نظری بر فارماکوژنتیک
سیر تحولات و چشم‌انداز

دکتر محمدرضا نوری دلویی ـ گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
زهرا حاج ابراهیمی ـ کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

در دارو درمانی بیماران باید دست کم به دو مساله، تشخیص درست ـ به‌ویژه در مورد بیماری‌هایی که دارای علایم بالینی یکسان می‌باشند ـ و تجویز داروی مناسب توجه کرد. پاسخ افراد مختلف به یک داروی واحد متفاوت است، این نحوه عمل می تواند ناشی از عوامل ژنتیکی و یا محیطی متفاوت باشد. در نتیجه، حتی اگر تشخیص بیماری درست صورت پذیرد، درمان نامناسب می تواند پیامدهای وخیمی داشته باشد. آمارهای جهانی نشان می‌دهد که سالانه در جهان بیش از صد هزار مرگ و میر، در اثر واکنش‌های دارویی نامطلوب رخ می‌دهد. فارماکوژنتیک (Pharmacogenetic) دانشی است که به شناسایی و مطالعه تغییرات ژنتیکی درگیر در پاسخ افراد مختلف به داروها می پردازد. پیدایش و گسترش این علم را می توان به ۴ دوره تقسیم کرد: دوره نخست، بین سال‌های ۱۸۵۰ تا ۱۹۱۰ که همراه با کشف توانایی بدن در متابولیسم مواد خارجی، قوانین مندل و وجود گیرنده‌های دارویی برای فعالیت یک داروی خاص در بافت معین می‌باشد. پس از آن در دوره‌های دوم و سوم، مواد ژنتیکی مسئول تغییرات شیمیایی مواد، وجود پروتئین‌ها و آنزیم‌ها و چند شکلی‌های آن‌ها، وجود اختلالات ژنتیکی و چند شکلی در آن‌ها شناخته

شد و زمینه برای گسترش این علم مهیا گشت. دوره چهارم (از سال ۱۹۹۰ به بعد)، همراه با تحولات عظیم در فن‌آوری‌های زیست‌شناسی مولکولی مانند ریزآرایه DNA (DNA microarray) می‌باشد و موجب پیشرفت شگفت‌آور در کشف یافته‌های جدید و توسعه این حوزه از دانش نیز شده است که از آن جمله می‌توان به فارماکوژنومیک (Pharmacogenomic)، فارماکوژنتیک در کودکان (Pediatric Pharmacogentic)، فارماکوبیولوژی (Pharmacobiology)، شیمی ژنومیک (Chemogenomic) و فارماکوپروتئومیک (Pharmacoproteomic) اشاره کرد. پاسخ متفاوت به یک دارو در افراد متفاوت، در سطح ژنتیکی به دلیل تنوع در آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو و یا تنوع در پروتئین‌های هدف دارو چون گیرنده‌ها و حامل‌ها می‌باشد. در نتیجه، امروزه یکی از قلمروهای فارماکوژنتیک در جوامع مختلف، تعیین چند شکلی‌ها در این سه سطح می‌باشد. برای این منظور از فن‌آوری‌های گوناگونی چون ریزآرایه DNA، pyrosequencing، طیف‌سنجی جرمی (Mass Spectrometry) و ... استفاده می‌شود. در نتیجه، یکی از کارهایی که در آینده باید انجام گیرد، تهیه چند شکلی نوکلئوتیدی منفرد [(Single Nucleotide Polymorphism (SNP] می‌باشد. علاوه بر آن، تهیه نیمرخ‌های حساسیت‌های دارویی افراد، نشانگرهای تشخیصی، تعیین ساختار و عمل پروتئین‌ها، تعیین چند شکلی‌های ویژه جوامع مختلف و در نهایت، تهیه داروهای مناسب و منطقی از دیگر کارهایی است که انتظار می‌رود در آینده صورت پذیرد. در این میان، مشکلاتی مانند مسایل اخلاقی، قانونی، اجتماعی، هزینه بالای فن‌آوری‌ها و نیاز به رده‌بندی‌های جدید (مولکولی) برای بیماری‌ها نیز وجود دارد اما به‌طور کلی، می‌توان گفت که در آینده فارماکوژنتیک دارای دو چشم‌انداز علمی خواهد بود که یکی طراحی داروهای جدید و مناسب و دیگری انجام تجزیه و تحلیل‌های ژنتیکی پیش از درمان می‌باشد، در حالی که هدف نخست از همکاری بین صنایع دارویی و آزمایشگاه‌های خصوصی به‌دست می‌آید، هدف دوم از طریق آزمایشگاه‌های پزشکی قابل حصول است. این امر موجب خواهد شد که در آینده شاهد پزشکی شخصی (فردی) یعنی تجویز داروی مناسب برای فرد مشخص در زمان مناسب و با مقدار مناسب بود که رسیدن به این مرحله، به‌ویژه از وظایف متخصصان فارماکوژنتیک نیز محسوب می‌شود.

■ مقدمه

پیش‌بینی پاسخ بیماران به عوامل درمانی جدید و کارآمد، پیش‌بینی پاسخ افراد به داروها بر اساس مواد ژنتیکی آن‌ها و پیشگیری‌های پزشکی برای افراد مستعد در برابر یک بیماری ویژه، از جمله ایده‌هایی بودند که در اوایل ظهور آن‌ها، تحقق عملی آن به شدت غیر محتمل به‌نظر می‌رسید اما امروزه از واقعیت‌های علمی روز به حساب می‌آیند. تنوع در پاسخ به داروها، برای پزشکان و شرکت‌های داروسازی مشکل

بزرگی ایجاد کرده است. این تنوع دارای علل مختلف کمابیش شناخته شده‌ای است که عوامل محیطی، شرایط پزشکی (درمان‌های پیشین)، گوناگونی ژنتیکی و وراثت از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌باشند (۱).

مطالعات گسترده و مستدل نشان داده است که ژنتیک نقش بسیار مهمی در ایجاد بیماری‌ها و تاثیرات داروها ایفا می‌کند. تنوع پاسخ افراد به درمان، مشکلات آزمایشگاهی و بالینی بسیاری را در پی دارد که دانش جاری، تنها قادر به پیش‌بینی بخش کوچکی از آن‌ها است. در بدترین حالات، بیماران دچار واکنش‌های دارویی نامطلوب [(ADR) drug reaction Adverse] می‌گردند. در کنار این مشکلات بالینی، مساله دیگر محاسبه سود و زیان می‌باشد. چنانچه شمار زیادی از بیماران دچار ADR گردند یا اساساً پاسخ مطلوب درمانی به داروی مورد استفاده از خود نشان ندهند، از نظر اقتصادی مساله‌ای زیانبار و نامطلوب به شمار می‌آید. در این رابطه، برآوردها در آمریکا نشان می‌دهند که سالیانه بیش از صد هزار بیمار به دلیل واکنش‌های دارویی نامطلوب می‌میرند. این واکنش‌ها از چهارمین علل مرگ و میر در آمریکا به حساب آمده و هر سال بیش از ۷۵ میلیارد دلار هزینه را به خود اختصاص می‌دهند (۳، ۲). به طور کلی، ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران دچار افسردگی، پاسخ مناسب و سودمند را به درمان اولیه نشان نمی‌دهند و تشخیص این مساله گاهی تا ۶ هفته به درازا می‌کشد (۲).

تفاوت در واکنش‌های دارویی در افراد، به طور کلی به دو دلیل ژنتیکی (ژنوتیپ، جنس، زمینه نژادی) و محیطی (بیماری، درمان‌های پیشین و مواد موجود در محیط) نسبت داده می‌شود. به‌علاوه، عوامل تمایزی چون رشد بدنی در نوزادان، کودکان، جوانان و سالمندان نیز حایز اهمیت است (۴).

در ۵۰ سال اخیر، به‌طور گسترده مشخص شده که تنوع‌های ژنتیکی بسیاری در پاسخ به داروها دخالت دارند. اغلب دستاوردهای فارماکوژنتیک در مورد تاثیر ژنتیک در تنوعات پاسخ‌های دارویی مربوط به سه دهه اخیر است. فارماکوژنتیک بستری را ایجاد می‌کند که در محدوده آن می‌توان به بررسی اثر تنوع‌های ژنتیکی در پاسخ به داروها پرداخت (۴). واژه فارماکوژنتیک به افراد برمی‌گردد و شناسایی و تعیین هویت ژن‌ها در یک فرد و در نتیجه، درمان اختصاصی در آن فرد خاص را مورد توجه قرار می‌دهد. در واقع، تعیین تنوع‌های پزشکی در پاسخ به داروها در افراد مختلف، در این حوزه قرار می‌گیرد (۵). در حال حاضر، پژوهشگران فارماکوژنتیک به مطالعه رابطه ژنوتیپ با فنوتیپ، مانند تاثیر ژنوتیپ بر روی متابولیسم دارو و اثرات بالینی داروها بر روی عمل آنزیم‌های متابولیزه کننده و سیستم‌های سلولی می‌باشند. داروهای تحت مطالعه به‌طور عمده مشتمل بر داروهای ضد سرطان، واسطه‌های آسم، آنتی روماتوییدها، داروهای ضد افسردگی و مهار کننده‌های ACE (Angiotensis Converting Enzyme) می‌باشند (۵).

برخی داروها به شکل پیش دارو وارد بدن

می‌شوند و در نتیجه، غیر فعال هستند و برای فعال شدن در بدن باید دستخوش تغییراتی گردند. رخداد جهش در ژن‌هایی که به نحوی با متابولیسم داروها مرتبط هستند، موجب تغییر سونوشت دارو در بدن می‌گردد. با داشتن اطلاعات مناسب در مورد این تغییرات ژنی می‌توان داروهایی مناسب را طراحی کرد تا واکنش‌های مطلوب را در بیماران نشان دهند. در نتیجه، گسترش و تعمیق فارماکوژنتیک مسیرهای تهیه، انتخاب، تجویز و به طور کلی، فن‌آوری دارویی را تغییر خواهد داد (۶).

پیشرفت‌های خارق‌العاده در پژوهش‌های ژنوم انسان پنجره‌ای را به پزشکی جدید (پزشکی مولکولی) گشوده است. انقلاب در کشف داروهای جدید و موثر، موجب خواهد شد که در آینده‌ای که چندان دور نیست، شاهد پزشکی فردی (ویژه و متفاوت در هر فرد) باشیم. با توجه به مواد ژنتیکی منحصر به فرد، بیماری هر فرد نیز منحصر به فرد است. در نتیجه، درمان مورد نیاز برای او نیز اختصاصی و منحصر به فرد خواهد بود. در حال حاضر، به دلیل محدودیت دانش ما در مورد مبانی مولکولی بیماری‌ها، به طور عمده به علایم بالینی (علامت درمانی) متکی هستیم که این علایم غیر اختصاصی هستند اما با توجه به روند کامل شدن طرح بین‌المللی ژنوم انسان، دانش ما در این زمینه، با سرعت زیادی رو به رشد است. در نتیجه، در آینده با دانستن پایه مولکولی هر فردی، به درمان‌های شخصی اقدام خواهد شد و به جای پرداختن به معلول‌ها، علت‌ها مورد توجه اساسی قرار خواهد گرفت. در حال حاضر post genome (به دست آوردن اطلاعات متنوع و بسیار مهم از طرح ژنوم انسان) نیز آغاز شده است و به سوی درمان‌های شخصی پیش می‌رود. درمان‌های شخصی یک پل ارتباطی بین مولکول‌های هر فرد و نمیرخ‌های بالینی ایجاد خواهد کرد و به پزشکان اجازه تصمیم‌گیری درست در مورد بیماران اعطا می‌کند. در برابر به بیماران نیز فرصت به دست آوردن اطلاعات و تصمیم‌گیری در مورد آینده آن‌ها را ارایه خواهد کرد (۷).

تشخیص‌های مولکولی با استفاده از نشانگرهای زیستی بر پایه DNA، RNA و پروتئین، شیوه‌های تشخیص بیماری در آزمایشگاه را در آینده تغییر خواهد داد. درمان‌های شخصی با تغییرات بنیادی در صنایع دارویی و درمانی همراه خواهد بود و بسیاری از جنبه‌های جوامع انسانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد که از همه مهم‌تر، برای بیماران بسیار مفید خواهد بود (۷).

از فرآورده‌های جانبی طرح ژنوم انسان، می‌توان به پیشرفت در فن‌آوری و افزایش اطلاعات ژنومی اشاره کرد. نشانگرهای تازه‌ای برای بیماری‌ها مشخص شده است. امروزه بیش از ۳۵۰ آزمون ژنتیکی در سطح DNA در دسترس و قابل انجام می‌باشد (۷).

بسیاری از آزمون‌هایی که در سه دهه گذشته به طور عمده، ویژه بیماری‌های کمیاب و تک ژنی بوده، امروزه برای بسیاری از بیماری‌ها قابل استفاده است. به طور نمونه می‌توان به

آزمون های ApoE برای بیماران دارای جنون و تشخیص افتراقی با آلزایمر و آزمون عامل Leiden5 برای تشخیص افراد مستعد به ترومبوز سیاهرگی اشاره کرد. علاوه بر این، برای بسیاری از بیماری های شایع، شمار زیادی از نشانگرهای ژنتیکی پیشنهاد گردیده است. همچنین، پیشرفت در فن آوری های مربوط به کشف SNP در ژنوم، فرصت مناسبی را برای مطالعه ژن های نامزد در سطح وسیع فراهم آورده است (۷).

با مطالعه کل ژنوم انسان می توان نشانگرهایی را برای پیش بینی استعداد افراد به بیماری های پیچیده و شایع به دست آورد. شناسایی نشانگرهای RNA و پروتئین برای غربالگری، تشخیص و پیش بینی و اخطار به افراد مستعد، به طور فزاینده ای در دست انجام است که شناسایی آن ها توسط نیمرخ های پروتئومیک (Proteomic) قابل حصول است. روش های پژوهشی پایه برای شناسایی نشانگرهای مناسب، نیازمند تعیین بافت های هدف در یک بیماری می باشد و از آنجا که سرطان ها معمولاً با برداشت نمونه سرطانی همراه است، اولین حوزه مفید برای این بیماری به حساب می آیند. الگوی بیان ۵۰ ژن را برای تمایز بین لوسمی لنفوبلاستی حاد [Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)] و لوسمی میلوییدی حاد [Leukemia (AML) Acute Myeloid] مطالعه کرده اند. همچنین مطالعاتی مشابه برای تعیین نشانگرهای تشخیصی در ملانوما صورت گرفته است. نیمرخ های رونویسی، در مطالعه و مقایسه بین دودمان های سلولی و ملانومای انسانی متاستازی و غیر متاستازی استفاده شده و مشخص گردیده است که در دودمان های سلولی متاستازی، چندین ژن به طور انتخابی تنظیم نمی شوند (۷).

از جمله مسایل برآمده از فن آوری پروتئومیک، اصلاحات پس از ترجمه در پروتئین هایی است که در بسیاری از بیماری ها به ویژه در کشف نشانگرهای مولکولی برای بیماری ها حایز اهمیت می باشند. تجزیه و تحلیل های پروتئومیک در مطالعه پروتئوم کامل ارگانیسم ها (میکروب شناسی محیطی و پزشکی) و مطالعه بیماری هایی مانند آرتریت روماتویید و اختلالات سیستم عصبی مرکزی که جریان غنی از پروتئین در بافت هدف بیماری وجود دارد، استفاده می شود (۷).

با استفاده از بیوانفورماتیک، شرکت های دارویی قادر به تعیین رده ها و تنوع های ژنی (چند شکلی) به ویژه آن هایی که مربوط به عناصر تنظیم کننده بیان ژن هستند، می باشند. با مقایسه ژنوم ها، طبیعتاً می توان در مورد ساختار و عملکرد ژن اطلاعاتی به دست آورد تا بدین ترتیب بتوان پیش از انجام آزمایش های بالینی، عمل یک مولکول جدید یا دارو را در مسیرهای مختلف متابولیکی برآورد کرد (۸).

دارو درمانی در بیماران به طور معمول، با دو مشکل همراه است که بخش هایی از آن را می توان توسط فارماکوژنتیک حل کرد. این دو مشکل عبارتند از:

۱ـ در هر بیماری، تشخیص درست، گام نخست محسوب می شود، موضوعی که هنوز

از جمله مشکلات اساسی در کلینیک های پزشکی به حساب می‌آید، زیرا بسیاری از بیماری‌ها که به دلیل نقص های ژنتیکی متفاوتی ایجاد می‌شوند یا دارای علایم بالینی مشابه هستند و یا این که توسط زمینه های ژنتیکی فرد تحت تاثیر قرار می گیرند. در نتیجه، بیماری‌هایی با فنوتیپ مشابه، با مکانیسم‌های پاتوبیوشیمیایی متفاوتی ایجاد می‌گردند که به درمان‌های متفاوتی نیاز دارند.

۲ـ پاسخ افراد به یک درمان ویژه، ممکن است حاصل از میانکنش ژن ـ دارو (ژن های درگیر در متابولیسم دارو) باشد. بدین مفهوم که اگر تشخیص هم درست باشد، به دلیل ژنتیک متفاوت، پاسخ افراد متفاوت به یک دارو می‌تواند مختلف باشد (۹).

بر اساس آنچه ارایه شد برای دارو درمانی لازم است که برای تشخیص درست و نیز تعیین پایه ژنتیکی فرد، راهکارهای مناسب اندیشید.

فارماکوژنتیک، در چشم‌انداز خود به طور کلی دارای دو جنبه عملی است:

۱ـ پیشرفت، توسعه و گسترش دارویی.

۲ـ انجام تجزیه و تحلیل های ژنتیکی پیش از درمان (تعیین ژن های حساس و درمان اختصاصی در هر فرد).

در حالی که هدف اول از همکاری بین صنایع دارویی و آزمایشگاه های تحقیقاتی مناسب، احراز می‌شود، هدف دوم توسط آزمایشگاه های پزشکی قابل حصول است. در نتیجه، اطلاعات فارماکوژنتیک هم برای شرکت های دارویی (جهت تولید داروهای موثر، بدون اثر جانبی و سمیت) و هم برای پزشکان (پزشکی بدون خطا) و هم برای بیماران مفید می‌باشد (۹).

□ شیمی ژنومیک

شیمی ژنومیک از حوزه هایی است که به پیشرفت های قابل توجهی دست یافته و چشم‌اندازی امیدبخشی دارد. این حوزه تلاش می‌کند تا تمام هدف های یک دارو را مشخص کند. بدین منظور لازم است که ابتدا خانواده های ژنی را از طریق تعیین همساختی (Homology) در سطح توالی پروتئین‌ها تعیین و توسط آن رابطه ساختمان ـ فعالیت [(SAR) Structure Activity Relationship] را مشخص کرد (۱۰).

خانواده‌های ژنی مناسب برای این منظور، گیرنده های متصل شونده به G پروتئین، کانال‌های یونی، گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای و پروتئازها می‌باشند.

رده‌بندی سیستماتیک خانواده‌های ژنی نیز در کشف داروها مفید است. از آنجا که یک دارو در مراحل متعدد از جمله جذب، توزیع، متابولیسم و دفع می‌تواند موثر باشد، با کسب توانایی برای ارتباط دادن نقشه ژنومی به ساختار پروتئین، می‌توان قالبی برای ارتباط بیش از سه میلیارد باز به داروهای شیمیایی (طراحی داروها) ایجاد کرد (۱۰).

با شناسایی تمام اعضای یک خانواده ژنی برای یک دارو، هم می‌توان یک مولکول سه بعدی را به نحوی طراحی کرد که بر روی تمام اعضای یک خانواده ژنی موثر باشد و هم می‌توان میانکنش آن مولکول را با هدف (حتی در غیاب دانش کافی از جزییات ساختاری هدف) پیش‌گویی کرد.

امروزه اطلاعات مربوط به ساختار بیش از ۱۵۰۰۰ پروتئین در دسترس است که از روی آن می‌توان هدف‌های بسیاری از داروها را با مطالعه محل‌های میانکنش دارو و پروتئین، شکل و خصوصیات فیزیکی آن‌ها مشخص کرد. اعضای یک خانواده ژنی را می‌توان بر اساس شاخص‌های مختلف به‌ویژه ساختار قلمروها و عوامل تنظیمی در سطح رونویسی به زیر خانواده‌هایی تقسیم کرد. به‌طور کلی، برای طراحی یک دارو برای یک خانواده ژنی، تاکید بر تشابه ساختارهای فعال است (۱۰).

اصطلاحات مهمی مانند فارماکوژنومیک، فارماکوکینتیک (Pharmacokinetic)، فارماکوژنتیک در کودکان، فارماکوبیولوژی و مانند آن نیز در این بحث حایز اهمیت هستند که توجه خوانندگان محترم را به پانویس‌های انتهای مقاله جلب می‌کنیم.

■ تاریخچه فارماکوژنتیک

این ایده که پاسخ‌های مختلف به مواد گوناگون، ریشه در ژنتیک متفاوت دارد، تازگی ندارد. فردیک وگل (Fredrich Vogel)، اولین بار واژه فارماکوژنتیک را در ۱۹۵۹ به‌کار برد. تا پیش از این زمان، فارماکوژنتیک در سه حوزه از پژوهش‌ها (متابولیسم داروها، ژنتیک مندلی و گیرنده‌های شیمیایی) جریان داشت (۳). ۵۱۰ سال پیش از میلاد، فیثاغورث متوجه شد که برخی از افراد با خوردن دانه باقلا دچار کم خونی می‌شوند. در ۱۹۱۴، آرچی بالد گرود (Archibald Garrod) این مساله را به آنزیم‌های مسئول سم‌زدایی عوامل خارجی نسبت داد و تاکید کرد که افراد حساس به باقلا در این آنزیم‌ها نقص دارند. در اوایل سال ۱۹۹۰، با تلفیق ژنتیک مندلی با فنوتیپ، فارماکوژنتیک گسترش یافت (۳).

در سال ۱۹۹۰، پیدایش و رشد این حوزه از علم به چهار دوره زیر تقسیم گردید:

□ دوره اول (۱۹۱۰-۱۸۵۰)

اولین دوره مربوط به سال‌های ۱۸۵۰ تا ۱۹۱۰ می‌باشد. در این دوره، شیمی دان‌ها و فیزیولوژیست‌ها پی بردند که انسان قادر به متابولیزه کردن اغلب داروها و تبدیل آن‌ها به مواد دیگر پیش از دفع از بدن می‌باشد (۱۱). در ۱۸۶۶، گریگور مندل قوانین وراثت را کشف و ارایه کرد و در ۱۸۷۰، ارلیش (Erlish) آلمانی وجود گیرنده‌های دارویی را مطرح کرد که مسئول فعالیت ویژه یک دارو در بافت معین می‌باشند. منشا فارماکوژنتیک با این سه یافته (متابولیزه شدن مواد خارجی، قوانین مندل، وجود گیرندها) ارتباط تنگاتنگ دارد (۱۲). در همین دوره گرود، چهارمین ایده خود را بدین صورت مطرح کرد که خطاهای متابولیسمی و کروموزومی در انسان و در نتیجه، بیوشیمی اختصاصی و شخصی در هر فرد ارثی می‌باشد (۲۳).

□ دوره دوم (۱۹۵۰-۱۹۱۰)

در دوره دوم اهمیت سه یافته مورد اشاره در بالا بیشتر مشخص شد، به‌ویژه که گرود و ویلیام باتسون (William Bateson) در انگلستان و Lucien Cuenot در فرانسه بیان کردند که مواد ژنتیکی نقش مهمی در انتقالات شیمیایی و تغییرات به عهده دارند. گرود، اولین

دانشمندی بود که از نقش بسیار مهم آنزیم‌ها در سم‌زدایی مواد خارجی پرده برداشت. او معتقد بود که اثرات کمی داروها، نتیجه نقص در عمل این آنزیم‌ها می‌باشد. گرود بر ایده خود تا زمان مرگ (در دهه ۱۹۳۰) پافشاری کرد (۱۲).

در سال ۱۹۱۸، Marshall گزارش کرد که سیاه پوستان بیشتر از سفیدپوستان در برابر گاز خردل مقاوم هستند (۱۱). چن و میدلتون (Chen & middleton) مشاهده کردند که تغییرات افدرین و کوکایین (Cocaine) در انبساط مردمک در سفیدپوستان، سیاه‌پوستان و چینی‌ها متفاوت است. در خلال دهه ۱۹۲۰، تفاوت‌های افراد در درک و احساسات کشف شد. کشف عدم وجود قدرت بویایی و چشایی در واقع اولین ویژگی‌هایی بودند که ویژگی پاسخ انسان‌ها به مواد شیمیایی را اثبات می‌کرد. عدم وجود قدرت چشایی یک بیماری مغلوب اتوزومی است که فراوانی آن در جمعیت‌های آسیایی، آفریقایی، خاور میانه و اروپا تا ۱۵ بار متفاوت است و در نتیجه، توجه به این مساله معطوف شد که تفاوت‌های نژادی نیز در وراثت و تاثیر عوامل محیطی بر انسان و در نتیجه، پاسخ به داروها اثرگذار است و در پی آن، مطالعه تفاوت‌های جمعیت‌ها نیز در حوزه مطالعات فارماکوژنتیک قرار گرفت (۱۱).

در ۱۹۳۲، سیندر (Synder) اولین مطالعات را در مورد تنوع‌های نژادی انجام داد و نتیجه‌گیری کرد که نقص چشایی ارثی است. فراوانی این عارضه در سیاهان آمریکا ۲ تا ۳ درصد، در قفقازی‌های آمریکا ۳۰ درصد، در چینی‌ها ۶ درصد و در اسکیموهای شرق ۴۰ درصد می‌باشد. پس از آن، اختلالات ژنتیکی مانند نقص در الکل دهیدروژناز و آلدیید دهیدروژناز نیز کشف شد که در آسیا شایع بوده و موجب می‌گردد که مبتلایان در مقایسه با افراد سالم، در برابر الکل مقاومت کمتری از خود نشان دهند. همچنین چند شکلی در N ـ استیل ترانسفراز نیز دارای توزیع نژادی است و به عرض جغرافیایی کشورها بستگی دارد. به موازات افزایش عرض جغرافیایی کشورها، تعداد افرادی که سرعت استیلاسیون مواد در آن‌ها پایین است، کاهش می‌یابد. در نتیجه، افرادی که کندترین سرعت در استیلاسیون را دارا هستند، در کشورهای نزدیک به خط استوا دارای فراوانی بیشتری می‌باشند (۳).

در ۱۹۴۰، فیزیولوژیست‌ها به مرحله دیگری از مطالعات رسیدند. مطالعه آنمی داسی شکل نشان داد که پاسخ افراد به محیط، به‌طور مستقیم به پروتئین‌هایی مربوط است که سنتز می‌کنند (۱۱).

از الگوهای ارایه شده جهت مطالعه بیماری‌های انسانی، طرح زیر می‌باشد (۳):

بیماری ← فرآیندهای بیوشیمیایی ← پروتئین ← ژن

در همین دوره بود که ساختار مارپیچ دورشته‌ای DNA کشف شد. کشف چند شکلی در پروتئین (هموگلوبین در شکل‌های مختلف) کمی پس از آن، صورت گرفت. کم‌خونی داسی شکل اولین عارضه‌ای بود که نشان داد یک جهش تک نوکلئوتیدی نیز

می‌تواند موجب تغییر در ساختار پروتئین و در نتیجه، ایجاد فنوتیپ بیماری گردد.

دانشمندان این دوره را دوره شروع صحیح و سیستماتیک فارماکوژنتیک نامیده‌اند (۱۳).

□ دوره سوم (۱۹۹۰ـ۱۹۵۰)

در این دوره بود که پایه‌های وراثت مشخص شد (۱۳). در ۱۹۵۶، با فراهم آمدن امکانات و شرایط مناسب جهت کشت بافت و سلول در in vitro، کروموزوم‌های انسان، در سلول‌ها مشاهده شد و به فاصله چندی پس از آن یکی از سندرم‌های سرطانی به نام لوسمی میلوییید مزمن [(CML) myelogenous Leukemia Chronic] و ارتباط آن با نقص کروموزومی (کروموزوم فیلا دلفیا) مشخص گردید. همچنین، معلوم گشت که سندرم داون نیز از جمله ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشد (۱۴).

در این دوره، پیشرفت در فن‌آوری‌های الکتروفورز و کروماتوگرافی، اجازه جدا کردن و تجزیه و تحلیل پروتئین‌های کوچک و بزرگ را فراهم آورد. در نتیجه به دنبال آن، چند شکلی پروتئین‌ها که در ارتباط با آنزیم‌ها هستند، مطالعه شد. کشف رمزهای ژنتیکی و مکانیسم خوانده شدن آن توسط سلول و پیشرفت قابل توجه در فن‌آوری‌هایی مانند کلون‌سازی ژن، تعیین توالی (Sequencing) و بیان ژن در این دوره صورت گرفت. فن‌آوری DNA نوترکیب و وابسته‌های آن، پژوهشگران را قادر کرد تا چند شکلی‌ها را در ژن و پروتئین شناسایی کنند (۱۱). با پیشرفت رو به رشد و مستمر در فارماکوژنتیک، از این روش‌ها به منظور تعیین ارتباط مستقیم بین تنوع در تنوع‌های آنزیمی و پاسخ‌های دارویی افراد استفاده شد (۱۳).

ارتباط بین سرنوشت متابولیک سوبستراهای خارجی در انسان و کنترل ژنتیکی پاسخ انسان‌ها به آن نیز، از مطالعات مربوط به این دوره محسوب می‌شود. الگوهای وراثتی مربوط به پاسخ در تعدادی از داروها، در این دوره مشخص شد. همچنین معلوم گشت که حساسیت به سوکسینیل کولین و پریماکین ـ داروی ضد مالاریا ـ و القای بیماری‌های عصبی توسط ایزونیازید، ریشه‌های ژنتیکی داشته و به دلیل تنوع‌های ژنتیکی درگیر در متابولیسم آن‌ها می‌باشد. در پی این یافته‌ها، ویلیامز (Williams) ـ پیشرو در مطالعات متابولیسم مواد خارجی در بدن ـ در ۱۹۶۳، این نظریه را مطرح کرد که تغییر شکل‌های زیستی مواد خارجی در بدن دارای دو مرحله است (۱۱):

مرحله نخست شامل اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز مواد می‌باشد که شرایط را برای واکنش‌های مرحله دوم، فراهم می‌کند.

مرحله دوم شامل کونژوگاسیون (Conjugation) مواد حاصل از مرحله یک با موادی مانند استات، گلوکورونیک اسید، گلوتاتیون، گلیسین و سولفات می‌باشد تا قطبیت این مواد برای دفع کلیوی افزایش یافته و بتوانند از بدن دفع گردند (۴).

مرحله اول شامل آنزیم‌های CYP (سیتوکروم P۴۵۰) و مرحله دوم شامل آنزیم‌هایی مانند آریل آمین N ـ استیل ترانسفراز (NAT1, NAT2)، گلوکورونوزیل ترانسفراز (UGT)، هیدرولاز، گلوتاتیون S ترانسفراز (GST) ،

سولفوترانسفراز (ST) و متیل ترانسفراز می‌باشد (۴).

از آن به بعد، بسیاری از ویژگی‌ها که مربوط به اختلاف در پاسخ‌های دارویی و مسمومیت دارویی بود، مشخص گردید و معلوم شد که به تنوع‌های ژنتیکی متابولیزه کننده داروها مربوط می‌باشد. آنزیم‌های درگیر در متابولیسم داروها می‌توانند غذا و هورمون را نیز متابولیزه کنند و در نتیجه، پاسخ‌های متفاوت به این عناصر نیز به دلیل تفاوت در تنوع‌های ژنتیکی می‌باشد (۱۰).

تا سال ۱۹۹۰، در حدود ۱۰۰ ویژگی چند شکل و تک شکل فارماکوژنتیک مشخص گردید و این یافته‌ها موجب شناسایی ایزومرهای آنزیم‌های درگیر در متابولیسم داروها شد (۱۲).

در ۱۹۶۷، مشاهده گردید که برخی داروها، متابولیسم دیگر داروها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. از آن پس مطالعه القای آنزیمی و عمل عناصر آروماتیک هیدروکربنی (گیرنده Ah) مطالعه شد و معلوم گردید که بسیاری از ژن‌های آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها توسط گیرنده‌های Ah کنترل می‌شوند. داروهای الکلی، مرفین و کوکایین اثرات اعتیادی خود را به دلیل تغییر در بیان ژن ایجاد می‌کنند، یعنی این داروها موجب تغییر در بیان ژن می‌شوند. بنابراین، اثرات آن‌ها می‌تواند متغیر بوده و محیط قادر به ایجاد تغییر در بیان ژن می‌باشد. در این دوره همچنین مکانیسم‌های درگیر در عدم پاسخ یک دارو یا پاسخ نامطلوب نیز در دست شناسایی قرار گرفت (۱۳).

□ دوره چهارم (۱۹۹۰ و پس از آن)

در این دوره پیشرفت‌های فوق‌العاده سریع و غیر قابل انتظار در فن‌آوری‌ها را شاهد هستیم. به نحوی که روش‌های تشخیص و غربالگری برای تعیین ویژگی‌های فارماکوژنتیک و تغییرات ژنتیک اختصاصی مسئول آن‌ها، پیشرفت قابل ملاحظه‌ای داشته‌اند تا حدی که در ابعاد زیادی این مطلب درک شد که چگونه ژنتیک افراد، مسئول ایجاد پاسخ‌های دارویی است (۱۱). در این زمان با توسعه و گسترش سریع‌تر فنونی چون ریزآرایه DNA (DNA microarray) می‌توان به جای بررسی یک ژن، در آن واحد تمام ژن‌ها را بررسی کرد و به تجزیه و تحلیل‌های وسیع و دقیق مولکولی پرداخت. به بیان دیگر، اینک می‌توان به جای یک ژن، ژن‌های بسیاری را در افراد بیشتری و در یک زمان مطالعه کرد (۱۳).

پیشرفت چشمگیر در ژنتیک مولکولی، مسیر زیست‌شناسی مدرن را تغییر داده است و کلون سازی ژن، تعیین توالی، جهش‌های جهت‌دار (در محل مورد نظر) کارهای معمولی و روزمره به حساب می‌آیند. کاربرد وسیع DNA نوترکیب، مکان‌یابی کروموزوم و تعیین دقیق ویژگی‌های ژن‌ها را امکان‌پذیر ساخته است (۱۲).

■ هدف‌های دارویی

تفاوت‌های وراثتی افراد در پاسخ به عوامل شیمیایی خارجی (از جمله مواد دارویی)، به دلیل وجود تنوعات و چند شکلی ژنتیکی (Genetic polymorphism) موجود در

پروتئین هایی است که نقش مهمی در توزیع و حذف این مواد دارند. در این زمینه به طور کلی، سه تنوع ژنتیکی وجود دارد:

۱ـ موادی که در انتقال، توزیع و حذف این عوامل خارجی نقش دارند.

۲ـ آن هایی که موجب واکنش های ناسازگار این مواد در بدن می گردند.

۳ـ تنوع های ژنتیکی که هدف های یک دارو محسوب می شوند.

چند شکلی در هر یک از عامل های مذکور، سبب ایجاد تنوع در پاسخ های یک فرد به یک دارو در برابر فرد دیگر می گردد (۴).

به طور کلی، تنوع های ژنتیکی مهم در پاسخ به عوامل درمانی را در دو گروه زیر قرار داده اند (۳):

۱ـ آنزیم هایی که در متابولیسم مواد دارویی نقش دارند.

۲ـ پروتئین های هدف (انتقال دهنده ها یا حمل کننده های دارویی و گیرنده های دارویی) یک دارو.

بیشترین چند شکلی در این دو سطح رخ می دهد. از این چند شکلی ها می توان برای پیش بینی پاسخ های افراد به عوامل مختلف استفاده کرد. این چند شکلی ها می توانند بی اثر باشند، متابولیسم یک دارو یا اتصال یک پروتئین را تحت تاثیر قرار دهند. از این اطلاعات می توان برای انتخاب بهترین عوامل درمانی (موثرترین و کم خطرترین) و بهترین دوز درمانی سود جست (۳).

با عنایت به اهمیت فراوان و گستردگی قابل توجه آنزیم های درگیر در متابولیسم داروها، و نیز با توجه به اهمیت پروتئین های هدف یا پروتئین های انتقال دهنده داروها، و وجود چند شکلی های فراوان در دو سطح مذکور (نیز سندرم های فراوان و مهم ژنتیکی که مبتلایان دارای نقص، کمبود یا نبود آنزیم می باشند و بر اساس الگوهای توارثی مختلف به ارث می رسند) [برای پرهیز از طولانی شدن بیش از حد مقاله حاضر، ترجیح داده شد در این زمینه ها مقاله مستقلی که تنظیم گردیده است، در شماره های آینده ارایه می گردد].

■ اقدامات لازم جهت پیشبرد فارماکوژنتیک در آینده

۱ـ تهیه نیمرخ های مربوط به حساسیت های دارویی، غذایی و دیگر عوامل خارجی. در این زمینه، به ویژه موارد زیر شایان تاکید است (۱۵):

الف ـ تعیین رابطه بین ژنوتیپ و فنوتیپ.

بدین منظور تهیه نیمرخ های ژنوتایپینگ و فنوتایپینگ ضروری است. فنوتایپینگ (Phenotyping) اگر چه وسیله باارزشی است و مدت های مدیدی، تنها راه امکان ارزیابی ژنوتیپ محسوب می شد، این روش دارای خطاهای بسیاری است از جمله آن که گاهی دو بیماری مختلف با ژنوتیپ متفاوت، فنوتیپ یکسانی را نشان می دهند. به علاوه، برخی از فنوتیپ ها ریشه ژنتیکی نداشته و در پی مصرف مواد غذایی و دارویی و میانکنش های بین آن ها ایجاد می شود که در تشخیص ایجاد خطا می کند. همچنین در بسیاری از موارد، تا زمانی که فرد در معرض یک ماده خارجی قرار

نگیرد، فنوتیپ مورد نظر را نشان نمی‌دهد. با این حال، روش مذکور به‌طور نسبی قادر به پیش گویی توانایی های متابولیک فرد، توانایی های متابولیک برای داروهای مختلف و میانکنش های دارویی می باشد (۲).

ژنوتایپینگ (Genotyping) روشی اختصاصی تر است که جهش مورد نظر را به طور دقیق شناسایی کرده و قادر به پیش گویی توانایی های متابولیک فرد، توانایی متابولیزه کردن مواد و داروهای مختلف می باشد. این روش توسط داروها و عوامل دیگر تحت تاثیر قرار نمی گیرد و با گرفتن یک قطره خون (میزان کوچکی از یک نمونه) می توان آن را انجام داد. با این وجود، این روش نیز دارای محدودیت هایی است از جمله این که کارآیی آن صد در صد نیست، زیرا در موارد نادری جهش های متعددی در یک بیماری نقش دارند. به علا وه، در مواردی تشخیص فنوتیپ یک ژنوتیپ به دلیل آن که فنوتیپ آشکاری را ایجاد نمی کند، آسان نیست و مساله دیگر این است که این روش در بهترین حالت تنها تنوع های ژنتیکی را مشخص می کند و عوامل دیگر نادیده گرفته می شوند (۲۰).

بر اساس آنچه ذکر شد، به منظور کسب نتایج ارزشمند، استفاده هم زمان از هر دو روش مذکور، ضروری به نظر می رسد.

ب ـ تهیه نیمرخ های مربوط به تنظیم و کنترل ژنتیکی توسط عوامل فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک.

ج ـ پیشرفت و رشد در فن‌آوری برای انجام تجزیه و تحلیل های وسیع و هم زمان در کل ژنوم.

د ـ تعیین دوز پلا سمایی دارو که مسئول ایجاد اختلا ل است.

۲ ـ تهیه نیمرخ های مربوط به SNP.

۳ ـ ایجاد نیمرخ های نشانگرهای تشخیصی و آزمون های آزمایشگاهی.

برای انجام مطالعات فارماکوژنتیک و دارو درمانی بر اساس ژنتیک هر فرد، تجزیه و تحلیل های ژنتیکی در هر فرد لا زم می باشد. بدین منظور لا زم است آزمون هایی طراحی گردند که تجزیه و تحلیل را در سطح ژنوم فرد انجام دهد.

۴ ـ تعیین ساختار، مکان سلولی و چگونگی عملکرد پروتئین ها در مسیرهای متابولیکی و سلولی مختلف (۱۵).

۵ـ تهیه نیمرخ های تنوع های قومی و نژادی.

تاریخچه انسان مدرن امروزی (Homosapience) به دو میلیون سال پیش برمی گردد. یافته های جدید نشان داده اند که منشا انسان امروزی، از آفریقا است و انشعاب به ۱۰۰ تا ۱۵۰ هزار سال پیش برمی گردد. پس از آن انسان ها به سیاه، مغول و قوم قفقازی انشعاب پیدا کرده اند و زمانی به آن ها گروه کوچک استرالیایی و Capoid اضافه شده است (۱۶).

برای تقسیم بندی نژادها معمولاً از چهار ویژگی زیر استفاده می شود:

الف ـ جغرافیا: تعویض و تبادل ژن ها با افزایش فاصله جغرافیایی کاهش می یابد.

ب ـ آنتروپولوژی (Antropology): بر خصوصیاتی مانند قد، وزن، ساختار بدن، شکل صورت و ژن هایی که به راحتی قابل ارزیابی و

تشخیص هستند، متکی است.

ج ـ زبان شناسی: به مطالعه روابط بین ۴۷۳۶ زبان دنیا می‌پردازد. بین تکامل زبان و درخت ژنتیکی ارتباط موازی وجود دارد.

د ـ نژاد: به مسایلی مانند رفتار، خصوصیات اجتماعی و فرهنگی جمعیت‌ها می‌پردازد.

اهمیت این خصوصیات از جغرافیا به نژاد کم می‌شود. اولین تلاش برای تعیین تاریخچه اختلافات انسان بر اطلاعات ژنتیکی مربوط به ۳۰ سال پیش و تجزیه و تحلیل اندونوکلئازی DNA میتوکندری استوار است (۱۶).

۶ ـ طراحی داروهای مناسب: این امر بیش از هر چیز مستلزم آگاهی‌های عمیق از مسیرها و مکانیسم‌های سلولی است (۱۵).

۷ ـ تهیه نیمرخ‌های مقایسه‌ای بین ژنوم ارگانیسم‌های مختلف از جمله انسان، موش و میمون.

■ چالش‌های موجود در فارماکوژنتیک

تعیین SNP در ژنوم با توجه به فن‌آوری‌های موجود، به کندی و دشواری پیش می‌رود. تخمین زده می‌شود که اختلاف بین دو انسان کمتر از ۰/۱ درصد می‌باشد. این مطلب بدان معنی است که در هر فردی نسبت به فرد دیگر، حداقل چند میلیون نوکلئوتید متفاوت وجود دارد. برآورد شده که در ژنوم انسان به ازای هر ۱۹۰۰ جفت باز، یک مورد متفاوت (SNP) وجود داشته باشد (۲۱). در نتیجه، برای شناسایی انواع SNP در جمعیت‌های مختلف و یافتن رابطه‌ای درست و منطقی بین DNA و بیماری، پژوهشگران ابتدا باید تعداد زیادی از افراد را مورد مطالعه قرار دهند و سپس در هر فرد نیز تعداد زیادی SNP را شناسایی کنند (۱۱). بر اساس یک تخمین علمی، تعداد SNP در کل ژنوم با تراکم ۱۵ کیلوباز می‌باشند. اگر این تخمین درست باشد، در ژنوم یک فرد ۲۰۰ هزار SNP وجود دارد و از آنجا که هر فرد دارای دو الل (در یک ناحیه) می‌باشد. در نتیجه، برای هر فرد ۴۰۰ هزار ژنوتیپ متصور است و طبیعتاً، تعیین این تعداد SNP در یک فرد کاری فوق العاده پرهزینه و وقت گیر می باشد. به علاوه، فن‌آوری‌هایی که برای شناسایی SNP به کار می‌روند مانند روش اسپکترومتری جرمی و روش‌های فلورسانس، گران بوده و نیاز به دقت، حوصله زیاد و تجربه کافی فرد دارند و پیدا است که در تمام آزمایشگاه‌ها و کشورها قابل اجرا نیستند. بنابراین، باید فن‌آوری‌های تکمیلی و جدیدی برای تهیه SNP طراحی و ایجاد گردد، توجه داشته باشیم که در وضعیت کنونی، در تجزیه و تحلیل‌های آماری نیز چالش‌هایی وجود دارد. در این تجزیه و تحلیل‌ها لازم است که نمونه دارای توزیع تصادفی باشد، در صورتی که SNP‌ها به شکل تصادفی در ژنوم هر فرد توزیع نشده‌اند. این امر بررسی‌های آماری را با مشکل مواجه می‌سازد (۵).

علی‌رغم پیشرفت‌های شگرف در فن‌آوری‌ها و توسعه فزاینده آن، در حال حاضر هنوز، این روش‌ها برای تجزیه و تحلیل‌های ژنومی به‌ویژه در حجم زیاد کافی نبوده و نیازمند توسعه به مراتب بیشتری هستند. تا ضمن افزایش سرعت دستیابی به نتایج، خودکار

بوده، هزینه بالایی لازم نداشته و بتوان به سهولت در بسیاری از کشورها و آزمایشگاه‌ها استفاده کرد (۷). البته، با تحولات فزاینده‌ای که در جهان علمی و فنی امروز شاهد هستیم، دور از ذهن نیست که در آینده‌ای نه چندان دور، دانشمندان به چنین دستاوردهایی نایل گردند.

از آنجا که تفاوت‌های زیستی بین انسان‌ها زیاد است و در بسیاری از مواقع، شناسایی این تفاوت‌ها کار ساده‌ای نیست، از جمله این که رژیم غذایی را در افراد به راحتی نمی‌توان بررسی نمود، میانکنش داروها در فرد کاری مشکل است و تعیین این که فرد پیشتر تحت چه درمان‌هایی قرار گرفته است نیز کاری آسان نیست (۷).

■ ملاحظات اخلاقی

با دانستن توالی ژنوم هر فرد، امکان پیش‌بینی استعدادهای او برای ابتلا به بیماری‌های خاص، ملاحظات اخلاقی، قانونی و اجتماعی (Legal, Social Implication=ELSI , Ethical) بسیاری مطرح شده است. پرسش‌هایی مانند این که اطلاعات به دست آمده در اختیار چه کسانی قرار گیرد و چه کسانی حق استفاده از آن را دارند. آیا باید مشخص کرد که فرد در چه زمانی به چه بیماری مبتلا خواهد شد و این اطلاعات باید محرمانه بمانند یا این که در اختیار شرکت‌های مختلف از جمله بیمه قرار بگیرند همه از مسایلی هستند که امروزه به‌طور جدی در دنیا مطرح گردیده و بحث‌های بسیار جدی را به‌خود اختصاص داده است (۷ ، ۶).

۵ـ کمبود شاخص‌های آشکار برای ارزیابی بازده به‌دست آمده از پلی‌مورفیسم مساله دیگری است که اغلب ارتباط بین تنوع و کاربرد بالینی واضح نمی‌باشد (۱۲).

۶ـ در مورد تنظیم ژنتیکی آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها به‌وسیله عوامل فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک اطلاعات زیادی وجود ندارد (۱۲).

۷ـ در مورد شماری از اختلالات، دوز واضح مسئول واکنش مشخص نیست و تعیین آن نیز بسیار دشوار است (۱۲).

۸ـ گران بودن فارماکوژنتیک به دلایلی مانند فن‌آوری‌های لازم برای آن مورد دیگری است که باید به آن اشاره کرد. به‌علاوه، داروی ساخته شده برای تعداد اندکی از جمعیت مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶).

۹ـ با توجه به اطلاعات وسیع مولکولی به‌دست آمده از رهگذر پژوهش‌های وسیع در سال‌های اخیر، تجدید نظر بنیادی در رده‌بندی بیماری‌های بالینی به‌طور بسیار جدی مطرح گردیده است، به‌ویژه که برخورد بسیار اساسی با بیمار و بیماری، به جای برخورد معلولی (در گستره وسیعی صورت می‌گیرد و به‌طور عمده بر علامت درمانی متکی است) به جدیت در سطح وسیعی مطرح شده است (۷). پزشکان اگر می‌خواهند موفق باشند باید اطلاعات پزشکی خود را، تغییر دهند (۱۷). اگر چه تغییر در ساختارهای عملی کار آسانی نیست و از جمله نیاز به یک سری آموزش‌های روز جهت‌دار پزشکی دارد. آزمایشگاه‌های اصولی بالینی، هم از نظر تهیه و نظارت بر آزمون‌های فارماکوژنتیک و هم در مهارت از استفاده‌های

بالینی پل مهمی بین نوآوری های پزشکی مولکولی و پزشکی سنتی می باشند (۱۷). پزشکان به کندی از درمان های جدید استفاده می کنند و در تفسیر نتایج آزمون های ژنتیکی اغلب مشکل دارند. آزمایشگاه های علمی روزآمد می توانند مسئولیت پزشکان را با ایجاد اطلاعات از راه های مناسب، کاهش دهند و به طور مثال به شرکت های مشاوره ای اصلاح شده تبدیل گردند. آزمون های فارماکوژنتیک به مشاوره دست ژنتیکی پیش از انجام آزمون و همچنین به دادن اطلاعات به مصرف کننده ها نیازمند است. آزمایشگاه های ژنتیک پزشکی مولکولی و بالینی کارآمد و به روز، نقش بسیار مهمی در آموزش عمومی خواهند داشت (۱۷).

■ چشم اندازی بر پزشکی در قرن ۲۱

در دهه آینده، مراقبت های پزشکی دچار انقلاب بزرگی خواهند شد. پزشکی سنتی (پزشکی در حال حاضر) بر آزمون و خطا، نتایج حاصل از پیش و پس از درمان، انجام ویزیت های بیشمار و تغییرات رژیمی بسیار استوار می باشد. این روش ها و به طور کلی پزشکی سنتی که می توان آن را پزشکی بر اساس علایم ظاهری نامید، دارای خطاهای بسیار می باشد و حتی در صورت عدم خطا در تشخیص، دارویی که تجویز می شود بر روی بافت های سالم و غیر بیمار نیز تاثیر می گذارد. در نتیجه، دارای اثرات جانبی و واکنش های ناسازگار بسیاری در افراد می باشد که برخی اثرات خود را حتی سالیان طولانی هم نشان می دهند. در حال حاضر، متاسفانه بیش از صد هزار مرگ سالانه به دلیل پاسخ های دارویی نامطلوب (ADR) در جهان وجود دارد که هرگز مطلوب نیست. با این وجود، در آینده ای که چندان دور نیست، پزشکی مولکولی دچار تحولات اساسی خواهد شد. به نحوی که هر فردی بر پایه اطلاعات مولکولی و ژنومی خود تحت درمان قرار خواهد گرفت و از آنجا که اطلاعات ژنومی هر فردی منحصر به فرد می باشد، در نتیجه درمانی نیز که برای او به کار خواهد رفت نیز منحصر به فرد خواهد بود. در نتیجه، در آینده ما شاهد پزشکی شخصی (اختصاصی) خواهیم بود. پیش بینی می شود که در سال ۲۰۱۵، در کلینیک های بسیاری از کشورها به ویژه کشورهای توسعه علمی یافته، پزشکان به مطالعه نیمرخ های ژنتیکی بیماران (ذخیره شده بر روی CD ROM) خواهند پرداخت و همچنین شیوه زندگی و نتایج حاصل از غربالگری مولکولی و آزمون های اخطار کننده نیز به جدیت مطالعه خواهد شد. کلینیک در آینده به تنهایی حالت مجازی خواهد داشت و علاوه بر آن بسیاری از تماس ها نیز بین پزشکان و بیماران از طریق شبکه اینترنت صورت خواهد گرفت. در نتیجه مشاوره و ارتباطات پزشکی نقش به سزایی خواهند یافت. همچنین، هر فردی برای خود دارای بارکدی خواهد بود که اطلاعات ژنتیکی و حساسیت های او به مواد مختلف ـ خواه مواد دارویی و شیمیایی و خواه مواد غذایی ـ بر روی آن ضبط می باشد در نتیجه مشخص خواهد شد که مجاز به استفاده از چه موادی است و چه موادی را بهتر است استفاده نکند.

همچنین، پیش از درمان در هر فرد، آزمون های فارماکوژنتیک توسط آزمایشگاه های مربوط صورت گرفته، سپس درمان تجویز خواهد شد و داروهایی که به هر فرد داده می‌شود، مناسب با ژنتیک خاص او خواهد بود و در نتیجه، به طور مستقیم بر روی هدف مورد نظر تاثیر خواهد گذاشت. در چنان شرایطی، انشاءا... دیگر شاهد اثرات سوء جانبی داروها و عواقب بعدی و واکنش های مرگبار ناسازگاری نخواهیم بود.

همچنین، با توجه به اطلاعات ژنتیکی افراد، به دقت مشخص خواهد شد که فرد مستعد به ابتلا به چه بیماری هایی می باشد. بنابراین، تدابیری اندیشیده خواهد شد تا فرد در معرض موادی که ممکن است او را به سوی بیماری مورد نظر سوق دهد قرار نگیرد. در نتیجه، در بسیاری از موارد، از مبتلا شدن فرد به بیماری مورد نظر جلوگیری شده یا این که حداقل بروز بیماری به تعویق خواهد افتاد و در هنگام ابتلا نیز، پیشرفت بیماری بسیار کند خواهد شد. بیماران نیز اطلاعات زیادی در مورد سلامتی و خطر ابتلا به بیماری های مختلف (استعدادهای ژنتیکی خود) خواهند داشت و در نتیجه خود بیمار نیز، در روند سلامتی خود، نقش فعالی ایفا خواهد کرد.

در واقع، در دهه های آینده سده حاضر، پزشکی و درمان، استفاده از داروی مناسب، با دوز مناسب، در زمان مناسب و برای فرد مناسب، خواهد بود. امید است که کشور عزیز ما نیز در میدان عمل، آمادگی های لازم برای ورود به آن عرصه از پزشکی مولکولی را بیابد، امری که البته مستلزم عزمی ملی برای توسعه واقعی کشور و بهره گیری از استعدادهای سرشار و کم نظیر آن می باشد.

زیرنویس ها

۱. فارماکوژنومیک (Pharmacogenomic): این حوزه شامل شناسایی تنوع های ژنی درگیر در پاسخ داروها می باشد از جمله این که تعیین دستجات ژنومی مسئول بیان های متفاوت یک ژن در بافت های گوناگون را شامل می شود. فارماکوژنومیک، برعکس فارماکوژنتیک به یک فرد خاص کار ندارد (۵).

۲. فارماکوکینتیک (Pharmacokinetic): مشتمل بر مطالعه جذب، توزیع، دفع و متابولیسم مواد غذایی می باشد (۴).

۳. فارماکوژنتیک در کودکان (Pharmacogenetic Pediatric): ویژگی های بافتی و سلولی هر فرد، در سنین مختلف (مراحل مختلف عمر) متفاوت می باشد. به طور کلی، بیان یک ژن نیز، در مراحل مختلف عمر یک فرد متفاوت است. در نتیجه، یک ژن ویژه، دارای بیان های متفاوت در دوران جنینی، نوزادی، جوانی، میانسالی و پیری می باشد. از این رو، پاسخ یک فرد به یک داروی طراحی شده برای یک ژن خاص در مراحل مختلف حیات او متفاوت است. بر این اساس، امروزه شاخه‌ای به نام فارماکوژنتیک در کودکان مطرح می باشد که اولین بار، ۳۰ سال پیش مورد توجه قرار گرفت (۱۳).

۴. فارماکوبیولوژی (Pharmacobiology): تعیین مشکلات زیستی در افراد به دنبال مصرف دارو، در این حوزه قرار می گیرد. در اصل، هدف، تعیین اثرات زیستی یک دارو می باشد که ژنتیکی نیست (۱۸).

منابع

1. Hewett M. PharmGKB. The pharmacogenetics knowledge base. Nucleic acid Res. 2003; 30(1): 163-165.

2. Steimer W. Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. Clin Chim Acta. 2001; 308: 33-41.

3. Wieczorek S. Pharmacogenetics: will it change the field of medicine? Clin Chim Acta. 2001; 308: 1-8.

4. Leeder JS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. Pediatr Clin N Am. 2001; 48(3): 765-781.

5. Roses AD. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in the discovery and development of medicines, From genom to therapy: integrating new technologies with drug development. New York: J Wiley & Sons; 2000.

6. Rothstein MA. Ethical and legal implication of pharmacogenomics. Sci Soc. 2001; 2: 228-231.

7. Ginsburg GS. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends Biotechnol. 2001; 19(2): 491-496.

8. Craig VJ. Genomic impact on pharmaceutical development, From genom to therapy: integrating new technologies with drug development. New York: J Wiley & Sons; 2000.

9. Gred S. Pharmacogenomics: implication for laboratory medicine. Clin Chim Acta. 2001; 308: 43-53.

10. Caron PR. Chemogenomics approach to drug discovery. Curr Opin Chemical Biol. 2001; 5(4): 464-470.

11. Weber WW. The history of Pharmacogenetic. Pharmaceut News. 2000; 7(6): 13-18.

12. Weber WW. Effect of pharmacogenetic on medicine. Environ Mutagen. 2001; 37: 179-184.

13. Weber WW. Pharmacogenetic tactics and strategies. Pediatr Drugs. 2001; 3(12): 863-881.

14. Weber WW. The future of Pharmacogenetic. J Clin Ligand Assay. 2001; 24(2): 154-155.

15. Weber WW. The legacy of pharmacogenetics and potential applications. Mutation Res. 2001; 479: 1-18.

16. Weber WW. Population and genetic polymorphism. Mol Diag. 1999; 4(4): 299-307.

17. Barash C. Role of the laboratory in leveraging adoption of pharmacogenetics. Am Clin Lab. 2001: 35-37.

18. Werner K. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. Clin Pharmacol Therap. 2001; 70(1): 1-3.