بالایی برخوردار است. این تصمیمات برای گزینش آزمون مناسبی که بتواند به سه پرسش زیر پاسخ دهد، ضروری می باشند: چه مقدار از ژنوم باید مورد آزمایش قرار گیرد، کدام نوع از تغییرات باید تست شوند، و الزامات مربوط به زمان برگشت و توان عملیاتی چه هستند؟

در ارتباط با اولین پرسش، معمولاً توالی یابی کل ژنوم و سوسه برانگیز می باشد. فرآیند آزمایشگاهی مرطوب برای توالی یابی ژنوم در مقایسه با توالی یابی اهداف ویژه ساده تر بوده و برای تغییراتی شامل نواحی تنظیمی و اینترون ها، مانند جابجایی ها، تنها روش جامع به شمار می آید. با این وجود، تجزیه و تحلیل کل ژنوم به ظرفیت توالی یابی کافی نیاز دارد زیرا عمق پوشش - تعداد رشته های مجزای DNA تحلیل شده در هر موقعیت معین محدود می باشد. هنگامی که پوشش بسیار کم می شود، حساسیت و دقت توالی یابی



حذف های بزرگ می تواند موجب بروز چالش هایی در مورد تغییرات قابل توجه بالینی مختلف شود؛ مانند تضعف توالی داخلی FLT3 در لوسمی میلوئیدی حاد، حذف اگزون 9 CARL در نئوپلاسم های تکثیر میلوئیدی، و حذف اگزون 11 KIT در تومورهای استرومال GI. همچنین آشکارسازی تغییرات تعداد کپی (CNV) توسط NGS، به ویژه در نمونه های سرطان، چالش-برانگیز است. نمونه های سرطان می توانند دارای CNV های چندگانه باشد (از تغییرات کانونی کوچک در بخشی از ژن تا افزایش و کاهش کروموزوم) و اغلب حاوی ترکیبی از همه گونه های CNV هستند. ناهمگونی درون نمونه یک عامل مداخله گر مهم به شمار می آید که آشکارسازی CNV را دشوار می سازد. بسیاری از آزمایشگاه ها بر ارزیابی بصری داده ها توسط یک متخصص مجرب تکیه می کنند، هر چند که در مورد دقت و تکرارپذیری این رویکرد شبهاتی وجود دارد. آزمایشگاه های دیگر از الگوریتم های محاسباتی استفاده

دومین پرسش در مورد نوع تغییراتی می باشد که باید مورد سنجش قرار گیرند. ساده ترین نوع از تغییرات، یعنی تغییر تک نوکلئوتیدی (SNV)، نسبتاً سراسر است بوده و به سادگی با NGS اندازه گیری می شود. با این وجود، درج و حذف توالی های کوچک (کمتر از 20 bp) چالش برانگیزتر می باشد زیرا NGS توالی های نسبتاً کوتاه DNA را ثبت کرده (معمولاً کمتر از 20 bp) و برای تنظیم جزئی توالی-های همپوشان با یک ژنوم مرجع، متکی به نرم افزار است. وجود درج و حذف ها، به خصوص در نزدیکی انتهای یک خوانش، موجب بروز تغییراتی می شود زیرا نرم افزار سعی دارد تا بهترین انطباق را با افزودن فواصل پیدا کند. درج و حذف های بزرگ تر (بیش از 30 bp) با ابزارهای بیوانفورماتیک که معمولاً در عملیات بالینی مورد استفاده قرار می گیرند، و حساسیت کانال های محاسباتی مختلف آن ها می تواند به میزان قابل توجهی متغیر باشد، به خوبی آشکارسازی نمی شوند. عدم توانایی آشکارسازی دقیق درج و

به طور کلی موجب می شود که این روش ها قادر به آشکارسازی بازآرایی های ساختاری نباشند. با این وجود، هنوز هم مقدار داده ها برای تجزیه و تحلیل سریع بسیار زیاد هستند و اغلب در آزمایش های کل اگزوم از یک فیلتر محاسباتی پس تحلیلی جهت کنار گذاشتن ژن های نامربوط و محدودسازی حوزه ژن های تحلیل شده به زیرمجموعه ای قابل کنترل بهره گرفته می شود، به ویژه هنگامی که زمان برگشت از اهمیت بالایی برخوردار باشد. به علاوه توالی یابی کل اگزوم نمونه های سرطان (مانند توالی یابی کل ژنوم) به یک نمونه سلول زایای جفت شده از هر بیمار نیاز دارد. از این رو، تحلیل کل اگزوم می تواند با یک پانل بزرگ تر هدف گیری سرطان قابل مقایسه باشد، با این تفاوت که عمق پوشش کمتر بوده (به طوری که میزان مثبت-کاذب و منفی-کاذب آن ها بیشتر است) و همه ژن ها عملاً توالی یابی شده و می توانند بعداً تجزیه و تحلیل شوند.

مهم جهشی توالی یابی می شوند، در حالی که برای ژن های سرکوب گر تومور معمولاً کل توالی های کدکننده مورد بررسی قرار می گیرند. معمولاً یک پانل بالینی تخصصی ژن هایی را لحاظ می کند که درمان های هدفمند تایید شده برای آن ها وجود داشته باشد؛ ژن هایی که دارای کاربرد درمانی در کارآزمایی های بالینی می باشند؛ و ژن هایی که دارای ارزش تشخیصی یا پیش بینی هستند. همچنین برخی از پانل ها ژن هایی را در نظر می گیرند که در بیولوژی سرطان نقش دارند و در حال حاضر با داروهای موجود غیرقابل هدف گیری هستند، یا دارای کاربردهای درمانی بالقوه در مراحل اولیه هستند. اینترون های گزینش شده نیز می توانند جهت آشکارسازی بازآرایی های ویژه هدف گیری شوند. به طور کلی، پانل های کوچک تر قادر به پوشش عمیق تر بوده و لذا برای تعیین مشخصه های نمونه هایی بسیار ناهمگن، حساسیت

کاهش می یابد به طوری که این امر برای نمونه های ناهمگن مانند سرطان ها مسئله ساز می شود. چالش دیگر در مورد تجزیه و تحلیل کل ژنوم به تولید داده های بسیار زیاد و زمان مورد نیاز جهت پردازش این داده ها مربوط می شود. این امر توان عملیاتی را محدود می سازد زیرا تجزیه و تحلیل یک نمونه واحد ممکن است هفته ها به طول انجامد به طوری که برای بیماری مبتلا به سرطان پیشرفته که به درمان فوری نیاز دارد غیرعملی می باشد. توالی یابی کل ژنوم یک نمونه سرطان نیز به توالی یابی همزمان یک نمونه طبیعی جفت شده (سلول های زایا) از همان بیمار نیاز دارد تا تعیین گردد که کدام تغییرات تنها در نمونه سرطانی وجود دارند. در سوی دیگر، پانل های توالی یابی هدفمندی وجود دارند که نتایج را تنها تا چند صد ژن مورد بررسی قرار می دهند. در مورد ژن های تومور زا، معمولاً تنها نواحی



می کنند که شامل داده های SNV و دیگر متغیرها جهت ارزیابی CNV ها می شوند ولی این روش ها عمدتاً برای توالی یابی کل اگزوم توسعه داده شده اند. در نهایت، NGS برای یک نمونه تومور از مجموعه ای از DNA که از یک جامعه سلولی حاصل شده است استفاده می کند و خوانش نهایی CNV ها بر اساس میانگین مجموعه انجام شده و لذا قادر به ارزیابی CNV ها در زیرمجموعه هایی کوچک از این جامعه نمی باشد.

آشکارسازی تغییرات ساختاری (SV)، مانند جابجایی ها، وارونگی ها، و حذف یا تضعیف قابل توجه، به آشکارسازی نقاط انفصال متکی می باشد، جایی که دو توالی از مختصات ژنومی غیر مجاور در نمونه به هم متصل می شوند. از آنجا که نقاط انفصال به وفور در اینترون ها نسبت به اگزون ها یافت می شوند، به طول کلی پانل های NGS هدف مند کوچک و توالی یابی کل اگزوم آن ها را پوشش نمی دهند، و توالی یابی کل ژنوم بهترین حساسیت

را برای آشکارسازی SV ها فراهم می نماید. هرچند که می توان اینترون ها را به پانل های هدفمند افزود، ولی اندازه بزرگ اینترون ها سرمایه گذاری قابل توجهی در ظرفیت توالی یابی ایجاد می کند. به ویژه توالی یابی اینترون های بیشتر به معنای توالی یابی اگزون های کمتر می باشد. برخی از SV رونویسی الحاقی ایجاد می کنند که یک پروتئین الحاقی را با فعالیت های آنکوژنی کدبندی می کند.

روش های مبتنی بر RNA به عنوان معیاری عالی برای آشکارسازی رونویسی های الحاقی محسوب می شوند، که دارای چالش های ذاتی در مورد پایداری محدود و بیان متغیر RNA می باشند. سومین پرسش برای آزمایشگاه ها به مسئله لجستیک مربوط می شود: نتایج با چه سرعتی مورد نیازند، و چند نمونه باید مورد آزمایش قرار گیرد؟ تعیین دقیق مسئله نیاز به سرعت کاری دشوار است. در یک رهنمود کاربردی در سال ۲۰۱۳

میلادی از سوی دانشگاه آسایب شناسان آمریکا، سازمان آسایب شناسی مولکولی، و سازمان بین المللی مطالعه سرطان ریه، در رابطه با آزمایش تشخیصی مولکولی در آدنوکارسینومای ریه، زمان برگشت ۲ هفته برای آزمایش ها در مورد EGFR و ALK توصیه شد. این پیشنهاد یک توافق کارشناسانه، و نه یک توصیه مبتنی بر شواهد، محسوب می شد. این پیشنهاد هنوز هم یک تقریب منطقی از چارچوب زمانی مناسب برای اغلب موارد بالینی به شمار می آید.

پس از پاسخ دادن به سه پرسش بالا، تصمیم گیری در مورد دو موضوع مهم باقی می ماند: کدام نوع از روش های آماده سازی کتابخانه مورد استفاده قرار گیرد و از چه پلتفرمی برای توالی یابی استفاده شود.

توالی یابی چگونه باید انجام شود؟

کتابخانه مجموعه ای کامل از رشته های DNA ساخته شده از هر نمونه

می باشد. آماده سازی کتابخانه با مولکول های DNA ایزوله شده از نمونه آغاز شده و نسخه ای از این مولکول های DNA با آداپترها و بارکدهای متصل تولید می شود. بارکدها برای شناسایی نمونه ای که از آن ها ناشی شده اند مورد استفاده قرار می گیرند، و آداپترها حاوی توالی های شناسایی پرایمر برای آغاز واکنش های توالی یابی می باشند. دو روش عمده آماده سازی کتابخانه که امروزه مورد استفاده قرار می گیرند مبتنی بر تشکیل لیگاند و آمپلیکون می باشند (جدول ۱).

در روش آماده سازی کتابخانه مبتنی بر تشکیل لیگاند، DNA از طریق برش فیزیکی یا شکافت آنزیمی قطعه قطعه می شود. سپس آداپترها و بارکدها توسط تشکیل لیگاند مستقل از الگو به انتهای قطعات DNA افزوده می شوند. از آنجا که فرآیندهای تشکیل لیگاند و قطعه قطعه سازی هر دو مستقل از توالی هستند، به طور نظری کل توالی ژنومی در کتابخانه نمایش داده می شود. کتابخانه ای که بدین ترتیب ساخته شده باشد، بدون نیاز به تغییر می تواند در توالی یابی کل ژنوم مورد استفاده قرار گیرد. در مورد توالی یابی هدفمند یا توالی یابی کل اگزوم، مراحل دیگری برای گزینش قطعاتی که حاوی توالی مورد نظر هستند، مورد نیاز می باشند.

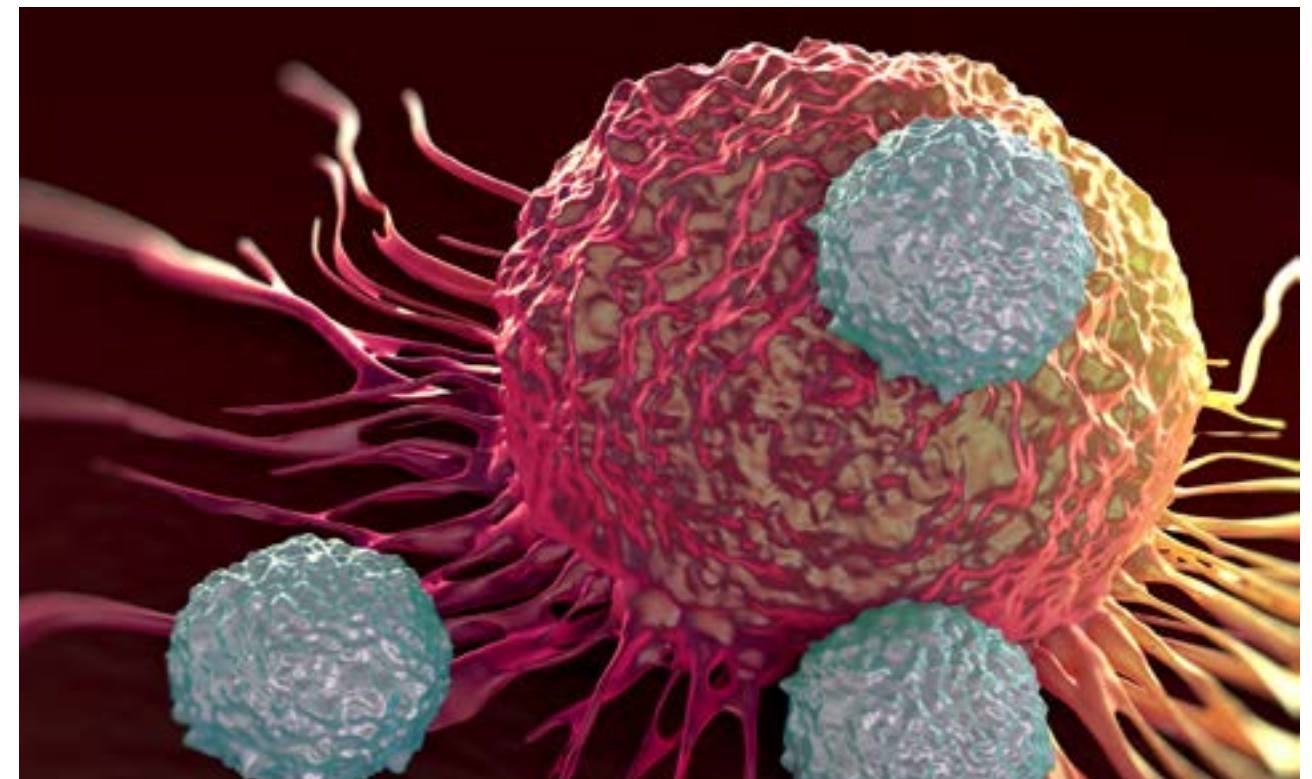
رایج ترین روشی که امروزه برای گزینش مورد استفاده قرار می گیرد روش موسوم به هیبریدگیری می باشد. روش های هیبریدگیری بر مجموعه ای از پروب های اسید نوکلئیک مجزا (طعمه ها) متکی هستند که هر کدام از آن ها به عنوان مکملی برای توالی مورد نظر درون ژنوم طراحی شده اند. یک واکنش هیبریداسیون چندگانه انجام

می شود که در آن طعمه ها با هدف ها پیوند می یابند و بر روی یک سطح جامد، مانند یک تراشه یا دانه، گیر می افتند. DNA آزاد از کتابخانه پاکسازی می شود و سپس قطعات گیر افتاده، که برای توالی های مورد نظر غنی می گردند، به طور کمینه تحت تقویت PCR قرار گرفته و توالی یابی می شوند. واکنش هیبریداسیون از نظر تغییرات مربوط به شرایط و تعداد واکنش های همزمان، یک واکنش قوی محسوب می شود و هنگامی که تعداد هدف ها زیاد بوده یا کل اگزوم هدف مورد نظر می باشد، روش منتخب به شمار می آید. همچنین این روش از تقویت PCR محدود استفاده می کند و مقادیر نسبی نواحی مختلف ژنوم را بهتر حفظ نموده و لذا برای ارزیابی شماره نسخه مناسب تر می باشد (در مقایسه با روش آماده سازی کتابخانه مبتنی بر آمپلیکون). با این وجود، حتی در بهترین سناریوها، حدود ۳۰ تا ۵۰ قطعه از قطعات DNA در کتابخانه توالی یابی شده می توانند خارج از نواحی هدف باشند، که به عمق پوشش کمتر برای نواحی هدف منجر می شود. همچنین این روش شامل مراحل چندگانه می باشد (به ویژه یک واکنش هیبریداسیون طولانی) که به زمان های برگشت طولانی تر منجر می شود.

از سوی دیگر، روش آماده سازی کتابخانه مبتنی بر آمپلیکون از واکنش های PCR جهت تقویت نواحی برای توالی یابی استفاده می کند، که می تواند با پرایمرهای منحصر به فرد در هر ناحیه هدف انجام شود. به علت تقویت اهداف در ابتدای فرآیند، این روش توالی های خارج از هدف کمتر و عمق پوشش بیشتر برای نواحی هدف فراهم می آورد و روش منتخب برای نمونه های محدود و ناهمگن محسوب می شود.

همچنین این روش یک روش سریع بوده و در شرایط بالینی مشخص، مانند نمایه برداری لوسمی حاد، مفید می باشد. با این وجود، بر خلاف روش هیبریدگیری، که اندازه طعمه تأثیر ناچیزی بر نتایج دارد، رقابت و تداخل بین پرایمرها در واکنش های PCR چندگانه می تواند به تقویت نابرابر در میان هدف های مجزا منجر شود. لذا رویکرد مبتنی بر آمپلیکون به پانل هایی با تعداد اهداف نسبتاً کم محدود شده و برای ارزیابی شماره نسخه مناسب نمی باشد. به علاوه، خطاهایی که در مراحل اولیه PCR ایجاد می گردند می-توانند به طور نامایی تقویت شده و موجب افزایش نتایج مثبت-کاذب شوند (موسوم به خطاهای جک-پات)، و یا از سوی دیگر، ممکن است تغییرات سطح پایین در دوره های آغازین PCR شرکت نکرده و موجب افزایش نتایج کاذب منفی شوند.

تصمیم گیری نهایی در هر آزمایشگاه با توجه به گزینش یک پلتفرم توالی یابی انجام می شود (جدول ۲). رایج ترین پلتفرم ها شامل موارد زیر می شوند: واکنش PCR در محلول با توالی یابی نیمه هادی، تقویت پل با توالی یابی بر اساس رنگ های پایان دهنده ولی برگشت پذیر، و توالی یابی نانو-حفره. این روش ها عمدتاً از این نظر با هم تفاوت دارند که آن ها رشته های DNA کتابخانه را برای توالی یابی به طور فضایی از هم جدا می سازند و همچنین فناوری به کار رفته در آن ها جهت تولید توالی نیز متفاوت می باشد. واکنش PCR در محلول شامل هیبریداسیون کتابخانه DNA با دانه هایی است که با یک نسبت مولی رقیق، مکمل توالی های آداپتر کتابخانه می باشند، به طوری که هر دانه، یک (یا صفر) رشته DNA الگو را بر اساس توزیع پواسون گیر می اندازد. سپس دانه ها به قطرات



آبی تقسیم بندی می شوند و با غوطه-ورسازی در روغن تثبیت می گردند. هر قطره حاوی همه مؤلفه‌ها برای یک واکنش PCR می باشد به طوری که تقویت مستقل DNA های تک پیوندی بر روی دانه های مجزا را امکان پذیر می نماید. هر دانه در قطره به یک اتاقک واکنش مجزا تبدیل می شود؛ آمپلیکون های تولید شده در هر مرحله، توسط دانه گیر می افتند و به عنوان الگویی برای مراحل بعدی PCR عمل می کنند. پس از PCR، دانه های حاوی آمپلیکون ها جداسازی می شوند (معمولا در چاهک های ایجادشده در تراشه های سیلیکونی) و با استفاده از یک واکنش توالی یابی پايرو اصلاح شده با آشکارسازی الکتروشیمیایی نوکلئوتیدهای ضمیمه، به طور موازی توالی یابی می شوند. این روش نسبتا سریع و ارزان بوده و برای شیوه های مبتنی بر آمپلیکون مفید می باشد. همچنین این روش توالی هایی با طول متوسط تولید می کند که برای نگاشت صحیح درج و حذف ها و SV ها سودمند هستند. با این وجود، این روش در مقایسه با روش های دیگر به تعداد اهداف کمتری محدود می شود و از نظر تمایز مناسب توالی ها با تکرارهای تک نوکلئوتیدی (هوموپلیمرها) در معرض چالش هایی قرار دارد. به طور کلی، این روش برای پانل های بالینی هدفمند کوچک، روش منتخب محسوب می شود.

روش تقویت پل شامل گیراندازی کتابخانه DNA بر روی یک سطح جامد با پروب های ضمیمه مکمل توالی های آداپتر در کتابخانه می باشد. سپس تقویت PCR مستقیما بر روی سطح انجام می شود و فرآورده های PCR توسط توالی های شناسایی آداپتر اضافی گیر می افتند، به طوری که سطح با کلونی های پلیمری آمپلیکون ها دانه

گذاری می شوند که هر کدام از یک رشته DNA واحد ناشی شده اند. سپس واکنش توالی-یابی با استفاده از دی اکسی نوکلئوتید رنگ آمیزی شده که در برابر اتساع در جایگاه ۳'-هیدروکسیل محافظت شده است (به طوری که در هر زمان تنها یک نوکلئوتید می تواند افزوده شود تا وقتی که حفاظت از بین برود) بر روی سطح جامد انجام می شود. بدین ترتیب هوموپلیمرها می توانند به دقت توالی یابی شوند، ولی توالی ها کوتاه تر هستند و برای شناسایی حذف و درج ها و SV ها چالش برانگیزتر می باشند. این روش برای سنجش هایی با تعداد زیادی از اهداف مناسب بوده و نسبت به توالی یابی پايرو دقیق تر می باشد، ولی نسبتا کند و پرهزینه است.

توالی یابی نانو حفره شامل هدایت رشته های مجزای DNA به درون یک کانال کوچک می شود که می-تواند در یک زمان تنها پذیرای یک رشته از DNA باشد. درون این کانال یک واکنش توالی یابی شیمیایی مبتنی بر رنگ انجام می شود، و یا رسانایی الکتریکی با عبور هر نوکلئوتید از حفره اندازه گیری می شود. این فناوری نسبت به روش های دیگر پرهزینه تر بوده و در حال حاضر به خوبی توسعه داده نشده است و نسبتا مستعد خطا می باشد، و لذا برای SNV ها مناسب نیست. با این وجود، این روش خوانش های طولانی تولید می کند که برای SV ها ایده آل می باشد. همچنین این روش بدون مراحل PCR در آماده سازی کتابخانه، از لحاظ نظری برای ارزیابی CNV ها مناسب تر می باشد. در حال حاضر، این روش به طور گسترده برای کاربردهای تحقیقی مورد استفاده قرار می گیرد.

در پایان، با این که فناوری به تکامل خود ادامه خواهد داد و روزی روش

های کنونی محدود به نظر خواهند رسید، ولی NGS برای پشتیبانی از توسعه آنکولوژی فردا قیق در سال های پیش رو به خوبی تنظیم شده است. با درک چند متغیر ساده، انتخاب های فنی فراوانی که امروزه در اختیار آزمایشگاه ها قرار دارند می توانند به تعداد معدودی گزینه ها کاهش داده شوند. آیا هدف این فناوری، مدیریت بالینی سریع و کارآمد، گزینش کارآزمایی های تحقیقی، و یا تحقیقات پایه در مقیاس بزرگ می باشد؟ آیا به زیرمجموعه ای از جهش های فعال کننده مشخص نیاز است یا تجزیه و تحلیل ها باید شامل تغییرات شماره نسخه و بازآرایی ها باشند؟ شناخت این متغیرها و لذا انتخاب روش های مناسب، به درک مفصل و پیچیده زیست شناسی مولکولی خاص متکی نمی باشد بلکه به قضاوت پزشکی سنتی و درک مأموریت بالینی و علمی وابسته است.

جدول ۱ روش های آماده سازی کتابخانه

مشخصه سنجش	مبتنی بر هیبریدگیری	مبتنی بر آمپلیکون
DNA ورودی مورد نیاز	۵۰ ng	۱۰ ng
بیشینه تعداد ژن ها در هر آزمایش	چند هزار ژن	چند صد ژن
آشکارسازی نقاط مهم SNV	بله، ولی محدود برای زیرگروه های جمعیت	بله
آشکارسازی هرگونه SNV	بله	بله
آشکارسازی درج و حذف ها	بله	ممکن است در نزدیکی انتهای آمپلیکون ها کمتر از حد بهینه باشد
آشکارسازی CNV	بله، ولی ممکن است تحت تاثیر محتوای GC قرار گیرد	بله، ولی ممکن است تحت تاثیر پیش مقدار تقویت قرار گیرد
آشکارسازی SV	بله	خیر
زمان آماده سازی کتابخانه	چند روز	چند ساعت

CNV: تغییر شماره نسخه؛ GC: نسبت نوکلئیدهایی که گوانین (G) یا سیتوزین (C) هستند؛ SNV: تغییر تک نوکلئوتیدی؛ SV: تغییر ساختاری.

جدول ۲ روش های توالی یابی

مشخصه سنجش	محلول نیمه هادی	رنگ های پایان دهنده پل	نانو حفره
زمان توالی یابی	چند ساعت	۱ تا ۲ روز	چند ساعت
قابلیت کنترل موارد بیش از مقدار میانگین	متوسط	زیاد	زیاد
هزینه	کم	متوسط	زیاد
دقت	متوسط	زیاد	کم

توجه: روش های توالی یابی به طور پیوسته اصلاح شده و توسعه می یابند که موجب افزایش دقت و بازدهی آن ها می شود. اطلاعات این جدول بر اساس ارزیابی کنونی قابلیت های فناوری های مختلف ارائه شده است.

منبع: Yuri Sheikine, Frank C. Kuo, and Neal I. Lindeman/ J Clin Oncol 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology

روان پزشکی انفرادی: کاربرد پزشکی انفرادی در درمان اختلالات روان پزشکی



مصطفی حکمت

دکتر حسن سعادت

معاونت تحقیقات و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی
بقیه الله (عج)

دکتری روانشناسی
دانشگاه علوم پزشکی
بقیه الله (عج)

مفهوم پزشکی انفرادی:

پزشکان دریافته اند که افراد واکنش های بسیار متفاوتی نسبت به دارو ها (مانند مسکن ها، دارو های ضد افسردگی، آسم و فشارخون) نشان می دهند. این موضوع بیانگر این است که این واکنش های متنوع از دگرگونی های اندک و کوچکی در ژن های ما ریشه می گیرد. در برخی موارد، این تغییرات به این معنی است که افراد نیازمند دوز متفاوتی از یک دارو هستند و در موارد دیگر، داروهایی که برای یک فرد موثر و ایمن است، ممکن است برای دیگری تأثیر سوء داشته باشد (۱). در واقع پزشکی انفرادی بر اساس این مفهوم ساخته و ایجاد شده است که درمانی که برای گروهی از بیماران به خوبی عمل می کند، شاید برای همه افراد گروه عمل نکند. همچنان که گاهی دارویی که برای بیشتر افراد زیان آور باشد، برای برخی کمک کننده باشد. یا این که دارویی که برای همگان کارا است، برای یک بیمار ویژه ناکارا باشد. اگرچه دانشمندان درمان بسیاری از بیماری ها را بی نیاز از شخصی سازی آن یافته اند، و در بیشتر موارد، درمان برای همه افراد همسان است، اما به طور فزاینده ای با شرایطی مواجه می شویم که برخی از بیماران نمی توانند از



سال ۲۰۰۳، سرعت پیشرفت های مربوط به پزشکی انفرادی افزایش یافته است (۴).

باور دانشمندان بر این است که نزدیک به ۲۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ ژن در بدن انسان وجود دارد. یک ژن جزئی از ژنوم است. حدود ۹۹٫۹٪ از توالی ژنوم در همه انسان ها همسان است. اما وجود ۰٫۱٪ تفاوت بیانگر تنوع ژنتیکی است که خطر ابتلای فرد به یک بیماری، شدت بیماری

و درمان عمومی سود ببرند (۲). بنا بر این پزشکی انفرادی به عنوان استفاده از ویژگی های مولکولی یا ژنتیکی برای اختصاصی کردن درمان، تعریف می شود (۳) و از زمان نقشه برداری ژنوم انسان در پاسخ داروها در هرکس تفاوت ایجاد می کند. برای نمونه برخی مسکن های خاص تنها زمانی عمل می کنند که پروتئین های بدن آن ها را از یک شکل غیرفعال به شکل فعال تبدیل کنند، و این که تا چه اندازه این پروتئین ها وظیفه خود را به خوبی انجام دهند به طور چشمگیری در بین افراد متفاوت است (۱).

این تفاوت های ژنتیکی با فاکتور های محیطی برهمکنش می کنند و فنوتیپ های متنوعی ایجاد می کنند، و سبب برانگیختن زمینه برای دچار شدن به بیماری در انسان می شود. همچنین به پاسخ متفاوت به عوامل دارویی نیز می انجامد. به هر حال، پروژه های توالی یابی ژنوم انسان و تنوع ژنوم و گزارش های حاصل، ژنتیک دانان و داروسازان در سرتاسر جهان را متقاعد ساخته است که علت اصلی تنوع در پاسخ به داروها در آرایش ژنتیکی بیماران نهفته است. یافته ها نشانگر ضرورت پیدایش پزشکی انفرادی است که به طور ساده به معنی تجویز دارو ها و

درمان های خاص است که بهترین اثر را بر روی فرد دارد و از خطاهای روش های درمانی مرسوم جلوگیری می کند (۵).

کاربرد پزشکی انفرادی در درمان بیماری ها:

پزشکی فردی یک رویکرد چند وجهی برای مراقبت از بیمار است، که نه تنها توانایی برای تشخیص و درمان بیماری را بهبود می بخشد، بلکه توانایی تشخیص بیماری در مراحل قبل از آن را ممکن می سازد و درمان مؤثر را آسان تر می کند. کاربرد پزشکی انفرادی را می توان به مراحل زیر تفکیک نمود: ارزیابی احتمال بروز بیماری، پیشگیری، تعیین و آشکار نمودن، تشخیص، درمان و مدیریت درمان (۶).

کاربردهای متعددی از پزشکی انفرادی در درمان بیمارهای مختلف مورد پژوهش قرار گرفته است از جمله: سرطان سینه

، بیماری های قلبی و عروقی، سرطان پوست، دیابت نوع ۲ و آلزایمر.

دارو درمانی اختصاصی برای اختلالات روان پزشکی:

واکنش به درمان با داروهای ضد افسردگی، کاهش دهنده اضطراب و آنتی سایکوتیک، تحت تأثیر عوامل ژنتیکی است. علیرغم وجود این باور مبنی بر تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی در میزان پاسخ دهی به درمان و احتمال کم تأثیر یک ژن به تنهایی، تعامل بین ژن های مختلف بر میزان پاسخ دهی به دارو تأثیر شگرفی دارد. چالش پیش رو در راه تحقیق درباره اساس ژنتیکی پاسخ به دارو ها عبارت است از شناسایی ژن هایی که تأثیر نسبی کمی دارند در مقابل ژن های اساسی پس زمینه ای و تغییرات محیطی. با وجود همه پیشرفت ها هنوز نیاز برای دارو های موثرتر برای هر فرد وجود دارد



و روان پزشکان به این نتیجه رسیده اند که ترکیب ژن های آدمی و توانایی مطالعه در تنوع ژنتیک بین افراد پنجره ای برای باز کردن گره های پیچیده اختلالات روان پزشکی و پاسخ به دارو درمانی ارائه می دهد (۱۲).

نمونه هایی از اختلالات روان پزشکی و درمان انفرادی:

۱. اختلالات سایکوتیک: علیرغم این که پیشرفت های زیادی در زمینه درمان دارویی اسکیزوفرنی اتفاق افتاده است، ۳۰ تا ۴۰ درصد این بیماران به درمان با دارو های آنتی سایکوتیک پاسخگو نیستند و حدود ۷۰ درصد آنها دچار عوارض جانبی می شوند. این گستردگی در واکنش به درمان دارویی ممکن است برخاسته از دو زمینه ژنتیکی باشد: (۱) تغییرات ژنتیکی در آنزیم های متابولیک که منجر به غیر فعال شدن آنها و انباشت سمی دارو گردد. (۲) تنوع ژنتیکی در گیرنده های انتقال دهنده های عصبی که

نتیجه گیری:

پزشکی انفرادی زمینه ای پیشرفته و وسیع از مراقبت های بهداشتی است که بر پایه اطلاعات منحصر بفرد بالینی، ژنتیکی، ژنومیکی و محیطی افراد بنا نهاده شده است و می تواند از این اطلاعات در جهت درک مولکولی بیماری استفاده کند. همچنین می تواند بهترین راهکار پیشگیری و درمان دارویی را در زمانی که بیمار علائم بیماری ظاهر نشده یا در مراحل اولیه بیماری، اتخاذ نماید. در واقع پزشکی انفرادی با استفاده از فاکتورهای ژنتیکی و مکانیسم های زیستی، درمان مؤثر و مناسب با آن فرد را مخصوصاً در زمینه دارو در نظر می گیرد تا داروهایی با دوز مناسب و متناسب با زمینه ژنتیکی بیماران تجویز شود. بنا بر این پزشکی انفرادی توانسته نقش مهمی را در پیشگیری، تشخیص و درمان به موقع و مؤثر بسیاری از بیماری ها فراهم کند. در این میان محدود کاربردهای رویکرد پزشکی انفرادی در روان پزشکی، کارآمدی این رویکرد را نشان می دهد (۱۶).

فارماکوژنتیک برای انفرادی کردن درمان دارویی ضد افسردگی در سه سطح بیان می شود: (۱) تشخیص ژن های درگیر در پاسخ دارویی. (۲) ارائه چارچوب های درمانی. (۳) تولید یک سیستم تست فارماکوژنتیک برای ژنوتایپ بالینی (۱۴).
۳. اعتیاد به مصرف مواد مخدر و الکل: بر اساس پژوهش های فارماکوژنتیک ژن های تاثیرگذار در مصرف مواد مخدر شناسایی شده و بستری برای تشخیص و درمان بهتر این اختلال فراهم شده است. همچنین تعدادی متغیر های ژنی به عنوان عوامل خطر یا باز دارنده در الکیسم شناسایی شده است که نه تنها احتمال ابتلا به این بیماری را پیش بینی می کند بلکه واکنش افراد به درمان را نیز تحت تاثیر قرار می دهد. به دلیل غیر همگونی ژنتیکی بین افراد مبتلا به الکیسم هیچ داروی واحدی وجود ندارد که بین همه این بیماران پاسخ بدهد و به همین دلیل یک درمان انفرادی که با شرایط ژنتیکی فرد هماهنگ باشد، کارآمد تر خواهد بود (۱۵).

باعث کاهش تاثیر دارو شود. ترکیب اطلاعات ژنتیکی در برخی از زمینه ها می تواند نتیجه درمان را پیش بینی کند و از این طریق تاثیر بسزایی در فرآیند درمان بگذارد. به همین جهت درمان انفرادی برای هر فرد با دارو های آنتی سایکوتیک می تواند عوارض جانبی را از بین ببرد و فرآیند بهبودی را کمک کند (۱۳).
۲. اختلال افسردگی عمده (MDD): این اختلال شاخه ای از بیماری های روانی است که گستره وسیعی از افراد را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار داده و یکی از علت های پیشرو در احساس ناخوشی است. بر اساس آزمایش های متعدد اگرچه حدود ۸۵ درصد بیماران به درمان های ضد افسردگی پاسخ می دهند اما فقط ۶۰ تا ۶۵ درصد آنها در صورت استفاده صحیح دارو بعد از ۴ تا ۸ هفته به هر تک دارو واکنش مثبت نشان می دهند. در این بیماران اولین درمان شکست خورده بهترین عامل پیش بینی برای انصراف از درمان است و با توجه به میزان تاثیر فوق، اهمیت درمان انفرادی برای این بیماران غیر قابل انکار است. رویکرد

منبع:

- 1-Personalized medicine. North Carolina association for biomedical research. Available at: www.aboutbioscience.org
- 2-Alemi F, Erdman H, Griva I, Evans CH. Improved statistical methods are needed to advance personalized medicine. Open Transl Med J. 2009; 1: 16-20
- 3-Kohane I. The twin questions of personalized medicine: who are you and whom do most resemble? Genome Med. 2009; 1: 1-3
- 4-Abrahams E, Silver M. The case for personalized medicine. J Diabets Sci Technol. 2009; 3: 680- 84
- 5-Agrawal S, Khan F. Human genetic variation and personalized medicine. Indian J Physiol Pharmacol. 2007; 51(1): 7-28
- 6-Ginsburg, G. S., McCarthy, J. J. (2001). Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends in Biotechnology, Vol.19, No.12. PP. 491-496
- 7-Abrahams, E., Silver, M. (2009). The case for personalized medicine. J of Diabetes Sci Technol, Vol.3, No.4. PP. 680-684
- 8-Luzi, L. (2012). Cellular physiology and metabolism of physical exercise, Springer, Verlag, Italia, PP. 548-573
- 9-Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Hogg, D. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New England. Journal of Medicine, Vol.364, No.26. PP. 2507-2516
- 10-McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. New England Journal of Medicine, Vol.363, No.24. PP. 2339-2350
- 11-Esteban-Santillan, C., Praditsuwan, R., Ueda, H., Geldmacher, D. S. (1998). Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc., Vol.46, No.10. PP. 1266-1269
- 12-Gorwood, P., Hamon, M., (2006). Psychopharmacogenetics. Springer
- 13-Jain, K., (2015). Textbook of Personalized Medicine. Springer
- 14-Breitenstein B, Scheuer S, Holsboer F. Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression. Drug Discov Today. 2014;19:539-61
- 15-Kranzler HR, Covault J, Feinn R, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. Am J Psychiatry. 2014;171:445-52
- 16-McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. World Psychiatry. 2014;13:211-23



بیماری پارکینسون، آماده ورود به پزشکی فرادقیق ست.



فروغ پوراقبال

مترجم



چکیده : در سال ۲۰۱۵، رئیس جمهور امریکا اوباما، ابتکار پزشکی فرادقیق را اعلام کرد، این ابتکار، تلاشی در جهت به کارگیری و مطالعه یک میلیون نفر در ایالات متحده بود. رئیس جمهور امریکا، با هدف گسترش و بهبود پزشکی شخصی، مفهومی را معرفی کرد که بسیاری از جوامع پزشکی و تحقیقاتی بدان پرداخته بودند. ما تنها زمانی به درمان واقعی دست خواهیم یافت که بتوانیم از تعاریف قدیمی بیماری، دست بکشیم، و بر نشانه های مختلف که به زیست شناسی، ژنتیک و آسیب شناسی ارتباط دارند، تکیه کنیم.

برای فهم تاثیرگذاری پزشکی شخصی، تنها کافی است نگاهی به انکولوژی بیندازیم. امروزه بسیاری از تومورها دیگر بر اساس اندام درگیر توصیف نمی شوند، بلکه با توجه به تغییرات اختصاصی ژنتیکی که می تواند رشد زیاد را القا کند، توصیف می گردند. گرچه کارهای بسیاری باید انجام گیرد، چون هنوز امکان درمان سرطان به طور قطع وجود ندارد، اما ترجمه زیست شناسی مولکولی به فعالیت بالینی،

روند ارائه درمان هایی که بر برخی سرطان ها تمرکز دارند را سرعت بخشیده است و امروزه بسیاری از سرطان ها، جزء بیماری های مزمن به حساب می آیند.

ما بر این باوریم که پیشرفت های مشابه در حوزه درمان اختلالات پیچیده مغزی مثل بیماری پارکینسون (PD) هنوز چندان قابل توجه نیستند. دانش ما در مورد شناسایی خطر ژنتیکی و نوروپاتولوژیک و فاکتورهای دخیل در PD افزایش یافته است. پیشرفت های فناوری در حوزه تعیین پروفایل مولکولی، تصویر برداری عصبی و حسگرهای دور برای ارزیابی های بالینی، زیرنوع های بیماری و درمان های هدفدار زیادی را برای ما بازشناسی کرده اند. اما تغییر کامل درمان PD به روش فردگرا، مستلزم انجام تحقیقات گسترده و چالش های نظارتی و تلاش هماهنگ کل جامعه PD است.

بیماری پارکینسون با آغاز علائم زیر تشخیص داده می شود: کندی حرکت، سفتی عضلانی، لرزش در حالت استراحت، و در بعضی موارد، مشکلات ایستادن و راه رفتن. علائم

غیر حرکتی، مثل اختلالات خواب، اختلال شناختی و مشکلات هضم، نیز شایع هستند. درمان های کنونی عموماً بر بازیابی حرکت به وسیله جایگزینی دوپامین از دست رفته، متمرکز هستند، اما این داروها، طی گذشت زمان، بازدهی خود را از دست می دهند و تنها بخش کوچکی از آسیب شناسی مربوطه را مورد هدف قرار می دهند. هیچ درمانی که بیماری را کند و متوقف کند وجود ندارد.

شدت علائم، سرعت پیشرفت و پاسخ به درمان در افراد مبتلا به PD بسیار متنوع است. این ناهمگونی، سد اصلی در برابر انجام آزمایش درمان های تغییر دهنده بیماری است. اما امیدهایی برای ارائه یک روش درمانی که پیشرفت بیماری را در درصد بالایی از افراد مبتلا، کند نماید، وجود دارد. اما موفقیت این چالش می تواند بسیار کم باشد. البته تفکیک جمعیت بیمار مبتلا به PD، با پیشرفت هایی همراه بوده است. عصب شناسان بیمارانی را توصیف کرده اند که علاوه بر لرزش، مشکلات مهم دیگری دارند، مثل مشکلات راه رفتن و ایستادن

. با این حال، در واقعیت، بیماران میان دسته های علائمی که به بدن اشاره شد، در نوسان هستند، همین عامل باعث می شود، امکان مرتبط کردن این تفاوت های بالینی به تفاوت های زیست شناسی مربوطه، دشوار باشد. تغییرات اختصاصی ژن هایی نظیر LRRK2 و GBZ می تواند اشکال ژنتیکی PD را ایجاد کند و بخش اعظم تحقیقات بر فهم این زیردسته ها و ارائه درمان های هدفدار استوار است. اندازه گیری مقادیر فاکتورهای زیستی، مثل سطوح کاهش یافته پروتئین آلفا-سینکلئین در مایع نخاعی یا سطوح تغییر یافته اورات در خون، می تواند برخی اشکال یا نرخ پیشرفت PD را بازشناسی نماید. اما رابطه دقیق میان این معیارهای زیستی، آسیب شناسی و تظاهر بالینی، وجود ندارد، و پیشرفت در این حوزه چندان قابل توجه نبوده است.

برای ارائه یک روش پزشکی فردگرا در مورد PD، به اطلاعات عمیقتری در مورد آنچه بیماری PD را ایجاد می کند، از اطلاعات مربوط به اختلال مولکولی گرفته تا علائم بالینی، قبل و حین بیماری، نیاز است. دستیابی

به این دیدگاه ها، نیازمند سرمایه گذاری گسترده انسانی و مالی برای ترجمه تفاوت های متنوع مشاهده شده در PD به درمان های هدفدار است. بنابراین به استراتژی تفسیری زیر نیاز است:

- ما باید به اطلاعات و نمونه های زیستی دست پیدا کنیم و یک فراساختار برای استانداردسازی و تحلیل همگرو-متقاطع ایجاد نماییم. مطالعاتی نظیر ابداع مارکرها، پیشرفت پارکینسون و برنامه نشانگر زیستی بیماری پارکینسون، داده های بالینی، تصویربرداری و زیستی زیادی برای توصیف تنوع PD ارائه کرده اند و تداوم و حمایت از این مطالعات لازم و ضروری است. اطلاعات و نمونه های زیستی بدست آمده از این مطالعات، برای انجام تحلیل های مروری و بیوانفورماتیک مفید هستند. این دسترسی به یافته های اولیه از مدل های خطر و تغییرات اولیه قابل اندازه گیری در مورد افت دوپامین منتهی گردیده است. با این حال، همگروه های طولی پارکینسون زیادی وجود دارد که میتوان بر روی آنها مطالعه انجام داد، نیازی چندانی به فراساختاری که دستیابی به

پلتفرم ها را محدود کند و یا این داده ها را به یکدیگر مرتبط نماید و از یکدیگر تفکیک کند، وجود ندارد. این سد، منابع تحقیق را محدود می نماید و امکان ارائه نتیجه گیری های شاخص را از بین می برد. فشار بیشتر از جانب سرمایه گذاران، ناظران و ناشران و نیز انگیزه محققان برای کسب اطلاعات از همگروه ها، این چالش را حل می کند و امکان استفاده بیشتر از این مطالعات مهم را فراهم می آورد.

- ما باید با بیماران و خانواده های آنها تعامل داشته باشیم. محققان باید از بیماران و خانواده های آنها برای تضمین ارائه تصویری متنوع و ملموس از PD استفاده کنند و در این راستا از مشارکت بیماران و خانواده های آنها بهره جویند. استراتژی های دعوت از بیماران می تواند به جمع آوری اطلاعات از افراد ناقل فاکتورهای خطر ژنتیکی نادر یا افرادی که از نظر جغرافیایی یا نژاد شناسی در معرض ابتلا به این بیماری هستند، کمک نماید. فناوری هایی نظیر معاینه بالینی در محل نیز می تواند افرادی را که به مراکز کلینیک سنتی دسترسی

طراحی واکسن نانودیسک برای شخصی سازی ایمونوتراپی در سرطان



صف قدرزاده
مترجم

کارشناسی ارشد ژنتیک
پزشکی
دانشگاه آزاد اسلامی

خواهد بود. علی رغم پتانسیل بالای واکسن های سرطانی peptide-based، اثر بخشی آن ها در انسان محدود است. نوآوری های اخیر در تعیین توالی اگزون تومر ها، عصر جدیدی از ایمونوتراپی شخصی با توانایی های اختصاصی بیمار را نشان می دهند، اما روش های عمومی برای تحریک قدرت پاسخ گویی لنفوسیت های T سیتوتوکسی به CD8α+ جواب نمی دهد. در مقاله ای که در دانشگاه میشیگان آمریکا در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، اثبات شده که چگالی بالای lipoprotein-mimicking نانودیسک جفت شده با پپتید های آنتی ژن و ادجوانت ها می تونن به طور مشخصی حمل Ag/adjuvant به ارگان های لنفاوی را بهبود بخشند و حضور آنتی ژن ها در سلول های دندریت را حفظ کنند.

ایمنی همراه شوند، موجب بالا رفتن واکنش سلول های لنفوسیت T می شوند که نه تنها باعث از بین رفتن تومورهای موجود شده، بلکه از پدید آمدن دوباره این تومورها نیز جلوگیری می کنند. در حقیقت واکسن درمانی سرطان، از نانودیسک هایی که حامل آنتی ژن های جدید تومور است تشکیل شده است. این آنتی ژنها، جهش های منحصر به فردی اند که در سلول های سرطانی دیده میشوند. با ایجاد سلول های T که این آنتی ژن های جدید خاص را شناسایی می کنند، این تکنولوژی جهش های سرطان را مورد هدف قرار داده، سلول های سرطانی را حذف کرده و از رشد تومور جلوگیری می کند. این تکنولوژی باعث انتقال دقیق ترکیبات واکسن به سلول های هدف در بافت هدف می شوند. هر چه این انتقال بهتر انجام شود پاسخ سلول های T بهتر

ایمنی درمانی شخصی، در بخش تحقیقات مبارزه با سرطان، موضوعی است که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. برخلاف واکسیناسیون پیشگیرانه، واکسن های سرطان، سلول های سرطانی موجود را از بین می برند. ایده اصلی این واکسن ها بر این مبنا است که این نانودیسک ها، سیستم ایمنی را در جهت مبارزه با سلول های سرطانی موجود به شیوه ای اختصاصی برای هر فرد تحریک می کنند. در درمان سرطان با نانو دیسک ها، هر نانو دیسک حاوی نئو آنتی ژن ها و یا جهش هایی برای تومورهای سرطانی خاصی است که به سلول های T (لنفوسیت T) سیستم ایمنی بدن امکان شناسایی نئو آنتی ژن ها و کشتن سلول های سرطانی را می دهند. همچنین زمانی که این نئو آنتی ژن ها با مهار کننده های

مورد هدف قرار می دهند. شکی نیست که این امر مستلزم چگونگی تغییر جهت محققان، پزشک ها، صنعت و سرمایه گذاران برای کار گروهی است. تلاش بیشتر برای بهبود خروجی بیمار محور لازم و ضروری خواهد بود. هیچیک از این توصیه ها، ساده نیستند، اما با این وجود، پیشرفت هایی حاصل شده است. ما کماکان بر ژنتیک بیماری پارکینسون که مسیرهای زیستی نقشه یابی بیماری و ساخت دارو را به ما نشان می دهد، تمرکز داریم. کلیه داده های بدست آمده از مطالعات بزرگ مقیاس کنونی، بخشی جزئی از پیشرفت علائم را به ما نشان می دهند. اما انجام کارهای بیشتر لازم و ضروری است، پزشکی فردگرای پارکینسون یک روش ۱۰۰ ساله برای تشخیص بیماری و مراقبت از بیمار است. و با پیر شدن جامعه، خطر ابتلا به بیماری هایی نظیر پارکینسون رو به افزایش است، در نتیجه زمان آن فرارسیده است که سرمایه گذاری برای یافتن درمان های موفق صورت پذیرد.

منبع:

Personalized Medicine Journal
September 2016, Vol. 13, No. 5,
Pages 405-407, DOI 10.2217/
pme-2016-0052
(doi:10.2217/pme-2016-0052)

کنیم. با افزایش اطلاعات در مورد بیماری ها، ما می توانیم به اهداف زیستی بیشتر و مسیرهای مرتبط با PD دست پیدا کنیم. به علاوه می توانیم از این اطلاعات برای ساخت نشانگرهای زیستی معتبر استاندارد سازی شده قابل اطمینان استفاده کنیم، نشانگرهایی که می توانند بیماران را به زیرنوع های مختلف تفکیک کنند. ابزار تصویر برداری DATscan منبع مهمی برای شناسایی بیماران مبتلا به اختلال تولید دوپامین است که می توان از آن در کارآزمایی هایی که بیماری اولیه را مورد هدف قرار می دهد، استفاده کرد. با این حال، ما به دسته وسیعتری از نشانگرهای بیوشیمیایی و تصویربرداری برای فهم تنوع زیستی PD و اشکال نامعمول پارکینسون، نیاز داریم. مرحله بعدی، مشارکت با صنعت برای ترجمه یافته ها به سنجش های کارآمد و تلفیق با مطالعات بالینی است.

• ما باید در مورد روش ساخت دارو برای بیماری های مغزی، بازنگری کنیم. بسیاری از مسیرهای زیستی دخیل در PD به سایر اختلالات عصب شناسی ارتباط دارند. اما درمان های هدفدار مبتنی بر زیست شناسی، در هر بیماری به صورت فرد به فرد انجام می گیرد. راه های دیگری نیز وجود دارد. روزی فرا خواهد رسید که از دارو و نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری همزمان استفاده خواهد شد، به طوریکه سازندگان دارو درمان هایی را ارائه می دهند که اختلال زیستی را بدون توجه به تعریف بالینی بیماری

ندارند را هم در این طرح وارد کند. تلاش های حمایتی می تواند به باقی ماندن بیماران در مطالعه کمک کند. به علاوه ما به ارزیابی دقیق و سرمایه گذاری برای برنامه های اهدای مغزی نیاز داریم.

• ما باید یک پروفایل مولکولی عمیق ارائه دهیم و اطلاعات بالینی برای ارائه تصویر شفاف از بیماری پارکینسون را جمع آوری نماییم. مطالعات ژنتیکی و زیست شناسی، به مسیرهای سلولی دخیل در بیماری PD اشاره دارند، از جمله این مسیرها می توان به موارد زیر اشاره کرد: ناکارآمدی پروتئین، التهاب عصبی، اختلال میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو. روش های نظریه محور می توانند به فهم رابطه میان تغییر این مسیرها و خطر بیماری، آغاز و پیشرفت آن کمک نمایند. به علاوه، پروفایل «اومیکس» (ژنومیکس، ترانسکریپتوم و پروتئومیکس) می تواند به فهم ارتباطات نامعلوم با بیماری پارکینسون، کمک نماید. در صورت لزوم، مطالعات باید اطلاعات مولکولی، بالینی، تصویر برداری و زیست شناسی را در مورد یک فرد، جمع آوری نمایند و تحلیل ها باید شامل نمونه های پس از مرگ نیز باشند تا بتوان نقشه بیماری را در مراحل بالینی مختلف ترسیم کرد. این دسته داده های چند بعدی مستلزم مدیریت داده های ابداعی و بیوانفورماتیک و پلتفرم های تحلیلی است که باید در اختیار جامعه محققان قرار گیرد.

• ما باید اعتبار نشانگر زیستی را برای روش پزشکی فردگرا سنجش





helix- α از ApoA1 بدون توالی همولوژی درون زاد ApoA1 سنتز شده اند. بنابر این موجب جلوگیری از بیماری های خود ایمنی می شود. HDL ها قبلا برای آزمایش های بالینی تولید و در انسان با حداکثر تحمل دوز (26, 24 refs) $\sim 2.2\text{gm}^{-2}$ ، یک تا دو مرتبه بزرگتر از اکثر پلی مریک ها یا نانو ذرات غیر ارگانیک در آزمایش های بالینی است. نانودیسک های دستکاری شده sHDL همانطور که در قسمت a شکل ۱ می بینیم، ۴ مولار DOPE- PDP مخلوط شده با پپتیدهای آنتی ژن تغییر یافته سیستمی شامل تومور های اختصاصی جهش یافته نئو انتی ژن های شناسایی شده از تعیین توالی اگزون DNA تومور و متعاقبا انکو به شده با مولکول های ایمنواستیمولتری اصلاح شده با کلسترول اند (Chol)

شخصی را پیشنهاد می کند. واکسن های تقویت کننده می توانند باعث جداسازی Tcell ها در جایگاه واکنش شوند، که منجر به فرسودگی و حذف Tcell ها می شود. برای پرداختن به این مساله، سیستم های مختلف نانو واکسن در مدل های حیوانی با درجات مختلفی از موفقیت مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مقاله استراتژی بر اساس سنتز نانودیسک های لیپوپروتئین با چگالی بالا (sHDL) و تشکیل شده از فسفولیپیدها و پپتیدهای (ApoA1)-mimetic در مقایسه با سایر HDL ها که شامل 243-amino-acid ApoA1 استخراج شده از پلاسما انسان یا ساخته شده به صورت نو ترکیب اند، نانودیسک های HDL با 22-amino-acid ApoA1mimetic peptide بدست آمده از تکرار های دومین

قابل توجه است که نانودیسک های استخراج شده تا 47-fold فرکانس های بزرگتری از نئو انتی ژن های اختصاصی لنفوسیت های T سیتوتوکسی از واکسن های محلول و حتی 31-fold بزرگتر از قوی ترین ادجوانت ها در آزمایش های بالینی دارند. (CpG in Montanide)

بعلاوه واکسیناسیون چند اپی توپی (multi-epitope) تولید طیف گسترده ای از پاسخ های سلول T می کنند، که به طور موثر مانع رشد تومورها می شود. نانودیسک های حذف شده وقتی با anti-CTLA-4 و anti-PD-1 تراپی مخلوط می شوند، تومورهای MC-38 و B16F10 رو ایجاد می کنند. این یافته ها نشان دهنده ی یک رویکرد جدید قدرتمند برای ایمونوتراپی سرطان است و یک استراتژی عمومی برای نانو پزشکی

باشد. محققان دانشگاه میشیگان با موفقیت آزمایش های اولیه نانو دیسک های ۱۰ نانومتری را به انجام رساندند که قادر به آموزش بدن برای کشتن سلول های سرطانی بودند. این دیسک ها از لیپوپروتئین های سنتزی با تراکم بالا و بسیار کوچک (حدود ۱۰ نانومتر) ساخته می شوند.

منبع:

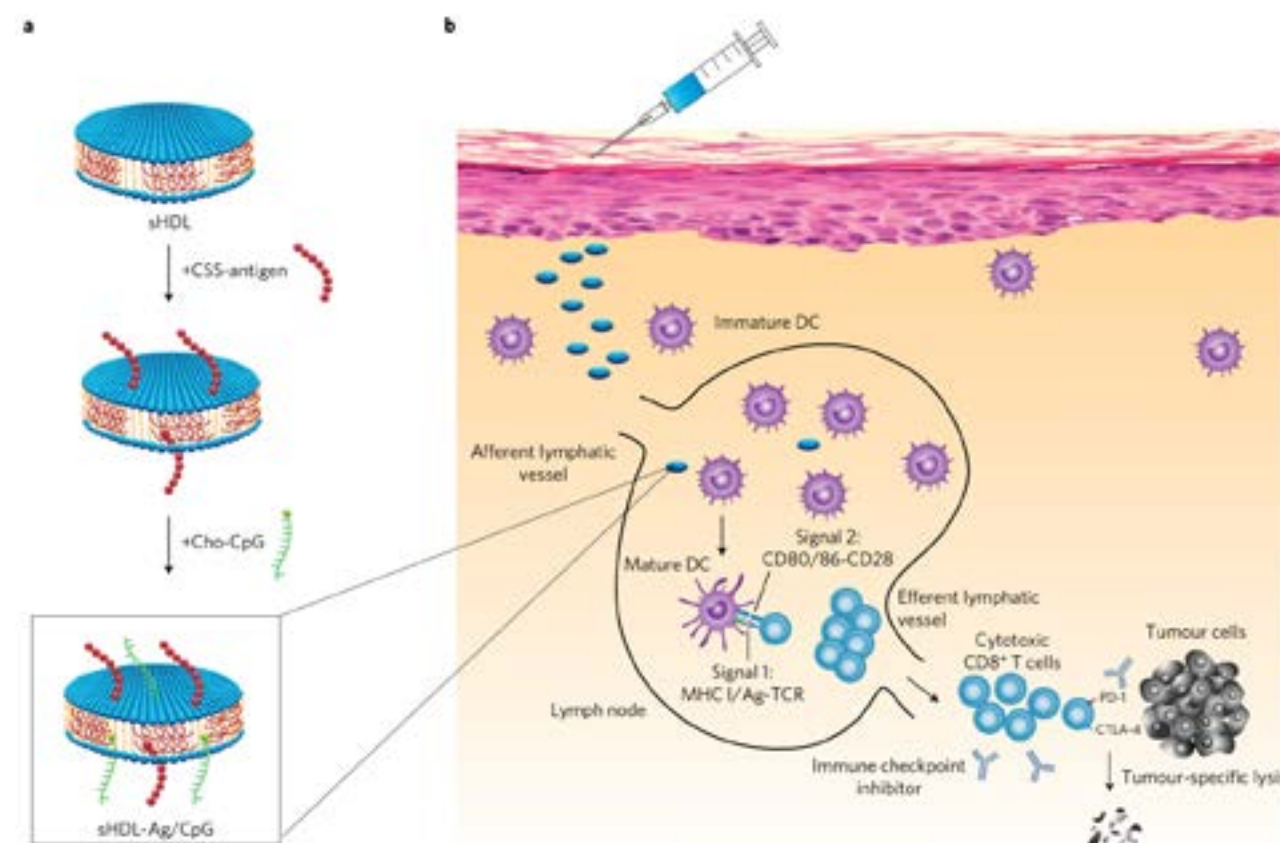
Rui Kuai, Lukasz J. Ochyl, Keith S. Bahjat, Anna Schwendeman and James J. Moon

Nature materials: PUBLISHED ONLINE: 26 DECEMBER 2016 | DOI: 10.1038/NMAT4822

قوی دارند. زمانی که این ایمونو تراپی ترکیبی در کنار نقاط بازرسی سیستم ایمنی بدن قرار می گیرند؛ باعث افزایش قدرت واکسن های نانودیسک می شود که منجر به از بین بردن تومورهای ایجاد شده می شود. با وجود پیشرفت در این زمینه، نگرانی های بالقوه در تولید مقیاس بالا از نانو ذرات به ویژه بر شناسایی مناسب برای درمان شخصی با نئو انتی ژن های خاص بیمار هنوز هم به عنوان چالش های عمده ای باقی می ماند.

درمان سرطان با نانو دیسک ها یک روش جدید در از بین بردن تومورهای سرطانی است. در آینده، ممکن است درمان سرطان تنها شامل تزریق یک دیسک تقریبا نامرئی به بدن بیمار

(CpG) که منجر به تشکیل sHDL نانودیسک های co-loaded با آنتی ژن و CpG (sHDL-Ag/CpG) می شوند. طبق این گفته ها در قسمت ب، نانودیسک های sHDL به طور موثر آنتی ژن و CpG را برای تخلیه ی غدد لنفاوی حمل می کنند و قدرت و تحمل پذیری ارائه آنتی ژن ها توسط سلول های دندریت و القای جهش سلول های دندریت را افزایش می دهند. در نتیجه باعث پاسخ های سیتوتکسیک لنفوسیت های T به آنتی ژن های اختصاصی (CD8 α +) می شود. لنفوسیت های T فعال شده سلول های سرطانی مورد نظر در بافت های پیرامونی را شناسایی کرده و می کشند و اعمال اثر ضد تومری



شکل ۱



حامد عباسی
مؤلف

کارشناس ارشد بیوتکنولوژی
دانشگاه آزاد اسلامی تهران

مقابله با مقاومت آنتی بیوتیکی به کمک پزشکی شخصی



استفاده از آنتی بیوتیک ها هرچند دارای منفعت های بسیاری در زمینه درمان بیماری های مزمن، از قبیل بیماری های کلیوی، دیابت، آرتریت روماتوئید، و یا در جراحی های پیچیده مانند پیوند اعضا، دارند؛ اما با این حال، استفاده نامناسب از آنها باعث به وجود آمدن مشکلات جدی شده است. در عصر پزشکی مدرن امروز با وجود پیشرفت های بدست آمده در درمان بسیاری از بیماری ها، مقاومت آنتی بیوتیکی جزء یکی از مشکلات عدیده و رو به رشدی است که بسیاری از جوامع در حال دست و پنجه نرم کردن با آن می باشند که متأسفانه این نوع مقاومت تقریباً در تمام آنتی بیوتیک ها به وجود آمد است.

به جرات میتوان گفت که امروزه هرجا از مصرف آنتی بیوتیک صحبت می شود باید انتظار ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی را نیز به دنبال آن داشت. در دهه آخر قرن ۲۰ و دهه اول قرن ۲۱ میلادی ظهور و گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری های پاتوژن در سراسر جهان و به ویژه در بخش ICU مرگ و میر های بسیاری را به دنبال داشته؛ و نیز وخامت اوضاع زمانی بیشتر می شود که در برخی از افراد بستری پاتوژن های مقاوم به چند

آنتی بیوتیک (MDR) وجود داشته باشد. به طور کلی بررسی های صورت گرفته نشان داده که در ۳۰ تا ۵۰ درصد از موارد درمانی، انتخاب یا مدت زمان درمان توسط آنتی بیوتیک، نادرست بوده است. مرکز کنترل و پیشگیری بیماری ها (CDC) در سال ۲۰۱۳ اعلام کرد که انسان ها در حال حاضر «post-antibiotic era» (دوران پس از آنتی بیوتیک) هستند و در سال ۲۰۱۴ سازمان بهداشت جهانی (WHO) در باره وخیم شدن اوضاع مقاومت آنتی بیوتیکی هشدار داد و همچنین CDC طرح مالی را در سال ۲۰۱۶ در کنگره ای با مضمون مقاومت آنتی بیوتیکی تهدید بزرگ و رو به رشد (AR)، برای مقابله با باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک ها به رسمیت شناخته و ۱۶۰ میلیون دلار برای عملی کردن این طرح اختصاص داد.

به طور کلی در تمام کشور ها مقاومت باکتری های پاتوژن نسبت به داروهای ضد میکروبی در حال افزایش است، اما تفاوت هایی از نظر میزان این مقاومت وجود دارد که به واسطه الگوی مصرف آنتی بیوتیکی بین آن کشور ها ایجاد شده است. بررسی های سیستم های نظارت جهانی در مورد مقاومت آنتی

بیوتیکی (SMART) نشان می دهد که میزان شیوع این نوع مقاومت در سراسر جهان متفاوت است؛ که در این بین میزان شیوع در آسیا به مراتب بیشتر از سایر مناطق بوده است و نیز در ایران مصرف آنتی بیوتیک های سیستمیک از بقیه کشور ها بیشتر می باشد. به دلیل افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در سال ۲۰۱۲ مقاومت آنتی میکروبیال به عنوان شعار سازمان سازمان بهداشت جهانی اعلام شد. اهمیت این موضوع زمانی بیشتر آشکار می گردد که این مقاومت بر روی افرادی که دارای سیستم ایمنی ضعیف تری هستند و یا در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان بستری می باشند، مورد بررسی قرار گیرد. ایجاد آنتی بیوتیک های جدید توسط صنعت داروسازی یک راهکار موثر در کاهش ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی بوده اما به دلیل موانع اقتصادی و نظارتی متوقف شده بود. دارو ها و درمان های مختلفی برای حل مشکل عظیم مقاومت آنتی بیوتیکی ارائه شده که هر کدام درخور اعتباری که داشته اند کم یا زیاد تاثیر خود را داشته باشند. در طول چند سال گذشته با پیشرفت هایی که در شاخه های مختلف بیوتکنولوژی بوجود آمده، می توان

آسیب های ناشی از بسیاری از بیماری ها را به حداقل رساند. یکی از جدید ترین روش های درمان و مقابله با بیماری ها، درمان بر اساس ژنتیک خود فرد است که از آن تحت عنوان پزشکی شخصی (Personalized Medicine) نام برده اند. توضیحات فعلی که موسسه ملی بهداشت درباره پزشکی شخصی ارائه کرده «The Science of Individualized Prevention and Therapy» (علم پیشگیری و درمان فردی) است.

مفهوم کلی در پزشکی شخصی نه تنها افزایش سطح سلامت فرد می باشد بلکه به کاهش هزینه های کلی مراقبت بهداشتی از طریق پیشگیری، تشخیص زود هنگام و

بازده مفید در درمان نیز توجه دارد. پزشکی شخصی (پزشکی فرد محور) هرچند روند در حال رشدی دارد اما همچنان در نقطه آغازین راه است. درمان بر اساس پزشکی شخصی باعث کاهش استفاده از داروهای شایع برای اکثر بیمار ها می شود که از این طریق نیز میتوان میزان مصرف آنتی بیوتیک ها را برای درمان یکنواخت بیمار، به شدت کاهش داد. در واقع به کمک دانش پزشکی شخصی برای درمان بسیاری از بیماری ها و یا عوارض ناخواسته ای که در طول درمان نظیر ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی برای افراد حاصل شده را به طور چشم گیر کاهش داد و همچنین میتوان از مرحله ی آزمون و خطا در طی درمان عبور

کرد که میتواند یک اقدام بسیار مهم در جلوگیری از استفاده از دارو های پرهزینه و بی اثر باشد. باتوجه به این چشم انداز که روند استفاده مکرر از درمان آنتی بیوتیکی میتواند مقاومت باکتریایی را افزایش دهد و نیاز مبرمی را برای بدست آوردن آنتی بیوتیک های جدید ایجاد کند در نتیجه نیاز به راهکار های درمانی جدیدی را برای مقابله با این روند افزایشی مقاومت طلب میکند و از طرف دیگر به خوبی شناخته نشدن درمان از طریق پزشکی شخصی؛ میتوان در حال حاضر حاضر بهترین نوع درمان را، درمان ترکیبی است که به موازات روش های درمانی در عفونت های ویروسی و درمان سرطان به کار می رود.



میترا شمسنینی غیاثوند
خبرنگار

گزارش اولین کنگره بین المللی پزشکی شخصی ایران

پزشکی شخصی جدیدترین شاخه پزشکی نوین محسوب می‌گردد که در آن فرد، محور اصلی قرار گرفته و تمامی روند تشخیصی و درمانی بصورت خاص برای شخص به صورت کاملاً هدفمند و منحصر به فرد طراحی می‌گردد.

به عبارت دیگر پزشکی شخصی به مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و رویکردهای تشخیصی و درمانی در پزشکی اطلاق می‌شود که در آن‌ها بیماران براساس ویژگی‌های ژنتیکی و شخصی خود طبقه‌بندی شده و اقدامات درمانی برایشان انجام می‌گیرد. محور رویکردهای پزشکی فردمحور بر شخصی سازی تمامی اقدامات پزشکی استوار است، بدین معنا که هر فرد با افراد دیگر از نظر محتوای ژنتیکی و همچنین همه شرایط فردی متفاوت است، پاسخ بدن وی به محیط اطراف و نیز عوامل بیماری‌زا و درمانگر نیز متفاوت است. بنابراین برای رویکرد مناسب تشخیصی و درمانی، ابتدا می‌بایست این تفاوت‌ها را شناسایی نمود. اگرچه بیشتر این تفاوت‌ها

و تنوع‌ها در بین افراد، تأثیری بر سلامت معمول یا بیماری‌زایی در فرد ندارد اما این تنوع می‌تواند همراه با تأثیرات متقابل بر محیط و پیرامون و نیز داروها و سایر عوامل بر سلامت فردی و پاسخ به درمان‌های خاص و یا سرنوشت فرد در طول دوران زندگی تأثیرگذار باشد.

ذکر این نکته ضروری به نظر می‌رسد که پزشکی شخصی در چند سال اخیر در کشورهای پیشرفته آغاز گردیده و با سرعت بسیار زیادی در حال انتشار به همه نقاط دنیا می‌باشد. در این مدل، به عنوان مثال، پزشک با آگاهی از اطلاعات نهفته شده در ژنوم فرد می‌تواند به او داروی موثر (با حداقل آثار سوء جانبی) و در دوز مناسب را تجویز نموده و سفارش مناسب را برای تغییر در سبک زندگی و رژیم غذایی به منظور پیشگیری و درمان بیماری‌ها و تغییر صفات ارائه دهد. یکی از دلایل بسیار روشن که نشان می‌دهد تنوع زیستی در میان مردم و یا پیشرفت بیماری‌ها و یا پاسخ به دارو تأثیر می‌گذارد این واقعیت

است که برای مثال در درمان کودکان بیش فعال، داروهای معمول تنها در ده درصد مبتلایان تأثیر می‌گذارد و داروهای ضد سرطان فقط برای ۲۵ درصد بیماران موثر هستند، و یا داروهای ضد افسردگی از هر ده بیمار فقط در شش بیمار به صورت موثر کاربرد دارد. مفاهیم پزشکی فردمحور به روش‌های مختلف در پزشکی جدید و به منظور مراقبت‌های بهداشتی استفاده می‌شود. این مراقبت‌ها به خصوص در حیطه پیشگیری، پیش بینی آینده بیماری، درمان دقیق و مناسب کاربردهای فراوانی دارد.

در این راستا و با توجه به توضیحات فوق، خرسندیم و بر خود می‌بالیم که کشور ما ایران نیز همگام با کشورهای پیشرفته و جلوتر از تمامی کشورهای منطقه خاورمیانه و حتی آسیا اقدام به برگزاری کنگره بین المللی پزشکی شخصی نموده است. اولین کنگره بین المللی پزشکی شخصی ایران در تاریخ ۷ تا ۹ اسفند ماه ۱۳۹۵ در مرکز همایش‌های مجتمع بیمارستانی امام خمینی و با

محوریت دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله و با همکاری مشترک پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران و مرکز همکاری‌های فناوری و نوآوری‌های ریاست جمهوری و با حضور ۲۲ سخنران کلیدی و میهمانان خارجی از کشورهایی همچون سوئد، فرانسه، اتریش، اسپانیا، روسیه و قبرس و اساتید برجسته ایرانی برگزار شد و آخرین دستاوردها در حوزه پزشکی شخصی مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

هدف از برگزاری این کنگره تبادل اطلاعات علمی در جهت تسریع پذیرش پزشکی شخصی در حوزه‌های مختلف درمانی در کشور بود.

در اولین روز کنگره دکتر محمدعلی صارمی از پیشگامان پزشکی شخصی در ایران و نیز از بنیانگذاران کنگره بین المللی پزشکی شخصی، به عنوان اولین سخنران از طرف روسای کنگره صحبت کردند و بعد از برگزاری برنامه افتتاحیه آقای دکتر مجید معنوی ریاست مرکز همکاری‌های فناوری و نوآوری ریاست جمهوری در خصوص اهمیت پزشکی شخصی

سخنرانی کردند. ایشان اظهار داشت: با توجه به دغدغه پیشرفته در توسعه کشور خوشبختانه فناوری بیو و نانو از شاخص‌های تأثیر گذار نظام سلامت هستند و در این راستا با ستاد فناوری توانسته‌ایم شکل‌دهی خواستی برای برنامه‌های این دو حوزه داشته باشیم که در این میان پزشکی شخصی ورود پیدا کرده و برای آن نیز باید طرح‌هایی داشته باشیم.

وی افزود: در مواجهه با موضوعاتی که ابر فناوریانه هستند باید رویکرد جدیدی داشته باشیم که حوزه پزشکی شخصی نیز از آن دسته است و یک فناوری نیست بلکه مجموعه‌ای از توانمندی و فناوری‌ها را در بر دارد. ایشان اظهار داشت: با توجه به مزیت و پتانسیل ظرفیت‌های پژوهشی در مراکز تحقیقاتی، نیروی انسانی کارآمد در کشور، کلینیک‌های نظام سلامت و مدیریت بیماری‌ها باید نگاه ویژه‌ای به حوزه پزشکی شخصی داشته باشیم. وی افزود: نگاه به آینده حوزه فناوری و درمان‌های جدید نشان می‌دهد در حوزه پزشکی شخصی باید ورود

پیدا کنیم و با غفلت در این حوزه نمی‌توانیم پاسخگوی درمان‌های جدید و نیاز بیماران باشیم. ایشان در خصوص نگاه فناورانه معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری گفت: خوشبختانه مجموعه‌های فعال این حوزه شناسایی شده و در حوزه ژنتیک پزشکی نقش حوزه پزشکی شخصی حائز اهمیت است و در این مسیر در بخش‌های تحقیقات، دانشگاه‌ها، مراکز ارائه دهنده خدمات سلامت و سایر مراکز پژوهشی گام‌هایی برداشته شده است.

وی افزود: در حوزه فناوری با ایجاد ستادهای مختلف شاهد هماهنگی‌های بین بخشی بودیم و در حوزه پزشکی شخصی باید به دنبال پروژه محوری و پاسخ به محور پیش رو باشیم و در این کنگره شناسایی پتانسیل‌ها حائز اهمیت است. ایشان اظهار داشت: توجه به بخش خصوصی و شرکت‌های دانش بنیان بسیار ضروری است زیرا هدف شرکت دانش بنیان تنها محصول نیست بلکه ارائه خدمات مبتنی بر دانش و خلق ثروت بسیار مهم است





مهدی ملاحسینی برگزار و در در پایان روز دوم هم مقالات برگزیده ارائه گردید.

در آغاز روز سوم کنگره بین المللی پزشکی شخصی، پانل کاربرد پزشکی شخصی در سلول درمانی با سخنرانی دکتر فیلیپس سی پاتسالیس، دکتر علیرضا شعاع حسنی، دکتر صمد محمد نژاد، دکتر محمدرضا رشیدی و دکتر فخر طه و پانل پزشکی شخصی در تشخیص بیماری های ریوی با ریاست و سخنرانی دکتر سیامک کورانی و سخنرانی دکتر مرادیانس، دکتر رضا نقشین، دکتر رضا ملایری و دکتر آوا حسین زاده برگزار شد و در پایان روز سوم دبیران علمی کنگره به تصمیمات نهایی کنگره را شامل برگزاری دومین کنگره در دی ماه سال ۱۳۹۶، ایجاد انجمن علمی پزشکی شخصی ایران، اطلاع رسانی و گسترش پزشکی شخصی بین متخصصان و همچنین عامه جامعه اعلام کردند.

در اولین کنگره بین المللی پزشکی شخصی بیش از ۲۰۰ مقاله به این کنگره ارسال شده بود که بر اساس داورها به سخنرانی و پوستر تقسیم شده و خلاصه مقالات در شماره چهارم نشریه پزشکی شخصی به چاپ رسید برای کسب اطلاعات و دریافت مقالات ارائه شده می توانید به سایت www.PersonalizedMedicineJournal.com مراجعه فرمایید.

گارسیا آلفونسو، دکتر مؤژان اسدی، دکتر محسن رضوی، دکتر لیلا صادقی، دکتر احسان کرباسی، دکتر مهدیه سلیمی، دکتر فروزنده محبوبی و پانل پزشکی شخصی در نوروساینس با سخنرانی دکتر محمدتقی جغتایی، دکتر علی شهنازی، دکتر قاسم آهنگری، دکتر مصطفی الماسی، دکتر سیلوین کنگه، دکتر رضا رفوگران، دکتر امید آریایی و اروین حقیقت فرد برگزار و مقالات برگزیده ارائه شد.

روز دوم کنگره با پانل درمان دارویی شخصی با ریاست آقای دکتر سعیدرضا غفاری و سخنرانی دکتر مریم رفعتی، دکتر فرهاد یغمائی، دکتر مهرداد نوروزنیا، دکتر نفیسه انصاری نژاد، دکتر اسماعیل شاهسون و دکتر زین مینوچهر و پانل پزشکی شخصی در سندرم های متابولیک با ریاست و سخنرانی دکتر ایرج نبی پور، دکتر فرزاد حدائق، دکتر بابک ارجمند، دکتر ماندانا حسن زاد، دکتر مریم دانش پور، شهاب علیزاده، ناهید طالب زاده، دکتر سمیرا ابراهیمف و دکتر فاطمه نصیری امیری و پانل پزشکی شخصی در بیماری های قلبی و عروقی با ریاست و سخنرانی دکتر مجید حق جو و سخنرانی دکتر آذین علیزاده اصل، دکتر نسیم نادری، دکتر کتابون افشار، دکتر سیامک صابر، دکتر میژگان قاری پور، سمانه سادات عنایتی پور و

که در فرمایشات مقام های مسئول نیز به آن پرداخته شده است. وی در پایان افزود: با فعال سازی بخش خدمات پزشکی شخصی و نگاه دانشی در حوزه خدمات مبتنی بر دانش پزشکی شخصی می توانیم شاهد ارتقای خدمات به هموطنان کشور و همچنین ارائه خدمات در حوزه گردشگری سلامت باشیم.

بعد از سخنرانی جناب آقای دکتر معنوی، دبیران علمی کنگره آقای دکتر مسعود هوشمند و آقای دکتر رضا نکوئیان به سخنرانی پرداختند و ضمن خوشامدگویی به مهمانان و شرکت کنندگان بر لزوم اهمیت این کنگره و مشارکت اساتید و دانشگاه های مختلف کشور جهت تسریع پذیرش پزشکی شخصی در حوزه های مختلف درمانی در کشور تاکید کردند.

سه روز همایش به ۸ پنل که به محورهای پزشکی شخصی در سرطان، پزشکی شخصی در نوروساینس، درمان دارویی شخصی، پزشکی شخصی در سندرم های متابولیک، پزشکی شخصی در بیماری های قلبی و عروقی، کاربرد پزشکی شخصی در سلول درمانی، پزشکی شخصی در تشخیص بیماری های ریوی و پزشکی شخصی در آسم و آلرژی تقسیم شده بود.

در روز اول بعد از برنامه افتتاحیه و سخنرانی ها، پانل پزشکی شخصی در سرطان با سخنرانی دیوید



آزمایش هوشمند واکنش دارویی

آیا می دانید از هر ۴ نفر که داروی یکسانی برای آنها تجویز می شود یک نفر به دلیل نامناسب بودن تجویز (ADR) و یا واکنش عکس دارویی آسیب می بیند؟ خطر بروز واکنش عکس دارویی با افزایش بیش از ۳ نوع داروی تجویز شده به صورت همزمان و بالا رفتن سن افزایش می یابد در این آزمایش با توالی یابی ساختار ژنتیک برای هر شخص و با توجه به آن، مقاومت و تاثیر بروز عوارض جدی نسبت به دارو در آن فرد مشخص می گردد، نتایج این آزمایش به پزشک شما کمک می کند تا به درستی بتواند نوع دارو و دز مناسب با اطلاعات ژنتیکی شما را به درستی تشخیص دهد.

کدام دارو برای شما بی خطر و تاثیر گذارتر است.

واکنش ها نسبت به تاثیر دارو:

- ممکن است نیازمند یک دز یا مقدار نرمال از آن دارو باشد.
- ممکن است نیاز به تغییر میزان دز دارویی داشته باشد.
- ممکن است نیاز به تغییر نوع دارو داشته باشد.

مجموعه آزمایش هوشمند- واکنش دارویی به بررسی تاثیرات دارویی بیماری های زیر می پردازد:

- بیماری های ایمونولوژیکی
- بیماری های قلبی-عروقی
- بیماری های گوارشی
- اختلالات روحی و روانی
- انواع سرطان ها

این آزمایش چه اطلاعاتی به ما می دهد؟

- پیشرفت بهبودی و بهترین نتایج درمانی از زمان شروع به درمان
- پرهیز از شیوه درمانی آزمون و خطا
- کاهش احتمالات ناموفق دارویی (قصورت درمانی)
- کاهش دادن هر چه بیشتر عوارض جانبی داروها در روند درمان
- کاهش هزینه و طول زمان درمان
- کمک رسانی به تشخیص داروهای متناسب مورد نیاز در آینده در صورت لزوم

آزمایش هوشمند- واکنش دارویی، خود شامل مجموعه آزمایش می باشد:

مجموعه شماره ۱ شامل آزمایش های بررسی همه موارد زیر می باشد:

- Cyp2D6
- Cyp2c9
- Cyp2c19
- GRKS
- ADRB1
- HLA Region
- IL28B
- MTHFR
- SLCO1B1
- VKORC1

مجموعه شماره ۲ شامل آزمایش های بررسی موارد زیر می باشد:

- 1*/1* Cyp2c19
- 2*/1* Cyp2c9
- 4*/2* Cyp2D6

مجموعه شماره ۳ شامل آزمایش های بررسی تنها یکی از موارد زیر می باشد:

- 1*/1* Cyp2c19
- 2*/1* Cyp2c9
- 4*/2* Cyp2D6



آزمایشات هوشمند "SMARTests"

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

مجموعه آزمایشات هوشمند به غربالگری و بررسی مارکرهای مرتبط با داشتن یوستی زیبا، تناسب اندام و سبک زندگی سالم، پیش آگاهی از بیماری هایی که زمینه ابتلا 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



برای اطلاعات بیشتر لطفاً با ما تماس بگیرید

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

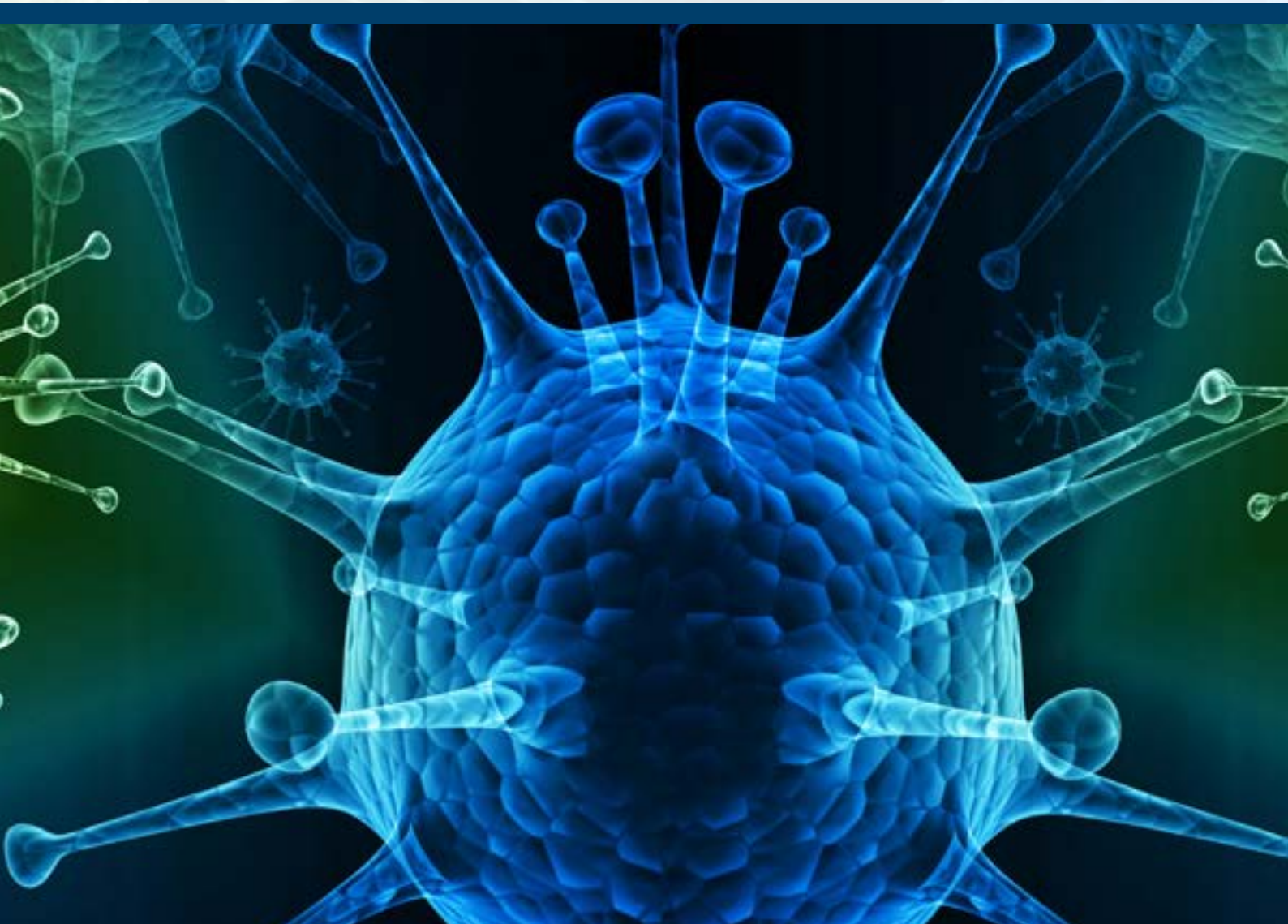
www.SMARTests.ir



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، پروتوزا، 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.



COYOTE

دستگاه PCR Real-time قابل حمل

تشخیص مولکولی در هر زمان / در هر مکان
قابلیت نصب و جابجایی آسان

این دستگاه با ابعاد ۹۸*۱۹۰*۲۰۵ میلیمتر، وزن ۲.۱ کیلوگرم و ظرفیت ۸ جایگاه نمونه با منبع تغذیه اصلی ۱۲ ولت DC پشتیبانی می گردد. دارای حساسیت بالا مانند یک دستگاه کپی، دوکاناله (ROX/TexasRed/SYBR/FAM) و دارای سیستم open سازگار با اکثر کیت های موجود در بازار می باشد .



دستگاه PCR قابل حمل

صرفه جویی در زمان ، بدون زمان انتظار
اتمام تنظیمات در ۳۰ ثانیه

دستگاه توسط منبع تغذیه چند منظوره ۱۲ ولت DC پشتیبانی می گردد. ابعاد کوچک دستگاه و ضخامت ۴ سانتی متری آن باعث صرفه جویی در فضا شده است و نوع پوشش آن، دستگاه را برای کاربرد در سطوح استریل مناسب کرده است . برای کار با این دستگاه از صفحه ی لمسی آن استفاده کنید.



حمام خشک قابل حمل

قابلیت مطابقت اندازه بلوک برای کاربرد های مختلف بر اساس
سایز میکروتیوپ

این دستگاه توسط منبع تغذیه ی قدرتمند ۱۲ ولت یا بسته ی باتری ۱۲ ولت پشتیبانی می شود. مناسب برای کلیه آزمایشگاه های تشخیصی طبی، تحقیقاتی و دانشگاهی



فرم اشتراک فصلنامه پزشکی شخصی

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 ایتالیا، 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 نگاهدارید. 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: کدپستی 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

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 Spring
Editorial Board according alphabet order: Dr. B. Abedi Kiasari, Dr. A. Hajfatali, Dr. A. Heydarinejad, Dr. S. Heydarinejad, Dr. FH. Fallah, Dr. P. Jabbarzadeh, Dr. F. Khatami, Dr. K. Ghafarzadegan, Dr. M. Gharipur, Dr. N. Namimoghadam, Dr. M. Nikpay, Dr. A. Nejatizadeh, Dr. N. Parsa, Dr. B. Sadeghi, Dr. I. Sadeghi, Dr. A. SadeghiTabar, Dr. MA. Ali Saremi, Dr. R. Shirkoohi, Dr. M. Shojae	

This number articles	
Responsible director speech.....	1
Chief clerk speech.....	2
Personalized Medicine The path forward.....	3
Value of Personalized Medicine.....	13
Paving The way for Personalized Medicine.....	22
Clinical and Technical Aspects of Genomic Diagnostics for Precision Oncology.....	33
Individual Psychiatric.....	41
Parkinson's disease is ready for precision medicine.....	45
Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy.....	48
Personalized Medicine help Combat Antibiotic Resistance.....	51
Report First International Congress of Iranian Personalized Medicine.....	53

Medicine Personalized JOURNAL



Medical Journal / 2nd Year / No,5 / 100/000 Rials / 2017 Spring / ISSN:2476-5538



The Future of Medicine is Personalized

