

The Upcoming Challenges of Drug Therapy with an Approach Based on Personalized Medicine

Behzad Foroutan ^{1*}

¹ *Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran*

Abstract

Despite the significant effect in the use of drugs in diseases, patients do not respond favorably to the drugs even with the correct diagnosis. Furthermore, some patients mainly suffer from the side effects of drugs. Pharmacogenetic studies have shown that the polymorphism of drug metabolizing enzymes, transporters and receptors are involved in the different responses of patients to drugs. Considering the complexity of drug therapy, a broader genomics approach with the aim of finding new drug targets and optimizing treatment for each patient seems necessary. However, pharmacogenomics has been able to provide clinical solutions in several clinical situations such as the use of Herceptin in women with breast cancer. Another example is mercaptopurine which is recommended to patients with acute lymphoblastic leukemia. Some patients have a genetic variant that interferes with their ability to process this drug. This processing problem can cause severe side effects unless the standard amount is adjusted according to the patient's genetic makeup.

Keywords: Drug Therapy Challenges, Personalized Medicine

*(Corresponding Author) Behzad Foroutan, Associate Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran.

Email: beh.foroutan@gmail.com

چالش های پیش رو دارودرمانی با رویکرد مبتنی بر پزشکی شخصی

دکتر بهزاد فروتن^{*۱}^۱ گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

علی‌رغم تاثیر چشمگیر در به‌کارگیری داروها در بیماری‌ها، حتی با تشخیص درست، همه بیماران به داروها پاسخ مطلوب نمی‌دهند. همچنین بعضی از بیماران از عوارض جانبی داروها رنج بیشتری می‌برند. مطالعات فارماکوژنتیک نشان داده است که پلی‌مورفیسم آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو، ناقل‌ها و گیرنده‌ها در پاسخ‌های متفاوت بیماران به داروها نقش دارند. با توجه به پیچیدگی دارودرمانی، رویکرد گسترده‌تری از ژنومیکس با هدف یافتن اهداف دارویی جدید و بهینه‌سازی درمان به‌طور جداگانه برای هر بیمار ضروری به‌نظر می‌رسد. با این حال، فارماکوژنومیکس تا به امروز توانسته است در چند وضعیت بالینی مانند استفاده از هرسپتین در زنان مبتلا به سرطان پستان راهکار بالینی ارائه نماید. مثال دیگر مرکاپتوپورین است که به بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد توصیه می‌شود. برخی از بیماران نوعی واریانت ژنتیکی دارند که در توانایی آن‌ها برای پردازش این دارو اختلال ایجاد می‌کند. این مشکل پردازش می‌تواند عوارض جانبی شدیدی ایجاد کند، مگر این‌که مقدار استاندارد مطابق با ساختار ژنتیکی بیمار تنظیم شود.

کلمات کلیدی: چالش‌های دارودرمانی، پزشکی شخصی

مقدمه

مطالعات بالینی گواه بر این است که بیش از نیمی از بیماران به داروها پاسخ مطلوب نمی‌دهند. پاسخ‌های دارویی فردی و واکنش‌های جانبی پس از مصرف داروها به دلایل مختلفی حادث می‌شود. مانند: سن، عملکرد اندام، درمان همزمان با چند دارو، تداخلات دارویی و بیماری از این عوامل به‌شمار می‌روند. علاوه بر این موارد، در حال حاضر نمونه‌های متعددی از بیماری‌هایی وجود دارند که تفاوت‌های بین فردی در پاسخ به دارو ناشی از انواع توالی در ژن‌های کدکننده آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو، ناقلاان دارو یا گیرنده‌های دارویی است (۱).

موانع شکست دارودرمانی شامل پیچیدگی مکانیسم‌های پاسخ به دارو که ممکن است به صورت جداگانه یا ترکیبی باشد (۱).

مهم‌ترین آن‌ها شامل:

- پیچیدگی مکانیسم‌های پاسخ به دارو و تعامل دارو و گیرنده تحت تاثیر عوامل متعددی از جمله محیط فیزیولوژیک، بیماری همزمان و اثر دارو قرار دارد. برای مثال، گیرنده‌ها ممکن است توسط بیماری یا خود دارو که بر اثربخشی و سمیت دارو تاثیر می‌گذارد، تنظیم شوند. همچنین تغییرات در پاسخ به دارو می‌تواند نتیجه تنوع ژنتیکی باشد، که به طور مستقیم نتیجه تغییر در اهداف یا ناقلین دارو نیست و ممکن است منجر به تغییر اثربخشی دارو یا افزایش حساسیت به واکنش‌های نامطلوب دارویی شود.

- حصول اطلاعات محکم و استوار در مورد زمینه‌های ژنتیکی بیماری‌ها شامل: ناهنجاری ژنتیکی ممکن است طیفی از

* (نویسنده مسئول) دکتر بهزاد فروتن، دانشیار فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تلفن تماس: ۰۵۴۳۷۲۱۰۴۸۳

Behzad_foroutan@hotmail.com آدرس الکترونیکی:

۲۰ الی ۶۰ درصد از مزاج را ژنتیک تعیین می‌کند. باین‌حال، مزاج الگوی وراثتی خاص و معینی ندارد و ژن‌های خاصی وجود ندارند که به طور مستقیم روی شکل‌گیری ویژگی‌های مزاجی تاثیر بگذارند. در عوض، گاهی هزاران نوع ژنی رایج (چند ریختی) ترکیب می‌شوند تا روی خصلت‌های فردی تاثیر بگذارند.

نتیجه‌گیری

داروسازی نوین سعی دارد بر پایه فارماکوژنومیکس و نه فقط بر اساس مکانیسم یا ژنتیک بیماری، راهی برای تولید داروهای مفید و شمر ثمر بیابد (۱). در این میان مزاج نیز اثر ویژه خود را اعمال می‌کند. همچنین شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نقش مهم فزاینده‌ای در فهم ارتباط ساختار و عملکرد هدف‌های دارویی و توسعه درمان‌ها و معرفی داروهای جدید بازی خواهند کرد (۲). هدف پزشکی فردی این است که شرایط را برای تجویز داروهای موثرتر، ایمن‌تر و بهتر فراهم آورده و عوارض جانبی آن‌ها را به حداقل رسانند. با حل این موانع، فارماکوژنومیکس، پیشرفت‌های درمانی قابل توجه، اما تدریجی را به همراه خواهد داشت که راه را برای پزشکی شخصی هموار می‌کند.

References

1. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Oct;92(4):467-75.
2. Mortier J, Rakers C, Bermudez M, Murgueitio MS, Riniker S, Wolber G. The impact of molecular dynamics on drug design: applications for the characterization of ligand-macromolecule complexes. *Drug Discovery Today*. 2015 Jun 1;20(6):686-702.

ناهنجاری‌های جزئی مثل جهش از نقطه‌ای در یک ژن خاص تا ناهنجاری‌های عمده مثل اضافه یا کم شدن بخشی از کروموزوم یا مجموعه کروموزومی را شامل شود. بیماری‌های ژنتیکی شامل ۴ دسته که عبارتند از: الف) اختلالات وراثتی تک ژنی (تالاسمی آلفا و بتا؛ بیماری هانتینگتون؛ و نشان‌گان ایکس X شکننده)؛ ب) اختلالات وراثتی چند عاملی (بیماری‌های قلبی، بیماری قند؛ پ) ناهنجاری‌های کروموزومی (نشان‌گان داون؛ ت) اختلالات میتوکندریایی (نوروپاتی ارثی اپتیک لبر) است. درک بهتر توارث میتوکندریایی و الگوی نفوذ موتاسیون در آن‌ها چشم انداز مهمی برای نقشه ژنتیکی دقیق‌تر و استفاده از دارودرمانی موثرتر را پیش پای ما قرار می‌دهد.

- عدم درک کمی از دامنه تغییرات ژنتیکی که وراثت پذیری سرخ‌های اولیه از تاثیر نسبی طبیعت (ژنتیک) و پرورش دهنده (محیط) در مورد صفات پیچیده فراهم می‌کند و جایگاهی برای شروع بررسی فاکتورهای اثر گذار روی این صفات است. وجود تفاوت‌های زیاد جمعیت با تنوع اندک در بیماری، با ایده وراثت ژنتیکی به عنوان تعیین کننده پاسخ دارو سازگار است.

- در نظر گرفتن مزاج فرد و مزاج بیماری و همراه کردن این عامل با مزاج دارو: نظریه مزاج را بقراط (و بعدها جالینوس) به یک نظریه پزشکی تبدیل کرد. وی بر این عقیده بود که برخی ویژگی‌ها، عواطف و رفتارهای خاص در انسان ناشی از کمبود یا زیاد بودن مایعی در بدن (به نام خلط) هستند. اخلاط چهارگانه شامل: خون یا دم، زرد آب یا صفرا، سودا یا زرد آب سوخته (صفرای سیاه)، و بلغم است. هرکدام در شکل‌گیری الگوهای مختلف شخصیتی و همچنین میزان مستعد بودن فرد برای ابتلا به بیماری دخیل بودند. اغلب داروها هم همانند مواد خوراکی دارای مزاج وابسته به خود هستند. دانشمندان تخمین زده‌اند که