The twisted ladder shape is called a **double helix.**

GENETICS
جزوه ژنتیک

جلسه هفتم و نهم

دکتر پاسدار

NITROGEN BASES

A T

Adenine Thymine

C G

Cytosine Guanine

بیماری های ژنتیکی می توانند از ژنوم هسته (اگر هسته هاپلوئید باشد 3 میلیارد جفت باز و اگر دیپلوئید باشد 6 میلیارد جفت باز وجود خواهد داشت) یا ژنوم میتوکندری منشا بگیرند. توالی یابی کل ژنوم انسان که در سال ۲۰۰۰ میلادی منتشر شد، و در سال 2003 اولین draft رسمیش با دقت 99.9 درصد در اختیار همه قرار گرفت ؛ انقلابی در پزشکی ایجاد کرد زیرا تفاوت های بین ما انسان ها را مشخص کرد (در واقع این تفاوت بین انسان ها ناشی از ۰/۱ درصد تفاوت در ژنوم آن هاست)

ژن چیست؟!

ژن قطعه ای روی DNA موجود در ژنوم است که ابتدا و انتهای مشخصی داشته و در دسترس ماست یا فانکشنی را مدیریت می کند و یا محصولی را می سازد.

قبل از پروژه ی ژنوم انسان فرضیه بر آن بود که هر ژن یک آنزیم! ولی پس از این پروژه مشخص شد که تعداد ژن ها حدودا $\frac{1}{4}$ میزان آنزیم ها تخمین زده شده است .

حدود فقط 2 تا 2.5 درصد (نواحی coding)در ژنوم انسان به تولید پروتئین و تنظیم محصولات مرتبط است.(حدود 97.5 درصد ژنوم نقشی ندارد) تا دسامبر سال ۲۰۲۴ میلادی ، ۲۷۶۰۳ ژن توالی یابی شده است.

تقسیم بندی انواع تغییرات توالی (genetic's variating) ← در همان ۰/۱ درصد تفاوت بین ژنوم انسان هاست .

بعضی از صفات الگوی وراثتی واضحی در خانواده دارند مثل: لاله گوش آزاد(صفت غالب)، خط روی پیشانی جلو آمده (صفت غالب) و کک و مک (غالب)

آیا همه ی این تغییرات باعث بیماری زایی می شوند؟ خیر ؛ جایگاه تغییر ژنی مهم است و ممکن است باعث بیماری یا تغییر فنوتیپ شوند برای مثال اگر نغییر در جایی باشد که محل coding یا بیان ژن نباشد مشکلی پیش نمی آید و نوع تغییر هم مهم است که می تواند 1- حذف 2- جابه جایی 3- اضافه شدن و برعکس شدن باشد.

ژنوتایپ و فنوتایپ چیست؟!

ژنوتایپ یک مجموعه از ژن های فرد یا ساختار ژنتیکی یه موجود های زنده است و فنوتایپ مشخصات قابل مشاهده یک فرد هست

آلل چیست؟!

یه شکل قابل جایگزین از یه ژن یا هر نسخه از یک ژن است به عبارت دیگر ژن کنترل‌کننده یک صفت است که در یک جایگاه مشخص روی کروموزوم قرار گرفته است به قول استاد آلل اونی است که فرق دارد (همون یک دهم درصده!!)

نوع تغییر :

دسته اول: نادر هستند؛ یعنی چه؟ یعنی **فراوانی آللی** کمتر از ۱ درصد دارند یا از 10^{-6} در سطح گامت کمتر است و آنقدر impact این تغییر زیاد است که یا فرد را به بیماری سختی مانند تالاسمی و آنمی سیکل سل مبتلا می کند یا ظاهر فرد را به گونه ای تغییر می دهد که با نرمال بسیار متفاوت است. این دسته یک الگوی وراثتی واضح نیز دارند (مونوژنیک) ← **پس دسته اول : جهش یا پاتولوژیک**

دسته دوم: یعنی **فراوانی آللی** بیش تر از ۱ درصد دارند و تغییرات توالی که می توانند در هر کجای ژنوم وجود داشته باشند و می‌توانند تغییری ایجاد کنند که خارج از چهارچوب یا نورم معمول قرار نمی‌گیرد.

⚠درهرجایی می‌توانند باشند نه فقط در نواحی coding (جهش ها میتوانند در هرجایی باشند).

تغییرات این دسته می‌تواند باعث تفاوت فنوتیپی شود اما منجر به بیماری نمی‌شوند. هیچگونه الگوی وراثتی ندارد ولی می‌توانند در استعداد ابتلا به بیماری تاثیر داشته باشند . پس نمیتوان شجره نامه برایشان رسم کرد (آسم ، بیماریهای قلبی) ← **دسته دوم : پلی مورفیسم یا چندشکلی**

دسته دوم علت ایجاد تغییرات (تفاوت) در ظاهر هستند چون دسته اول تغییرات بسیار واضحی (غیرنرمال) ایجاد می‌کنند.

variant of uncertain significance (VUS):

تغییراتی(چینش آللی) که نه پاتولوژیک هستند و نه پلی مورفیسم.

بسته به اینکه به کدام دسته نزدیکتر باشند به آنها به طور مثال likely pathogenic یا likely polymorphism می‌گویند.

تاقبل از پروژه ژنوم انسان ریسک فاکتورهای بیماری ها همان ریسک فاکتورهای اصلی مثل هایپرتنشن در ایسکمی بودند. پس از این پروژه genetic's risk factors شناخته شدند.

ژنتیک ریسک فاکتورها چه هستند؟

همین تغییرات ژنی شایعی که موجب بیماری نمی‌شوند ولی در استعداد ابتلا به بیماری تاثیر دارد پس ما برای بیشتر بیماری های شایع ۲ قسمت مجزا داریم:

۱. عوامل محیطی

۲. عوامل ژنتیکی

عوامل ژنتیکی را با یک عدد یا درصد مشخص می‌کنند که به آن ایندکس heritability می‌گویند(H^2) . مثلا می‌گویند دیابت وراثت پذیری اش یا H^2 اش ۵۰ درصد یا 0.5 است ، یعنی ۵۰ درصد ژنتیک نقش دارد و ۵۰ درصد محیط.

چجوری این را حساب می کنند؟ با مقایسه دو قلو های همسان و غیر همسان.

مثال: همه ی افراد یک پاسخ مشابه به یک دوز وارفارین ندارند. چرا؟ چون ژن VKORC1 در افراد مختلف متفاوت است و باعث شده است بیان آنزیم vitamin K epoxide reductase در افراد متفاوت باشد (به دلیل تغییر توالی ژن آنزیم در افراد ، متابولیسم متفاوت است)

ما فرض را بر این می گذاریم که سه ژنوتایپ داریم AA ، AG ، GG :

در افرادی که حداقل یک آلل A دارند متابولیسم کندی دارند و نباید دوز را زیاد بالا ببریم چون در معرض خونریزی با دوز استاندارد قرار خواهند گرفت (مردم آسیا عمدتا در این دسته هستند و ۹۰ درصد این مردم آلل A را همراه خودشون دارد.)

در افراد GG متابولیسم بالایی دارند ولی فراوانی کمی دارند و باید دوز زیادی به آن ها بدهیم (اسلاید زیر رو نگاه کنین که یه وقت چیزی رو از دست ندین!!)

VKORC1 variant and increased sensitivity to warfarin

- The ***c.-1639G>A*** polymorphism (rs9923231)
- *VKORC1* gene and affects the expression of the **vitamin K epoxide reductase** enzyme, which is the primary target of warfarin
- Individuals carrying at least one "A" allele at this locus generally require lower doses of warfarin compared to those with the "G/G" genotype, leading to a higher risk of bleeding with standard doses
- More common in **Asian** populations (approximately 90% carry the A allele), with lower frequencies in Caucasians (around 40%) and African Americans (approximately 14%)

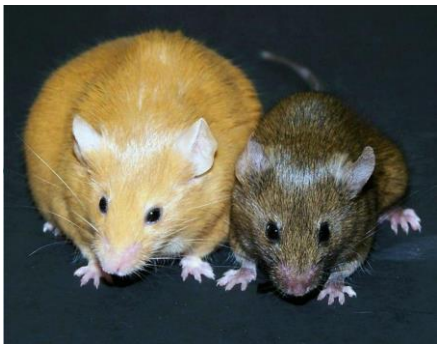
تاثیر ژنتیک در بیماری ها چطور ثابت می شود؟

۱) **Twin Studies :** مطالعات دو قلوها (و تعیین H^2) و تطابق بیشتر در بین دوقلوهای MZ در مقایسه با دوقلوهای DZ

۲) **Familial aggregation :** تجمع خانوادگی (HTN و عینکی بودن و چاقی در خانواده ها)

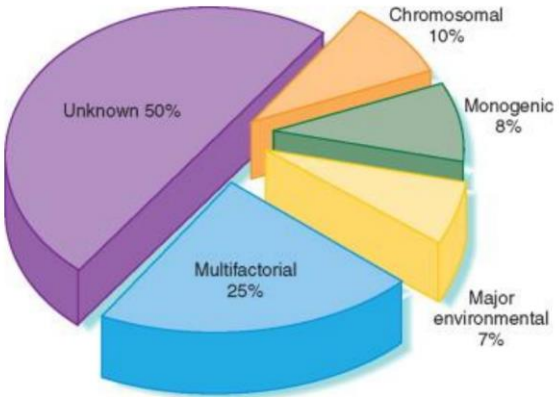
۳) **animal studys** : انواع "مدل های آماری" سازگار با تأثیرات ژنتیکی

* همه چیز توالی ژنوم نیست ← گاهی برخی صفات را داریم که تغییر توالی نیستند ولی در خانواده زیاد و انگار ارثی هستند به اینها می گوییم **اپی ژنتیک** (اثر محیط: فعل و انفعالات شیمیایی) اینجا استاد یه تغییر روی دو موش آگوتی زرد رنگ زنده رو مثال زدن که موشی که اسید فیولیک در کنار رژیم عادیش خورده (سمت راست قهوه ای و سالم)در طول زمان به دلیل متیلاسیون اپی ژنتیک ژن آگوتی رو بیان نمی کند و موش سمت چپ بیان می کند و زرد رنگ و چاق است.



بیماری های ژنتیک:

- بیماری های کروموزومال (در تعداد و ساختار) مانند سندرم داون (تریزومی 21)
- بیماری های مونوژنیک (مندلی): نادر – جهش – الگوی وراثتی واضح و از قوانین مندلین پیروی می کنند مانند جهش در ژن B هموگلوبین
- بیماری های پلی ژنیک: عمده بیماری های شایع مثل چاقی ، HTN و نزدیک بینی – بار اصلی بیماری ها در جوامع / مولتی فاکتوریال (هم ژنتیک هم محیط)
- بیماری ناشناخته ← 50 درصد موارد



ژنتیک در همه بیماری ها نقش دارد اما این نقش می تواند کم (مثلا در تبخال : که ایمنی بدن به عنوان نقش ژنتیکی موثر است) یا زیاد باشد.

چگونه ریسک فاکتورهای ژنتیک را مشخص می کنیم؟

با انجام مطالعاتی مانند کوهورت و ... ؛ به طور مثال می گوییم سیگار 4 برابر (RR / Related Risk ← در موارد محیطی) احتمال ابتلا به کنسر ریه را افزایش می دهد. همین مورد را ما در آلل ها و ژنوتایپ های مربوط به ریسک فاکتور داریم. با استفاده از مطالعات نتیجه را به صورت عدد نشان می دهیم ، تحت عنوان OR (Odds Ratio) ← که اگر 1 باشد یعنی هیچ اثر افزاینده یا کاهنده ای ندارد.
اگر از یک کمتر باشد ، به هر میزان کمتر بودن ریسک را کاهش می دهد و اگر از یک بیشتر بود ، به هر میزان بالاتر بودن ، ریسک را افزایش می دهد. (مثلا 1.7 یعنی 70٪ ریسک بیشتر)

بیمار اومده پیشمون چکار می کنیم ؟!

1- شرح حال: شرح حال بیمار را می گیریم

2- شجره نامه :

← به سه چیز دقت باید کرد:

1. **Transmission** : نحوه Transmission آن آلل بیماری زا (در بیماری های مونوژنیک) چون عامل آنها جهش هستند و الگوی وراثتی واضحی دارند. ترنسمیشن یعنی در یک نسل و در نسل‌های مختلف به چه طریقی دیده می‌شود. یا می‌تواند عمودی باشد مثل بیماری‌های اوتوزومال دامیننت (AD) که یک مبتلا در هر نسل باید دیده شود ، یا می‌تواند به صورت افقی باشد مثلاً در چند نسل نباشد ولی در یک نسل همه افراد این بیماری را دارند (در اتوزومال رسسیوها (AR))
2. **Segregation را چک میکنیم**. یعنی چه؟

یعنی بیماری را از مادر گرفته؟ از پدر گرفته؟ به صورت خاص گرفته؟ در جنس خاصی بیماری دیده می‌شود؟

3. **نسبت جنسیتی را چک می‌کنیم**: یعنی مرد ها و زن به یه نسبت بیماری را گرفته اند یا نه ؟!

حالا باید با انواع بیماری ها آشنا باشیم :

بیماری های AD:

ترنسمیشن Vertical دارد ولی می‌تواند Horizontal هم داشته باشد. 50 درصد شانس ابتلا دارند. و از شایع‌ترین بیماری‌هایی که می توانند ایجاد کنند می توان به کنسر ها اشاره کرد و در بیماری‌های قلبی می‌توان سندروم مارفان را نام برد (۲ در ۱۰ هزار نفر)

میتوانند penetrance کامل و 100٪ نداشته باشند. ← بنابراین escapage داریم و incomplete penetrance

می تواند در یک جنس بیشتر تظاهر پیدا کنند. مثل breast cancer

در بیماری های AD بیماری های Late onset داریم.

variable expressivity را نیز در این دسته (AD) می توانیم ببینیم یعنی یک موتاسیون می تواند در افراد یک خانواده کاملا متفاوت بروز کند. بنابراین در یکی ممکن است شدید باشد ، در عضو دیگری ممکن است با شدت کمتر. ممکن است در یک نفر چند دستگاه بدن درگیر شود و در فرد دیگر یک دستگاه (اینها از خصوصیات بیماری های مونوژنیک است).

از بیماری های AD می توان به FH یا هایپر کلسترومی خانوادگی اشاره کرد که اشکال در رسپتور LDL است و در نسنی پایین تر مبتلا به بیمایر های قلبی عروقی می شوند.

بیماری های AR:

مثال ها: تالاسمی ، سیکل سل و .... - از نظر شیوع کمترند ، ولی در جاهایی که ازدواج فامیلی زیاد هست مثل نواحی خلیج فارس و مدیترانه این بیماری‌ها بیشتر دیده می‌شوند.

مثال دیگریCystic fibrosis : **بیماری های AR** همانطور که گفته شده در مناطقی که ازدواج فامیلی و consanguinity (هم خونی) زیاد است بیشتر دیده می‌شود. بسیار مهم است که در این گونه جوامع که جامعه ما هم جزوی از آن دسته هست به فکر این بیماری‌ها باشیم .برای مثال ممکن است دو فرد کاملاً سالم بچه مبتلا داشته باشند، مثلاً ممکن است فرزندشان ناشنوا (sensory neural) باشد یا بیماری SMA(Spinal Muscular Atrophy) داشته باشد که فرد مبتلا به این بیماری دو سال بیشتر عمر نمی‌کند.

بیماری های X-linked:

مغلوب(Ressesive): مثل هموفیلی. همیشه مادرها ناقلند. ممکن است ظاهراً سالم باشند ولی فرزند پسرشان مبتلا باشد.

غالب(Dominant): مثل بیماریRed Syndrome. فقط در خانم‌ها دیده می‌شود. زیرا در جنس مذکر انقدر بیماری شدید است که در زمان حاملگی جنین از بین می‌رود. ؛ راشیتیسم مقاوم به Vit-D

بیماری های Y-linked: (Holandric disease)

از آقا به آقا منتقل می‌شود. از آقا به خانم منتقل نخواهد شد. زیرا خانم‌ها کروموزوم Y ندارند. مثل آزوسپرمی.

بیماری‌های میتوکندریال:

به راحتی مشخص می‌شود زیرا میتوکندری مادر در تکوین سلول تخم نقش دارد. بنابراین بیماری از مادر به تمام بچه‌ها فارغ از جنسیتشان خواهد رسید. البته در عمل و واقعیت می‌بینیم بعضی بیماری‌های میتوکندریال در آقایان بیشتر است. دلیلش را نیاز نیست بدانیم.

اگر نوع و الگوی اختلالات ژنومی مان را بشناسیم می‌توانیم anticipation داشته باشیم. Anticipation یعنی می‌فهمیم که هر نسلی که بگذرد بیماری شدیدتر و سن ابتلا به آن پایین‌تر خواهد بود. (جدول اسلاید: گفتن برای مرور و دیدن تفاوت ها)

یکی از مثال هایی که برای مونوژنیک AR گفتیم بیماری تلاسمی بتا بود: اگه یک ژن β-globin یا α-globin خراب بود این بیماری ایجاد می‌شود هیچ ژن دیگری نیست که اگر مشکل داشته باشد این بیماری ایجاد شود

اما برخی بیماری‌های مونوژنیک اینگونه نیستند بیماری‌هایی مثل کاتاراکت یا آب مروارید و FH داریم که یک اختلال وجود دارند اما می‌توانند به دلیل ژن‌های متفاوتی ایجاد شده باشند، که به این‌ها بیماری‌های هتروژن می‌گوییم. Heterogenicity می‌تواند در فنوتیپ یا locus عامل بیماری باشد اکثر بیماری‌های مونوژنیک هتروژن هستند.

فرق بیماری هتروژن با بیماری پلی ژنیک چیست؟ در بیماری پلی ژنیک ، چند ژن مختلف دست به دست هم داده‌اند و باعث ایجاد بیماری شده‌اند ولی در بیماری هیدروژن یک ژن دخیل است که حالا ژن دخیل در بیماری در افراد مختلف می‌تواند متفاوت باشد مهمترین فرق هتروژن و پلی ژنیک در این است که بیماری پلی ژنیک الگوی وراثتی ندارد اما در بیماری مونوژنیک هتروژن الگوی وراثتی (در شجره نامه) واضح است.

فرق شجره Dominant X-linked با میتوکندریال؟در X-linked غالب معمولا فرزند پسر زنده نمی‌ماند. همچنین در میتوکندریال وقتی پدر بیمار باشد و مادر سالم بیماری به فرزندان منتقل نمی‌شود.

تفاوت چهار اصطلاح:

1. Congenital: بیماری ای که حتماً از بدو تولد وجود دارد صرف نظر از اینکه علتش چیست (محیطی / ارثی) – Multi Factorial
2. Genetic: بیماری ای نداریم که ژنتیک در آن تاثیر نداشته باشد صرفاً میزان این تاثیر در بیماری‌های مختلف متفاوت است
3. Familial: می‌تواند هم محیطی باشد مثلاً خانواده‌ای که رژیم کم ید دارد اکثراً گواتر دارند ، یا می‌تواند ژنتیک هم در بیماری Familial تاثیر داشته باشد چه به صورت ارثی و چه به صورت بیماری‌های مولتی فکتوریال مثل میوپیوم (myopia) (نزدیک بینی) که مثلاً می‌بینیم در یک خانواده فرد عینکی زیاد است.

4.Hereditary (ارثی): بیماری‌های مونوژنیکی هستند که از یک نسل به نسل دیگر منتقل می‌شوند و یا جز بیماری‌های اپی ژنتیک اند مثل سندروم انجلمن. منظور از اپی ژنتیک این است که تغییرات در بیان ژن‌ها رخ می‌دهد بدون اینکه توالی دنا تغییری داشته باشد.

برای یادگیری بیشتر: مثلاً در سندرم انجلمن پرش ژنی و عدم فعالیت نسخه مادری ژن VBE3A که مسئول ایجاد پروتئین خاصی در مغز است ایجاد می‌شود یعنی ژن و توالی دنا سالم اند ولی بیان نمی‌شود یا Prader Willi syndrome

Germline mutation: تغییری که در دناست در تمام سلول‌ها وجود دارد زیرا این تغییر در زمان تکوین سلول تخم ایجاد شده است فرقی ندارد که دنای کدام سلول را بررسی کنیم در تمامی سلول‌ها از مخاطی تا لنفوسیتی و غیره این تغییر وجود دارد.

Somatic mutation: به عنوان مثال در سرطان پوست در فردی که زیاد در معرض اشعه UV بوده است و به این دلیل سرطان SCC یا BCC در ناحیه ای از پوستش ایجاد می‌شود در اینجا اگر دنای سلول های سرطانی را بررسی کنیم اختلال مشاهده می‌شود ولی سایر سلول‌های بدن این اختلال توالی را ندارند. این نوع تغییر در کنسرها بسیار محرز است.

*** چه موقع به نقش پررنگ ژنتیک در ایجاد یک بیماری مشکوک شویم؟**

برای یادگیری و حفظ راحت‌تر کلمه **GENES** را به عنوان mnemonic برای پاسخ به این سوال به یاد داشته باشید:

1- Groups of anomalies: وقتی گروهی از اختلالات متعدد داشته باشیم احتمال اینکه ژنتیک در آن بیماری نقش داشته باشد بالا است مثل سندروم داون اختلال در همه نواحی مقابل ممکن است باشد صورت قلب چشم و غیره

آنومالی مادرزادی:1- Single 2 - چندگانه: مهمتر برای ما زیرا طبق حرف‌های گفته شده وقتی groups of anomalia داشته باشیم به ژنتیک مشکوک می‌شویم

2- Extreme / Exceptional present: برای مثال در بیماری‌های قلبی اگر کسی در سن جوانی بیماری قلبی بگیرد دیگر نمی‌توان گفت این یک بیماری قلبی رایج است و نشان از دخالت ژنتیک در آن است

3- Neurodevelopmental delay: از دوران طفولیت تا بزرگسالی یک سری از رفتارها مطابق سن تغییر می‌کند که به آن adaptive behavior گفته می‌شود برای مثال کودک در شش ماهگی می‌تواند بشیند یا در یک سالگی می‌تواند راه برود و... . اگر این تکامل تاخیر داشته باشد می‌تواند نشان از ارتباط بیماری ژنتیکی باشد.

4- Extreme / Exceptional pathology: در ارتباط با پاتولوژی‌های نامعمول است برای مثال در سرطان پستان سلول‌ها عمدتاً رسپتورهای Estrogen Receptor(ER) یا Progesterone receptor(PR) دارند. ولی اگر در سلول‌های سرطانی هیچ رسپتوری مشاهده نکردیم به دخالت ژنتیکی زیاد در بروز این کنسر شک می‌کنیم و تست ژنتیک برای بیمار انجام می‌دهیم.

5- Surprising laboratory: مثلاً کلسترول بالای ۵۰۰ کسی که هایپرکلسترولمی معمول دارد مقدار کلسترولش معمولاً ۲۵۰-۳۰۰ است وقتی این مقدار مثلاً بالای ۵۰۰ بود بعد از رد کردن احتمال خطای آزمایشگاهی باید به فکر نقش ژنتیک در بروز این بیماری باشیم.

بر مبنای دخالت ژنتیک در بیماری فرد می‌توانیم افراد را به **سه دسته** تقسیم کنیم:

1. **Low risk**: در حد population risk یعنی ریسکی که افراد نرمال یک اجتماع دارند. مثال breast cancer life time risk در افراد نرمال ۱۲٪ است ولی در فردی که BRCA1 mutation داشته باشد این ریسک به 80٪ می‌رسد.
2. **Moderate risk**: threshold آن در کشورهای مختلف و بیماری‌های مختلف متفاوت است. مثال threshold کنسر breast در آمریکا = 20٪ ، زیر 20٪ moderate risk بالای 20٪ High risk – این threshold در اروپا 30٪ است.
3. **High risk** :

برخی از کنسرها مونوژنیک اند و شاهکار پزشک تشخیص این کنسرها از عمده کنسرها که sporadic و multi factorial اند است.

در مواجهه با بیمار در کلینیک به عنوان یک پزشک سه سوال عمده را باید در ذهن خود داشت:

- آیا بیمار به مشاور ژنتیک نیاز دارد؟
- آیا تست ژنتیک نیاز هست؟ اگر نیاز هست چه تستی؟
- چه sample ای برای بیمار بایستی ارسال بشود؟

ما چه وقت شک می کنیم که یک کنسر پایه ژنتیکی دارد و ارثی است (مهم)؟!

1- در گیری در اندام های قرینه مانند هردو چشم یا هر دو برست

2-درگیری های سن پایین

3- مولتی فوکال بودن کنسر است مانند رتینوبلاستوم در یک چشم در کانون های متفاوتی وجود داشته باشد

4- کنسر های متفاوتی در فرد یا خانواده دیده شود مانند سندرم لی فرامینی که فرد را مستعد ابتلا به سرطان می کند

5- اگر در یک سمت (مانند سمت مادری یا پدری) تجمع کنسر ها رو داشته باشیم مثلا در پدر یا پدربزرگ پدریش یا عمه و عمو کنسر داشته باشن

6- رخ دادن پاتولوژی های نادر تر در فرد مانند : تریپل نگاتیو در کنسر برست Triple-negative breast cancer یا مدولاری کارسینوم تیروئید

ویراست : سید علی معتمد الشریعتی ، نیما فتحی

محتوا: سارا زهدی،فاطمه محمدی

تایپ : مطهره ناصریان،زهرا اقتصاد، آتنا علیزاده

پزشکی اختصاصی Personalized Medicine

اهداف این جلسه:

- ✓ Pharmacogenetics (مستقیما با درمان و اثر دارو ها مرتبط میباشد و مهم تر است.)
- ✓ Pharmacogenomics
- ✓ Nutrigenetics
- ✓ Nutrigenomics
- ✓ تست های ژنتیکی موثر بر تشخیص کنسر ها (مثل کنسر برست)
- ✓ پزشکی اختصاصی از چه ابزاری از ژنتیک استفاده میکند
- ✓ چه قسمتی از ژنتیک در پزشکی اختصاصی دخیل است
- ✓ مصداق های کاربرد پزشکی شخصی در حرفه پزشکی
- ✓ گایدلاین های رایج pharmacogenetics

پزشکی شخصی Personalized Medicine: برای درمان هر بیماری صرفا نباید به خود آن بیماری توجه کرد، بلکه وضعیت بیمار نیز حائز اهمیت است. ممکن است دو نفر به بیماری یکسانی مبتلا شده باشند اما شرایط آن ها کاملا باهم متفاوت باشد. بنابراین درمانِ سنتیِ یکی برای همه(one size fits all) در این حیطه کاربردی ندارد و از یک درمان برای همه استفاده نمیکنیم.

اجزای پزشکی شخصی متشکل از چهار p است:

- Preventive: پیشگیرانه>> قبل از بروز تظاهرات بالینی، بیماری را با ابزار متفاوت(مثلا ریسک فاکتور ها) شناسایی کنیم.
- Personalized: شخصی سازی شده
- Participatory: باید ارتباط منسجم بین پزشک و بیمار وجود داشته باشد تا بتوانیم به نحو احسن به بیمار کمک کنیم. بیمار باید از سیر بیماری اش مطلع باشد.
- Predictive: باید پیش بینی کنیم که سرانجام یک بیماری چه خواهد بود>> شناسایی پروگنوز

- **Personalized medicine** is the tailoring of medical treatment to the individual characteristics of each patient.
- **Personalized medicine** is a model for health care which is a combination of ***preventive***, ***personalized***, ***participatory*** and ***predictive*** measures.

محور های پزشکی شخصی:

- Risk assessment: بر مبنای اطلاعات به دست آمده از فرد و ریسک فاکتور ها، احتمال بروز بیماری در او را تخمین میزنیم. مثلا در کسی که سیگار میکشد و هایپرلیپیدمی دارد نسبت به کسی که وزن مناسب و لایف استایل سالم دارد ریسک بیماری های قلبی کمتر است.

- Prevention: صرفا شناخت ریسک فاکتور ها کافی نیست، بلکه باید راهی برای جلوگیری از وقوع بیماری نیز پیدا کنیم. مثلا در بیماری های مولتی فاکتوریال، هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی نقش دارند. در این بیماری ها میتوان با شناخت عوامل محیطی از وقوع آن ها جلوگیری کرد.
- Detection: بر اساس شرایط فرد بیماری را detect میکنیم، مثلا با استفاده از بیومارکر های مختلف، بیماری را در مرحله مولکولی detect میکنیم. البته همیشه نیاز به بیومارکر ها نیست مثلا تشخیص هایپرتنشن با دو نوبت فشارخون بالا مشخص میشود و نیازمند آزمایشات نیستیم. البته در علت یابی(نه تشخیص) هایپرتنشن میتوان از بیومارکر ها استفاده کرد. (مثلا HTN در اثر اختلالات غدد سوپرا رنال). فردی با موتاسیون BRCA1 80% شانس ابتلا به کنسر برست را دارد و باید با ماموگرافی detect شود.

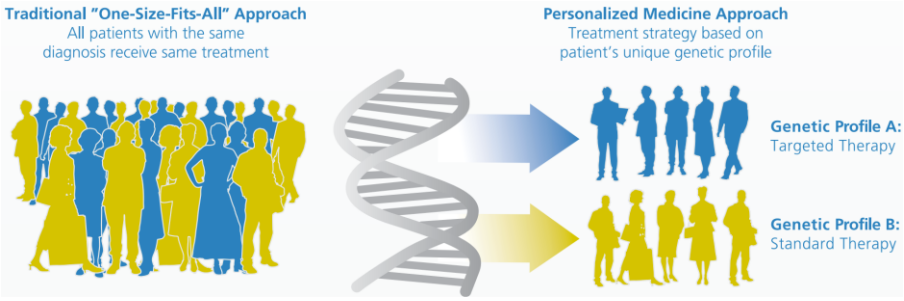
- Diagnosis: تشخیص دقیق بیماری، استراتژی درمان فردی را ممکن می سازد.

- Treatment: ریسک فاکتور ها و موارد detect شده در درمان موثر هستند. مثلا در افراد مبتلا به کنسر برست که موتاسیون BRCA1 نیز دارند، دارویی به نام اولاپاریب(Olaparib) در بازار عرضه شده و مختص این افراد میباشد. پس فردی که این موتاسیون را دارد و به کنسر برست هم مبتلا شده، لزوما نباید از دیگر دارو های بیماران کنسر برست استفاده کند و اولاپاریب میتواند گزینه بهتری باشد.

- Management: حتما لازم نیست که بیماری ها را درمان کنیم. مثلا میدانیم که دیابت، هایپرتنشن و بیماری های ایسکمیک قلبی درمان ندارند، بلکه صرفا کنترل میشوند. کنترل کردن شامل درمان دارویی، تغییر لایف استایل و موارد دیگر میباشد.

- The full implementation of personalized medicine encompasses:
  - **Risk Assessment:** Genetic testing to reveal predisposition to disease
  - **Prevention**: Behavior/Lifestyle/Treatment intervention to prevent disease
  - **Detection**: Early detection of disease at the molecular level
  - **Diagnosis**: Accurate disease diagnosis enabling individualized treatment strategy
  - **Treatment**: Improved outcomes through targeted treatments and reduced side effects
  - **Management**: Active monitoring of treatment response and disease progression

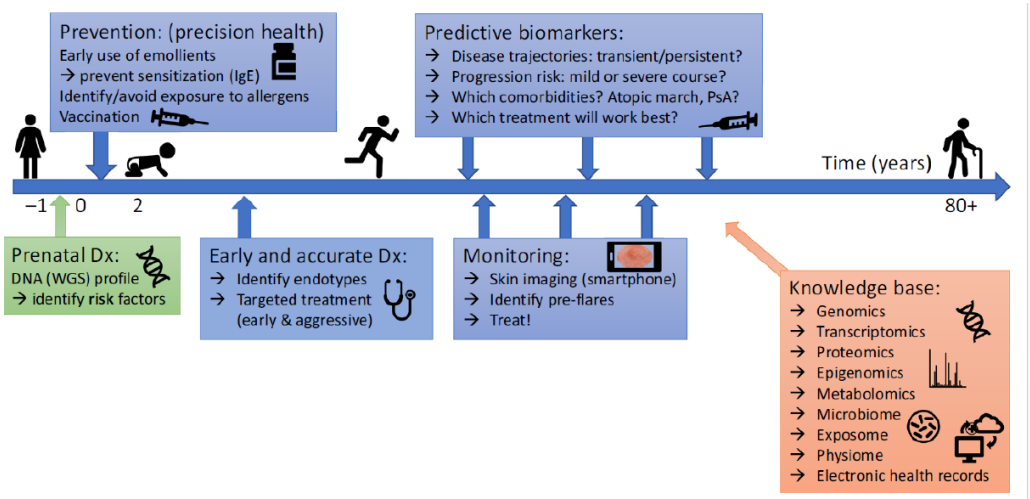
*پزشکی شخصی از این جهت اهمیت دارد که درمان فَله ای(one size fits all) باعث افزایش احتمال شکست در پروسه درمان میشود. مثلا در پاندمی کرونا دیدیم که یک درمان برای همه جواب نمیدهد!



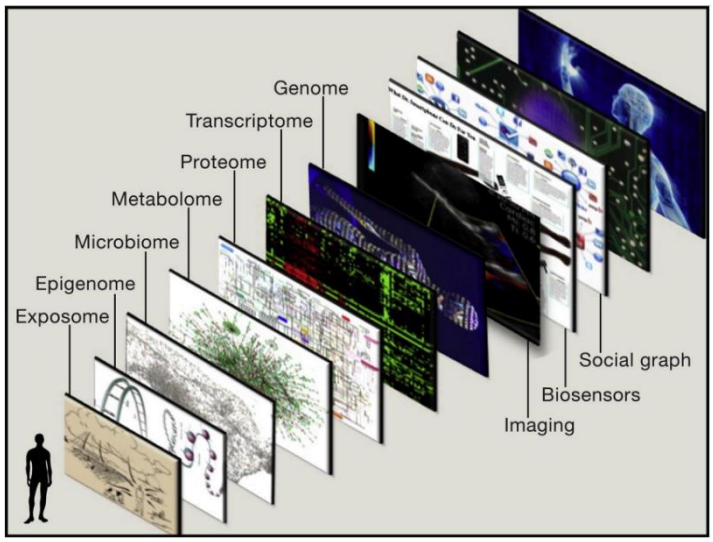
*دقت شود precise medicine و personalized medicine باهم متفاوتند ولی معمولا به جای هم استفاده میشوند.

- ✓ precise medicine: درمان مختص گروه های خاص (این گروه ها را بر اساس یکسری شاخص ها دسته بندی میکنیم)>> برای گروهی از افراد با یک بیماری خاص درمان اختصاصی انجام میدهیم
- ✓ personalized medicine: درمان مختص افراد خاص>> برای یک فرد با بیماری خاص درمان اختصاصی انجام میدهیم

- مثالی از personalized medicine در طول زندگی فرد بیمار: (مهم نیست، فقط گذاشتیم ببینید)



در بحث personalized medicine موارد مختلفی از جمله Genome، Transpeptome، Proteom، Microbiome، Epigenome و حتی فیزیوم (فیزیوم اصطلاحی است که به محیط فیزیکی یک فرد و لایف استایل او اشاره دارد) دخیل اند. بنابراین وقتی به personalized medicine میپردازیم لایه های بسیار متعددی بین فرد و منیجمنت ما قرار دارند و روی آن تاثیر میگذارند.



برای مثال یکی از کارهایی که در زمینه پزشکی شخصی انجام شده fecal transplantation است که برای بعضی از بیماری های التهابی روده انجام میشود. بیماری های التهابی روده (IBD) که شامل کولیت اولسراتیو و کرون اند، بسیار devastating و ناتون کننده هستند. با توجه به اینکه فلور طبیعی روده در افراد مختلف با هم متفاوت است، افراد مختلف با تظاهرات مختلف IBD از لحاظ شدت و ضعف بیماری، مایکروبیوم روده متفاوتی دارند. حتی اگر ماکروبایومشان هم از لحاظ فلور مشابه باشد یعنی از میکروارگانیسم های یکسانی تشکیل شده باشد، آن میکروارگانیسم ها از لحاظ ژنتیکی با هم متفاوت اند. پس در این بحث حتی فلور طبیعی روده یک شخص و اینکه از چه میکروارگانیسم هایی تشکیل شده به تنهایی دخیل نیست بلکه Genome آن میکروارگانیسم ها هم مهم و موثرند. بنابراین بحث Metagenomex یکی از موارد بسیار مهم است و لایه های مختلف تا این حد در پزشکی شخصی موثر و مهم اند. پس بحث پزشکی اختصاصی از چند تا دارو و اینها فراتر است.

پزشکی شخصی از کجا شروع شد؟

برمیگردد به 1550 قبل از میلاد و موارد و شواهدی از مصریان باستان. حتی طب سنتی ما که بر اساس مزاج و طبیعت افراد است و مزاج ها را انواع مختلف سرد، گرم، گرم و خشک، سرد و خشک ... تقسیم کرده یکی از موارد پزشکی شخصی است. دانشمندانی مثل ابوعلی سینا و رازی و غیره به این بحث پرداخته اند و این در واقع همان بحث همه را با یک چوب نزدن است یعنی همه را با یک غذا و دارو درمان نمیکردند. طبع ها را میشناختند و الان هم این روش به صورت علمی در حال انجام است.

با این حال، آنچه در بحث شروع پزشکی شخصی از همه مهم تر است و به عنوان نقطه شروع در نظر گرفته میشود، کشف ساختار DNA و مهمتر از آن پروژه ژنوم انسان است. در پروژه ژنوم انسان با توجه به توالی یابی تمامی ساختارهای ژنوم، تفاوت ها مشخص شدند. بنابراین آن را شروع پزشکی شخصی در نظر میگیرند. بعد از آن، در اوایل قرن بیست و یکم با توجه به تفاوت هایی که بین افراد از نظر توالی ژنومی بود، مواردی که میتوانند در متابولیسم داروها تاثیر بگذارد مشخص شد. و این شروعی برای بحث pharmacogenetics بود. در سالهای بعد یعنی در دهه دوم قرن بیست و یکم، بحث Gene Editing مطرح شد و بعد Gene therapy و داروهایی وارد بازار شدند و نهایتا هم امروزه بحث هوش مصنوعی و به کارگیری آن در پزشکی و به خصوص پزشکی اختصاصی مطرح است.

الان در بحث پزشکی شخصی کجاییم؟

از سال 2008 تا 2022، بیش از 300 نوع داروی اختصاصی مختلف به تایید سیستم غذا و دارو امریکا رسیده. داروی اختصاصی یعنی داروهایی که منحصرا برای یک بیماری خاص، یا نوعی از یک بیماری خاص یا شرایط خاصی ساخته شده اند.

داروهای مختلفی برای یبماری های مختلف زیادی ساخته شده است.

داروی Herceptin دارویی است که یکی از پروتئین هایی که گاهی اوقات در breast cancer بیش از حد بیان میشود و نشان دهنده پروگنوز بد بیماری است را بلاک میکند. در ایران هم جزو داروهای روتین است و برای HER2+ها استفاده میشود. با وجود اینکه هنوز گران است.

برای بحث IBD هم داروهای مختلفی ساخته شده و clinical trial هایی هم در حال حاضر برای داروهای جدید در جریان است.

داروی دیگری داریم به نام Milasen. میلاسن از از اسم دختر بچه ای به نام میلا ویتارلو گرفته شده است که مبتلا به یک بیماری autosomal recessive به نام Batten disease بود. بیماری AR یعنی پدر و مادر سالم اند ولی بچه مبتلا است. Batten disease یک بیمار نورودجنراتیو است (نام دیگرش Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs)) که معمولا از سالهای اول زندگی شروع میشود. 14 ژن مختلف برایش شناخته شده است. خاصیت نورودجنراتیو disorderها مثل MS این است که علائم گسترده ای از جمله علائم حسی، حرکتی، ویژوال، تشنج و اختلالات مختلف از جمله اختلالات تعادلی و cognitive ایجاد میکنند. مادر این بچه با دکتری به اسم تیم یو آشنا میشود و کیس بچه را پیگیری میکنند. یکی از مواردی که اختصاصا برای یک فرد خاص درست شده و بقیه افراد هم از آن سود میبرند همین میلاسن است. تکنیکی که این دارو بر مبنای آن ساخته شده anti-sense therapy است.

جهت فهم بهتر: در بحث DNA replication & expression بیان شد که به رشته ای که کد میشود sense strand و به رشته دیگر DNA که در مقابل آن قرار میگیرد و در کد کردن پروتئین نقشی ندارد antisense or noncoding strand گفته میشود. یکی از ابزار های ژن درمانی، anti-sense therapy است.

این دارو وارد بازار شد و روی این دختر بچه که از 5 سالگی برایش تشخیص Batten disease داده شده بود امتحان شد و بسیار زندگی اش را عوض کرد. هرچند که طول عمر کوتاهی داشت و در ده سالگی فوت کرد اما همان مدت کوتاه عمرش از حالت بسیار جا افتاده بیماری به سطحی رسید که کتاب میخواند و کارهای روزنه اش را تا حدی انجام میداد. داروی میلاسن به عنوان یکی از نماد های پزشکی اختصاصی شناخته میشود.

بیس personalized medicine چیست؟

بیماری های مولتی فاکتوریال مبتنی بر variation های شایع ژنوم اند. این ها را بر اساس مطالعات همراهی با association studies میفهمیم. حال این یعنی چه؟ اندکسی که میزان ریسک را مشخص میکرد OR و RR بود. این دوتا را چطور به دست می اوریم؟

همانطور که در رابطه با heritability گفتیم که concordance rate بیماری ها با مقایسه اش در دوقلوهای همسان و غیر همسان به دست می اید، اینجا هم ریسک آلل های افزاینده یا کاهنده خطر از مقایسه به دست می آید. یعنی مقایسه ی فراوانی آن الل هایی که ما به عنوان افزاینده یا کاهنده خطر عنوان میکنیم، در گروهی که آن بیماری خاص را دارند با

گروهی که آن بیماری را ندارند. به عنوان مثال اگر میخواهیم آلل های افزاینده ریسک دیابت را مشخص کنیم، یک گروه دیابتی و یک گروه کاملا سالم را (مشابه گروه دیابتی از لحاظ اندازه، تعداد زن و مرد و سن) انتخاب میکنیم. سپس آن آللی که کاندید کردیم یا تمام وریشین های شایع ژنومی را بین این دو گروه ژنوتایپ میکنیم و فراوانی آللی این آلل ها را در گروه کیس و کنترل مشخص میکنیم. اگر آللی افزاینده ریسک باسد انتظار داریم در گروه کیس و بیمار بیشتر باشد و اگر کاهنده ریسک باشد در گروه کنترل. OR (odd ratio) اگر بالاتر از یک باشد نشان دهنده این است که آلل مورد نظر ما افزاینده ریسک است و اگر کمتر از یک باشد کاهنده ریسک. (اگر هم که برابر یک باشد یعنی خطر در هر دو گروه یکسان بوده و تاثیر چندانی ندارد) به این نوع مطالعه ای که توصیف شد مطالعات همراهی یا association studies میگویند. وقتی که تمام ژنوم مقایسه شود Genome wide association studies یا GWAS نام میگیرد. بنابراین ما دنبال susceptibility genes و آلل ها میگردیم که البته به خاطر پیچیدگی های ژنومیک خیلی راحت نیست و مثل پیدا کردن سوزن در انبار کاه است.

در ارتباط با اینکه این وریشن ها از کجا ناشی میشوند هم باید گفت افرادی که متفاوت هستند ژنوتیپ های متفاوتی دارند که منجر به وریشن میشود.

پس تا اینجا فهمیدیم که **بیس personalized medicine در تفاوت های ژنومیک ما قرار دارد** که این تفاوت های ژنومیک به صورت شایع و یا نادر طبقه بندی میشوند. بحث ریسک فکتور های ژنتیکی که مثالش را زدیم از سال 2010 به بعد مطرح شد و نمونه ش را گفتیم که چطور از طریق association studies به آن ریسک فاکتور ها پی میبریم و در نهایت تعیین ریسک میکنیم و OR برایمان مشخص میشود.

وقتی تفاوت ژنومیک داشته باشیم، mRNA و Transcriptionهم متفاوت می شود و در نهایت proteomics متفاوتی هم خواهیم داشت، یعنی پروتئین ها و نقش هایشان هم تغییر میکنند. برای مثال تغییر میزان پروتئین های مرتبط با قلب مثل تروپونین و CK در شرایط مختلف

(تغییر ژنومیک---> تغییر Transcription---> تغییر پروتئین ها)

پس میتوان گفت پروفایل ژنومیک و ترنسکریپشن و پروتئین های ما، در شرایط مختلف می توانند متفاوت باشند. یکی از این شرایط بحث تغذیه است که در ادامه به آن اشاره خواهد شد.

یکی از بحث های مهم و رایج در بحث کنسر ژنومیک، molecular profiling است. این مسئله مربوط به سال های اخیر نیست و از سال های خیلی قبل که دسترسی به پروتئین وجود داشت، پروفایلینگ انجام میشد. نمونه آن برست کنسر است. بافت برست یک بافت Hormone depended است (مثل بافت پروستات یا بافت پیاز مو در اسکالپ زن و مرد که رسپتور هورمونی دارند). پس هورمون میتواند در proliferation آن تاثیر بگذارد. این تاثیر به واسطه ژن هایی است

که مانند پدال گاز ماشین موجب افزایش تکثیر سلولی میشوند. این oncogene ها(مثل KI67 و HER2) اگر دچار اشکال بشوند باعث تکثیر بیش از اندازه بافت خواهند شد.

بر اساس اینکه بافت توموری چقدر به بافت اصلی نزدیک باشند، تومور های مختلفی در پاتولوژی دیده می شوند. بر این اساس کنسرهای برست را به 4 دسته تقسیم میکنند:

1- لومینال A

2- لومینال B

3- HER2+

4- basal-like

این تقسیم بندی بر اساس هورمون رسپتورهایی است که در سطح سلول های تومور به شیوه های مختلفی اکسپرس میشوند. برای پیدا کردن آن لزوما نیازی به آزمایش ژنتیک نخواهیم داشت، بلکه با ایمینوهیستوشیمی(IHC) میتوان فهمید که مثلا آیا تومور استروژن رسپتور اکسپرس میکند یا خیر.

در واقع منظور از مولکولار پروفایلینگ، طبقه بندی تومورها بر اساس expression پروتئین های سطحی است. هر توموری پروفایل مولکولی خاص خودش را دارد. به عنوان مثال برست کنسر با کنسر ریه متفاوت است (البته پروتئین های مختلفی هستند که میتوانند در همه سلول ها اکسپرس شوند مانند p53)

وقتی رسپتور هورمونی اکسپرس می شود، سلول توموری با اینکه سرطانی شده است باز هم میتواند تحت تاثیر هورمون قرار بگیرد. پس اگر بتوانیم جلوی تاثیر هورمون را بگیریم میتوان به پسرفت تومور کمک کرد. با همین مکانیسم پروفایل های مختلف را میتوانیم درمان کنیم.

برای مثال اگر تومور برست کسی triple negative باشد، یعنی نه رسپتور استروژن، نه رسپتور پروژسترون و نه HER2 را اکسپرس کند، هیچ سودی از داروی ضد هورمون(مثلا ضد HER2) نخواهد برد. بر این اساس در کلینیک باید بیماران را دسته بندی کنیم و به هر دسته داروی مخصوص خودشان را بدهیم.

نتیجه: اکسپرس یا عدم اکسپرس رسپتور بر روی سلول توموری، به ماهیت ژنومیک آن بستگی دارد. بنابراین تومورها متفاوت خواهند بود. ما به ژنومیک آن ها کاری نداریم و در سطح پروتئین بررسی میکنیم.

با توجه با این موضوع دو تست مولکولی داریم که مربوط به مولکولار پروفایلینگ و ابعاد وسیع تر آن هستند. این ها نمونه ای از بحث personalized medicine می باشند.

1- Oncotype DX: در امریکا FDA approvile گرفته است و بیمه ها هزینه های آن را قبول میکنند. ثابت شده است که این تست در تعیین پیش آگهی ها، مدیریت و درمان بیماری موثر خواهد بود.

این تست بر مبنای expression profiling است. محققان ژن های متعدد را از تومور های مختلف استخراج و بررسی کرده اند و در نهایت به 21 ژن مهم رسیده اند که بر اساس میزان بیان آن ها در تومورهای مختلف، میتوان شرایط تومور را پیش گویی کرد. میشود فهمید که آیا نیاز به کموتراپی دارد یا نه، از آن سود میبرد یا خیر یا اینکه میزان survival 5 ساله و 10 ساله آن چگونه است.

بر اساس میزان بیان این 21 ژن در تومورهای افراد مختلف scoring انجام میشوند که بین 0 تا 100است. هر چه این نمره بالاتر باشد نشان دهنده بدخیم تر بودن توده است. یعنی میتواند به نقاط دورتر متاستاز بدهد و مجددا عود کند.

به طور مثال برای خانم های بالای50 سال:

- از 0 تا 25 آن هایی هستند که کموتراپی برای آن ها نیازی نیست و برای آن ها اندوکرین تراپی کافی خواهد بود.(نیازی به وارد کردن استرس مالی و فیزیکی و روانی نیست)
- برای 26 و بالاتر حتما باید کموتراپی را توصیه کنیم حتی اگر خود بیمار تمایلی نداشته باشد. باید به بیمار آگاهی کافی را در رابطه با احتمال کوچک نشدن و عود تومور بدهیم.

برای خانم های کمتر از 50 سال دقیقا همینطور است با این تفاوت که به جای 25، عدد15 را به عنوان مرز در نظر میگیریم.

2- Mamma-print: این تست هم مانند قبلی است و 70 ژن را بررسی میکند. بر اساس threshold آن، افراد به دو دسته تقسیم میشوند. قسمت های سیاه و توپور در نتیجه تست نشان دهنده این است که اگر این ژن ها بیان شوند، برگشت تومور در 5 سال شانس زیادی نخواهد داشت و recurrence کمتری نسبت به وقتی دارد که ژن ها اکسپرس نشوند(در تصویر توخالی هستند)

افرادی که تومور آن ها این ژن ها را اکسپرس نمیکنند وضعیت خوبی ندارند و در 30 درصد موارد تومور عود میکند.

بر این اساس میتوان DNA را از این 70 ژن استخراج کرد، RNA آن ها را بررسی کرد و بر اساس تغییر آن در تومورهای مختلف، بیماران را به دو کتگوری تقسیم کرد: گروهی که شانس Recurrence دارند و آن هایی که شانسRecurrence ندارند.

- Nutrigenetics: variationهای ژن های ما چه تاثیری بر هضم و جذب و متابولیسم غذاهایی که میخوریم دارند.
- Nutrigenomics: آیا غذاهایی که میخوریم میتوانند تاثیری بر بیان ژن ها داشته باشند؟ به طور مثال وقتی که غذای چربی میخوریم حالت drowsy ما بیشتر از وقتی است که غذای پروتئینی میخوریم.

این تاثیر از طریق اینتراکشن ها و signal transduction ها اعمال میشود. میتواند روی سلول های مختلف تاثیر بذارد و از طریق پیام به هسته سلول، تغییرات را انجام دهد و مثلا روی آنزیم ها تاثیر بگذارد.

اگر که زمینه ژنتیک افراد را بدانیم میتوانیم برای تغذیه و مکمل ها مثلا در بدنسازی رژیم خاص فرد را تنظیم کنیم.

بنابراین، بدن انسان درتقابل و ارتباط با محیط است. تغذیه میتواند برروی عملکرد ژن تاثیر بگذارد و ازسویی دیگر، ژن ها نیز میتوانند بر میزان و نحوه متابولیسم اثرگذار باشند. نمونه این گزاره را میتوانیم در:

- عدم تحمل لاکتوز مشاهده کنیم. دربعضی افراد مشاهده میکنیم که درصورت مصرف یک لیتر شیر، هیچ اتفاقی برایشان رخ نمیدهد ولی در برخی دیگر حتی با مصرف یک یا دو لیوان شیر نیز میتوانیم شاهد علائمی مانند نفخ، دلدرد و یا اسهال باشیم، مخصوصا اگر شیر بصورت خالی و بدون هیچ افزوده ای(مثل کاکائو) مصرف شود. آنزیم موثر بر این فرایند لاکتاز است. ژن لاکتاز میتواند در افراد مختلف متفاوت باشد که همین امر منجر به تفاوت در میزان متابولیسم لاکتوز در افراد مختلف میشود.
- نمونه بعدی اثرگذاری دوسویه ژن و متابولیسم را میتوانیم در متابولیسم فولات ببینیم.

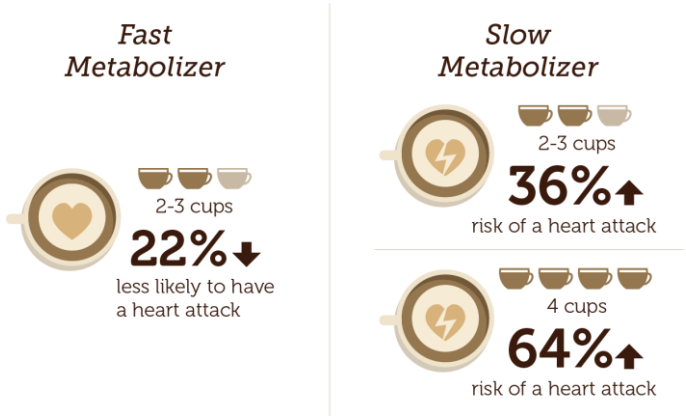
حال با ذکر یک مثال، خواهیم دید غذایی که میخوریم چگونه بر بیان ژن تاثیر میگذارد:

هایپرگلایسمی میتواند منجر به افزایش بیان آنژیوتانسینوژن کبد بشود. خود گلوکز از طرفی میتواند ترشح انسولین را تحریک کند که این خود منجر به اتفاقات ضد و نقیضی در کبد میشود یعنی میتواند آنزیم هایی که باعث ترانسپورت و متابولیسم گلوکز میشوند را افزایش و آنزیم های موثر بر افزایش گلکونئوژنز را کاهش یا به اصطلاح suppress کند.

دیدیم به همین سادگی، مولکولی ساده مثل گلوکز میتواند بر روی عضلات ما، دیواره عروق ما(منجر به پدیده آترواسکلروز میشود) و چاقی بشود.

- خود واریانت های ژن آنژیوتانسین AGT، در 60٪ افراد، ریسک فشار خون را در اثر مصرف بالای نمک افزایش میدهد.
- واریانت ژن APOA2، در 15٪ افراد، افزایش ریسک چاقی را در اثر مصرف چربی های اشباع افزایش میدهد.

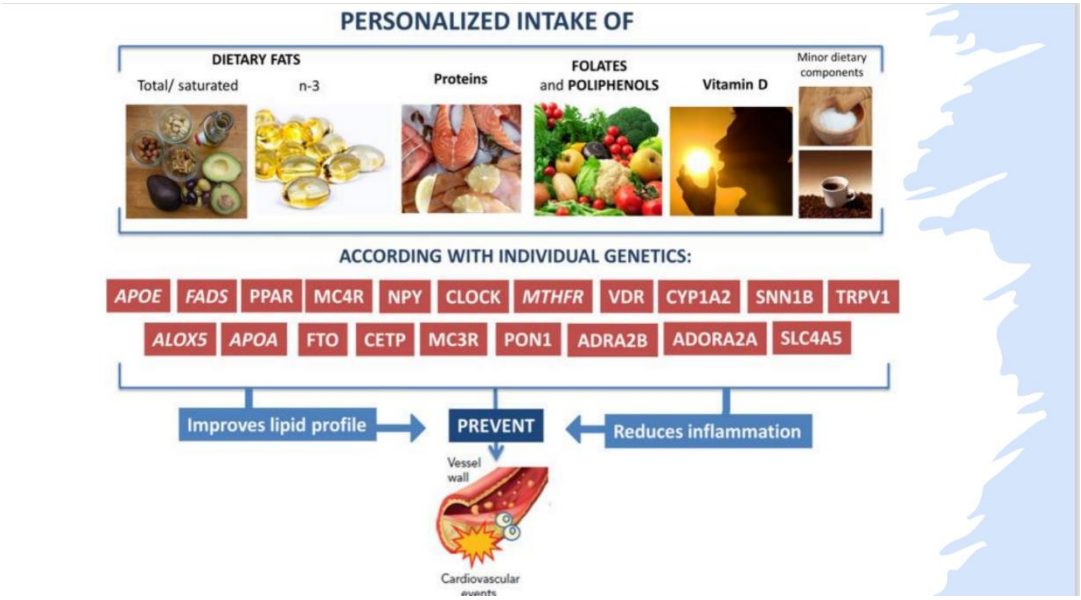
بعضی افراد را میبینیم که به محض مصرف قهوه، دچار بیخوابی میشوند ولی ازطرفی افرادی نیز هستند که حتی بامقادیر بالای کافئین تاثیری نمیپذیرند. یکی از آنزیم های سیتوکرومی که در این اتفاق نقش ایفا میکند، CYPA1A2 است. این آنزیم متابولیسم کافئین را برعهده دارد. افرادی که Fast Metabolizer هستند، بسرعت کافئین را متابولیزه میکنند و کمتر تحت تاثیر اثرات کافئین قرار میگیرند. این عملکرد، تنها بر موضوع خواب خلاصه نمیشود؛ دیده شده که



- در افراد Fast Metabolizer، ریسک بیماری های قلبی کمتری داریم که این مقدار درحدود پنجاه درصد از افراد Slow Metabolizer کمتر است.
- درحدود 50٪ افراد، واریانت های ژن TAS2R38 وجود دارند. این ژن سبب میشود که درک طعم تلخ افزایش و مصرف سبزیجات کاهش یابد.

پس گاهی اوقات میشود با استفاده از همین Variationهای ژنومی، ریسک بیماری های مختلف را حدس زد.

در تصویر پایین میبینیم که چگونه رژیم غذایی مدیترانه ای، با برهمکنشی که با ژن ها دارد، بر وضعیت سلامتی ما اثر گذار است.



تستهایی وجود دارند که برمبنای فراوانی آللی، با هزینه ای تقریبا معادل $50، ما میتوانیم تشخیص بدهیم که مثلا چه رژیمی (چه مقدار مصرف کربوهیدرات یا لیپید) به نفع ژنوم ما است و در آن محدوده دچار اضافه وزن نمیشویم یا با مصرف پروتئینی خاص، تا چه اندازه میتوانیم رشد عضلانی داشته باشیم. البته این تست ها هنوز ارزش تشخیص پزشکی ندارند. این تستها را تستهای Direct-To-Consumer Test مینامیم.

- **فارماکوژنتیک:**

تعریف آن به این صورت است که: واریاسیون های ژنتیکی ما چه تاثیری برروی متابولیسم دارو دارند. منظور ما در اینجا یک ژن خاص است.

درجلسه گذشته، اشاره ای به رابطه نقش ژن VKORC1 و متابولیسم وارفارین کردیم. براساس مفهوم تغییرات شایع ژنومیک، میبینیم که در افراد آسیایی، ما نیازمند دوز کمتری از وارفارین هستیم. پلی مورفیسم ها و الل های این ژن مشخص اند.

- **فارماکوژنومیکس:**

در این مورد برخلاف فارماکوژنتیک، به تاثیر کل ژنوم بر دارو پرداخته میشود و به یک ژن خاص بسنده نمیکنیم. در اینجا به چندین مارکر ژنتیکی اشاره میکنیم. این مارکرهای ژنتیکی در سرتاسر ژنوم، میتوانند بر متابولیسم دارو تاثیرگذار باشند.

نمونه آن را در آنزیم ها و واریانت های مختلف میبینیم. ممکن است همانطور که در رنگ چشم، حداقل 12 ژن مختلف نقش دارند، در خیلی از متابولیسم داروها نیز ما شاهد نقش آفرینی چندین ژن هستیم. در یک مقایسه ساده تر با فارماکوژنتیک، در اینجا ما یک نگاه کلی تر بر متابولیسم دارو داریم.

اصطلاحات فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک در مباحث پزشکی و درمانی، بسیار از مباحث نوتریژنتیک و نوتریژنومیکس پررنگ تر هستند. با توجه به اهمیت این موضوع، خیلی از داروها برای این موارد گایدلاینی دارند. به این صورت که هر دارو را در چه جایی مصرف کنیم. حتی بعضی از کشورها، پیش از تجویز دارو، الزامی برای انجام تستهای ژنتیک دارند.

گایدلاین های مختلفی در این زمینه داریم. یکی از این موارد در زمینه Anti-platelet therapy است که گایدلاین های متفاوت، بررسی تعیین ژنوتایپ یکی دیگر از آنزیم های سیتوکرومی که در متابولیسم آسپیرین و NSAID ها نقش دارد(ژن CYP2c19) را ضروری میدانند. یعنی اینطور بیان میکنند که اگر میخواهیم به بیمار داروی Clopidogrel (نوعی Anti-platelet) بدهیم، باید حتما پیش از آن این ژن را بررسی کنیم و براساس آن دوز مناسب را تجویز کنیم.

دررابطه با ژن CYP2c19، چندین الل نقش دارند. براساس واریاسیون های همین الل ها، بعضی از افراد Poor metabolizer (آسیایی ها) هستند و بعضی دیگر Fast metabolizer یا Rapid metabolizer(اروپایی ها و آفریقایی ها). در افراد Rapid metabolizer، دوز دارو باید زیاد باشد زیرا دارو سریع متابولیزه میشود. این ژن تقریبا حاوی 30 الل میباشد که 20 و خرده ای از آنها فانکشنال هستند. کسانی که الل شماره 2 و 3 را دارند، Poor metabolizer و کسانی که الل شماره 17 دارند از همه Fast Metabolizer تر هستند. الل 17 در خاورمیانه 20٪ و در آسیای شرقی درحدود 5٪ میباشد. یعنی ما با اروپایی ها تشابه بیشتری داریم. درمقایسه بین ایران و پاکستان، الل

شماره 17 تقریبا فراوانی مشابهی در هردو جمعیت دارند درحالیکه الل های Slow Metabolizer در پاکستان تقریبا دو برابر ایران است.

در تصاویر زیر آورده شده است که در بررسی هردارو، چه ژنی باید مورد بررسی قرار بگیرد.(آنهایی که استاد اشاره کردند در ادامه متن بیان شده اند)

Drugs with the highest level of recommendations for genetic testing according to the guidelines

- **Abacavir**: Gene: *HLA-B*57:01*; Recommendation: Genetic testing is essential to avoid hypersensitivity reactions in patients who are positive for this.
- **Clopidogrel**: Gene: *CYP2C19*; Recommendation: Testing is recommended to identify poor metabolizers who may not achieve adequate antiplatelet effects, leading to a higher risk of cardiovascular events.
- **Fluoropyrimidines** (e.g., Capecitabine, Fluorouracil): Gene: *DPYD*; Recommendation: Genetic testing is advised to prevent severe toxicity in patients with certain DPYD variants.
- **Thiopurines** (e.g., Azathioprine, Mercaptopurine): Gene: *TPMT*; Recommendation: Testing for *TPMT* variants is crucial to avoid life-threatening myelosuppression in patients receiving these medications.
- **Irinotecan**: Gene: *UGT1A1*; Recommendation: Testing is recommended to assess the risk of severe toxicity, particularly in patients with *UGT1A1*28* polymorphisms.
- **Codeine**: Gene: *CYP2D6*; Recommendation: Testing is critical for identifying ultrarapid metabolizers who may experience life-threatening respiratory depression due to excessive morphine production from codeine.
- **Cisplatin**: Gene: *TPMT*; Recommendation: Genetic testing may be indicated to manage potential toxicities associated with cisplatin therapy

Drugs with Strong Recommendations for Genetic Testing Commonly Prescribed for Children

1. **Carbamazepine**: Genetic Markers: *HLA-A*31:01, HLA-B*15:02;* Recommendation: Testing is recommended before starting treatment to prevent serious skin reactions and hypersensitivity, particularly in pediatric patients.
2. **Valproic Acid** (Divalproex Sodium): Genetic Marker: *POLG;* Recommendation: Genetic testing is advised in children under 2 years of age to assess the risk of mitochondrial toxicity.
3. **Clobazam**: Genetic Marker: *CYP2C19*; Recommendation: Testing is recommended to guide dosing and predict response, as genetic variations can affect drug metabolism.
4. **Lamotrigine**: Genetic Marker: *HLA-B*15:02;* Recommendation: Testing is recommended to reduce the risk of severe skin reactions, particularly in patients of Asian descent.
5. **Tetrabenazine**: Genetic Marker: *CYP2D6;* Recommendation: Genetic testing is suggested to inform dosing decisions and manage potential side effects effectively.
6. **Antidepressants** (e.g., Sertraline, Venlafaxine): Genetic Markers: Variants in genes such as *CYP2C19*, *CYP2D6*, and others. Recommendation: Testing is recommended to optimize medication selection and dosing based on individual metabolic capacity.
7. **Ivacaftor**: Genetic Marker: *CFTR* genotype; Recommendation: Testing is required to determine eligibility for treatment, as the efficacy of ivacaftor depends on specific CFTR mutations.

یکی از این داروها، دارویی است که در AIDS (abacavir) استفاده میشود. در این مورد باید پیش از تجویز دارو، الل شماره 5701 ژن hla b بررسی شود تا افرادی که افزایش حساسیت به این دارو دارند، مشخص شوند.

کدئین از موارد دیگر است. کدئین با تاثیری که برروی CNS میگذارد، میتواند باعث apnea(ساپرس تنفسی) شود که این امر بصورت بالقوه ای مرگ آور است. در این دارو باید بررسی ژن CYP2d6 صورت پذیرد.

داروهای آنتی متابولیت مانند فلوروپیریمیدین ها، سیس پلاتین و 5FU همگی جز موارد ضروری برای بررسی است.

ولی در کشور ما نیازی به بررسی همه این موارد نیست. زیرا براساس تجربه، پزشکان درمورد بعضی از داروها توانسته اند به عوارضی که هرکدام از دارو ها میتوانند داشته باشند دست پیدا کنند. مثلا دریافته اند که بعضی داروها بر روی نژاد ایرانی ها عوارضی ندارد.

- کلوزاپین که نوعی داروی اعصاب است، میتواند در نژادهای خاص منجر به آگرانولوسیتوز شود.
- کلرامفنیکل میتواند آنمی آپلاستیک بدهد.
- صرع، از موارد شایعی است که در کودکان میبینیم. والپوریک اسید از داروهایی است که در این بیماری بسیار استفاده شده و در مقادیر زیاد اثرات توکسیک داشته باشد. بنابراین، در بسیاری از کشورها، ژن POLG (ژن متابولیزه کننده دارو) را پیش از تجویز این دارو بررسی میکنند.
- Ivacaftor دارویی است که در بیماری سیستیک فیبروزیس استفاده میشود. سیستیک فیبروزیس یک بیماری مونوژن است. پس در بیماری های مونوژن نیز دستورالعمل های دارویی و ژنتیکی داریم.

محتوا و ویراست: نرگس بیدگل-شبنم رجبی-نلیسا سازگار-آراد عطاری