

The personalized medicine: today and tomorrow

Mohammad Reza Noori-Dalooi¹, Narges Zafari²

¹ Professor, PhD of Medical Molecular Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

² MSc Student of Medical Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

Recent genetic findings and correlated developments in genomic techniques have led to the commercialization of novel diagnostic platforms for studying disease or evaluating therapeutic results in patients. This field is known as “personalized medicine,” and uses the patient’s genetic structure to tailor approaches for patient specific disease detection, treatment, or prevention. Personalized medicine is embedded in the belief that since individuals have unique features at the molecular, physiological, environmental exposure, and behavioral levels, they may need to have mediations provided to them for diseases they have that are tailored to these unique characteristics. Personalized diagnostic tests are used to identify patient-to-patient differences in gene or protein expression levels, which performance as indicators for drug treatments or disease prognosis. In order, medical experts be able to better answer questions such as: “who must be treated with which drug?” and “How should the treatment be ordered?” Clinical genetic testing began over 30 years ago with the accessibility of mutation detection. Since then, the field has intensely altered to include genome sequencing and genome-wide analyses using microarrays and next-generation sequencing. The identification of deoxyribonucleic acid (DNA) sequence variants related with common diseases stimulated the availability of testing for personal disease risk estimation, and created commercial opportunities for direct-to-consumer genetic testing companies that examine these variants. This genetic risks, are the key components of the personalized medicine, which aims to apply personal genomic and other relevant data into a patient’s clinical valuation to more accurately guide medical management. Direct-to-consumer (DTC) DNA testing, by providing a wide range of personal genomic information directly to its consumers. These companies, illustrated by the well-established 23andMe, usually carry out an analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) using DNA extracted from a saliva sample. These genetic data are then assimilated and provided direct to the customer, with different interpretation.

Keywords: *Personalized medicine, Pharmacogenomics, Precision.*

Cited as: Noori-Dalooi MR, Zafari N. The personalized medicine: Today and tomorrow. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(1): 1-17.

Correspondence to: Mohammad Reza Noori-Dalooi

Tel: +982188953005

E-mail: nooridalooi@sina.tums.ac.ir

ORCID ID: 0000-0002-9044-9842

Received: 15 Dec 2018; **Accepted:** 18 Feb 2019

امروز و فردای پزشکی شخصی شده

محمد رضا نوری دلویی^۱، نرگس ظفری^۲

^۱ استاد، دکتری ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

اکتشافات ژنتیک اخیر و تحولات مربوط به آن در تکنیک‌های ژنوم منجر به تجاری سازی سیستم‌های جدید تشخیصی برای مطالعه بیماری یا سنجش نتایج درمانی در بیماران شده است. این رشته "پزشکی شخصی" نامیده می‌شود و از ساختار ژنتیکی بیمار برای آزمون روش‌های تشخیص، درمان یا پیشگیری بیماری خاص آن استفاده می‌کند. طبق باور پزشکی شخصی، از آنجا که افراد دارای خصوصیات منحصر به فرد مولکولی، فیزیولوژیکی، محیطی و رفتاری هستند، ممکن است نیاز به فراهم آوردن مداخلات درمانی برای افراد مبتلا مطابق با این ویژگی‌های منحصر به فرد آنها باشد. تست‌های تشخیص شخصی برای تعیین تفاوت‌های بین بیماران در سطوح بیان ژن یا پروتئین مورد استفاده قرار می‌گیرند، که به عنوان شاخصی برای درمان دارویی و یا پیش‌آگهی بیماری عمل می‌کنند. به علاوه، متخصصان پزشکی بهتر می‌توانند به سؤالاتی مانند «چه کسی باید با چه دارویی درمان شود؟» و «چگونه درمان باید تجویز شود» پاسخ دهند. آزمایشات ژنتیک بالینی بیش از ۳۰ سال پیش با در دسترس بودن تشخیص جهش آغاز شد. از آن زمان به بعد، این رشته به طور چشمگیری به توالی‌یابی ژنوم و تجزیه و تحلیل ژنوم با استفاده از میکرو آرایه و توالی‌نسل آینده تبدیل شده است. شناسایی واریانت‌های توالی DNA (deoxyribonucleic acid) مرتبط با بیماری‌های شایع، امکان دسترسی به آزمایشات برای ارزیابی خطر بیماری‌های شخصی را فراهم می‌کند و فرصت‌های تجاری برای شرکت‌های آزمایش‌کننده ژنتیک عرضه مستقیم به مشتری ایجاد می‌کند که این واریانت‌ها را مورد آزمایش قرار می‌دهد. این خطرات ژنتیکی، مولفه‌های کلیدی پزشکی شخصی است که هدف آن استفاده از اطلاعات ژنتیکی شخصی و دیگر اطلاعات مربوط به ارزیابی بالینی بیمار است تا دقیق‌تر به راهنمایی مدیریت پزشکی بپردازد. آزمایش DNA عرضه مستقیم به مشتری (DTC)، با ارائه طیف وسیعی از اطلاعات ژنتیکی شخصی به طور مستقیم به مشتریان، رشد کرده است. این شرکت‌ها، مانند 23andme که به خوبی شناخته شده است، عموماً تجزیه و تحلیل پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتید (SNP) را با استفاده از DNA استخراج شده از نمونه بزاق انجام می‌دهند. داده‌های ژنتیکی به دست آمده با تفسیرهای متفاوت، به طور مستقیم به مشتری ارائه می‌شود.

واژگان کلیدی: پزشکی شخصی، فارماکوژنومیک، درمان هدفمند.

مقدمه

الگوی کنونی مراقبت‌های سلامتی مدرن بر تشخیص بیماری با علائم ویژه و درمان آن استوار است. این رویکرد مبتنی بر روشی است که اولین بار توسط مدرسه پزشکی Cnidean

تقریباً ۲۵۰۰ سال پیش ارائه شد (۱). بر اساس این روش هر روز میلیون‌ها نفر داروهایی مصرف می‌کنند که به آنها کمک نمی‌کند. برای نمونه، میزان اثر ده دارو در آمریکا اندازه‌گیری شد و از هر ۵۲ نفری که این داروها را مصرف می‌کردند تنها یک نفر تحت تاثیر قرار گرفت. برای برخی از داروها، مانند استاتین‌ها - که به طور معمول برای پایین آوردن کلسترول استفاده می‌شود- میزان اثرگذاری به اندازه ۴ درصد است. حتی برخی از داروها برای گروه‌های قومی خاص مضر هستند

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دکتر

محمد رضا نوری دلویی (email: nooridalooi@sina.tums.ac.ir)

ORCID ID: 0000-0002-9044-9842

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۰۹/۲۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۱/۲۹

ذکر است که اگرچه اصطلاح‌های پزشکی شخصی شده، پزشکی فردی و دقیق به طور متناوب استفاده می‌شوند، اما بسیاری معتقدند که بین آنها تفاوت‌های ظریف اما مهمی وجود دارد (۵). بر اساس پژوهش‌های متعدد پزشکی شخصی شده یک واژه قدیمی‌تر با معنای مشابه به پزشکی دقیق است، با این حال این نگرانی وجود دارد که واژه پزشکی شخصی شده اشتباها به ایجاد این تفسیر منجر شود که درمان و پیشگیری منحصرًا برای یک فرد خاص انجام می‌گیرد، در حالی که در پزشکی دقیق، تمرکز بر روی شناسایی رویکردهایی است که بتواند بر اساس ژنتیک، محیط و شیوه زندگی بیماران موثر واقع شود. فارماکوژنومیک بخشی از پزشکی دقیق است که به مطالعه چگونگی تاثیر ژن‌های یک فرد در پاسخ به یک داروی ویژه می‌پردازد. این قلمرو نسبتاً جدید که ترکیبی از فارماکولوژی (علم دارو شناسی) و ژنومیک (مطالعه ژن‌ها و کارکردشان) است به توسعه داروهای موثر و ایمن بر طبق واریانت ژن‌های افراد می‌پردازد (۸-۶). مزایا و چالش‌های پزشکی شخصی به طور خلاصه در جدول ۱ آورده شده است.

گذشته و حال پزشکی شخصی شده

اگرچه پزشکی شخصی مدت زمان مدیدی است که در آموزش‌های پزشکی مورد قبول قرار گرفته است، اما قرن‌هاست که پزشکان و پژوهشگران تفاوت در ویژگی‌های بالینی و پاسخ‌های درمانی را بین افراد مشاهده کرده‌اند. در این رابطه نمونه‌های متعدد تاریخی از جمله موارد زیر وجود دارند:

(۲). به تازگی افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و درمان نسبتاً ضعیف بیماری‌ها منجر به تجدید نظر در نحوه انجام مراقبت‌های پزشکی و ظهور پزشکی شخصی شده است (۱). پزشکی شخصی شده از آن نشأت می‌گیرد که چون افراد دارای خصوصیات منحصر به فرد با تفاوت‌های بسیار ناچیز در زمینه‌های مولکولی، فیزیولوژیکی، محیطی و رفتاری هستند؛ بنابراین ممکن است برای درمان بیماری‌های این افراد به مداخله‌هایی نیاز شود که منطبق با این ویژگی‌های منحصر به فرد در آنهاست. این باور تا حدودی از طریق به کارگیری فنونی مانند توالی یابی DNA، پروتئومیکس، پروتوکول‌های تصویربرداری و دستگاه‌های نظارت بر سلامت آنالین که توانایی آشکار سازی تغییرات بین فردی در فرایندهای بیماری زایی را دارند، تایید شده است. این فنون شمار زیادی از تغییرات بین فردی را با توجه به اثرات، ساز و کار و عواملی که به فرایند بیماری زایی کمک می‌کنند، آشکار کرده‌اند. این مساله این پرسش را پیش آورد که کدام یک از این تغییرات باید بر تصمیم‌گیری در مورد روش موثر برای درمان، نظارت و پیشگیری از بیماری در یک فرد خاص تاثیر گذار باشد. در واقع همین هتروژنی موجود در فرایندهای بیماری زایی به پیشنهاد این راهکار منجر شد که درمان یک فرد با یک بیماری یا تشخیص و پیشگیری از بیماری باید به صورت شخصی شده و مطابق ویژگی‌های منحصر به فرد بیوشیمیایی، فیزیولوژیکی، محیطی و رفتاری همان شخص انجام گیرد (شکل ۱) (۳). به عبارت دیگر، پزشکی شخصی شده بر این باور است که هیچ دو بیماری مشابه هم نیستند (۴). لازم به



تشخیص:
گزینش انتخاب‌های درمانی برای فرد با تشخیص صحیح بیماری



درمان:
بهبود نتایج درمانی از طریق داروهای هدفمند و کاهش اثرات جانبی داروها



مدیریت:
نظارت فعال پاسخ‌های درمانی و پیشرفت بیماری



شناسایی:
شناسایی بیماری در مراحل اولیه



ارزیابی خطر:
انجام آزمایش ژنتیکی به منظور تعیین استعداد ابتلا به بیماری



پیشگیری:
رفتن، سبک زندگی، درمان‌های مداخله‌گرته برای جلوگیری از بروز بیماری

شکل ۱. نظری گذرا بر پزشکی شخصی شده

جدول ۱. مزایا و چالش‌های کنونی پزشکی شخصی شده

مزایا	چالش‌ها
صرفه جویی در هزینه‌های مراقبت از سلامت	هزینه بالای آزمون‌ها
پیش‌گویی خطر ابتلا به بیماری	فقدان بیومارکر پیشگویی کننده معتبر برای بسیاری از بیماری‌ها
تشخیص دقیق	فقدان نسبی درمان‌های جایگزین مشخص (بر اساس تفاوت‌های ژنتیکی)
شناسایی بیماری در مراحل اولیه برای به‌تاخیر انداختن پیشرفت بیماری	فقدان علم و تخصص کافی بسیاری از پزشکان در زمینه ژنتیک، تخمین خطر و مشاوره ژنتیک (۱۰)
بهبود برنامه‌های غربالگری	دشواری نسبی تفسیر داده‌های زنومی با افزایش سریع ظرفیت توالی‌یابی
فراهم آوردن اطلاعات پیش‌آگهی صحیح	هتروژنی بین بیماران، هتروژنی درون تومور و مقاومت اکتسابی بیماران به داروها (۱۱)
بهبود سازی مداخلات درمانی	
توسعه درمان‌های جدید مبتنی بر تغییرات هدف ویژه در فرایند بیماری‌زایی	
کاهش چشمگیر نیاز به درمان با داروهای نامناسب و کاهش اثرات جانبی داروها (۹)	

ادغام ژنتیک، بیوشیمی و فارماکولوژی تحت عنوان فارماکوژنتیک منجر شد. پیشرفت‌های پزشکی مولکولی، زمینه تازه‌ای از فارماکوژنومیک را ایجاد کرده است که به دنبال آن درک تمام مولکول‌های پایه‌ای درگیر در پاسخ‌های دارویی امکان پذیر شده است. نتایج این برنامه گسترده پژوهشی اکنون به عنوان پزشکی شخصی شناخته می‌شود. تاکنون موفقیت‌هایی در زمینه تعدادی بیماری و درمان گزارش شده است، اما پاسخ این پرسش را که آیا پزشکی شخصی شده مزایای گسترده‌ای را برای همه بیماری‌ها نشان می‌دهد یا خیر، در پژوهش‌های آینده مشخص خواهد شد (۱۳).

از سوی دیگر، پروژه ژنوم انسان تنها به اولین توالی‌یابی DNA انسان محدود نبود، بلکه به تسریع پیشرفت فناوری-هایی فراتر از هدف اولیه‌اش نیز منجر شده است. به عنوان یک نتیجه از چنین فناوری‌هایی می‌توان به انواع متفاوت داده‌های "امیک" مانند ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و اپی ژنومیکس اشاره کرد که امروزه می‌توانند برای اندازه‌گیری مولفه‌های مولکولی در همه سطوح زیست‌شناختی مرتبط تولید شوند (۱۴).

با تکمیل پروژه ژنوم انسان و پیشرفت‌های اخیر در فناوری توالی‌یابی ژنوم، پژوهش در زمینه ژنومیک و ادغام داده‌های ژنومیک شخصی در آموزش‌های پزشکی در حال افزایش است. اگرچه درک نقش ژنتیک در بیماری‌های انسان هنوز راه زیادی برای کامل شدن در پیش دارد، ارتباط واریانت‌های توالی چندشکلی DNA با بیماری‌های رایج و صفات پیچیده به وسیله GWAS (Genome-Wide Association Study) شناخته شده است (۱۲).

۱- AL Fox تفاوت بین افراد در درک طعم فنیل تیو کرآماید را مشاهده کرد. ۲- R Bonicke و همکاران تفاوت بین بیماران در عدم تغییر ایزونیاژید طی دفع در ادرار را توصیف کردند که بعدها مشخص شد به علت تفاوت در فعالیت متابولیک استیلآسیون است. ۳- افزایش شیوع بحران‌های همولیتیک حاد ناشی از پریماکوئین که در بین سربازان آفریقایی آمریکایی در مقایسه با قفقازیان در جنگ جهانی دوم دیده شد، نشان دهنده کاربرد پزشکی شخصی شده در خلال سده اخیر است. با وجود این نمونه‌ها، و نمونه‌های دیگری که در رابطه با تفاوت بین بیماران در دوره بیماری و پاسخ آنها به درمان، اخیراً گزارش شده‌اند، هنوز هم داروها به طور گسترده بر اساس الگوی "یک نوع مناسب برای همه" تجویز می‌شوند به نحوی که بیماران مبتلا به یک بیماری خاص تحت درمان با دارو و دوز یکسان قرار می‌گیرند. اگرچه موفقیت‌های نسبی درمانی در استفاده از این الگو کسب می‌شود، برای برخی از داروها این روش منجر به تأثیرات سوء جانبی قابل پیشگیری، کاهش تأثیرگذاری، عدم انطباق به علت تحمل ناپذیری، و افزایش هزینه‌های مراقبت‌های درمانی می‌شود. به این دلایل، استفاده از روش‌هایی که بیشتر بیمار محور یا شخصی‌سازی شده‌اند، پیشنهاد شده است (۷، ۸، ۱۲).

در خلال شش دهه گذشته، شواهد زیادی مبنی بر اینکه بخش قابل توجهی از تفاوت در پاسخ به داروها به ژنتیک فرد، سن، تغذیه، سلامتی، اثرات محیطی، عوامل اپی ژنتیکی بستگی دارد. برای دستیابی به درمان دارویی فردی با یک نتیجه منطقی پیش‌بینی شده، باید بیشتر به الگوهای متفاوت واکنش دارویی در میان جمعیت‌های مختلف جغرافیایی و قومی توجه کرد. این مشاهدات که در اوایل دهه ۹۵۰ آغاز شد، به تولد یک رشته علمی جدید ناشی از

ژنتیکی را به وجود آورد که توانایی تغییر اثربخشی درمان را دارد (۱۷). شناسایی واریانت‌های ژنی (آل‌ها) که بر روی متابولیسم داروها اثر می‌گذارند، یکی از اهداف فارماکوژنتیک است، قلمرویی که بر روی فهم اساس ژنتیکی پاسخ افراد به دارو ها تمرکز دارد و برای توسعه درمان‌های شخصی ویژه برای افراد در گروه‌های متفاوت قومی یا نژادی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۶، ۱۷). در واقع درخواست فارماکوژنومیک در بستر تولد پزشکی شخصی شده امکان پذیر شده است. این نوع از مراقبت همیشه هدف رابطه بیمار-پزشک بوده است، به ویژه پزشکانی که برای تجویز درمان، تاریخچه خانوادگی بیمار و شیوه زندگی او را مد نظر قرار می‌دهند. دسترسی به اطلاعاتی در مورد ساختار ژنتیکی یک فرد نیز می‌تواند منبع دیگری از داده‌های شخصی باشد که پزشکان را قادر می‌سازد تا ماهیت یک بیماری را به نحو صحیح‌تری تعریف کرده و بتوانند درمان موثرتری برای یک بیمار خاص بیابند. با کمک مطالعات فارماکوژنتیک، پزشکان قادر به ارائه رژیم‌های درمانی شخصی شده و متناسب با ساختار ژنتیکی افراد خواهند بود. بر این اساس، دو فرد مبتلا به یک بیماری ممکن است درمان‌های متفاوت و یا دوز متفاوتی از یک داروی یکسان را دریافت کنند. که ممکن است به نوبه خود به کاهش هزینه‌های مراقبت درمانی بیانجامد، زیرا پزشکان قادر خواهند بود که داروهای هدفمند تجویز کنند و شرکت‌های داروسازی نیز می‌توانند داروها را متناسب با گروه‌های خاصی از بیماران عرضه کنند (۱۶).

کدئین یکی از داروهایی است که متابولیسم آن تا حد زیادی تحت تاثیر ژنتیک فرد قرار می‌گیرد. برای این کدئین اثر گذار باشد، ابتدا باید توسط آنزیم‌های بدن به مرفین تبدیل شود (۱۶). این واکنش شیمیایی در کبد رخ می‌دهد و به وسیله آنزیم سیتوکروم P450 (ژن CYP2D6) کاتالیز می‌شود. با این حال، ۱۰ درصد افراد با نژاد قفقازی و کمتر از ۱ درصد افراد با نژاد آسیایی دارای جهش در CYP2D6 هستند که فعالیت آنزیم را مختل می‌کند (۱۸). بنابراین کدئین، ممکن است تاثیر بسیار اندکی بر روی بیمار داشته یا اساسا اثری نداشته و یا به بروز اثرات جانبی در بیمار منجر گردد. افراد دارای این جهش نمی‌توانند کدئین را به مرفین تبدیل کنند و بنابراین نمی‌توانند از اثرات ضد درد دارو استفاده کنند. شناسایی جهش CYP2D6 پیش از درمان می‌تواند به جای اینکه با استفاده از آزمون و خطا متوجه عدم تاثیر گذاری دارو شوند، به پزشکان برای تجویز یک داروی ضد درد متفاوت کمک کند (۱۶).

با توجه به کاربرد پزشکی، این فناوری‌ها موجب ایجاد انگیزه فوری در پزشکی شخصی شده‌اند، زیرا هدف این پزشکی، تکمیل اطلاعات ژنومی و بالینی بیمارها به منظور بهبود مراقبت از آنها با شناسایی راهکارهای درمانی موثرتر است (۱۴). افزون بر این به منظور افزایش دانش ما در رابطه با ساز و کار بیماری‌ها و فراهم آوردن نقطه شروع توسعه درمان‌های دارویی، همچنین امکان تخمین خطر ابتلای هر شخص، شناخت واریانت‌های مستعد کننده خاص با تاثیر بارز در بیماری‌ها ضروری است. الگوی کنونی پزشکی شخصی شده شامل استفاده از داده‌های ژنتیکی فرد در ارتباط با دیگر ویژگی‌های بالینی، خانواده، تفاوت‌های جمعیتی به منظور اتخاذ تصمیمات پیشگیرانه، تشخیصی، درمانی، پیش آگاهی فرد است (۱۲).

پزشکی شخصی شده و تنوع ژنتیکی

همه انسان‌ها در سطح توالی DNA متفاوت هستند و ژنتیک دانان برای درک تاثیر این تفاوت‌ها تلاش‌های گسترده‌ای کرده‌اند. یکی از نتایج مهم درک تفاوت‌های ژنتیکی انسان‌ها این است که می‌توانیم در رابطه با تاریخ تکامل زیستی انسانی، این پرسش که از کجا آمده‌ایم، یا خاستگاه ما کجا بوده است و احتمالا به کجا خواهیم رفت، بیاموزیم. در واقع فهم بیش از پیش تنوعات ژنتیکی انسان برای درک اساس بیماری‌های گوناگون از بیماری‌های بسیار ساده تا بسیار پیچیده و چگونگی پاسخ به درمان هم در سطح فردی و هم در سطح جمعیتی اهمیت دارد. مفاهیم قومیت و نژاد، هر دو به منظور رده بندی افراد با اجداد و ویژگی‌های فیزیکی مشترک استفاده می‌شود. با این حال، قومیت همچنین به اشتراک گذاشته شدن فرهنگ، زبان، رفتار یا مذهب هم در نظر گرفته می‌شود. بنابراین قومیت و نژاد هم به ژنتیک و هم به محیط ما ارتباط دارند. این پیچیدگی، شناسایی ارتباط بین فارماکوژنتیک و نژاد را بسیار دشوارتر می‌کند. اما پاسخ به این پرسش که آیا ممکن است که سابقه قومی، تعیین کننده تاثیر درمانی باشد که دریافت می‌کنیم؟ اگرچه باورش دشوار است، اما نژاد گاهی تعیین کننده نوع پاسخ بیمار به دارو است (۱۵).

مسیرهای متابولیک -زنجیره واکنش‌های شیمیایی که در هر سلول از بدن رخ می‌دهد- تحت تاثیر مقدار گسترده‌ای از جهش‌های DNA، شامل چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، حذف ژنی، مضاعف سازی‌ها، درج‌ها، جهش در نقاط تنظیمی ژن‌ها و واریانت تعداد نسخه ژن قرار می‌گیرند (۱۶). همچنین تفاوت‌های ژنتیکی والدین ممکن است واریانت‌های

جامع واریانت‌های ژنتیکی انسان است. پژوهشگران در پروژه هزار ژنوم در یافتند که ۶۳ درصد از واریانت‌های جدید (که تا به حال در انسان شناسایی نشده بود) در اجداد جمعیت‌های آفریقایی یافت می‌شود در حالی که تنها ۳۳ درصد این واریانت‌ها در اجداد اروپایی دیده شده‌اند (۱۵).

در همان مطالعه، چند صد هزار SNP با فراوانی‌های آلی بسیار متفاوت در جمعیت‌های جغرافیایی مجزا یافت شدند. در میان این واریانت‌ها، واریانت‌های "غیرمترادف" بسیار فراوان بود، که به تغییرات مهم در توالی DNA منجر می‌شود و در پی آن به تغییرات ساختاری و کارکردی در پروتئین‌های تولید شده توسط این ژن‌ها می‌انجامد. این مشاهدات نشان می‌دهند که جمعیت‌های محلی با محیط‌های خاص خود سازگار شده‌اند که علت این امر تغییرات ژنتیکی است که اجازه می‌دهد این اتفاق به وسیله تکامل زیستی تحقق یابد (۱۵).

ب) دلایل اختصاصی بودن شدید جمعیتی جهش‌های مندلی

از آنجا که گرگول مندلی، نخستین دانشمندی بود که بر روی اساس قوانین وراثت کار می‌کرد، به بیماری‌هایی که درون یک خانواده به طور مشخص از قوانین وراثت توصیف شده توسط او پیروی می‌کنند، بیماری‌های مندلی گفته می‌شوند. معمولاً این جهش‌ها تأثیر به‌سزایی در خطر ابتلا به بیماری (و کارکرد ژن) دارند و تعداد نسبتاً کمی ژن وجود دارند که با وجود جهش تنها به ایجاد بیماری با قابلیت زنده ماندن موجود منجر می‌شوند. نشان داده شده است که برخی از این جهش‌ها که به بیماری‌های مندلی منجر می‌شوند به مقدار زیادی اختصاصی جمعیت‌ها هستند. در شماری از موارد استثنایی، علت این امر نتیجه انتخاب طبیعی مثبت برخلاف انتخاب طبیعی منفی است. برای مثال، آنمی داسی شکل با الگوی توارث مغلوب آتوزومی (که به علت معیوب بودن دو نسخه ی ژن β گلوبین، از جمله تولید پروتئین با کارکرد کاهش یافته ایجاد می‌شود)، و یا به طور گسترده‌ای محدود به جمعیت‌های آفریقایی، مدیترانه‌ای و آسیای جنوبی است. در آفریقایی-آمریکایی‌ها، فراوانی آلی هموگلوبین داسی (Hb S) ۴ درصد است (۱۹)، در حالی که وجود دو آلل جهش یافته Hb S به بیماری‌کشننده آنمی داسی شکل منجر می‌شود، اما وجود یک آلل جهش یافته معمولاً تأثیری بر روی سلامتی فرد ندارد، اگرچه به مقاومت فرد نسبت به عفونت مالاریا می‌انجامد. به همین دلیل این آلل در مناطقی مانند آفریقا، مدیترانه و آسیای جنوبی که مالاریا به صورت همه‌گیر است، فراوانی آلی آن به طور

پیدا کردن جهش‌هایی که بر روی پاسخ‌های درمانی اثر می‌گذارند مشابه یافتن جهش‌های بیماری‌زا نیست. پنج دهه مطالعه بالینی بارها تأیید کرده است که پاسخ فیزیولوژیکی به مواد شیمیایی خاص می‌تواند به ارث رسیده شود. در واقع، از بین بردن واریانت‌های ژنتیکی اصلی مسئول این پاسخ‌های متفاوت یکی از اهداف اساسی تکمیل پروژه ی ژنوم انسان بود. همان‌طور که پژوهشگران به همه طیف ژن‌ها و لوکوس (جایگاه‌های ژنتیکی زیر نظر می‌گیرند در می‌یابند گروهی از افراد_ که اغلب بر اساس رده بندی نژادی مشخص می‌شوند_ در پاسخ به داروهای مختلف، متفاوت عمل می‌کنند. با این حال، درک مبنای این تفاوت‌ها هنوز یک چالش محسوب می‌شود (۱۶).

در واقع، ارتقاء دانش ما در مورد زیست‌شناسی بیماری‌های انسان پیش‌برنده اصلی مطالعات بزرگ و سیستماتیک امروزه در رابطه با تفاوت‌های ژنتیکی انسان است. این مطالعات به فراهم آوردن زمینه پژوهش در رابطه با جمعیت‌ها و بیماری‌های اختصاصی آن‌ها منجر شده است و برای کاهش تفاوت‌های بهداشتی و بهبود نتایج سلامتی بسیار ضروری است. انجام موفقیت‌آمیز پروژه ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ یکی از اولین تلاش‌های چند ملیتی برای آغاز حرکت ژنتیک پزشکی به سمت نشان دادن تفاوت‌های بین بیماران بوده است، و تفاوت‌های فیزیکی را به همراه آزمایش بخش کوچکی از ژن‌هایشان برای احتمال بیماری‌زا بودن آنها نشان داده است. GWAS به ایجاد توانایی موثر و جامع آزمون واریانت‌های ژنتیکی رایج در جمعیت و شناسایی رایج‌ترین آنها در بیماران با یک بیماری خاص نسبت به گروه کنترل شده است. چنین واریانت‌هایی گاهی کلید اساسی ژنتیکی ایجاد بیماری‌اند. به موازات GWAS، پژوهشگران بر روی شناسایی بهتر تاریخچه انسان برای درک ژن‌های بیماری‌زا تمرکز کرده‌اند (۱۵). در رابطه با پزشکی شخصی شده و تنوع ژنتیکی می‌توان موارد زیر را بحث کرد:

الف) الگوی واریانت‌های جغرافیایی مربوط به تغییرات رایج می‌تواند کاملاً متفاوت از واریانت‌های تأثیرگذار در ایجاد خطر بیماری و تنوع پاسخ به داروها باشد.

اگرچه بیشتر واریانت‌های رایج در واقع، در بسیاری از جمعیت‌ها رایج هستند، اما به خوبی مشخص شده است که واریانت‌های نادر ژن می‌توانند الگوی کاملاً متفاوتی را در میان جمعیت‌های انسانی نشان دهند. شاید بهترین شاهد این امر جانشین پروژه هاپ مپ یعنی پروژه هزار ژنوم است، که هدف آن توالی یابی ژنوم تعداد زیادی از انسان‌ها به منظور بررسی

خود نیز کمک کرده است تا آلل‌های تایی ساکس را در جامعه با فراوانی نسبتا بالا حفظ کنند. امروزه فراوانی حاملین بیماری تایی ساکس به ترتیب ۱ تا ۳۰ در یهودیان اشکنازی برآورد شده است که ۱۰ برابر بیشتر از دیگر جمعیت‌ها است. پیش از اجرای گسترده غربالگری حاملین، ۱ در ۳۶۰۰ کودک اشکنازی مبتلا به بیماری تایی ساکس متولد می‌شدند. غربالگری به کاهش ۹۰ درصد ابتلا به تایی ساکس در یهودیان اشکنازی منجر شده است (۲۲).

در سایر مواردی که یک بیماری ژنتیکی خاص در یک جمعیت ویژه بسیار رایج می‌شود، به طور دقیق مشخص نیست که فراوانی جهش ایجاد کننده بیماری به صورت تصادفی افزایش پیدا کرده است یا این که ناشی از ازدواج انتخابی میان حاملین یک جمعیت، برتری هتروزایگوسیتی و یا ترکیبی از موارد بالا باشد. به عنوان مثال سیستمیک فیبروزیس (CF) در جمعیت‌های اروپایی بسیار رایج است. در قفقازیان، فراوانی جهش ژن CFTR بسیار بالاتر از سایر جمعیت‌ها است که به بیماری مغلوب آتوزومی CF و تولد ۱ نوزاد مبتلا در ۲۵۰۰ تولد منجر می‌شود. در طول سال‌ها، علت این امر را اغلب با انتخاب داروینسیسم توضیح داده‌اند، به این ترتیب که شاید حاملین جهش CFTR نسبت به بیماری‌های روده ای از دست دهنده مایعات و کلر و یا ابتلا به عفونت‌های توبراسکلروزیس بسیار مقاوم‌تر هستند. فرضیه دیگر پیشنهاد کننده علت افزایش حاملین در اروپا این است که با افزایش گاوهای شیرده در این قاره، انتقال پاتوژن از شیر گاو به انسان انجام گرفته است. اگر چه این ایده‌ها جالب توجه هستند، اما هیچ اثری از مالاریا به عنوان نیروی انتخابی برای افزایش آلل Hb S اثبات نشده است. یک فرضیه در این زمینه که توسط Harpending و Cochran مطرح شده است این است که جهش‌های ایجاد کننده تایی ساکس و دیگر بیماری‌های ذخیره لیزوزومی که با نرخ بالایی در یهودیان اشکنازی رخ می‌دهد نتیجه انتخاب مثبت است، و به نوعی حاملین این بیماری‌ها با هوش بالاتر همراهی نشان می‌دهند، با این وجود هیچ شواهدی برای حمایت از این فرضیه وجود ندارد (۱۵).

بر خلاف علت ظهور آلل‌های ایجاد کننده بیماری در فراوانی‌های نسبتا بالا در جمعیت‌های خاص، وجود آنها پیشنهاد کننده این احتمال است که واریانت‌های نادر هم در ایجاد بیماری‌های رایج اهمیت دارند و ممکن است مشخصه جمعیتی بیشتری در رابطه با واریانت‌های رایج وجود داشته باشد. بنابراین توجه بیشتری به فراوانی جمعیتی بیماری‌های متفاوت انسانی لازم است تا بتوان به ژنتیک آنها پی برد (۱۵).

بارزی در میان جمعیت‌هایی با منشاها ذکر شده بالاست. به بیان دیگر، وجود یک نسخه از آلل جهش یافته ژن هموگلوبین در مناطقی که مالاریا شیوع زیادی دارد یک برتری تکامل زیستی است؛ بنابراین این نوع از ژن هموگلوبین در این مناطق بسیار رایج است (۲۰). برتری هتروزایگوسیتی دلیل اصلی زیاد یا کم بودن جهش‌های مندلی در یک جمعیت خاص نیست. به طور اساسی، جهش‌هایی که تاثیر بسیار عمده بر روی خطر ابتلا به بیماری دارند بسیار نادرند، زیرا انتخاب طبیعی علیه آنها عمل می‌کند. به این معنی که جهش‌هایی که به تازگی در یک جمعیت ایجاد می‌شوند و جهش‌های خاص معمولا محدود به همان منطقه جغرافیایی هستند. مفهوم این مطلب آن است که جهش‌ها در مناطق مختلف جغرافیایی بسیار متفاوت‌اند، اما بار کلی بیماری که توسط آنها ایجاد می‌شود به این صورت نیست. در واقع، فراوانی تجمعی جهش‌های ایجاد کننده بیماری در جمعیت‌های خاص در ژن‌های اختصاصی می‌تواند کاملا متفاوت از میانگین کلی باشد، زیرا اندازه جمعیت‌ها و تاریخچه جغرافیایی این جمعیت‌ها بسیار اهمیت دارد (۱۵).

چنانچه جمعیت یهودیان اشکنازی را در نظر بگیریم، از نظر آماری احتمال وجود جهش‌های ایجاد کننده بیماری مغلوب آتوزومی Tay-Sachs در این جمعیت بسیار بالاست، این بیماری به مرگ کودکان در سنین پایین منجر می‌شود زیرا جهش عامل بیماری به فقدان یک آنزیم ویژه می‌انجامد. به احتمال زیاد، فراوانی جهش ایجاد کننده زمانی افزایش پیدا کرده است که این جمعیت از نظر اندازه کوچک بوده است. شاید در اوایل قرون وسطی زمانی که جمعیت اشکنازی شروع به پایه‌گذاری در اروپا کرده است، یک یا تعداد بیشتری جهش تایی ساکس به صورت تصادفی ایجاد شده و به علت جمعیت کوچک تولید مثلی به "اثر بنیان‌گذار" و مقاوت آلل‌های خاصی منجر شده است، زیرا این آلل‌ها از ابتدای ظهور جمعیت‌ها وجود داشته‌اند. این احتمال نیز هست که جهش تایی ساکس پس از این که جمعیت اشکنازی تحت اثر گردنه بطری قرار گرفته‌اند، به صورت گسترده باقی مانده است. به عنوان مثال، جمعیت یهودیان اروپایی پس از آزار و اذیت یهودیان در دوران صلیب سرخ در اواخر قرن ۱۱ و پس از آن گسترش مرگ سیاه در اواسط قرن ۱۴، به شدت کاهش یافت. ممکن است که به احتمال زیاد جهش‌های تایی ساکس در باقی ماندگان اشکنازی پس از این حوادث وجود داشته باشد و این جهش‌ها به ترتیب به نسل‌های بعد منتقل شده باشند (۲۱). تمایل تاریخی یهودیان اشکنازی به انتخاب همسر از قبیله

ج) واریانت‌های رایج تاثیرگذار در خطر ابتلا به بیماری و تنوع پاسخ به داروها

حتی در میان واریانت‌های رایج، برخی از آنها فراوانی نسبتاً بالاتری در میان گروه‌های متفاوت جمعیتی نشان می‌دهند که علت آن می‌تواند رانش ژنتیکی یا انتخاب همراه با پیامد بالینی بسیار مهم حتی در سطح جمعیت باشد. یکی از شناخته شده ترین بیماری‌ها، واریانت‌های ژنتیکی رایجی است که هم به حذف خود به خودی عوامل عفونت‌زای ویروس هپاتیت C و هم تعیین کننده پاسخ به درمان آن می‌انجامد. پاسخ‌های درمانی اشاره به درمان دارویی با ترکیبی از پگ اینترفرون آلفا (PegIFN- α) و درمان‌های ضدویروسی برای القا حذف ویروسی دارد درحالی که حذف خود بخودی ویروسی بدون مصرف داروهای خارجی رخ می‌دهد. پیش‌تر به خوبی مشخص شده است که افراد با اجداد آفریقایی به داروهای Hepatitis C Virus نسبت به افرادی که اجداد قفقازی یا آسیایی دارند، پاسخ ضعیف‌تری می‌دهند. در سال ۲۰۰۹، در خلال پروژه GWAS یک SNP (که با نام rs12979860 هم شناخته می‌شود) در جایگاه IL28B شناسایی شد که با پاسخ بیماران به داروهای HCV همراهی گسترده‌ای نشان می‌دهد (۲۳). فراوانی آلی این چند شکلی‌های IL28B در میان گروه‌های نژادی مختلف، متفاوت است و همین امر توضیح دهنده تفاوت در نرخ موفقیت درمان در بین این جمعیت‌هاست. IL28B کد کننده اینترفرون ۷-3 است که یکی از مهم‌ترین سیتوکین‌های ایمنی ذاتی و اولین پاسخ دهنده به حمله پاتوژن‌های خارجی است. برخی معتقدند که فراوانی آلل IL28B در میان جمعیت‌های متفاوت توسط یک یا چند پاتوژن انتخاب شده است و بنابراین در مراحل مختلف تاریخ بشر تکامل یافته است. با این حال، فشار دقیق انتخاب طبیعی که موجب ایجاد الگوی متمایز فراوانی آلل می‌شود، مشخص نیست. به طور کلی کشف چند شکلی‌های IL28B نشان می‌دهد که توزیع فراوانی آلل‌های خطر خاص برای تأثیر گذاشتن بر پیشرفت بیماری و واکنش‌های دارویی کافی است (۱۵).

استفاده از آزمون‌های ژنتیکی در پزشکی شخصی شده و کاربرد آن

آزمون‌های ژنتیک بالینی از نظر تاریخی محدود به تشخیص جهش‌های رده زایشی است؛ با این حال، مطالعات ژن نامزد و همراهی‌های گسترده ژنومی به شناسایی چند شکلی‌ها و واریانت‌های توالی DNA می‌پردازند که در استعداد ابتلا به بیماری‌های رایج، سایر صفات پیچیده و شماری از فنوتیپ‌های

موثر در پاسخ به دارو نقش دارند. این مساله به کاربرد آزمون‌های ژنتیکی در تخمین خطر ابتلا به بیماری‌ها به صورت شخصی شده و هدایت تصمیمات دارو درمانی منجر می‌شود. با این وجود، اشتیاق اولیه برای آزمون‌های شناسایی کننده واریانت‌های مرتبط با بیماری‌های رایج، به دلیل وجود نتایج متناقض، فقدان اعتبار بالینی و عدم وجود مشاوره پس از افشای نتایج آزمون‌های ژنتیکی، تخمین خطر ابتلا به بیماری‌های رایج به طور گسترده مورد پذیرش قرار نگرفته است (۱۲).

به طور کلی، آزمون‌های ژنتیکی بر روی ۳ نوع از تغییرات ژنتیکی تمرکز کرده‌اند: ۱. نسبتاً نادر، تغییرات توالی (جهش) مانند بیماری‌های AD، AR، و الگوهای توارث وابسته به X که تأثیر قابل توجهی روی کارکرد ژن دارد و به بیماری‌های مندلی منجر می‌شود. ۲. تغییرات رایج‌تر، اغلب SNP‌ها که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های پیچیده مانند بیماری‌های چند عاملی یا به عبارتی بیماری‌هایی که بیش از یک ژن در ابتلا به آن درگیر هستند و یا تعامل محیط - ژنتیک وجود دارد، ارتباط دارند. این SNP‌ها معمولاً تأثیر اندکی روی کارکرد ژن‌ها دارند. ۳. واریانت توالی‌ها. مانند اغلب SNP‌ها که پاسخ دارویی را تعدیل می‌کنند (واریانت‌های فارماکوژنتیک). آزمون‌های ژنتیکی زیر به نحو گسترده در دسترس‌اند:

الف) آزمون‌های مربوط به تک ژنی‌های خاص
بیشتر این آزمون‌ها به عنوان بخشی از ارزیابی خطر بیماری‌های ارثی یا برای تشخیص بیماری‌ها، به کار گرفته می‌شوند. تعیین توالی ژن‌های BRCA1 و BRCA2 برای تشخیص حاملین در خطر سرطان پستان با وجود تاریخچه خانوادگی قوی و آزمون‌های فارماکوژنتیک که به منظور تعیین دوز مناسب برای شیمی درمانی در افرادی که تغییرات توالی تاثیرگذار بر متابولیسم داروها دارند، انجام می‌شود، مثال‌هایی از این نوع آزمون‌ها هستند (۲۶-۲۴).

ب) پانل‌های ژنی خاص

پانل‌هایی مانند پانل‌های مورد استفاده برای ناتوانی‌های ذهنی، صرع، اوتیسم و ناشنوایی ارثی، که شامل توالی چندین ژن هستند، برای تشخیص علت بیماری‌های به شدت هتروژن از نظر ژنتیکی به کار گرفته می‌شوند و جهش در چندین ژن به ایجاد همان فنوتیپ می‌انجامد.

ج) پانل‌های تعیین ژنوتایپ واریانت‌های مستعدکننده خاص

این پانل‌ها اغلب به شکل آزمون‌های عرضه مستقیم به مشتری (DTC) در دسترس‌اند و شامل SNP‌هایی‌اند که مرتبط با

یافته‌های غیرمنتظره‌ای را آشکار کند که بی‌ارتباط به هدف انجام آزمون باشد. این توالی‌ها به شکل نادرست، یافته‌های تصادفی یا ثانویه نام گذاری شده‌اند. برخی از این تغییرات اگر حاوی جهش شناخته شده‌ای باشند، ممکن است ارتباط مشخصی با بیماری داشته باشند، اگرچه تاثیر بقیه آنها ناشناخته باقی بماند. اینکه کدام یافته‌ها باید در دسترس بیمار قرار گیرد در دست بررسی است (۲۴).

آزمون‌های عرضه مستقیم به مصرف کننده (DTC)

آزمون‌های ژنتیکی به طور سنتی از طریق پزشکان و مشاوران ژنتیک درخواست می‌شود و در دسترس قرار می‌گیرد، با این حال، چشم انداز آزمون‌های ژنتیکی به طور قابل توجهی با ظهور آزمون‌های عرضه مستقیم به مشتری تحت تاثیر قرار گرفته است. با این وجود فرد می‌تواند به طور مستقیم درخواست آزمون ژنتیکی بدهد و اغلب نتایج آن بدون دخالت فراهم آورندگان سیستم سلامت و یا مشاوران ژنتیک به دست افراد می‌رسد. این شرکت‌ها به ارائه آزمون‌های DNA به منظور آشکار سازی صفات ژنتیکی افراد و خطر ابتلا به بیماری‌ها می‌پردازند. عصر مدرن آزمون‌های ژنتیک DTC در سال ۲۰۰۷ در شرکت‌های Navigenics، deCODE و 23andMe آغاز شد. در سال ۲۰۱۱ دست کم ۲۷ کمپانی در آمریکا آزمون‌های Direct To Consumer را عرضه می‌کردند. با وجود این که برخی از این کمپانی‌ها مدت زمان زیادی دوام نیاوردند، دامنه وسیعی از آزمون‌های DTC هنوز هم در دسترس هستند. دسترسی به اسکن ژنوم توسط DTC بسیار آسان است. به نحوی که کاربران می‌توانند به صورت آنلاین این آزمون‌ها را سفارش دهند، آزمون با مقداری بزاق قابل انجام است و در عرض چند هفته ۵۰۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰۰ مارکر از DNA آنها اسکن می‌شود. سپس ارائه دهنده خدمات براساس ترکیب ویژه‌ای از مارکرها به اندازه گیری خطر ابتلا به مجموعه‌ای از بیماری‌ها می‌پردازد و سپس نتیجه را به صورت آنلاین به کاربر گزارش می‌دهد (۱۲، ۲۷).

یکی از جنبه‌های ظهور آزمون‌های ژنتیک DTC استفاده از ابزارهای پیشگویی کننده خطر ژنتیکی برای مجموعه‌ای گسترده از بیماری‌های رایج است. متأسفانه، خطر ژنتیکی که به وسیله DTC برآورد می‌شود معمولاً برای بیماری‌های رایج توانایی پیش بینی کم تا متوسط دارد، که علت آن میزان اندک تاثیر بسیاری از واریانت‌های ایجاد کننده بیماری است. به علاوه، میزان تاثیر گزارش شده این واریانت‌ها به ماهیت جمعیت مورد مطالعه شامل اجداد آن جمعیت بستگی دارد. به همین ترتیب، یافتن همراهی در یک جمعیت الزاماً قابل

بیماری‌های رایج و پیچیده مانند دیابت نوع II، بیماری‌های خودایمنی و بیماری‌های متابولیک هستند. به علت پیچیدگی ژنتیکی ارثی این بیماری‌ها، تاثیر ژنتیکی ایجاد شده به وسیله هر یک از این SNPها نسبتاً کم است (odd ratio) هر یک از این عوامل خطر کمتر از ۱/۵ است) و در بین جمعیت‌هایی با نژاد مختلف، متفاوت است. دقت پیشگویی کننده این آزمون‌ها بسیار متفاوت است و بیشتر این پانل‌ها به طور جامع اعتباردهی نشده‌اند (۲۴).

ژنوتیپ کردن به آزمون‌هایی اشاره دارد که برای تعیین آلل‌های یک شخص در جایگاه‌های چندشکلی مرتبط با بیماری‌ها انجام می‌شود.

برخلاف توالی یابی، آزمون‌های ژنوتیپ کردن با دانش پیشین از وجود تنوع‌های ژنتیکی خاص مانند SNPهای رایج، طراحی می‌شود. انتشار صدها مطالعه گسترده ژنومی (GWAS) هزاران واریانت رایج تغییر دهنده با تاثیر خیلی اندک در خطر ابتلا به بیماری‌ها را شناسایی کرده است که در بیماری‌های پیچیده رایج‌اند. این یافته‌ها به توسعه پانل‌های ژنوتیپ کردن برای شماری از این واریانت‌ها منجر شده است. محتوای SNPها و بیماری‌های مرتبط با آنها از پانلی به پانلی دیگر متفاوت است، اگرچه هم پوشانی‌هایی بین واریانت‌های بسیار رایج وجود دارد. دقت پیشگویی این پانل‌ها به شدت متغییر است و استفاده بالینی از این آزمون‌ها پایه گذاری نشده و هنوز ناشناخته باقی مانده است (۲۴).

د توالی یابی اگزوم یا کل ژنوم

ابزارهای توالی یابی با بازده بالا (اغلب NGS گفته می‌شود) توانایی توالی یابی ناحیه کدکننده کل اگزوم یا کل ژنوم (توالی کدکننده پروتئین و عامل‌های تنظیم کننده) را دارد. استفاده از این نوع توالی یابی برای بسیاری از بیماری‌ها در حوزه پژوهش باقی مانده است، به این علت که تفسیر مقدار بسیار زیادی از داده‌های حاصل از این آزمون‌ها مشکل است. معمولاً نتایج حاصل از آرایه CGH و آرایه SNP برای اهداف پژوهشی استفاده می‌شود. از مزیت‌های این روش می‌توان به این امر اشاره کرد که اگر توالی یابی کل ژنوم انجام شود توانایی فراهم آوردن تغییرات همه توالی، شامل تغییرات تعداد نسخه‌ها را دارد به جای اینکه تنها بخش کوچکی از ژن‌های شناخته شده را توالی یابی کند. به موازات پیشرفت علم در مورد واریانت‌های مسئول بیماری و جمع آوری کاتالوگ این واریانت‌ها اطلاعات تکمیلی توالی‌ها دقت پیشگویی کننده بزرگ‌تری را نسبت به پانل‌های ژنوتیپ کننده فراهم می‌کند اما به دلیل این که NGS کل اگزوم یا ژنوم را بررسی می‌کند، ممکن است

در ژن و واریانت‌ها متفاوت باشند که این امر بر روی تفسیر نتایج و دقت پیشگویی تاثیر می‌گذارد و اصلی‌ترین محدودیت آزمون‌ها به شمار می‌آید. این موضوع زمانی اهمیت پیدا می‌کند که واریانت‌های در نظر گرفته شده فراوانی آلی متفاوتی در جمعیت‌هایی با نژاد و قومیت متفاوت داشته باشند. به علاوه، نژاد و قومیت بر روی پاسخ یک فرد به دارو و بروز اثرات جانبی یک دارو موثر است. وجود هتروژنی در بین کمپانی‌های DTC برای ارائه آزمون و الگوهای پیشگویی کننده برای تخمین خطر، این پرسش را مطرح کرد که چه اندازه این خدمات قابل اعتماد و قابل تکرار است؟ دقت شناسایی جهش‌ها یا SNP‌های مرتبط با بیماری یکی از نگرانی‌هاست، و دقت استفاده از نتایج برای پیشگویی خطر ابتلا یک نگرانی جداگانه، برابری حتی بزرگ‌تر ایجاد کرده است (۲۴، ۳۲).

یک شرکت DTC ممکن است نتایج مربوطه را سریع‌تر از خدمات بهداشتی و درمانی با فهرست‌های بلند مدت ارائه دهد، و نظر به این که نتایج مستقیم به دست مصرف کننده می‌رسد، اطلاعات به دست آمده مستقیماً وارد پرونده پزشکی نمی‌شوند، بنابراین کسانی که نگران حفظ حریم خصوصی خود هستند این آزمون‌ها را ترجیح می‌دهند. با وجود تمایلاتی که نسبت به این آزمون‌ها وجود دارد، بحث و انتقاد گسترده‌ای در رابطه با مسائل علمی، بالینی، اخلاقی و حقوقی آنها وجود دارد. اعتبار بالینی و کاربرد آزمون‌های خاصی، به ویژه در مورد صفات پیچیده، نیز به طور مداوم مورد پرسش قرار گرفته‌اند. بسیاری از شرکت‌های DTC فاقد مشارکت متخصصین بهداشتی آموزش دیده و کسب رضایت افراد در زمینه انتخاب آگاهانه و استفاده از اطلاعات به دست آمده برای اشخاص ثالث هستند. پژوهش‌های اخیر نیز نشان می‌دهند که مصرف کنندگان اغلب برای تفسیر درست خطرات بیماری شخصی خود به کمک نیاز دارند. اگر مصرف کنندگان با دریافت نتایج خود مضطرب یا گیج شوند، امکان دریافت اطلاعات کافی و پشتیبانی از شرکت DTC برای آنها وجود ندارد، بنابراین به دنبال دریافت خدمات مشابه از سرویس‌های مراقبت‌های بهداشتی می‌روند. چنین خدماتی، به ویژه اگر به طور عمومی تأمین مالی شده باشد، برای مثال، خدمات بهداشت ملی در انگلستان، لزوماً منابع لازم برای پذیرش مشتریان DTC را ندارند، و ترسی در این رابطه وجود دارد که وقت باارزش این سیستم‌ها برای توضیح نتایج پیچیده‌ای که ممکن است ارزش بالینی محدود داشته باشد و در نهایت هم منجر به مدیریت درستی نشود، صرف شود. در سیستم‌های مراقبت‌های

تعمیم به جمعیت دیگر به نژاد یا قومیت متفاوت نیست. دو نگرانی اصلی که در رابطه با آزمون‌های DTC وجود دارد: آیا خطر ابتلا به بیماری پیش بینی شده کاربرد بالینی دارد؟ و چه مقدار واریانت ژنتیکی در نظر گرفته شده به درستی با بیماری ارتباط دارد؟ (۲۷) افزون بر این، برای یک بیماری خاص، هماهنگی اندکی بین کمپانی‌های DTC متفاوت در زمینه انتخاب واریانت، میزان تاثیر واریانت، میانگین خطر جمعیتی، الگوریتم مورد استفاده برای تخمین خطر وجود دارد که به تفاوت قابل ملاحظه‌ای در پیشگویی خطر برای یک شخص در کمپانی‌های مختلف منجر می‌شود. به عنوان مثال نشان داده شده است که کمپانی‌های 23andMe، deCODEme و Navigenics به جز برای بیماری‌های تخریب ماکولار وابسته به سن و بیماری سلولیک برای پیشگویی ابتلا به بیماری از میانگین خطر جمعیت مشابهی استفاده می‌کنند. در مورد تعداد SNP‌های مورد استفاده برای تخمین خطر معمولاً بین کمپانی‌ها تفاوت‌های فاحشی وجود دارد، به طوری که برای بیماری دیابت نوع II، 23andME، ۱۱ SNP، deCODEme ۲۱ SNP و Navigenics از ۱۸ SNP استفاده می‌شود (۲۸).

شایان تاکید است که، FDA نگرانی خود را در رابطه با سواستفاده از اطلاعات ژنتیکی گزارش شده به علت مدیریت نادرست اعلام کرده است. به عنوان مثال، بیماران ممکن است تصمیمات درمانی مانند برداشت پستان، شیمی درمانی‌های پیشگیرانه یا دریافت مراقبت‌های ناصحیح در رابطه با ژنوتیپ مثبت کاذب یا منفی کاذب، BRCA1 بگیرند. یک سرمقاله نویسنده پیشنهاد کرد که ممکن است FDA اجازه انجام این آزمون تنها در صورت تجویز یک پزشک بدهد (۳۱-۲۹). به دنبال ابراز این نگرانی، 23andMe در نوامبر ۲۰۱۳ به تعلیق درآمد، اگرچه آنها به ارائه خدمات در رابطه با داده‌های خام ژنتیکی، اطلاعات درباره وضعیت حامل بودن و آزمون‌های اجدادی ادامه دادند. تا اینکه اجازه انجام آزمون تشخیص حاملین برای سندروم بلوم در سال ۲۰۱۵ به این کمپانی داده شد. به دنبال آن ارزیابی حامل بودن برای صفات انسانی مانند مقدار خواب مورد نیاز، عدم تحمل لاکتوز و مصرف کافئین انجام شد. ارائه نتایج به بیماران از طریق شکل گزارش مورد تایید FDA انجام می‌گرفت. این کمپانی شروع به ارائه مستقیم آزمون‌های تعیین ژنوتیپ در انگلستان و کانادا در سال ۲۰۱۴ کرد. به علاوه مدل‌های فارماکوژنتیک DTC برای انواع متفاوت دارو-ژن‌ها در دسترس است. مشابه با DTC‌های تخمین خطر ابتلا به بیماری، مدل‌های فارماکوژنتیک DTC هم ممکن است

اگر فرایند آزمون توان ایجاد اختلال روانی را داشته باشد، پس شرکت ها وظیفه دارند تا از بیماران حمایت‌های لازم را به عمل بیاورند و نباید بر سیستم های مراقبت‌های بهداشتی سنتی تکیه کنند تا این حمایت را فراهم بیاورد (۳۳).

با وجود موارد بحث برانگیز در مورد آزمون‌های DTC، کمپانی های ارائه دهنده این آزمون‌ها حداقل برای دو ویژگی قابل قدردانی هستند؛ نخست، اینکه فعالیت های آنها به آگاهی افراد از وضعیت ژنوم خود و ارتباط آن با پاسخ‌های درمانی منجر شده است. دوم، فراهم آوردن اطلاعات فارماکوژنومیک است که بیمار را قادر می‌سازد تا با پزشک خود در رابطه با داروهایی که کمترین تاثیرگذاری گذاری را دارد مشورت کند (۳۲).



شکل ۲. نمایش ساده‌ای از فارماکوژنتیک.

آزمون‌های فارماکوژنتیک بالینی و کاربرد آنها

نخستین کاربرد بالینی پروفایل کردن ژنتیکی در حوزه فارماکوژنتیک است که به فارماکوژنومیک هم اشاره دارد. در فارماکوژنومیک، اطلاعات ژنومی برای بررسی پاسخ فردی به دارو استفاده می‌شود. هنگامی که یک نوع واریانت ژنی با یک پاسخ دارویی خاص در بیمار ارتباط دارد، امکان تصمیم‌گیری بالینی در زمینه انتخاب مقدار دوز و یا نوع دارو بر اساس ژنتیک وجود دارد (شکل ۲). دانشمندان واریانت‌های ژنی موثر در پاسخ‌های فردی به یک داروی خاص را آن گونه تعیین می‌کنند که واریانت‌های مرتبط با بیماری‌ها را تعیین می‌کنند:

بهداشتی که مایل به دیدن مشتریان DTC هستند، تنها به دلیل اضطراب مصرف کننده مجبور به غربالگری‌های غیرضروری هستند. همچنین شواهد محدودی وجود دارد که نشان می‌دهد افراد پس از دریافت نتایج ژنتیکی شیوه زندگی خود را تغییر می‌دهند. با این حال، این نتایج در رابطه با مدیریت بهداشت و تصمیم‌گیری‌های شخصی واقعا مفید هستند. در حالی که برخی از شرکت‌های DTC از یک متخصص مراقبت‌های بهداشتی (نه لزوما یک متخصص ژنتیک) برای سفارش آزمون و یا ارائه نتایج استفاده می‌کنند، دیگر شرکت‌ها نتایج آزمون ژنتیکی را مستقیما به مصرف کننده، معمولا از طریق یک پورتال آنلاین ارائه می‌دهند. آشفتگی روانشناختی بسیاری از مصرف کنندگان درازمدت نیست و در واقع بسیاری از نتایج، به ویژه نتایج حاصل از مطالعات ژنوم مبتنی بر SNP آشکارا با بیماری ارتباط ندارد. با این حال برخی از مصرف کنندگان پس از دریافت نتایج پیشگویی کننده ابتلا به سرطان اضطراب و نگرانی‌های شدیدی را گزارش دادند، و با فقدان حمایت‌های کافی از شرکت‌های DTC رو به رو شده‌اند. هنگامی که شرکت‌های DTC برای اولین بار به بازار آمدند، نگرانی‌هایی وجود داشت که مردم به خدماتی دسترسی پیدا کرده اند که باید تحت کنترل پزشکان باقی بماند؛ با این حال اشاره شده است که پزشکان موانع غیر ضروری را بر سر راه این آزمون‌ها ایجاد می‌کنند. بنابراین با گذشت زمان این وظیفه به افرادی واگذار شد که به طور حرفه‌ای آموزش دیده‌اند. در حال حاضر شماری از شرکت‌های تجاری در حال ارائه مشاوره ژنتیکی به عنوان بخشی از خدمات خود هستند. میزان مشارکت یک متخصص مراقبت‌های بهداشتی به عنوان بخشی از مسیر DTC بین شرکت‌ها به میزان قابل توجهی متفاوت است. به این دلیل از شرکت‌های DTC برای انجام مشاوره پیش و پس از انجام آزمون دعوت به عمل آمده است. اخیرا ACMG پیشنهاد کرده است که "یک متخصص ژنتیک مانند یک ژنتیک‌دان پزشکی قانونی یا مشاور ژنتیک باید برای کمک به مصرف کننده در دسترس باشد، و تعیین کند که برای نمونه اینکه آیا یک آزمون ژنتیکی باید انجام شود یا خیر و نتایج آزمون را با توجه به سابقه شخصی و خانوادگی فرد تفسیر کند." مصرف کنندگانی که پس از دریافت نتایج DTC خود خدمات مشاوره ژنتیکی دریافت می‌کنند به طور کامل از مزایای این آزمون‌ها بهره‌مند می‌شوند. شرکت‌های آزمون ژنتیک عرضه مستقیم به مصرف کننده باید مشاوره ژنتیکی را پیش و پس از آزمون انجام دهند. در حالی که ما از مشاوره ژنتیک اجباری حمایت نمی‌کنیم، اما

باشد. به عنوان مثال، گیرنده آدرنژیک بتا ۵ هدف هر دو داروی بتا آگونیست در درمان آسم و بتا بلوکرها در درمان فشار خون بالا است، و این گیرنده دارای چند شکلی‌های مرتبط با پاسخ به این داروهاست (۳۵).

بیشترین مطالعات انجام شده در زمینه واریانت‌های فارماکوژنومیک بر روی داروی سیتوکروم P450 (متابولیسم کننده آنزیم‌های کبدی) انجام شده است. ۵۸، CYP در انسان شناسایی شده است و SNP‌های تغییر دهنده فعالیت بیشتر این CYP‌ها شناسایی شده‌اند. آزمون Amplichip CYP450 از نظر بالینی در آمریکا به شکل میکروآرایه الیگونوکلئوتیدهای DNA تعیین کننده ژنوتیپ برای شناسایی همزمان ۲۹ SNP در ژن های CYP2D6 و CYP2C19 در دسترس است (۲۴). این واریانت‌ها روی متابولیسم شمار زیادی از داروها تجویز شده تاثیر می‌گذارند. با این وجود، این آزمون برای استفاده های بالینی کاربرد گسترده‌ای ندارد، زیرا ارزش بالینی آن در مطالعات آینده نگر تعیین نشده است و حق بیمه به ندرت به آن تعلق می‌گیرد. به علاوه پیش بینی واکنش‌های نامطلوب جدی داروها (ADR) یکی از اولویت‌های پژوهش‌های فارماکولوژیک است. برای مثال، آنزیم CYP2D6 یکی از آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو در کبد است که عمل برخی داروهای ضد افسردگی، ضد آریتمی و داروهای ضد عفونی را مختل می‌کند. مطالعات کلونینگ مولکولی و بررسی خصوصیات ژن کدکننده این آنزیم بیش از ۷۰ آلل متفاوت را توصیف کرده‌اند. این آلل‌ها شامل یک یا چند جهش نقطه‌ای هستند، که تنها برخی از آنها بر فعالیت آنزیم تاثیر می‌گذارند. با این حال، برخی از این آلل‌ها شامل حذف ژن‌ها و تکثیر آنها هستند که می‌تواند موجب افزایش فعالیت آنزیم شود. افرادی که هموزیگوت یا هتروزیگوت برای آنزیم با فعالیت طبیعی

با شناسایی جایگاه های ژنتیکی مرتبط با واکنش های شناخته شده دارو، و سپس آزمون افرادی که پاسخ آنها ناشناخته است. روش‌های جدید شناسایی این جایگاه‌ها شامل آنالیز چندگانه و پروفایل کردن چند شکلی های نوکلئوتیدی کل ژنوم (SNP) است، این روش‌ها به منظور کشف و توسعه دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. پژوهشگران در هنگام مطالعه پاسخ دارویی افراد، بر دو عامل اصلی تأکید دارند: ۱. مقدار داروی مورد نیاز و ۲. چه مقدار سلول های هدف مانند بافت قلب یا عصب به خوبی به این دارو پاسخ می‌دهند. اصطلاحات علمی که برای این دو به کار می‌رود، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک است، و هر دو از ملاحظات مهم در زمینه فارماکوژنومیک هستند (۳۴).

فارماکوکینتیک شامل چهار فرایند جذب، توزیع، متابولیسم و دفع در ادرار است که اغلب به عنوان ADME شناخته می‌شود. جذب معمولاً به ورود دارو به جریان خون پس از مصرف یا استفاده از طریق استنشاق دارو اشاره می‌کند؛ تزریق درون وریدی با وارد کردن مستقیم دارو به جریان خون، این مرحله را از بین می‌برد. توزیع به حرکت دارو به سمت بافت هدف و مقداری از دارو که به بافت مربوطه می‌رسد، اشاره دارد. برای مثال، بیشتر داروها نمی‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند. متابولیسم به نحوه شکسته شدن دارو در بدن اشاره دارد که می‌تواند بلافاصله در معده به واسطه فعالیت آنزیمی رخ دهد یا این که حاصل از فعالیت فارماکولوژیک خود دارو باشد. در نهایت، دفع آن شامل چگونگی خروج دارو از بدن از طریق ادرار، صفرا و در برخی موارد استنشاق است. چنانچه بیشتر ذکر شد، فارماکودینامیک فعالیت مولکولی یک دارو بر روی هدف آن است، چه هدف آن سطح سلولی (برای مثال یک گیرنده) باشد و چه یک کانال یونی یا یک هدف درون سلولی (برای نمونه یک آنزیم یا پروتئین تنظیم کننده)

جدول ۲. داروهای شخصی سازی شده مورد تایید سازمان تحقیق و ارزیابی دارو

نام دارو	بیماری	بیومارکر تعیین کننده پاسخ درمانی
(olaparib) Lynparza	سرطان پیشرفته تخمدان	BRCA
(elosulfase alpha) Vimizim	موکوپلی ساکاریدوز نوع IV (نشانگان مورکیو)	وضعیت بیومارکرهای A یا B
(ramucirumab) Cyrazma	آدنوکارسینومای متصل به دستگاه گوارش	ALK یا EGFR
(Belinostat) Beleodaq	لنفوم محیطی T-Cell	UGT1A1
(eliglustat) Cerdelga	گوچر نوع 1	CYP2D6
(sofosbuvir, ledipasvir) Harvoni	عفونت مزمن هپاتیت C	ژنوتایپ ۱ عفونت ویروسی
(ombitasvir, paritaprevir, Viekira Pak ritonavir, dasabuvir)	عفونت مزمن هپاتیت C	ژنوتایپ ۱ عفونت ویروسی
(blinatumomab) Blincyto	لوکمی لنفوبلاستی حاد B-cell (ALL)	کروموزوم فیلادلفیا

خاص تحت تأثیر چندین عامل است، به نظر می‌رسد که بیماران به همان اندازه شدت بیماری‌های مورد آزمون تحت تاثیر اعتبار بالینی آزمون‌های ژنتیکی قرار می‌گیرند. برای مثال، در حالی که درخواست آزمون ژنتیک بالینی برای سرطان روده بزرگ ارثی به حدود ۸۰-۵۰ درصد می‌رسد (۳۹)، آزمون‌های ژنتیک بالینی برای بیماری هانتینگتون، که یک بیماری غالب اتوزومی با بروز دیررس و فاقد مداخله‌های پیشگیرانه است تنها ۲۰-۱۵ درصد است (۴۰). به طور مشابه، بیماران نیز به طور کلی کمتر علاقه مند به دریافت اطلاعات خطر بیماری در مورد بیماری‌های شدید عصبی مانند آلزایمر هستند (۴۱). با این حال، مشاهده شده است که اقلیتی از بیماران دریافت اطلاعات ژنتیکی را انتخاب می‌کنند، حتی زمانی که کاربرد بالینی آن کم است، که نشان می‌دهد برخی از افراد به منظور برنامه ریزی برای آینده از این اطلاعات بهره می‌برند (۴۲).

با وجود پژوهش‌های انجام شده در مورد تاثیر آزمون ژنتیک DTC در سیستم‌های مراقبت بهداشتی و رفتار بیمار، مطالعات اندکی در مورد علاقه بیمار به انجام آزمون فارماکوژنتیک گزارش شده است. با این حال، داده‌های به دست آمده نشان می‌دهد که عموم مردم به طور کلی علاقه زیادی به دریافت اطلاعات فارماکوژنتیک دارند، امری که بیانگر نگرش عمومی مثبت نسبت به اجرای آزمون فارماکوژنتیک در مراقبت‌های بالینی است (۱۲).

پیامدهای روانشناختی

در عرصه ژنتیک پزشکی، آسیب روانی ناشی از اطلاعات آزمون ژنتیکی به طور کلی غیر معمول است (۳۸)، که احتمالاً به دلیل دریافت مشاوره ژنتیکی گسترده و خود مختاری در انجام این آزمون است، به نحوی که هنگامی که بیماران احساس کنند که توانایی مواجهه با نتایج آزمون‌های ژنتیکی را ندارند، می‌توانند انتخاب کنند که از نتایج آزمون‌ها آگاه نشوند (۴۳). به طور مشابه، شواهد موجود نشان می‌دهند که آزمون‌های ژنتیکی DTC برای بیماری‌های رایج و صفات پیچیده موجب آسیب روانی زیادی نمی‌شوند (۴۴). با توجه به نسبت بالای سود به ضرر آزمون‌های فارماکوژنتیک، این احتمال وجود دارد که این آزمون‌ها نیز خسارات روحی کمی به وجود بیاورد؛ با این حال، کمبود داده‌های موجود نشان می‌دهد که مطالعه بیشتر در مورد نتایج روانشناختی پس از آزمایش فارماکوژنتیک، به ویژه در ارتباط با اطلاعات خطر بیماری‌ها، ضروری است (۴۵).

(۸۵-۷۵ درصد از جمعیت) هستند، متابولیزه کننده‌های سریع هستند و افرادی که دو آلل کاهش دهنده فایلت آنزیمی دارند متابولیزه کننده‌های میانه (۱۰-۱۵ درصد) یا ضعیف (۱۰-۵ درصد) هستند و متابولیزه کننده‌های بسیار سریع داری تکثیر ژنی هستند (۱۰-۱ درصد). رایج‌ترین آلل‌ها می‌توانند توسط تراشه‌های میکروآرایه DNA شناسایی شوند، به این ترتیب اکثر بیماران می‌توانند به گروه‌های خاص فنوتیپی رده‌بندی شوند (۳۶).

داروهای توسعه یافته بر اساس پزشکی شخصی شده

بیش از ۲۰ درصد داروهای جدید تایید شده توسط سازمان تحقیق و ارزیابی دارو (FDA) در سال ۲۰۱۴ داروهای شخصی هستند که در جدول ۲ فهرست شده‌اند. با وجود این موفقیت‌های قابل توجه، چالش‌های زیادی برای دستیابی به داروهای شخصی به ویژه در زمینه کشف علمی، سیاست‌های نظارتی، بیمه و ادغام فناوری‌های جدید به عمل بالینی وجود دارد (۳۷).

واکنش بیماران به نتایج آزمون‌های ژنتیک شخصی شده

نگرانی‌های رایج در هنگام اجرای آزمون‌های ژنتیکی برای پزشکی شخصی شده، اغلب بر زیرساخت، تدارکات و دیگر مسائل مرتبط با آن تأکید شده است؛ با این حال، یکی دیگر از مولفه‌های مهم که نیاز به بررسی دارد، نحوه رفتار بیمار در هنگام دریافت نتایج ژنتیکی است. اگرچه یک مرور کلی از مشاوره ژنتیکی فراتر از محدوده بررسی این مقاله است، سه پرسش کلیدی روانشناختی در هنگام اجرای آزمون‌های ژنتیک پزشکی شخصی باید در نظر گرفته شود:

۱. آیا بیماران به دریافت اطلاعات فردی حاصل از آزمون ژنتیک و مواجه شدن با آن، علاقه دارند؟
۲. تاثیر اطلاعات فردی حاصل از آزمون ژنتیک بر سلامت روانی چیست؟
۳. آیا اطلاعات فردی حاصل از آزمون ژنتیک، انگیزه بیماران برای بهبود رفتارهای مربوط به سلامت آنها را افزایش می‌دهد؟ پرسش‌های محوری بالا به ملاحظات اخلاقی مهم، جنبه‌های کاربرد اطلاعات حاصل از آزمایش‌های ژنتیک و بهبود نتایج مرتبط با سلامت اشاره دارند (۱۲).

علاقه بیمار به دریافت نتایج ژنتیکی شخصی

شواهد موجود نشان می‌دهند که بیماران زمانی علاقه مند به دریافت نتایج آزمون‌های ژنتیک شخصی هستند که اطلاعات خطر بیماری دارای ابزار بالینی مناسبی جهت پیشگیری یا مداخلات درمانی در آینده باشد و هر گونه خطر ژنتیکی را کاهش دهد (۳۸). اگرچه آزمون ژنتیکی برای یک بیماری

پایامدهای رفتاری

مطالعات انجام شده در مورد آزمون‌های ژنتیکی تعیین خطر ابتلا به سرطان ریه نشان می‌دهد که اطلاعات ژنتیکی شخصی به طور مستقل تاثیر قابل توجهی در ایجاد انگیزه برای تغییر رفتار (برای مثال، ترک سیگار) ندارد (۴۶). به طور مشابه، انجام آزمون ژنتیک DTC انگیزه قابل توجهی در افراد برای تغییر شیوه زندگی نشان نداده است (۴۷). با این حال ممکن است که اطلاعات ژنتیکی افراد را تحت شرایط خاصی تحریک کند. الگوهای روانشناختی رفتارهای بهداشتی نشان می‌دهند که اطلاعات ژنتیکی ممکن است افراد را به مشارکت در رفتارهای سالم تر تحریک کند اگر اطلاعات ژنتیکی مربوط به شرایط یا بیماری‌هایی باشد که افراد احساس خطر کنند و راهی برای کاهش خطر بیماری وجود داشته باشد. برای نمونه، در مطالعه‌ای روی بیماران مبتلا به آلزایمر، ۲۹ درصد از شرکت کنندگان APOE ε4 مثبت (خطر بالا) و تنها ۵ درصد از افراد APOE ε4 منفی (خطر کمتر) شروع به مصرف مکمل‌های غذایی به منظور کاهش خطر بیماری خود کردند (۴۸). اگر چه آزمون‌های فارماکوژنتیک به خوبی مطالعه نشده‌اند، ممکن است آمیدی برای تأثیر بر رفتارهای سلامت بیمار وجود داشته باشد. برای مثال، داده‌های به دست آمده نشان می‌دهد که آزمون‌های فارماکوژنتیک می‌تواند پایبندی به دارو را در بیمار با افزایش اعتماد او به اثربخشی دارو تجویز شده و مفید واقع شدن آن بهبود بخشد. اگر یک بیمار معتقد باشد آزمون فارماکوژنتیک اطلاعات شخصی مربوط به یک بیماری را تعیین می‌کند که در خطر ابتلا به آن هستند و نتایج آزمون ممکن است به طور موثری به افزایش اثربخشی و یا کاهش احتمال بروز عوارض جانبی ناشی از دارو منجر شود، پس مشخص است که آزمون‌های فارماکوژنتیک می‌توانند تأثیر مثبتی بر پایبندی داروها داشته باشند (۴۹).

پزشکی شخصی شده و سرطان

سرطان علت یکی از هشت علت مرگ و میری است که در سراسر جهان رخ می‌دهد و در برگیرنده بیش از ۱۰۰ بیماری مجزا با عامل‌های خطر و اپیدمیولوژی متفاوت است که از بیشتر گونه‌های سلولی و اندام‌های بدن انسان منشا می‌گیرد و با این مشخصه شناخته می‌شود که سلول‌ها با توانایی تکثیر نامحدود می‌توانند به فراسوی مرزهای بافت طبیعی حمله کرده و به اندام‌های دور متاستاز کنند. افق‌های اولیه در رابطه با نقش مرکزی ژنوم در توسعه سرطان در اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم توسط مطالعات Theodor Boveri و David Hansemann شکل گرفت. با بررسی سلول‌های در حال تقسیم

در زیر میکروسکوپ، آنها شاهد کروموزوم‌هایی با وجود ناهنجاری‌های ناشناخته بودند. به دنبال کشف DNA به عنوان اساس مولکولی وراثت و تعیین ساختار آن، این تفکر مورد حمایت قرار گرفت که عوامل آسیب زنده به DNA و ایجاد جهش می‌تواند منجر به بروز سرطان گردد (۵۰).

پزشکی شخصی شده در سرطان مبتنی بر این اصل است که سرطان یک بیماری ژنومی ناشی از جهش‌های سوماتیک DNA است. برخلاف استانداردهای کنونی مراقبت و درمان که به طور عمده به ویژگی‌های بالینی توجه دارد، پزشکی شخصی شده در سرطان شامل توسعه و تعیین درمان بر اساس تغییرات ژنومی است که ایجاد کننده تومور و حفظ کننده رشد آن است. در نتیجه، پزشکی شده شخصی به بهینه‌سازی اثر بخشی درمان و در عین حال منجر به حذف رساندن خطر، سمیت‌های دارویی و هزینه‌های پزشکی غیر ضروری خواهد انجامید. پزشکی شخصی شده نوید دهنده بهبود مراقبت‌های بهداشتی با مشخص کردن پرسش‌های زیر است: آیا برای یک فرد خاص که دارای خطر بالای ابتلا به سرطان است راهکارهای پیشگیری یا تشخیصی تهاجمی تضمین شده است؟ چه درمان ابتدایی برای بیمار مناسب‌تر خواهد بود؟ آیا یک بیمار سرطانی از درمان‌های کمکی سود می‌برد؟ و اگر درمان‌های کمکی ضروری باشد چه مقدار از آن مناسب است؟ درمان‌هایی که یک آسیب مولکولی ویژه در سرطان را مورد هدف قرار می‌دهند، اساس درمان پزشکی شخصی شده هستند (۵۱). برای مثال ایماتینیب (گلیوک) در بیماران مبتلا به لوکمی حاد میلوئید (CML) که دارای کروموزوم فیلادلفیا با ادغام ژن BCR-ABL هستند بسیار موثر است. به نحوی که ۸۹ درصد بیماران CML که تحت درمان با ایماتینیب مسیلات قرار گرفتند، نرخ بقای ۵ ساله را نشان دادند (۷، ۵۲، ۵۳).

بیومارکرهای مولکولی (DNA، RNA، پروتئین، متابولیک و ...) می‌توانند به عنوان یک ابزار پیش آگهی، بیماران را به گروه‌های با خطر پایین و بالا بر اساس نتیجه بیماری در صورت عدم درمان سیستماتیک رده بندی کنند. این بیومارکرها بیماران را که مناسب درمان‌های تهاجمی هستند شناسایی می‌کنند؛ بنابراین بیماران با خطر اندک می‌توانند از بار درمان‌های غیر ضروری اجتناب کنند. برای مثال، Oncotype DX یک ابزار پیش آگهی تجاری در دسترس برای بیماران مبتلا به سرطان پستان است که بیماران در خطر بالای عود دوباره را بر اساس بیان ۲۱ ژن شناسایی می‌کند و به بیماران کمک

ابتلا برای بیماری‌های رایج خطرناک بی‌تردید راه‌های جدیدی برای مداخله‌های درمانی آشکار می‌کند؛ با این حال عدم تاثیر قطعی بیشتر این واریانت‌های شناخته شده به اندازه گیری خطر شخصی ابتلا با اعتبار و کاربرد بالینی نامشخص می‌شود. به همین ترتیب، آزمون برای این واریانت‌ها در آزمایشگاه‌های ژنتیک بالینی رایج نیست و به طور عمده به شرکت‌های آزمایشگاهی DTC محدود شده است. در حال حاضر مطالعات توالی یابی ژنوم احتمالا واریانت‌های نادری که قدرت پیشگویی بیماری‌ها را دارد، شناسایی خواهد کرد، اما روشن است که توسعه الگوریتم‌های پیش بینی خطر ضروری است. علاوه بر داده‌های توالی ژنومی، این الگوریتم‌ها می‌تواند شامل سایر اشکال داده‌های بالینی، جمعیت شناسی، اپی‌ژنومیک و محیطی باشد و می‌تواند به طور بالقوه از روش‌های پیشرفته‌تر الگو سازی مبتنی بر شبکه استفاده کند (۵۶).

با افزایش دانش زیست شناسی و فناوری، دقت تعیین عامل‌های درگیر در بیماری به طور افزایش یافته‌ای بهبود می‌یابد. بیماری‌های انسان هتروژن و پیچیده هستند و روش‌های توالی یابی توانایی علت یابی ابتلا یک فرد به بیماری خاصی را در سطح مولکولی دارند. این امر منجر به درمان بر اساس ساز و کارهای مولکولی اختصاصی بیماری و واریانت‌های فارماکوژنومیک بیمار می‌شود (۵۷).

می‌کند تا تصمیم بگیرند آیا شیمی درمانی برای آنها یک گزینه مناسب است یا خیر (۵۴)؟ مشابه با مارکرهای پیش آگهی، پانلی از بیومارکرهای پیشگویی کننده توسعه یافته است. رایج‌ترین رویکرد شناسایی بیومارکرهای پیشگویی کننده ی چند ژنی، آنالیز پروفایل بیان ژن بیماران و شناسایی ژن‌هایی است که در بین پاسخ دهندگان به دارو و افرادی که به دارو پاسخ نمی‌دهند، به نحو متفاوت بیان می‌شود (۵۱). برای مثال در مطالعه‌ای که بر روی شیمی درمانی کمکی جدید برای سرطان مثانه تهاجمی به وسیله متوترکسات، وینبلاستین، دوکسوروبیسین و سیسپلاتین (M-VAC) انجام گرفت، نشان داده شد که این درمان می‌تواند نئوپلاس‌های بزرگ‌تر را در برخی از بیماران بهبود ببخشد و پیش آگهی خوبی را فراهم کند. با این حال، برخی بیماران از واکنش‌های جانبی شدید این داروها رنج می‌برند. در این مطالعه، COXEN به عنوان یک بیومارکر پیشگویی کننده پاسخ به درمان با M-VAC شناسایی شد (۵۵).

آینده پزشکی شخصی شده

اگر چه بسیاری معتقدند که مفهوم پزشکی فردی یا شخصی شده حائز اهمیت محوری است و یک زمینه ضروری برای توسعه است، مثال‌های اندکی وجود دارد که ترکیب اطلاعات ژنتیکی شخصی موجب بهبود چشمگیری در مراقبت‌های بالینی شده باشد. شناسایی واریانت‌های ایجاد کننده خطر

REFERENCES

1. Sugeir S, Naylor S. critical Care and Personalized or Precision Medicine: Who needs whom? J Crit Care 2018;43:401-5.
2. Schork NJ. Personalized medicine: time for one-person trials. Nature 2015;520:609-11.
3. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. Fertil Steril 2018;109:952-63.
4. Wong SHY. Pharmacogenomics and personalized medicine, Handbook of Drug Monitoring Methods 2008:211-23.
5. Khoury MJ. The shift from personalized medicine to precision medicine and precision public health: Words matter. CDC Blogs, 2016.
6. Hill L. What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics? 2018.
7. Noori Dalooi MR. Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran: Samer Publication, 2012. [In Persian]
8. Noori-Dalooi MR. Emery's elements of medical genetics. 8th ed. Tehran: Jame-e-negar and Salemi Publication, 2012. [In Persian]
9. Hudson T. Genome variation and personalized cancer medicine. J Intern Med 2013;274:440-50.
10. Le Tourneau C. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. The lancet oncol 2015;16:1324-34.
11. Li YY, Jones SJ. Drug repositioning for personalized medicine. Genome Med 2012;4:27.
12. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. Pharmacogenomics Pers Med 2014;7:227-40.

13. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *P T* 2010;35:560-76.
14. Emmert-Streib F. Personalized medicine: Has it started yet? A reconstruction of the early history. *Front Genet* 2013;3:313.
15. Lu YF, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G. Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a008581.
16. Hunt S. Pharmacogenetics, personalized medicine, and race. *Nature Educat* 2008;1:12.
17. Ortega VE, Meyers DA. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:16-26.
18. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369:23-37.
19. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sick cell hemoglobin (Hb S) allele and sick cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:839-45.
20. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, et al. Protective effects of the sick cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002;359:1311-2.
21. Slatkin MA. Population-genetic test of founder effects and implications for Ashkenazi Jewish diseases. *Am J Hum Genet* 2004;75:282-93.
22. Ostrer H, Skorecki K. The population genetics of the Jewish people. *Hum Genet* 2013;132:119-27.
23. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
24. Raby BA. Personalized medicine. *UpToDate*:2017.
25. Noori-Dalooi MR, Eshaghkhani Y. lncRNAs: significance and function mechanisms. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2015:79-94.
26. Noori-Dalooi MR, Fazilaty H, Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. *Tehran Univ Med Sci* 2013:70.
27. Ng PC, Murray SS, Levy S, Venter JC. An agenda for personalized medicine. *Nature* 2009;461:724-6.
28. Kalf RR, Mihaescu R, Kundu S, de Knijff P, Green RC, Janssens AC. Variations in predicted risks in personal genome testing for common complex diseases. *Genet Med* 2014;16:85-91.
29. Imai K, Kricka LJ, Fortina P. Concordance study of 3 direct-to-consumer genetic-testing services. *Clin Chem* 2011;57:518-21.
30. Noori-Dalooi MR, Nikpour B. Gene therapy in cancer and its development. *Journal of Razi* 1999;10:9-28. [In Persian]
31. Noori-Dalooi MR, Tabarestani S. Molecular Genetics and gene therapy in breast cancer. *The Journal of Faculty of Medicine. J Sabzevar Univ Med Sci* 2010;17:74-87. [In Persian]
32. Chua EW, Kennedy MA. Current state and future prospects of direct-to-consumer pharmacogenetics. *Front Pharmacol* 2012;3:152.
33. Middleton A, Mendes A, Benjamin CM, Howard HC. Direct-to-consumer genetic testing: where and how does genetic counseling fit? *Per Med* 2017;14:249-57.
34. Adams JU. Pharmacogenomics and personalized medicine. *Nature Educat* 2008;1:194.
35. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomi. *Nature Rev Genet* 2003;4:937.
36. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:342-9.
37. Analysis P. More Than 20 Percent of FDA's 2014 Novel New Drug Approvals are Personalized Medicines. 2015.
38. Lerman C, Croyle RT, Tercyak KP, Hamann H. Genetic testing: psychological aspects and implications. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:784-97.
39. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol* 2013;31:2554-62.

40. Morrison P, Harding□Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet* 2011;80:281-6.
41. Roberts JS, Barber M, Brown TM, Cupples LA, Farrer LA, LaRusse SA, et al. Who seeks genetic susceptibility testing for Alzheimer's disease? Findings from a multisite, randomized clinical trial. *Genet Med* 2004;6:197-203.
42. Foster MW, Mulvihill JJ, Sharp RR. Evaluating the utility of personal genomic information. *Genet Med* 2009;11:570-4.
43. Sanderson SC, Wardle J. Associations between anticipated reactions to genetic test results and interest in genetic testing: will self-selection reduce the potential for harm? *Genet Test* 2008;12:59-66.
44. Bloss CS, Schork NJ, Topol EJ. Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. *N Engl J Med* 2011;364:524-34.
45. Haga SB, Tindall G, O'Daniel JM. Public perspectives about pharmacogenetic testing and managing ancillary findings. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:193-7.
46. Sanderson SC, Humphries SE, Hubbart C, Hughes E, Jarvis MJ, Wardle J. Psychological and behavioural impact of genetic testing smokers for lung cancer risk: a phase II exploratory trial. *J Health Psychol* 2008;13:481-94.
47. Roberts JS, Ostergren J. Direct-to-consumer genetic testing and personal genomics services: a review of recent empirical studies. *Curr Genet Med Rep* 2013;1:182-200.
48. Vernarelli JA, Roberts JS, Hiraki S, Chen CA, Cupples LA, Green RC. Effect of Alzheimer disease genetic risk disclosure on dietary supplement use. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1402-7.
49. Haga SB, LaPointe NMA. The potential impact of pharmacogenetic testing on medication adherence. *Pharmacogenomics J* 2013;13:481-83.
50. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009;458:719.
51. Garrett M, Dancikand DT. *Bladder Cancer*. 1ed. Mica Haley, 2018:724.
52. Druker BJ, Guilhot F, Brien SG, Gathmann I, Kantar jian H, Silver RT, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
53. Noori-Dalooi MR, Shahriar H. Telomerase and its inhibition in cancer. *Tehran Uni Med J* 2009;67:599-607. [In Persian].
54. Allison M. Is personalized medicine finally arriving? *Nature Biotechnol* 2008;26:509.
55. Takata R, Katagiri T, Kanehira M, Tsunoda T, Shuin T, Miki T, et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2005;11:2625-36.
56. Hayes DF, Markus HS, Leslie RD, Topol EJ. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med* 2014;12:37.
57. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012;366:489-91.