۱۵

فارماکوژنتیک، پزشکی فردی و درمان بیماری ژنتیکی

خیلی کم انجام شده، بسیار مانده که انجام شود.

الکساندر گراهام بل[1]

اگر نمی‌توانی پرواز کنی بدو، اگر نمی‌توانی بدوی، قدم بزن، اگر نمی‌توانی راه بروی، سینه‌خیز برو [لاک‌پشت‌وار یا چهاردست و پا، آهسته و بی‌توقف برو، م]، اما هر چه می‌کنی، باید به جلو گام برداری.

مارتین‌لوتر کینگ[2]

فارماکوژنتیک

جهان ژنتیک انسانی/ ژنومیک به نحوی گسترده از واژه‌ی **فارماکوژنتیک**[3] به واژه‌ی **فارماکوژنومیک**[4] عبور کرده است. در تفاوت میان این واژه‌ها، باید گفت که به نحوی ظریف و جزیی است، اگر چه **فارماکوژنومیک** تأکید جاری برای درک بهتر چگونگی ارتباط کُلِّ ژنوم با گوناگونی حساسیت افراد به اثرات یک داروی ویژه را انعکاس می‌دهد و به طور خاص به میانکش بین دارو و کُلّ ژنوم می‌پردازد.

واژه‌ی **فارماکوژنتیک**[5] توسط **وگل**[6] در سال ۱۹۵۹، برای تشریح تأثیر ژن‌ها روی اثربخشی آثار کناری یا جانبی داروها به‌کار می‌رود. بنابراین، واژه‌ی جدید از سوی بسیاری، به مراتب، فراگیر و جامع تلقی شد. چنانچه گوناگونی توالی DNAی چند شکل در نواحی کدکننده‌ی پروتئین ژن‌ها یا نواحی تنظیم‌کنندگی رخ دهد؛ محتمل است که با تغییر کارکرد، فعالیت، یا سطح بیان، به گوناگونی و تنوّع فراورده‌های ژن بیانجامد. آنالیز خودکار چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی گسترده‌ی ژنوم (فصل ۵) احتمال شناسایی ژن‌های درگیر در متابولیسم دارو، انتقال و گیرنده‌هایی که محتمل است نقشی را در تعیین تنوع‌پذیری در اثر بخشی، اثرات فرعی و جانبی و سمیت دارو برعهده دارند، فراهم می‌کند.

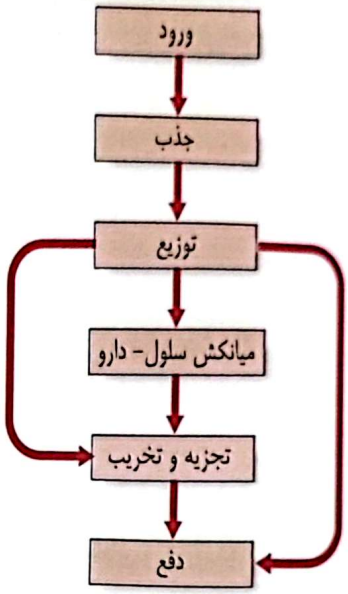
امکان بهره‌گیری از توالی‌یابی ژنوم به مثابه یک آزمون بالینی روتین و روزمره تشخیصی، ایجاد نیم‌رخ فارماکوژنتیک فردی را به منظور ارایه اطلاعات درباره‌ی میزان داروی بهینه یا احتمال رویدادهای ناسازگار متحمل نموده است.

درک و فهم از این مهم گوناگونی فردی به حساسیت دارو که می‌تواند نتیجه‌ی عامل‌هایی باشد که ژنتیکی نیستند؛ دارای اهمیت است. [در حالی‌که برخی از افراد به‌ویژه نسبت به اثرات یک داروی ویژه حساسند، دیگران می‌توانند کاملاً مقاوم باشند،م]

برای نمونه، هم افراد جوان و هم مسن‌تر نسبت به **مورفین**[7] و مشتقات آن، مانند افراد مبتلا به بیماری کبد، بسیار حساسند. با این وجود، تفاوت‌های فردی در پاسخ به داروها در انسان اغلب توسط ژنتیک تعیین می‌شود. از آن‌جا که واکنش‌های کناری دارو یک مسبب عمده‌ی میزان بیماریزایی و مرگ‌ومیر هستند، و تنها از بخشی از بار بیماری **ایاتوژنیک**[8] که هزینه‌ی بالایی بر مراقبت بهداشت تحمیل می‌کند، همه‌ی این قلمرو و میدان مهم هستند.

ژنوم انسانی، آثار داروها را دستِ کم به سه شیوه متأثر کرده است، نخست **فارماکوکینتیک**[9] که متابولیسم داروها

1. Alexander Graham Bell
2. Martin Luther King, Jr.
3. Pharmacogenetics
4. Pharmocogenomics
5. Pharmacodynamic
6. Vogel
7. Morphine
8. Iatrogenic
9. Pharmacokinetics



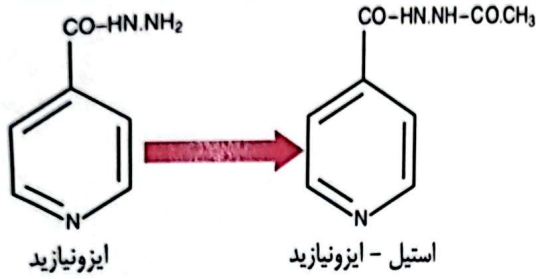
شکل ۱۵ـ ۱ مراحل متابولیسم یک دارو.

مشتمل بر جذب و برداشت داروها تبدیل به متابولیت‌های فعال و سمّیت‌زدایی یا تجزیه آنها را توصیف می‌کند. دوم، **فارماکودینامیک**[1] به میانکنش میان داروها و هدف‌های دارویی آنها نسبت داده می‌شود که یک نمونه، اتصال یک دارو به گیرنده‌ی آن است. سومین راه، که ژنوم به داروهای تسکین‌دهنده مربوط است. این داروها مستقیماً روی علت بیماری اثر ندارند، بلکه روی نشانه‌ها عمل می‌کنند. برای نمونه، Analyesits بر مسبّب درد اثری ندارد و تنها بر احساس و درک درد در مغز اثر می‌گذارد.

متابولیسم دارو

متابولیسم یک دارو معمولاً ردیفی از رخدادهای معمول را طی می‌کند (شکل ۱۵ـ ۱). یک دارو نخست توسط **روده**[2] جذب می‌شود، سپس وارد جریان خون شده و از این راه در بافت‌ها و مایعات بافتی متنوع توزیع و تقسیم می‌شود. تنها بخش کوچکی از کُل دوز یک دارو، مسؤولیت تولید یک اثر ویژه‌ی فارماکولوژیکی را داراست و بیشتر آن تجزیه و تخریب شده یا بدون تغییر دفع می‌شود.

1.Pharmacody namic
2. Gut



شکل ۱۵ـ۲ استیلاسیون داروی ایزونیازید ضدّ سل.

تغییر بیوشیمیایی

فرایند تجزیه واقعی [دارو، م] که معمولاً در کبد رخ می‌دهد، در داروهای متفاوت، متغیّر است. برخی به‌شکل کامل به دی‌اکسیدکربن اکسیده می‌شوند که توسط ریه‌ها خارج می‌شوند. بقیه در شکل‌های تغییریافته یا توسط کلیه‌ها در ادرار، یا به‌وسیله‌ی کبد در صفرا و بنابراین در مدفوع، دفع می‌شوند. بسیاری از داروها دستخوش تغییرات و تعدیل‌های بیوشیمیایی می‌گردند که حلالیت آنها را افزایش می‌دهد و در نتیجه به‌سهولت دفع می‌شوند.

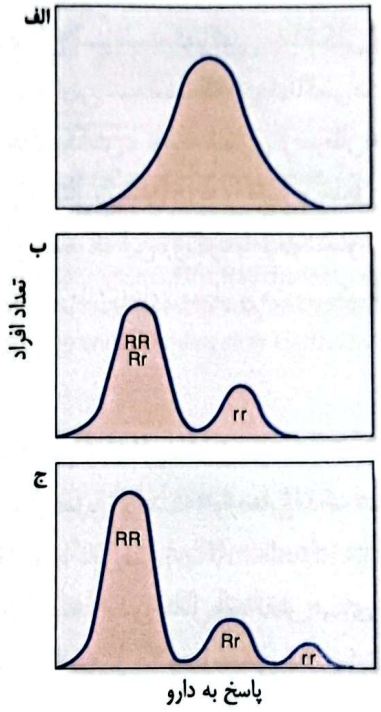
یکی از تغییرات مهم بیوشیمیایی بسیاری از داروها **هم‌یوغی**[3] است، رخدادی که در قلمروی اتحاد با کربوهیدرات گلوکورونیک‌اسید است. هم‌یوغی گلوکورونید نخست در کبد رخ می‌دهد. حذف مورفین و مشتقات آن، مانند **کدیین**[4]، تقریباً به‌شکل کامل وابسته به این فرایند است. **ایزونیازید**[5] که در درمان سل به‌کار می‌رود و شماری از داروهای دیگر، مشتمل بر **سولفونامیدها**[6]، با معرفی یک گروه استیل به درون مولکول، فرایندی که به‌نام **استیلاسیون**[7] نامیده می‌شود، تغییر می‌یابند (شکل ۱۵ـ۲).

جنبش (سینتیک) متابولیسم دارو

مطالعه‌ی متابولیسم و اثرات حاصل از یک داروی ویژه معمولاً در قلمرو تجویز یک دوز استاندارد از دارو و اندازه‌گیری پاسخ آن، پس از گذران یک دوره‌ی مناسب از زمان است.

3. Conjugation
4. Codeine
5. Isoniazid
6. Sulfonamides
7. Acetylation

CamScanner



شکل ۱۵ـ۳ انواع متنوع پاسخ به داروهای متفاوت سازگار با الگوی چندژنی و تک‌ژنی در قلمروی کنترل متابولیسم دارو. **الف**، گوناگونی پیوسته و کنترل چندعاملی از متابولیسم دارو، **ب**، گوناگونی دونمایی ناپیوسته، **ج** گوناگونی سه‌نمایی ناپیوسته.

در این رویکرد، مقدار داروی در گردش خون یا میزانی که متابولیزه می‌شود، سنجش می‌شود. چنین مطالعاتی نشان می‌دهند که در نحوه‌ی پاسخ افراد متفاوت به داروی مشخص، گوناگونی چشمگیری وجود دارد. این گوناگونی در پاسخ می‌تواند پیوسته یا ناپیوسته باشد.

اگر یک آزمونِ پاسخ به دوز روی شمار زیادی از افراد انجام گیرد، نتایج را می‌توان روی نمودار نشان داد. در چنین حالتی شماری از پاسخ‌های احتمالی متفاوت قابل مشاهده است (شکل ۱۵ـ۳). در گوناگونی پیوسته نتایج شکل زنگ یا با توزیع **تک‌نمایی**[1] نشان می‌دهند. در وضعیت گوناگونی ناپیوسته منحنی دونمایی یا برخی مواقع حتی سه‌نمایی است. یک پاسخ ناپیوسته پیشنهاددهنده آن است که متابولیسم دارو تحت کنترل [وراثت، م] تک‌ژنی است. برای نمونه، چنانچه متابولیسم طبیعی یک دارو توسط یک ژن غالب، برای نمونه R، کنترل می‌شود و چنانچه برخی از افراد به این دلیل که برای یک ژن مغلوب، r، هوموزیگوت یا خالص هستند، توانایی متابولیزه‌کردن دارو را ندارند، در آن صورت سه رده از افراد خواهیم داشت: RR، Rr و rr. چنانچه پاسخ‌های افراد RR و Rr غیرقابل تمیز باشد، یک توزیع دونمایی نتیجه خواهد شد. در صورتی‌که RR و Rr قابل تشخیص باشند، یک توزیع سه‌نمایی نتیجه آن خواهد بود که هر قله یا **روش**[2] نمایانگر یک ژنوتیپ متفاوت خواهد بود. یک توزیع تک‌نمایی بر این دلالت دارد که متابولیسم داروی مورد پرسش تحت کنترل ژن‌های فراوانی است، یعنی از الگوی وراثت **چندژنی**[3] تبعیت می‌کند (فصل ۱۰).

1. Unimodal

گوناگونی‌های ژنتیکی آشکارشده منحصراً به اثرات دارو

در میان شناخته‌شده‌ترین نمونه‌های داروهایی که برای نشان‌دادن گوناگونی ژنتیکی در رابطه با پاسخ می‌شناسیم موارد زیر قرار دارند: ایزونیازید، **پریماکوین**[4]، ضدّ انعقادکننده‌های **کومارین**[5]، عناصر معیّن بیهوش‌کننده، **تیورین‌ها**[6]، **فنیل‌بوتازون**[7]، **دبروریزوکوین**[8].

فعالیت N ـ استیل ترانسفراز

ایزونیازید یکی از داروهایی است که در درمان سل به‌کار می‌رود. نشان داده شده است که این دارو به‌سرعت توسط روده جذب شده و نخست سطح خون را بالا می‌برد که با غیرفعال‌شدن و دفع دارو، به‌آهستگی این سطح کاهش می‌یابد. متابولیسم ایزونیازید امکان تمیز دو گروه را از هم فراهم می‌آورد: **غیرفعال‌کننده‌های** سریع یا تند و آهسته. در گروه سریع، پس از مصرف یک دوز خوراکی، سطوح خون از دارو به‌سرعت کاهش می‌یابد؛ در گروه آهسته، سطوح

2. Mode
3. Polygenic
4. Primaquine
5. Coumarin
6. Thiopurines
7. phynylbutazone
8. Debrisoquine

خون برای مدتی بالا بر جا می‌ماند. مطالعات خانوادگی نشان داده است که غیرفعال‌کننده‌های آهسته از ایزونیازید برای یک آلل مغلوب اتوزومی مربوط به آنزیم N ـ استیل ترانسفراز، با سطوح فعالیت پایینتر، هوموزیگوت هستند. فعالیت N ـ استیل ترانسفراز در جمعیت‌های مختلف، متفاوت است. در امریکا و اروپای غربی تقریباً ۵۰ درصد از جمعیت، غیرفعال‌کننده‌های آهسته‌اند. برعکس در ژاپن، غیرفعال‌کننده‌های سریع غالب هستند.

ایزونیازید در برخی از افراد می‌تواند موجب اثرات کناری مانند التهاب عصب **چندگانه**[1]، یک ناهنجاری شبیه اریتماتوز لوپوس **سازگانی**[2]، یا آسیب کبد گردد. در تجویز دوز هم‌ارز ایزونیازید، در غیرفعال‌کننده‌های آهسته، در مقایسه با غیرفعال‌کننده‌های سریع، سطوح خون برای مدت طولانی‌تری بالاتر باقی می‌ماند. غیرفعال‌کننده‌های آهسته دارای خطر معنی‌دار بیشتری برای ایجاد اثرات کناری در دوزهایی هستند که برای غیرفعال‌کننده‌های سریع به‌منظور تضمین سطوح خون کافی برای درمان موفقیت‌آمیز بیماری سل مورد نیاز است. برعکس، غیرفعال‌کننده‌های سریع دارای خطر افزایش‌یافته‌ای از آسیب کبد در نتیجه‌ی ایزونیازید هستند. شماری دیگر از داروها نیز توسط N ـ استیل ترانسفراز متابولیزه می‌شوند و از این رو غیرفعال‌کننده‌های آهسته از ایزونیازید نیز بیشتر محتمل است که اثرات کناری نشان دهند. این داروها شامل **هیدرالازین**[3] که دارای اثرات ضدّ فشار خون است و **سولفاسالازین**[4] که یک مشتق سولفونامید است و برای درمان بیماری Crohn به‌کار می‌رود، است.

مطالعات انجام‌گرفته در دیگر گونه‌های جانوری به همسانه‌سازی ژن‌های مسؤول فعالیت N ـ استیل ترانسفراز در انسان‌ها منجر شد. این مطالعات نشان داده است که سه ژن وجود دارد که یکی از آنها بیان نمی‌شود و نمایانگر یک شبه‌ژن (NATP) است، ژن دوم (NAT1) تفاوت‌هایی را در فعالیت بین افراد نشان نمی‌دهد و ژن سوم (NAT2) که واریانت‌های آن مسؤولیت گوناگونی چندشکلی وراثتی را برعهده دارد. گزارش شده است که این گوناگونی‌های وراثتی در NAT2 خطر پیدایش و توسعه شماری از سرطان‌ها مشتمل بر مثانه، کولورکتال، پستان و ریه را تغییر و تعدیل می‌کنند. عقیده بر آن است که این رویکرد به وجود تفاوت‌هایی در استیلاسیون سرطان‌زاهای معطر و هتروسیکلیک نسبت داده می‌شود.

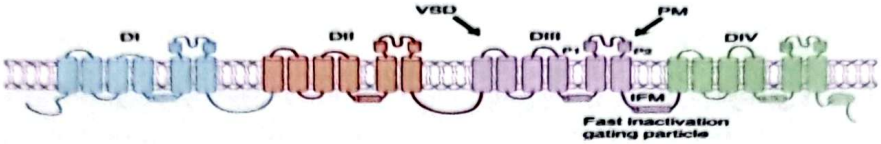
کانال سدیم و فعال‌سازی وضعیّت‌ها

«فعالیّت تند (یا سریع) و آهسته» واژه‌هایی‌اند که همچنین در ارتباط با واکنش با کانال‌های voltage-gated sodium (Nav) به کار می‌روند. این کانال‌ها نقش‌های اساسی و تخصص یافته در علامت‌رسانی الکتریکی دارند، فعال سازی سریع برآمدن فاز پتانسیل عمل را آغاز می‌کند که با فرایندهای عدم فعالیّت سریع و آهسته دنبال می‌شود. عدم فعالیّت سریع به مثابه یک تضعیف‌کننده‌ی هدایت درونی یون‌های سدیم (Na^+) دریک هزارم ثانیه عمل کرده، و اجازه‌ی دوباره قطبی شدن سلول‌ها را می‌دهد. سپس کانال‌های Nav برای فعال شدن مجدد، در دسترس قرار می‌گیرند. عدم فعالیّت آهسته پاسخی برای طولانی‌تر کردن یا دوباره قطبی شدن با فراوانی بالاست. و در ثانیه تا دقیقه در مقیاس زمانی رخ می‌دهد. این رویداد با کاهش تعداد کانال‌های Navی در دسترس برای فعال سازی، تحریک‌پذیری سلولی را تنظیم می‌کند، و بنابراین، در کنترل تحریک‌پذیری غشا نقش مهمی را بازی می‌کند. عدم فعالیّت آهسته‌ی معیوب که از واریانت‌های DNA در ژن‌های کانال Nav ناشی می‌شود، با وضعیّت‌های متعدد تحریک‌پذیری سلول، مشتمل بر myotonia,hyperkalemic periodic paralys (فصل ۱۹)، نشانگان Brugada و نشانگان long-QT همراهی نشان می‌دهد (فصل۱۹).

بازدارنده‌های کانال سدیم که مشتمل بر بیهوش‌کننده‌ی موضعی، ضدتشنج‌ها، ضدآریتمی‌ها، و

1. Polyneuritis
2. Systemic lupus erythematosus-like disorder
3. Hydralazine
4. Sulfasalazine

CamScanner



شکل ۱۵ـ۴ منظری شماتیک یا طرح‌واره‌ی (زیر واحد نشان داده نشده است)

voltage-gated sodium (Nav) channel pore-forming α-subunit (β-subunit not shown). A pathogenic variant within the isoleucine-phenylalanine-methionine motif incapacitates fast inactivation but leaves slow inactivation intact. The mechanisms underlying slow inactivation are distinct from fast inactivation and involve other regions of the Nav channel, notably the P1 and P2 loops. DIDIV, homologous domains; IFM, isoleucine-phenylalanine-methionine motif; PM, ion-conducting pore module; VSD, voltage-sensing domain. (Modified from Payandeh J. Progress in understanding slow inactivation speeds up. J Gen Physiol. 2018;150(9):1235-1238. Fig. 1.)

داروهـای ضـد درد هسـتند دارای بالاتریـن گرایش برای عـدم فعالیّـت آهسـته کانال‌هـای Nav بـوده و توسـط تثبیـت کـردن و غیرفعـال کـردن سـاختار کانال‌هـا اثـر خـود را اِعمـال می‌کننـد (شـکل ۱۵ـ ۴).

واریته‌های گلوکز ـ ۶ـ فسفات دهیدروژناز

برای سال‌های دراز، **کوئینین**[1] داروی مورد استفاده در درمان مالاریا محسوب می‌شد. این دارو اگرچه در حمله‌های حاد بسیار مؤثر بود، اما در پیشگیری از عودهای آن چندان مؤثر نبود. در سال ۱۹۲۶ پریماکویین مورد استفاده قرار گرفت و تأثیر به‌مراتب بهتر آن در پیشگیری عودهای بیماری تأیید شد. با وجود این، دیری نپایید نشان داده شد که در استفاده از داروی پریماکویین برخی از افراد حساسند. این دارو را می‌توان برای چند روز بدون ظاهرشدن آثار بیماری استفاده کرد، اما پس از آن و به‌شکل ناگهانی ادرار برخی از افراد، بسیار تاریک و اغلب به رنگ سیاه درمی‌آمد. با ظهور یرقان یا زردی و به‌عنوان نتیجه‌ای از همولیز گلبول‌های قرمز خون، شمار این سلول‌ها و غلظت هموگلوبین به‌تدریج کاهش می‌یابد. مبتلایان معمولاً از رویداد همولیز بهبود می‌یابند، اگرچه به‌ندرت نابودی وسیع و کافی گلبول‌های قرمز مهلک و کشنده بوده است. مطالعات بعدی نشان داد که دلیل این موارد از حساسیت پریماکویین، کمبودی است که در آنزیم گلوکز ـ۶ ـ فسفات دهیدروژناز (G6PD) موجود در گلبول قرمز وجود دارد.

کمبود G6PD به‌عنوان یک صفت مغلوب وابسته به X به ارث می‌رسد (فصل ۶). این بیماری، در قفقازی‌ها نادر است، اگرچه تقریباً ۱۰ درصد در افراد مذکر نژاد افریقایی ـ کارائیبی (لاتین) تبار را مبتلا می‌کند، در افراد مذکر با منشأ مدیترانه‌ای نیز به‌طور نسبی رایج است. به‌نظر می‌رسد که شیوع نسبی کمبود G6PD در این جمعیت‌ها، نتیجه‌ای از اعطای مقاومت افزایش‌یافته به انگل مالایا باشد. [سطوح G6PD در گلبول‌های قرمز افراد مدیترانه‌ای مبتلا به کمبود G6PD در مقایسه با مبتلایان با خاستگاه افریقایی ـ کارائیبی‌تبار به‌مراتب پایینتر است، م]. مبتلایان به کمبود G6PD نه‌تنها به پریماکویین حساسند، بلکه به شمار زیادی از ترکیبات دیگر، مشتمل بر **فناستین**[2]، **نیتروفورانتوین**[3] و سولفونامیدهای معیّن نیز حساسند [منبع عمده و اصلی خطر کمبود G6PD، **فاویسم**[4] است که در پی مصرف دانه‌های باقلا یک بحران همولیتیک رخ می‌دهد، م]. چنین به‌نظر می‌رسد که کمبود G6PD نخستین ناهنجاری فارماکوژنتیک شناخته‌شده‌ای است که توسط فیثاغورث حدود ۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح (BC) توصیف شد [بی‌مناسبت نیست اشاره شود که در کشور ما، به‌ویژه در استان‌های ساحلی، کمبود G6PD نسبتاً رایج است. به‌دلایل متعدد پزشکی مانند ضرورت غربالگری و پیشگیری همه‌جانبه و ریشه‌ای و ارتقای سطح سلامت جامعه و از آنجا که این بیماری تک‌ژنی از منظر خاستگاه ژنتیکی نیز به‌شدت هتروژن می‌باشد. در اینجا، به‌ویژه از

1. quinine

2. Phenacetin
3. Nitrofurantoin
4. favism

منظر تاریخی اشاره کنم که از حوالی سال ۱۳۷۷، نگارنده و همکاران (برای نخستین بار در کشور)، در یک طرح ملی، شناسایی رایج‌ترین واریانت‌های مسبّب کمبود G6PD را در استان‌های کشور آغاز کرده است که البته، تهیه‌ی نقشه‌ی جامع آن در مراحل پایانی ـ به دلیل عدم تأمین بودجه‌ی طرح تکمیلی نهایی ـ انجام نشده است. از پژوهش‌های انجام یافته، بیش از ۱۰ مقاله‌ی علمی پژوهشی در نشریات معتبر علمی پژوهشی ایران و جهان چاپ شده است و نیز هفت پایان‌نامه‌ی Ph.D و کارشناسی‌ارشد به راهنمایی نگارنده با موفقیت به پایان رسیده است، افزون بر این، در طرح تکمیلی دیگری، چندشکلی G6PD و شماری ژن مناسب مبتلایان به کمبود G6PD و رابطه‌ی آن با مالاریا را مورد بررسی قرار داده‌ایم و از آنجا که ژنوتیپ افراد در مقاومت یا حساسیت به مالاریا اهمیت دارد، شناخت ژنوتیپ افراد در کاهش به مالاریا مؤثر است. این طرح نیز، نزدیک به دو دهه پیش هدف‌های خود را با موفقیت پشت سر نهاد. م].

متابولیسم کومارین توسط CYP2C9

داروهای ضدّ انعقاد **کومارین**[1]، مانند **وارفارین**[2] به‌منظور جلوگیری از انعقاد خون (برای نمونه پس از ترومبوز **سیاهرگی عمیق**)[3]، در درمان شماری از ناهنجاری‌ها به‌کار می‌روند. وارفارین توسط آنزیم سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود. این آنزیم توسط ژن CYP2C9 و دو واریانت آن (CYP2C9*2 و CYP2C9*3) کُد می‌شود و موجب کاهش متابولیسم می‌گردد. در نتیجه، این مبتلایان به‌منظور ابقا دامنه‌ی نسبت قانونی شده‌ی جهانی (INR) هدف خود و امکان در معرض خطر افزایش خونریزی، نیازمند دوز پایینتری از وارفارین هستند.

متابولیسم دبریزوکویین توسط CYP2D6

دبریزوکویین[4] دارویی است که در گذشته به‌وفور برای درمان فشار خون به‌کار می‌رفت. در جمعیت عمومی در پاسخ به دارو یک توزیع دونمایی وجود دارد. تقریباً ۵ درصد تا ۱۰ درصد از افراد با خاستگاه اروپایی که برای یک ژن مغلوب اتوزومی با فعالیت کاهش‌یافته هیدروکسیلاسیون هوموزیگوتند، متابولیزه‌کننده‌های ضعیف هستند.

مطالعات مولکولی نشان داده که ژن درگیر در متابولیسم دبریزوکویین، یکی از ژن‌های خانواده‌ی P450 است که در مکانی به‌نام CYP2D6 در روی کروموزوم ۲۲ قرار دارد. واریانت‌های مسؤول برای این فنوتیپ ضعیف متابولیزه‌کننده ناهمگن هستند ـ حداقل ۱۸ واریانت متفاوت توصیف شده است.

تنوع CYP2D6 به‌دلیل آنکه این آنزیم در متابولیسم بیش از ۲۰ درصد از داروهای نسخه‌نویسی مشتمل بر بتا ـ سدکننده‌های **پروپرانولول**[5] و **متوپرولول**[6]، ضدّ کاهش‌دهندگان **آمیتری‌پتیلین**[7] و **ایمی‌پرامین**[8] و تیوریدازین و **هالوپریدول**[9] ضدّ اختلال روانی، کدوین مسکن و دردکش و داروی **تاموکسی‌فن**[10] ضدّ سرطان، درگیر بوده و نقش دارند، حایز اهمیت است.

بیش‌تبی بدخیم

بیش‌تبی **بدخیم**[11] (MH) یک ابهام یا هم‌تافتگی نادر **هوشبری**[12] است. در افراد مستعد، شکنندگی و سفتی عضله توسعه یافته و همچنین در خلال بیهوشی افزایش دما (بیش‌تبی یا بیش‌گرمایی) اغلب تا ۴۲/۳C° (۱۰۸° F) پیش می‌آید. این رخداد معمولاً زمانی رخ می‌دهد که در مواد بی‌حس‌کننده، از **هالوتان**[13]، به‌ویژه هنگام استفاده از سوکسینیل‌کولین به‌عنوان رهاکننده عضله در لوله‌گذاری بهره‌برداری می‌شود. در صورتی‌که این رخداد به‌سرعت

1. Coumarin
2. Warfarin
3. Venous thrombosis
4. Debrisoquine
5. Propranolol
6. Metoprolol
7. Amitryptiline
8. Imipramine
9. Haloperidol
10. Tamoxifen
11. Malignant hyperthermia
12. Anesthesia
13. Halothane

تشخیص داده نشود و با خنک‌شدن شدید درمان نشود، اغلب، فرد مبتلا خواهد کُشت.

استعداد و قابلیت MH به‌عنوان یک صفت غالب اتوزومی به‌ارث می‌رسد و تقریباً ۱ در هر ۱۰۰۰۰ فرد را مبتلا می‌کند. افراد مستعد به‌ندرت دارای سطح بالایی از کراتین‌کیناز سرم هستند، اگرچه این رخداد به‌عنوان یک آزمون غربالگری قابل اعتماد برای اعضای در معرض خطر در خانواده، قابل استفاده نیست. قابل اعتمادترین پیش‌بینی از یک فرد با وضعیت مستعد نیازمند یک بیوپسی عضله توسط آزمون انقباض عضله در شرایط بیرون از بدن و در پاسخ به در معرض قرارگرفتن به هالوتن و کافئین است.

MH از نظر ژنتیکی بدخیم ناهمگن است، هرچند رایج‌ترین مورد واریانتی در ژن گیرنده‌ی **ریانودین**[1] (RYR1) است. واریانت‌ها در دیگر ژن‌ها می‌توانند در آمادگی و حساسیت در درون افراد خانواده‌ها مؤثر باشند. [این مشاهدات می‌تواند،م] نتایج ناهماهنگ آزمون انقباض عضله در شرایط بیرون از موجود زنده و ژنوتیپ را در اعضای برخی از خانواده‌ها که واریانت‌های RYR1 را از هم جدا می‌کنند، تفسیر کند.

متیل ترانسفراز تیوپورین

یک گروه از مواد دارای توانایی بالقوه سمّی که به‌نام **تیوپورین‌ها**[2] خوانده می‌شوند و شامل **۶ـ مرکاپتوپورین**[3]، **۶ تیوگوانین**[4] و **آزوتیوپرین**[5] هستند، درمان لوسمی و در بیماران واجد ناهنجاری‌های خودایمن مانند اریتروماتوز لوپوس سازگانی به‌منظور فرونشاندن پاسخ ایمنی و نیز جهت جلوگیری از رد پیوندهای اندام، به‌نحو گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها اگرچه دارای آثار کناری جدی، مانند **لوکوپنی**[6] [سفید گویچه کاستی، م] و آسیب جدی کبد هستند، از نظر بالینی بسیار مؤثرند. گزارش شده است که آزوتیوپوین در ۱۰ درصد تا ۱۵ درصد از بیماران سمّیت ایجاد می‌کند و با اندازه‌گیری سطوح فعالیت بیوشیمیایی یا آنالیز گوناگونی ژنتیکی در درون ژن تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) امکان پیش‌بینی بیماران مستعد به اثرات کناری وجود دارد. این ژن، آنزیم مسؤول برای متیله‌شدن تیوپورین‌ها را کُد می‌کند و تقریباً دوسوم مبتلایانی که سمّیت را آزمایش کرده‌اند دارای یک یا بیشتر از واریانت‌های آللی آن هستند.

دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز

دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPYD) آنزیم اولیه و محدودکننده‌ی میزان در کاتابولیسم داروی شیمی دارو درمانی ۵ـ **فلئوروپوراسیل**[7] (5FU) است. کمبود DPYD به‌عنوان یک عامل مهم فارماکوژنتیک در سبب‌شناسی سمّیت شدید همراه با 5FU شناخته می‌شود. اندازه‌گیری فعالیت DPYD در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی یا آزمون ژنتیکی برای رایج‌ترین جهش ژن DPYD (یک جهش جایگاه پیرایش، IVS14+1G>A که در اثر حذف اگزون ۱۴، ایجاد می‌شود)، ممکن است توجیه‌کننده مبتلایان به سرطان پیش از کاربرد 5FU باشد.

پزشکی دقیق

استفاده از اطلاعات ژنتیکی یا ژنومیک برای گزینش مناسبترین انتخاب از درمان دارویی و در دوز صحیح یک گام به‌سوی **پزشکی دقیق**[8] است، واژه‌ی مترادف یا جابجا کردنی با **پزشکی شخصی‌شده** یا **فردی**[9] به کار می‌رود. پزشکی دقیق یک مفهوم فراگیر و جامع، یک رویکرد چندقلمروی برای بهبود مراقبت بهداشت و پیامدهای بهداشت است. در خلال ۱۰ سال گذشته، نمونه‌های بسیاری از **پزشکی طبقه‌بندی‌شده**[10] پدید آمده‌اند جایی که در آنها درمان برای یک بیماری ویژه به زیرگروه ژنتیکی فرد بیمار وابسته است. این نمونه‌ها دربرگیرنده‌ی زیرگروه‌های تک‌ژنی بیماری‌های

1. Ryanodine
2. Thioapurines
3. 6-Mercaptopurine
4. 6-Thioguanine
5. Azothioprine
6. Leukopenia
7. Fluorouracil
8. Precision medicine
9. Personalized or individualized medicine
10. Stratified medicine