



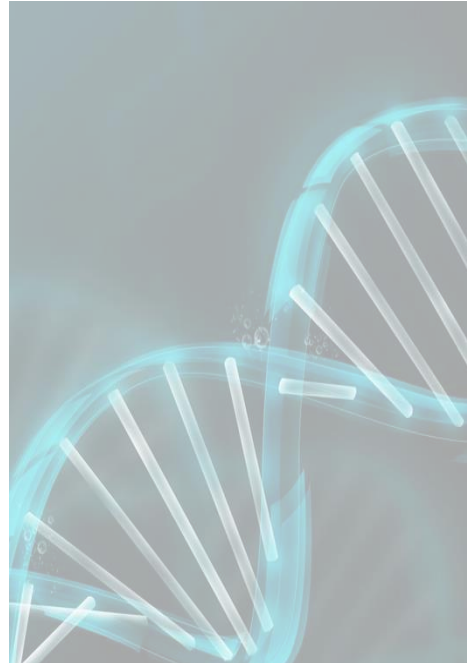
# إستخدام الأدوية للمرضى بناءً على معلوماتهم الجينية

مقدمته: د. أريج أحمد تركستاني

أستاذ مساعد بقسم علم الأدوية السريرية بكلية الطب، جامعة الطائف

# المحتوى

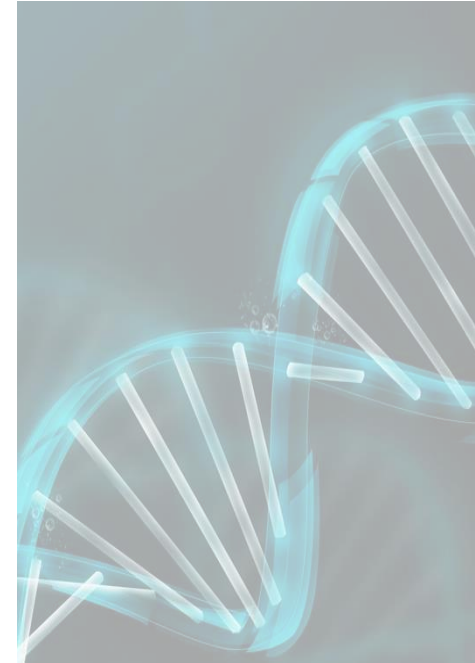
- ماهو علم الأدوية (الصيدلة) الجيني أو مايسمى (Pharmacogenomics).
- تاريخ علم الأدوية الجيني.
- لماذا معلومات الجينوم مفيدة!؟
- علم الأدوية الجيني في الوقت الحاضر.
- كيف يعمل علم الأدوية الجينية.



# علم الأدوية الجيني (Pharmacogenomics)



- هو أحد فروع علم الأدوية والذي يتعامل مع تأثير التنوع الوراثي على الاستجابة للأدوية في المرضى من خلال ربط التعبير الجيني و تعدد أشكال النوكليوتيد المفرد مع فعالية الدواء أو سميته.
- يهدف إلى تطوير وتنمية الوسائل النسبية للوصول بالعلاج الدوائي إلى درجة عالية من الفعالية، مع مراعاة تركيب النمط الجيني genotype للمريض، لضمان تحقيق أقصى فعالية بأقل قدرٍ ممكن من الأعراض الجانبية.

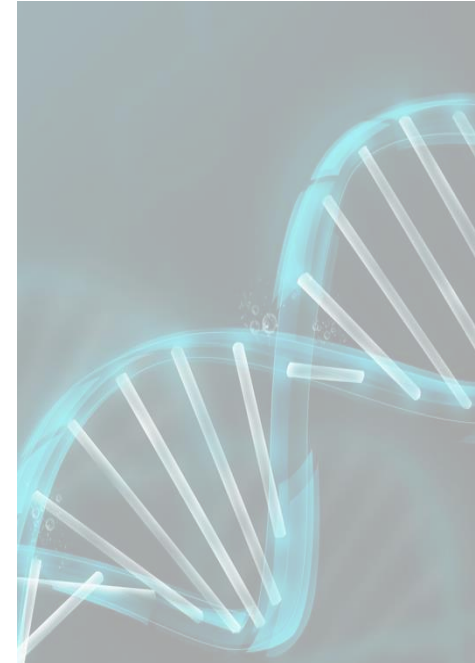


# تاريخ علم الأدوية الجيني



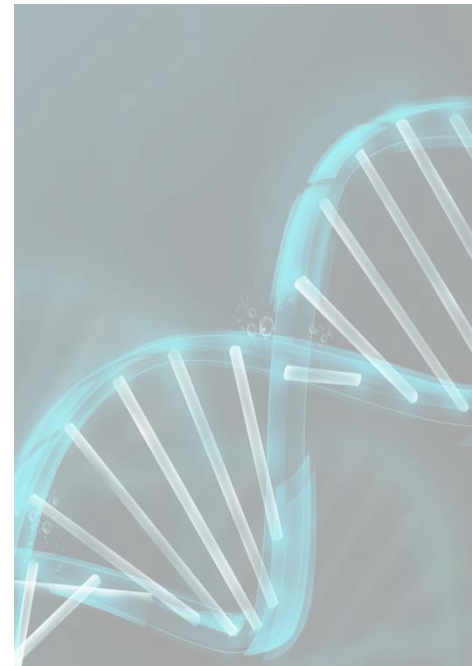
• في عام ٥١٠ قبل الميلاد أسس فيثاغورس رابطًا بين تناول الفول وتطور فقر الدم الانحلالي. تم اختبار هذه الملاحظة لاحقًا باستخدام المعدات العلمية الحديثة ووجد أن بعض الأشخاص ، عادة من الذكور ، يفتقرون إلى إنزيم يشارك في استقرار غشاء خلايا الدم الحمراء. ويزداد هذا النقص بسبب استهلاك الفول ، مما يؤكد ملاحظات فيثاغورس الأولية.

• ١٩٦٥ نشر الراهب المجري جريجور مندل نتائج تجاربه على البسلة، ووضع أسس علم الجينات الحديث. واكتشف ثلاثة من العلماء كل على حدة وفي الوقت نفسه نتائج دراساته في عام 1900، وأعادوا تسمية عوامل مندل الوراثة مطلقين عليها اسم الجينات.

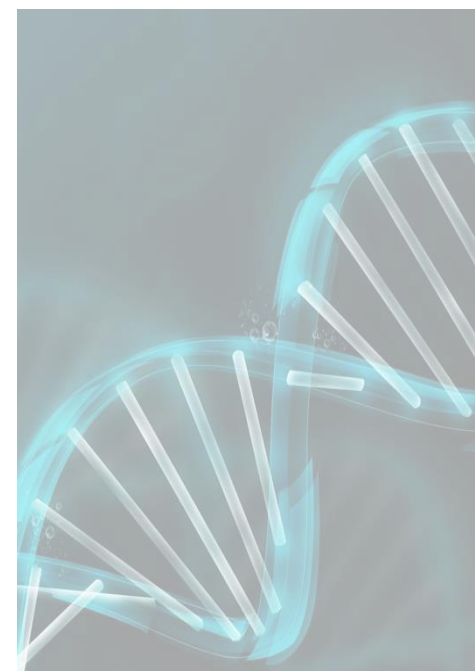


# تاريخ علم الأدوية الجيني

- ١٨٩٤ علق الطبيب الكندي سير ويليام أوسلر على المشاكل التي ظهرت من اختلاف نتائج علاج المرضى الذين يعانون من نفس المرض في كتابه "مبادئ وممارسة الطب"، الذي ظل مرجعًا مهمًا لمدة 30 عامًا.
- ١٩٢٣ نشر السير أرشيبالد جارود كتابه "أخطاء داخلية في التمثيل الغذائي" أوضح فيه تأثير الوراثة على الصحة والمرض في عديد من الأمثلة، وجهاز الساحة الطبية لمزيد من التفكير العام عن تأثير العوامل الجينية في المرض.
- ١٩٣٢ دور الوراثة في تحديد عدم القدرة على التذوق، حيث لوحظ أن بعضهم يمكنهم تذوق الطعم المر في بعض الخضروات بينما لا يستطيع بعضهم الآخر تذوق المرارة على الاطلاق، ولقد وجد أن جين واحد هو المسؤول عن هذا الفرق.



# تاريخ علم الأدوية الجيني



• ١٩٥٣ اقترح العالمان جيمس وطسن وفرانسيس كريك التركيب الثنائي النموذج للحامض النووي، والذي يشرح الطريقة التي يمكن بها حمل المعلومات الوراثية مثل كود رقمي مكتوب على أحرف منفردة للغة الكيميائية للحامض النووي. DNA.

• ١٩٦٢ نشر فيرنر كالمو أول كتاب في علم الأدوية الجينية : "الأدوية الجينية : الوراثة والاستجابة للأدوية"، وفي هذا الكتاب شرح كالمو كل الدراسات المعروفة عن تأثير الجينات في الاستجابة للأدوية والكيمائيات الأخرى.

• ١٩٩٩ أمكن اجراء مسح للجينوم البشري للعثور على حرف منفرد يظهر فروقا بين بعض الناس، ويؤدي الى اختلال الاستجابة للدواء.



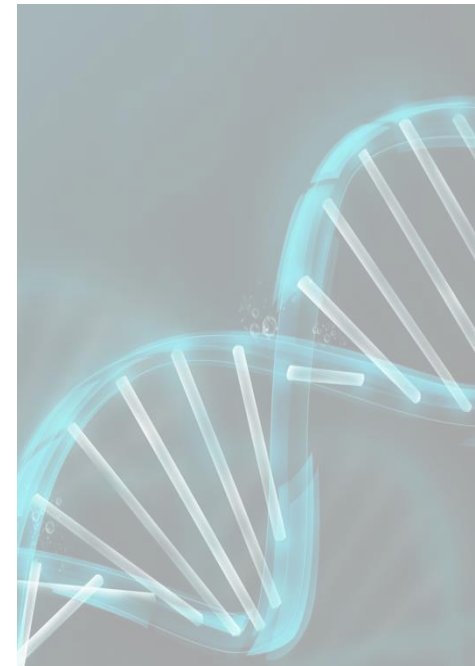
# تاريخ علم الأدوية الجيني



• ٢٠٠٠ أعلن العلماء عن مسودة الجينوم البشري ، وتم نشرها في مجلات "نيتشر" و"ساينس". وأصبح على البشر أن يعيشوا مع حقيقة أننا نملك 30000 جين فقط، وهذا الرقم هو أعلى بعدة آلاف فقط عما تملكه الدودة.

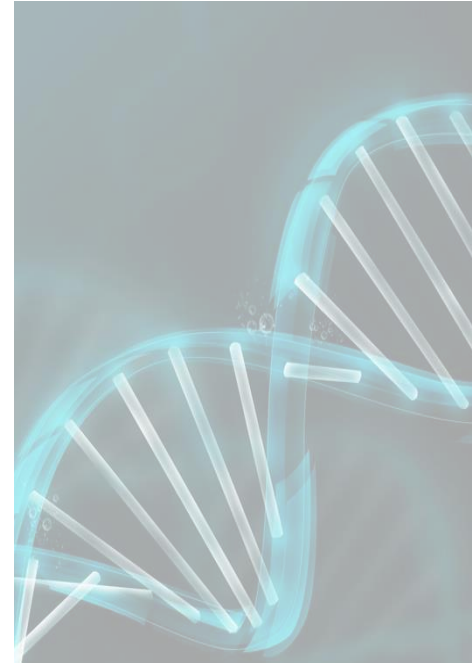
• ٢٠٠٢ تم تطوير دواء لسرطان الرئة "أريسا" Iressa، ووافقت على استعماله كل من اليابان وأميركا في عام 2003. وأظهرت الدراسات أن بعض المجموعات الجينية لا تستجيب لهذا الدواء.

• ٢٠٢٢ تذهب الى الطبيب ومعك بصمتك الجينية :-)



# لماذا معلومات الجينوم مفيدة؟!؟

- يوفر كل جين مخططاً لإنتاج بروتين محدد في الجسم.
- وقد يكون البروتين المحدد دور مهم في علاج العقار لسبب من أسباب عديدة، بما في ذلك ما يلي:
- يؤدي البروتين دوراً في تحليل مكونات العقار.
- ويساعد على امتصاص العقار ونقله.
- ويُعد البروتين هدف العقار.
- ويؤدي دوراً جزئياً في الأحداث الجزيئية التي يثيرها العقار.

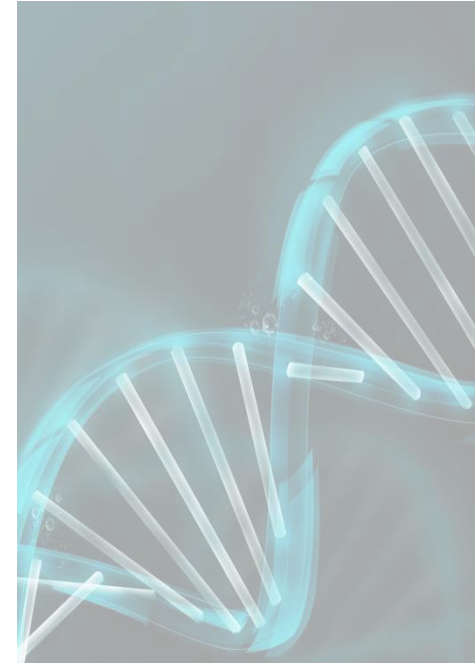




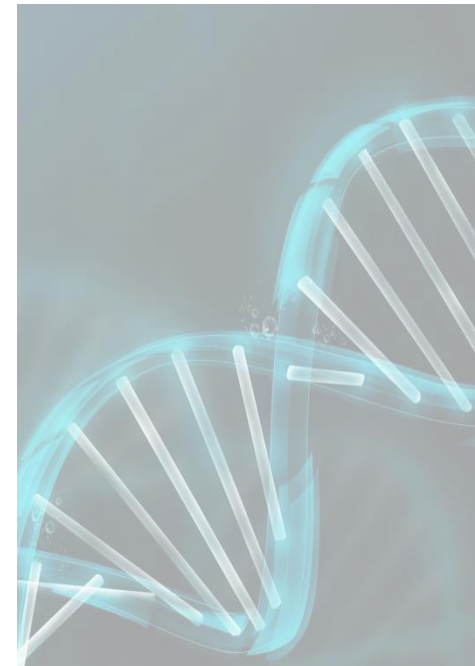
# لماذا معلومات الجينوم مفيدة؟!؟



- عندما يقارن الباحثون بين الجينات للأفراد الذين يستخدمون العقار نفسه، فقد يكتشفون أن مجموعة من الأفراد الذين يشاركون التغير الوراثي المحدد، يشاركون أيضاً الاستجابة المشتركة تجاه العلاج، مثل:
- خطر أكبر من الآثار الجانبية.
- الحاجة إلى جرعة أعلى لتحقيق تأثير علاجي.
- لا فائدة من العلاج.
- فائدة أكبر أو أكثر احتمالية من العلاج.
- المدة المثلى للعلاج.



# علم الأدوية الجينية في الوقت الحاضر

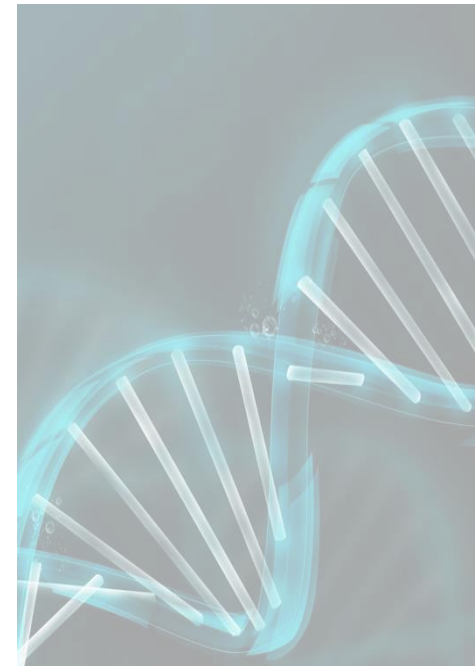


- تحتوي أكثر من 250 وصفة طبية على معلومات علم الوراثة الدوائية في ملصقاتها المعتمدة من هيئة الغذاء والدواء.
- تحتوي معلومات الملصق على تحديد المؤشرات الحيوية - المؤشرات الأولية القابلة للقياس المرتبطة بحالة المريض الخاصة.
- ويوجد الملصقات أيضاً العلاج الدوائي المستهدف للطفرات الجينية.
- الاختلافات الجينية التي قد تؤثر على كيفية التمثيل الدوائي أو تكسيره في الجسم ومن المحتمل أن يتسبب في حدوث عكسي كبير.

# كيف يعمل علم الأدوية الجينية



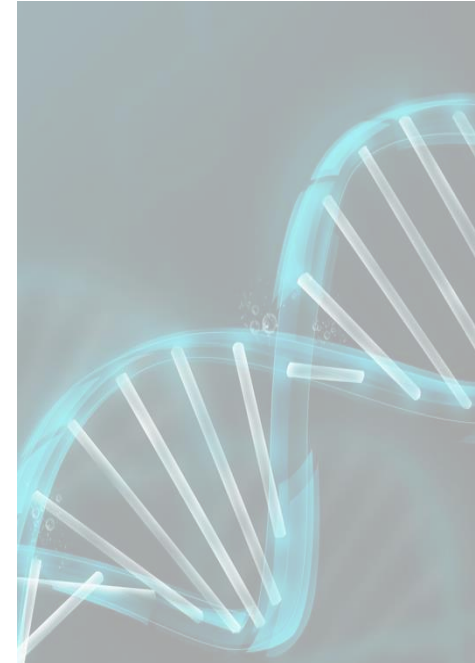
- نظام السيتوكروم Cyp-P450 عبارة عن عائلة من الإنزيمات الموجودة في جميع أنحاء الجسم والمسؤولة عن تكوين تمثيل الجزيئات والمواد الكيميائية داخل الخلية.
- هذا الانزيم له جينات مختلفة وهي التي تحدد نشاطه او من عدمه.
- الأكثر شيوعاً في تكسير أو تمثيل الدواء.
- انزيمات السيتوكروم P450، وخاصة إنزيمات CYP2C9 و CYP2C19 و CYP2D6، مسؤولة عن حوالي 70% من تمثيل الدواء في الجسم



# كيف يعمل علم الأدوية الجينية



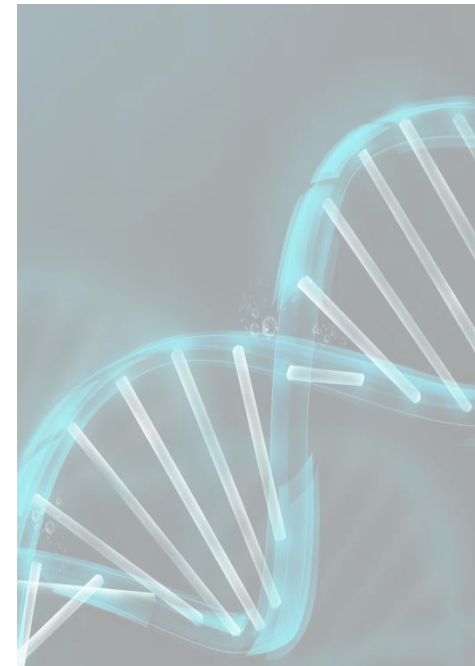
- دواء باسط للعضلات يسمى "سكسينيل كولين"
- فإنه قد لوحظ في نسبة قليلة من الناس يطلق عليهم اسم "ذوي التمثيل الغذائي البطيء" أن تأثيرات الدواء ظلت تعمل لفترة طويلة.
- تدخل علم الأدوية الجينية في علاج سرطان الدم عند الأطفال عن طريق مجموعة من الأدوية تسمى "الثيوبورين"
- عقار يسمى "اريسا" "Iressa" تم تطويره في عام 2003، ووجد الأطباء أن بعض المرضى لا يستجيبون للدواء.



# كيف يعمل علم الأدوية الجينية

• في علاجات السرطان، هناك نوعان من الجينومات التي قد تؤثر على تحديد القرارات - جينوم الشخص المصاب بالسرطان (الجينوم الجرثومي) وجينوم الورم السرطاني (الخبِيث) ورم (الجينوم الجسدي).

• هناك العديد من أسباب الإصابة بالسرطان، ولكن معظم أنواع السرطان ترتبط بالحمض النووي التالف الذي يسمح للخلايا بالنمو دون رادع. إن المادة الوراثية "غير الصحيحة" للنمو الجامح- الورم الخبيث - هي في الحقيقة جينوم منفصل قد يوفر مفاتيح للعلاج.



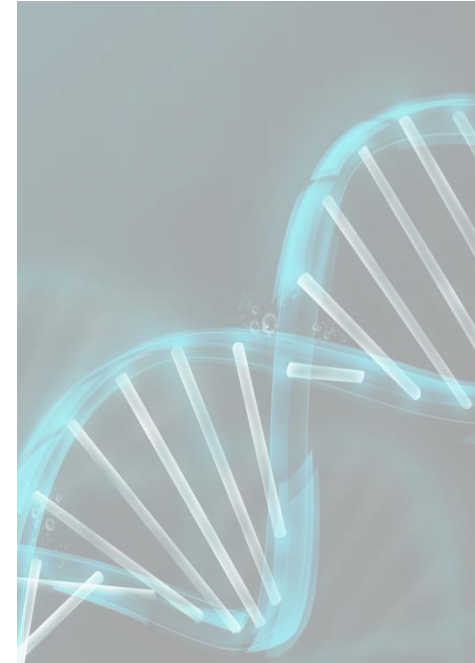


# كيف يعمل علم الأدوية الجينية



• هناك مثل على ذلك، وهو اختبار إنزيم ناقلة ميثيل التيوبورين ( TPMT) للأشخاص المرشحين للعلاج بدواء التيوبورين. تُستخدم أدوية التيوبورين لعلاج بعض الاضطرابات المناعية الذاتية، بما فيها داء كرون والتهاب المفاصل الروماتويدي، فضلاً عن بعض أنواع السرطان، مثل ابيضاض الدم لدى الأطفال.

• تستطيع الاختبارات الجينية أن تتعرّف على الأشخاص الذين لديهم نقص في إنزيم TPMT، بحيث يستطيع الأطباء أخذ خطوات لتقليل خطورة الآثار الجانبية الخطيرة - وهذا عن طريق وصف جرعات أقل من المعتادة لأدوية التيوبورين أو باستخدام الأدوية الأخرى بدلاً من ذلك.



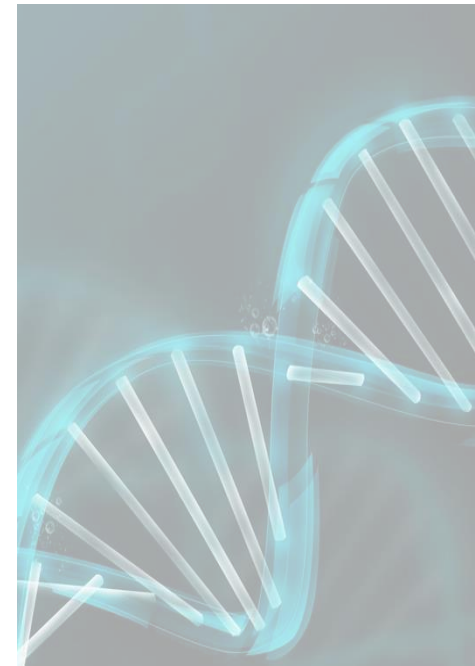


# مستقبل علم الأدوية الجيني



• بالرغم انه لا تزال في مراحلها الأولى الا أنّها تحمل وعوداً عظيمة، وأحرزت تقدماً كبيراً في السنوات الأخيرة. تحتاج هذه العلوم إلى مزيد من التجارب السريرية ليس للعثور على روابط بين الجينات وعواقب العلاج فحسب، بل أيضاً للتأكيد على النتائج الأولية التي أحرزتها، وتوضيح معنى هذه الروابط وترجمتها إلى قواعد إرشادية لوصف الأدوية.

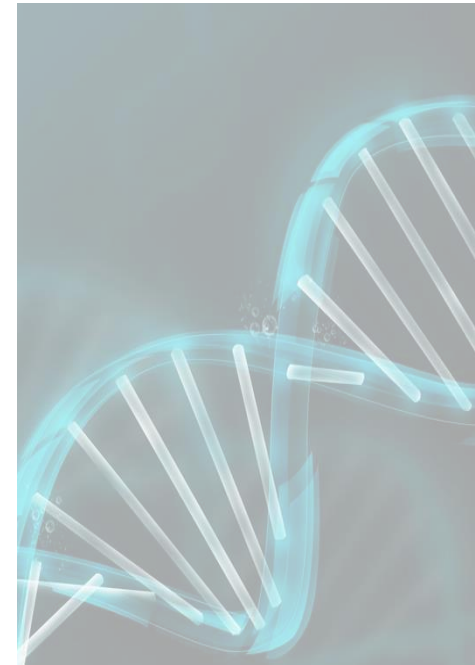
ومع ذلك، يشير التقدّم في هذا المجال إلى مستقبل سيصبح فيه عالمو «الجينات الصيدلانية» جزءاً لا يتجزأ من منظومة العناية الصحية ولو للعمل في عدد محدّد من الأدوية والعلاجات.



# مستقبل علم الأدوية الجيني



- الآلية الدوائية الجينية.
- مسح DNA
- إختبار انزيمي



# المراجع

- "*Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges*". *Nature Reviews. Genetics*. **14** (1): 23–34. January 2013. doi:10.1038/nrg3352. PMC 3668552. PMID 23183705. ^ "*Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics*". *Science*. **286** (5439): 487–91. October 1999. doi:10.1126/science.286.5439.487. PMID 10521338. ^ "*No pain relief from codeine...? An introduction to pharmacogenomics*". *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. **45** (2): 140–9. February 2001. PMID 11167158. ^ "*What Is Cancer?*". National Cancer Institute ("":*Pharmacogenomics of chemotherapeutic susceptibility and toxicity*". *Genome Medicine*. **4** (11): 90. 2012. doi:10.1186/gm391. PMC 3580423. PMID 23199206. ^ "*Pharmacogenetics of cancer drugs*". *Annual Review of Medicine*. **66** (1): 65–81. 2015-01-14. doi:10.1146/annurev-med-053013-053944. PMID 25386932. ^ "*Heritability and linkage analysis of sensitivity to cisplatin-induced cytotoxicity*". *Cancer Research*. **64** (12): 4353–6. June 2004. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0340. PMID 15205351. ^ "*Chemotherapeutic-induced apoptosis: a phenotype for pharmacogenomics studies*". *Pharmacogenetics and Genomics*. **21** (8): 476–88. August 2011. doi:10.1097/FPC.0b013e3283481967. PMC 3134538. PMID 216428 "*":*Pharmacogenetic and pharmacogenomic discovery strategies*". *cdrjournal.com* ("Challenges in pharmacogenetics". *European Journal of Clinical Pharmacology*. 69 Suppl 1: 17–23. May 2013. doi:10.1007/s00228-013-1492-x. PMID 23640184. ^ "*The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019*". *Ca*. **69** (4): 305–343. July 2019. doi:10.3322/caac.21560. PMC 6767457. PMID 31116423. ^ "*Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders*". *The New England Journal of Medicine*. **379** (14): 1353–1362. October 2018. doi:10.1056/NEJMra1711801. PMID 30281996. ^ "*Genome-wide association mapping to candidate polymorphism resolution in the unsequenced barley genome*". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **107** (50): 21611–6. December 2010. Bibcode:2010PNAS..10721611C. doi:10.1073/pnas.1010179107. PMC 3003063. PMID 21115826. ^ "*Short hairpin RNA-mediated gene silencing*". *Methods in Molecular Biology*. **942**: 205–32. 2013. doi:10.1007/978-1-62703-119-6\_12. ISBN 978-1-62703-118-9. PMID 23027054.*

