پزشکی فردی: تحولی جدید در مراقبت از بیمار به سمت پیش بینی و پیشگیری

لیلا ماه رخ*[۱]، خشایار کریمیان*[۲و۳] و علی اکبر موسوی موحدی [۳و۴و۱]

چکیده

پزشـــکی فردی، بر طراحی درمان های پزشـــکی بر اســـاس ویژگی های فردی از هر بیمار متمرکز اســـت. البته این به معنای طراحی و ســـاخت داروی خاص و یا دســـتگاه های پزشـــکی منحصر به یک فرد نیست، بلکه دســـته بندی افراد به زیرجمعیت هایی است که در حساسیت به یک بیماری خاص و یا پاسخ به درمان خاص متفاوتند. تفاوت های افراد بر پایه داده های بالینی و علوم اومیکس توسط دانش بیوانفورماتیک شناسایی شده و امکان تشخیص زودهنگام و غربالگری افراد دارای پتانسیل ابتلا به بیماری خاص فراهم می شود. برای دســـتیابی به اثر مشـــابه درمانی یک نوع دارو، میزان یا دوز (کمتر و یا بیشـــتر از آن) دارو نیز برای بیماران بر اساس ویژگی های ژنتیکی و ژنومی تعیین می گردد. حتی گاهی یک دارو در برخی اثر درمانی ندارد. این یک روش موثر برای کاهش هزینه آزمایش های بالینی و عوارض جانبی و مراقبت های بالینی در مدت زمان کمتر می باشد و درمان را بر اساس محتوای ژنتیکی یک بیمار و یا تجزیه و تحلیل های زیســـت مولکولی انتخاب می نمایند. هدف پزشـــکی فردی این است که شرایط را برای تجویز داروهای موثرتر، ایمن تر و بهتر فراهم آورده و عوارض جانبی آنها را به حداقل رسانند.

واژ گان کلیدی: پزشکی فردی، تفاوت های ژنتیکی، پلی مورفیسم، واکنش دارویی ناسازگار.

*. نویسندگان مسئول: leila.mahrokh@ut.ac.ir، kkarimian@arasto.com
۱. مرکز تحقیقات بیوشیمی بیوفیزیک دانشگاه تهران.
۲. شرکت صنایع شیمیایی دارویی ارسطو.
۳. اعضاء فرهنگستان علوم جمهوری اسلامی ایران، شاخه شیمی.
٤. کرسی یونسکو در تحقیقات بین رشته ای در دیابت، دانشگاه تهران.

مقدمه

دامنه پزشکی فردی بسیار گسترده تر از آنست که با واژه طب ژنومی تعریف شود. علاوه بر ژنتیک، باید اپی ژنتیک و عوامل زیست محیطی نیز در نظر گرفته شود [۱]. بهترین راه برای تعبیر پزشکی فردی ادغام فنآوری های جدید برای عملکرد بالینی و تاثیر مهم آن در تشخیص مولکولی است. سیستم های زیست شناسی با رویکرد پزشکی برای توسعه اختصاصی نمودن درمان مهم است [۱].

در هر حال نظریه پزشکی فردی با برنامه پروتئومیکس کلینیکی انستیتوی ملی سرطان(NCI) و سازمان غذا و داروی (FDA)[1] آمریکا در اواخر دهه ۱۹۹۰ شکل گرفت تا روش های نوین در جهت بهبود بخشیدن به توانایی درک زیست شناسی سرطان را گسترش داده و به کار بندند. بکار گرفتن این دانسته‌ها و کشف مارکرهای سرطانی سبب پیشرفت هایی در تشخیص زود هنگام برای پیشگیری و درمان شد. با پایان یافتن پروژه ژنوم انسانی در سال ۲۰۰۳ تحولی عظیمی در فنآوری های ژنومی و پروتئومی برای شناسایی مارکرهای مولکولی به منظور تشخیص زود هنگام سرطان ایجاد شد [۲].

در حال حاضر، دارویی که برای درمان یک فرد (بیمار) تجویز می شود برای تمام مبتلایان به آن بیماری یکسان است. این در حالی است که واکنش بیمار به دارو اثرات مطلوب و نامطلوب و یا اصطلاحاً ناسازگاری دارویی وجود دارد. از طرفی بروز و شدت بیماری ها در افراد مختلف با توجه به دخالت عوامل ژنتیکی، محیطی و اپی ژنتیکی متفاوت است.

با این حال درمان های رایج برای همه این بیماران به صورت یکنواخت انجام می پذیرد. آمار نشان می دهد واکنش دارویی ناسازگار سالانه عامل مرگ بیش از صد هزار نفر در ایالات متحده می باشد و میلیون ها نفر به دلیل عوارض جانبی شدید بستری می شوند [۳].

درمان‌های استاندارد و معمول برای همه بیماران مفید عمل نمی‌کند و ممکن است برای عده ای بی اثر و یا حتی مضر باشد [٤]. یکی از مهمترین موئلفه های اثر بخشی یک دارو در جمعیت های مختلف گذر اول دارو از جگر بیمار[2] می باشد. بدین معنا که کلیه داروها از روده بزرگ جذب شده و از طریق سرخرگ جگری[3] وارد جگر شده و در بدن منتشر می شوند. در طی این فرایند، مقداری از دارو توسط سیتوکروم های جگر تخریب شده و تحت سه مرحله متابولیزم دارو در بدن پخش می شوند [۵].

نظر به اینکه سیستم های سیتوکروم افراد تابع ساختار ژنتیکی آنها و متفاوت می باشد، مقدار داروی متابولیزه شده در افراد مختلف تا حدودی متفاوت می باشد و این تفاوت در نژاد های مختلف بارزتر است. بعنوان مثال، اکثر داروی امپرازول[4] (مهار کننده پمپ پروتون H^+/K^+) در جمعیت های آسیای شرقی در FPE متابولیزه می شود و اثر بخشی این دارو در این نژاد پائین تر از نژاد سفید است [٦ و ۷]. بنابراین، برای جلوگیری از عوارض روش های متداول با استفاده از علم پزشکی فردی می توان موثرترین روش درمان را که بر اساس ویژگی‌های ژنوم شخص تعیین شده به کار برد. (نگاه به شکل ۱)

تفاوت های افراد در سلامتی، بیماری و پاسخ به درمان مشاهده می شود [۸] و ویژگی ژنومیکی نقش اصلی را در وجود یا عدم وجود پتانسیل افراد در ابتلا به بیماری دارا می باشد. بدین ترتیب اثر یک دارو و پاسخ به درمان برای همه افراد یکسان نیست. پیشرفت های چشمگیر در تشخیص و درمان بیماری بر اساس تفاوت های ژنوم افراد در حوزه پزشکی فردی ایجاد شده است.

در این میان دانش بیوانفورماتیک با ارتباط دادن علوم به یکدیگر می‌تواند با تفسیر اطلاعات حاصل آزمایش های بالینی را شبیه سازی نموده و بیومارکرها یک ابزار کاربردی و از نتایج بسیار مهم این فناوری ها است [۹].

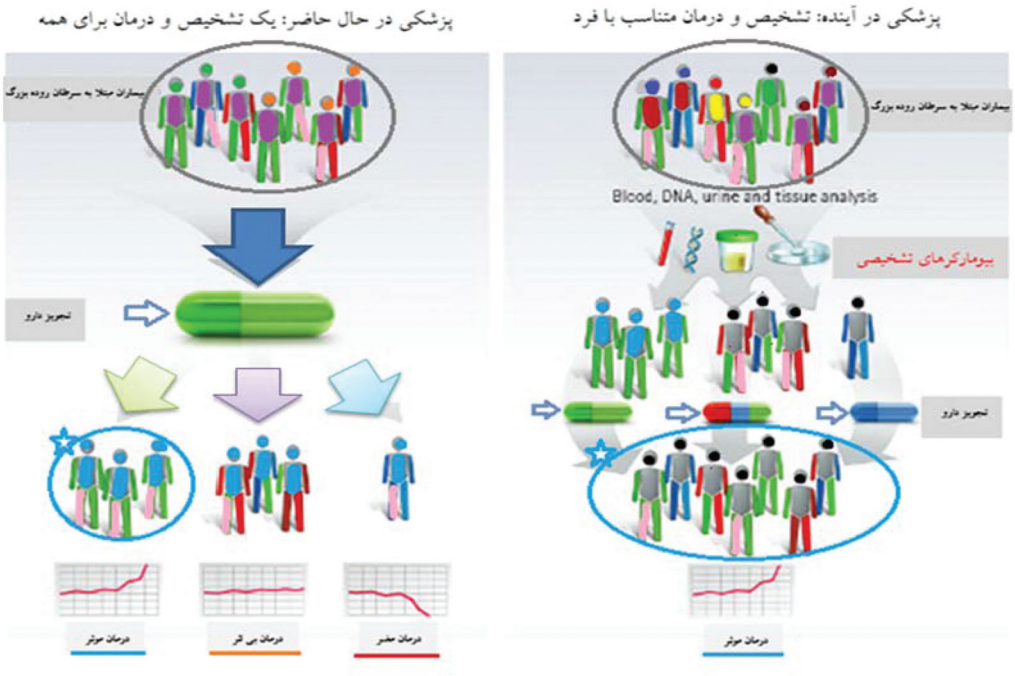
در واقع علاوه بر تجهیزات پیشرفته پزشکی برای تعیین فنوتیپ مولکولی و زمینه ژنتیکی افراد، شاخص های زیستی یا بیومارکرها در پزشکی فردی کاربرد زیادی دارند. تشخیص بالینی یک بیماری نقش مهمی را ایفا کنند و این پیشرفت های پزشکی راهبردهای درمانی متناسب با هر فرد را مشخص خواهد کرد [۱۰].

در آدرس http://pharmaadme.org لیستی از ژن هایی که با متابولیسم دارو در ارتباط است. وجود دارد که توسط شرکت آمریکایی به نام ایلومینا تعیین شده و بر اساس این ژن ها داروهای مناسب تولید می شود.

ژنوم انسان ها علیرغم وجود شباهتهای زیاد دارای تفاوتهای جزئی است که آنرا منحصر به فرد می نماید. در نتیجه باعث بروز درمان فردی کاملا با تحقیقاتی که برای تعیین تغییرات و تفاوت های ژنوم انسانی انجام می شود گره خورده است.(نگاه به شکل ۲).

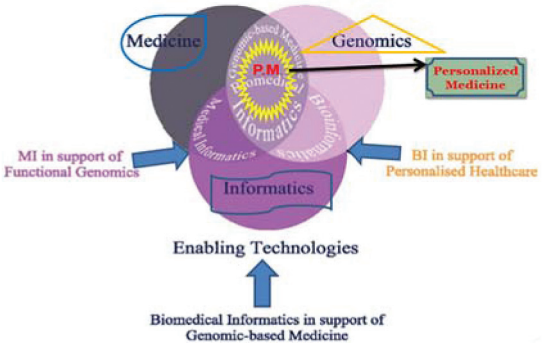
درک اثر جهش های توالی ژنتیکی بر درمان های انسانی نقش مهمی در استفاده از دارو و درمان های اختصاصی و بهبود بیمار ایفا میکند. پیشرفت های اخیر در پایگاه داده های اختصاصی جایگاه ژنی، در این زمینه بسیار اثر گذار بوده است. در پی مطالعات ژنتیکی پیشرفته‌ای چون پروژه GWAS[6] و کشف بیومارکرها، شناسایی افراد دارای ژن بیماری های خاص و شناسایی نوع واکنش به درمان به طور وسیع‌تری صورت گرفته است [۱۱].

1.National Cancer Institute/Food and Drug Administration
2.First Pass Effect (FPE)
3.Vein Hepatic
4.Omeprazole
5. Illumina
6. Genome-Wide Association Study



شکل ۱) اثر بخشی یک درمان در افراد مختلف متفاوت است. در حالی که یک پروتوکل درمانی در گروهی از بیماران (مثلا مبتلا به سرطان روده بزرگ) موفق است، در بیماری گروه دیگر هیچ تغییری ایجاد نمی شود و یا حتی اثر معکوس دارد. دلیل آن، اثر آرایش ژنتیکی و نمودار متابولیکی هر بیمار بر دارو است. در پزشکی فردی الگوهای خاص سلولی و متابولیک در فاز تشخیص به عنوان بیومارکرهای تشخیصی استفاده می شود که بیماران را بر اساس شباهت های موجود معرفی می نماید و بهترین اطلاعات درمان های فردی را ارائه می دهد [۳].

چگونگی ایجاد تفاوت های ژنتیکی



شکل ۲ رابطه علوم ژنتیک و بیوانفورماتیک با پزشکی فردی [۷]

۹۹,۹٪ از توالی DNA ژنوم انسان ها یکسان است. ۰,۱ درصد باقی مانده باعث می شـود یک شخص بطور مثال در ویژگی ها، رفتارها، بیماری ها و ... منحصر به فرد شـود [۱۲] (نگاه به شـکل ۳). منشاء این تفاوت های ژنتیکی افراد به دلیل وجود پلی مورفیسـم های تک نوکلئوتیدی یا SNP هامی باشـد. SNP [1] یک تغییر ژنتیکی کوچک در DNA است و رایج ترین نوع تنوع ژنتیکی می باشد که در میان افراد رخ می دهد.

هر SNP نشان دهنده تفاوت در یک بلوک از ساختمان DNA تک رشته ای به نام نوکلئوتید است. DNA با چهار نوکلئوتید A، C، T و G مشخص می شود. SNP زمانی رخ می دهد که یک نوکلئوتید (به عنوان مثال A) جایگزین یکی دیگر از سه حرف نوکلئوتید (مثال C، G، یـا T) می شـود [۱۳]. SNP ها به طور معمول در سراسـر

1. Genome-Wide Association Study

DNA افراد و به طور متوسط یک بار در هر ۳۰۰ نوکلئوتید رخ می‌دهد. بدین معنی که تقریبا ۱۰ میلیون SNP در ژنوم انسان وجود دارد [۱٤] و یک تغییر بایـد حداقل در ۱ درصد از جمعیت اتفاق بیفتد تا جزء SNP شود. حدود ٤۰ درصد SNP موجود در ژن ها باعث تغییر یک آمینو اسید خواهد شد. SNP رایج ترین نوع پلی مورفیسم است که با ثبات تکاملی و فراوانی بالا در ژنوم توزیع شده اند [۱۵].

البتـه تغییرات می تواند: بی ضرر (تغییـر در فنوتیپ)، مضر (دیابت، سـرطان، بیماری های قلبی، بیماری هانتینگتون و هموفیلی) و نهفته (تغییرات در ژنوم از جمله مناطق تنظیم کننده ژن به خودی خود مضر نیست، و تنها تحت شرایط خاصی (مانند استعداد ابتلا به سرطان ریه و تغییر پاسخ فرد به یک درمان) آشکار می شود.

بدین ترتیب کشف SNP ها جهش عظیمی در زمینه ارتباط ژنتیک با اثر بخشی دارویی و استعداد ابتلا به بیماری ایجاد کرد. تعیین ژنوتیپ SNP ها در درمان فردی اهمیت بسـزایی دارد. برای مثال اطلاعات مربوط به SNP هایی که تا حدی در غلظت و عملکرد پروتئین تغییر ایجـاد می کند بـرای ارزیابی خطر ابتلا به بیماری‌هـا (بیماری های مزمن) مفید است [۱٦].

بـه همین دلیـل از SNP ها در مطالعات فارماکوژنتیک و شناسـای بیماری های شـایعی مثل دیابت، فشار خون، سرطان و بیماری های قلبی اسـتفاده شده است و برای شناسایی الگوهای بیماری هایی مثل اسـکیزوفرنی، دیابت نیز بکار مـی رود.SNP ها می توانند به عنوان مارکـر ژنتیکی و بیولوژیکی (بیومارکر[1]) عمل کنند و ژن هایی که با بیمـاری مرتبط اند را بیابند. هنگامی کـه SNP ها در یک ژن یا در نزدیک یک منطقه تنظیم ژن رخ می دهد، تاثیر گذاری بر عملکرد ژن نقش بیشتری در ایجاد بیماری دارد.

با این حـال، برخی از تفاوت های ژنتیکی ثابت کرده اند که این‌ها در مطالعه سـلامت انسان بسیار مهم هسـتند [۱۷]. محققان SNP هایی را پیدا کرده اند که ممکن اسـت به پیـش بینی واکنش فرد به برخی داروها، حساسـیت به عوامل محیطی مانند سـموم و خطر توسـعه بیماری های خاص کمک کند [۱۸]. SNP ها برای ردیابی وراثت ژن های بیماری زا در خانواده نیز استفاده می شوند. مطالعات اخیر برای شناسایی SNP ها در ارتباط با بیماری های پیچیده مانند بیماری های قلبی، دیابت و سرطان است.

پـروژه مهم و جهانـی HapMap[2] به منظور توسـعه یک نقشـه هاپلوتایپ از ژنوم انسان و توصیف الگوهای تنوع ژنتیکی اجرا شده اسـت. تاکنون از ۳۰۰۰۰ ژن موجود در انسـان و ۲۹۰۰ ژن مرتبط با بیماری که حاوی SNP است معرفی شده اند [۱۹].

کاربـرد این پروژه بـرای پیدا کردن انواع ژنتیک موثر بر سـلامت و بیماری و اثر بخشـی دارو و عوامل محیطی است و اطلاعات آن نیز برای کارهای پژوهشی در دسترس است. SNP ها با فراوانی بیش از یک درصد در جمعیت رخ می دهند و نباید با جهش های ایجاد کننده بیماری اشتباه گرفته شوند.

SNP ها برخلاف جهش لزوما در داخل یک ژن قرار نمی گیرند و به دو گروه دسته بندی می شوند:

گروه اول SNP -Linked: در داخل ژن نیست ولی با این حال با اثر بخشی دارو و خطر ابتلا به یک بیماری خاص مرتبط است.

گـروه دوم Causative SNP: بر عملکرد پروتئین اثر گذاشـته و با یک بیماری خاص یا به اثر بخشـی ارتبـاط دارد. ارائه ابزار تجزیه و تحلیـل داده ها بـا اسـتفاده از بیومارکر های جدیـد، ژنومیکس، پروتئومیکـس ، متابولمیکـس ، اپی ژنومیکـس ، گلای کومیکس و لیپومیکس در کنسرسیوم سرطان معده[3] یکی از پروژه های پیشرو در پزشکی فردی بین المللی آریانافارما است.

هـدف آن ارائه تجزیه و تحلیل نوآورانـه داده های بالینی و راه حل های تشـخیصی برای بخش بهداشـت و درمان در سطح جهانی، با کمک منابع و متخصصین موسسـه بیوانفورماتیک[4] سـوئیس است. این همکاری در جهت توسـعه ابزار تشـخیص زود هنگام و تمرکز بر کشف بیومارکرهای سرطان معده، یکی از مرگبارترین سرطان ها، اسـت. این همکاری بین کشورهای فرانسـه، کمبریج، ماساچوست ایالات متحده آمریکا، ژنو و سوئیس می باشد [۲۰].

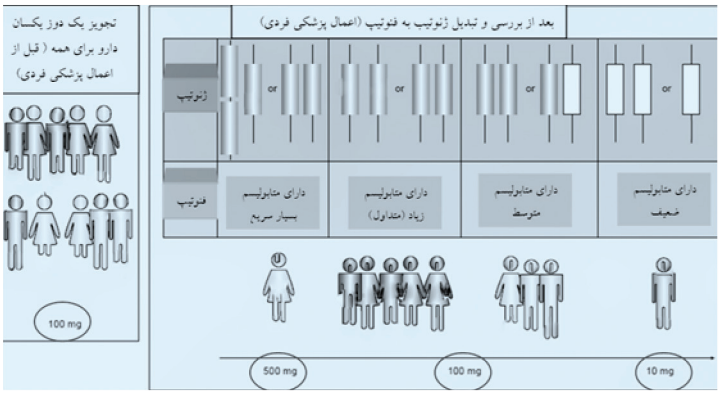
اساس فارماکوژنتیکس[5]

فارماکوژنتیک یک اصطلاح در فارماکولوژی است که برخلاف بررسی علل ژنتیکی یک بیماری مطالعه تاثیر عوامل ژنتیکی روی عملکرد دارو اسـت [۲۱]. در حال حاضر این مطالعه ارتباط بین ژنوتیپ و توانایی فرد برای متابولیزه نمودن یک ترکیب خارجی است. اثر داروشناختی دارو بسـتگی به فارماکودینامیک (تعامل با هدف و یا محل عمل) و فارماکوکینتیک (جذب، توزیع و متابولیسـم) دارد. فارماکوژنت[6] یک اتصال بین ژنوتیپ و فنوتیپ است [۲۲] .(نگاه به شکل۳)

نقش متابولمیکس در پزشکی فردی [۲۳]

در حالی که ژنوم مجموعه ای از تمام ژن ها در یک انسـان اسـت، متابولوم[7] نیز مجموعه ای از تمام متابولیت ها در یک انسـان اسـت.

1.Biomarker
2.The International Project was an organization that aimed to develop a haplotype map (HapMap)
3.GastricGlycoExplorer consortium
4.SIBSwiss Institute of Bioinformatics
5. Pharmacogenetics
6. Pharmacogenet
7. Metabolome



شکل ۳- نشان دهنده رویکرد آزمون و خطا و یا تجویز یک دوز با الگوی واحدی برای همه (سمت چپ)، در مقابل رویکرد پزشکی فردی (سمت راست) [۱].

متابولومیک پل بین ژنوتیپ و فنوتیپ و یکی از اساسی ترین مفاهیم پزشکی فردی است. متابولومیک در شناسایی بیومارکرهای بیماری و اثرات دارو استفاده می شود. فنآوری های مختلف متابولومیک شامل رزونانس مغناطیسی هسته ای، کروماتوگرافی گازی، و طیف سنجی جرمی است.

فارماکومتابولومیک شخصی نمودن درمان دارویی با استفاده از ترکیب نمودار متابولیت پیش از مصرف دارو و کمومتریکس و ایجاد مدل و پیش بینی واکنش های فردی افراد به دارو است. متابولومیکس در ارزیابی سمیت دارو و راهنمایی تغذیه صحیح نیز نقش دارد. مطالعه ارتباطات گسترده ژنوم روی ویژگی های متابولیکی بدن نیز به عنوان صفات فنوتیپی انجام شده است. در یکی از پژوهش ها که مقدار یک یا چند متابولیت و همچنین SNP ها برای یک گروه اندازه گیری شد (GWAS را برای فنوتیپ دارای مقادیر از متابولیت انجام دادند) متوجه شدند که در صورت تغییر چند SNP، مقدار متابولیت ها هم تغییر میکند. از این SNP ها چهار مورد روی ناحیه ژن های کد شونده بودند و چهار SNP هم روی ژن هایی بودند که آنزیم های متابولیسم لیپیدها را کد می کنند.

پلی مورفیسم در ژن های کد کننده آنزیم های شاخص متابولیسم چربی (مانند سنتز برخی از اسیدهای چرب اشباع نشده، بتا اکسایش زنجیره کوتاه و متوسط اسیدهای چرب، و تجزیه تری گلیسیرید) باعث می شود متابولیت های افراد بطور قابل توجهی متفاوت باشند. بنابراین، مفهوم تعیین متابولیت بطور ژنتیکی به عنوان یک فنوتیپ حد واسط، یک کمیت مقداری قابل اندازه گیری را فراهم می کند تا در چارچوب مطالعات GWAS با متابولومیکس ریشه بعضی بیماری های متابولیکی و رابطه ژن و محیط پیدا شود.

از این رویکرد برای غربالگری داده های قبلی GWAS و یافتن ارتباط بین سهم SNP ها و آزمایش های بالینی که در بیماری قلبی و عروقی مؤثرند استفاده شده است. به نظر می رسد که چندین SNP که با یکدیگر هم پوشانی دارند در بیوشیمی متابولیت و نتایج بالینی این متابولیت ها اثر دارند. چون این متابولیت ها، که در تعامل با عوامل محیطی مانند تغذیه و سبک زندگی هستند، ممکن است استعداد یک فرد برای بروز یک فنوتیپ خاص را تحت تاثیر قرار بدهد.

متابولومیک و بیومارکرها در پزشکی فردی [۲۴]

متابولومیکس علاوه برشناسایی نسبی عوارض جانبی داروهای عرضه شده به بازار و انواع داروهای جدید، برای شناسایی بیومارکرها نیز استفاده شده است. در مقایسه با حدود ۱۹۰۰۰ ژن و ۱ میلیون پروتئین، تنها ۲۵۰۰ متابولیت وجود دارد(مولکول های کوچک). این تعداد کم متابولیت ها باعث امکان ایجاد یک روش تجزیه و تحلیل ساده تر می گردد.

بررسی نمونه با استفاده از طیف سنجی جرمی چند منظوره انجام می شود. یکپارچه سازی و تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار و الگوریتم های اختصاصی درک سریع تر و دقیق تر از یک بیماری را نسبت به قبل امکان پذیر می سازد.

نمونه پلاسمای بیماران مبتلا به اختلالات عصبی را می توان با اندازه گیری تغییرات طیف بیوشیمیایی و تطبیق این تغییرات به مسیرهای متابولیکی تجزیه و تحلیل نمود. این فناوری برای کشف بیومارکرهای نفروپاتی دیابتی در دیابت نوع ۱ استفاده شده است. پروفایل متابولومیک نیز باید در پزشکی فردی گنجانده شود.

فواید پزشکی فردی

توسعه روش درمانی پیشگیرانه به جای درمان بیماری و تجویز مناسب دارو برای موثر ترین روش درمان از مزایای پزشکی فردی است. همچنین وجود حداقل واکنش های دارویی ناسازگار و عوارض جانبی آن، که گاهی منجر به مرگ می شود، از فواید پزشکی فردی و غربالگری ناشی از آن می باشد. با توجه به رمز و تاریخچه ژنتیکی فرد و احتمال ابتلا به بیماری می توان در مراحل اولیه و قبل از وقوع، بیماری را کنترل نمود و با بررسی و تعیین عوامل و ملکول های مرتبط با بیماری مثل ژن، پروتئین، آنزیم و... زمینه را برای اختصاصی تر نمودن طراحی پروتوکل درمانی (طراحی دارو در شرکت های چند ملیتی و برای سنتز دارو های جدید) در درمان یک بیماری ایجاد کرد. لذا، پزشکی فردی باعث به حداقل رساندن هزینه ها و زمان درمان و افزایش موفقیت روش درمانی خواهد بود [۲۵].

نکته دیگر افزایش ایمنی نوع دارو در درمان است. پزشک به جای تجویز داروهای استاندارد رایج از دارو و درمان متناسب با خصوصیات ژنی بیمار استفاده می کند و احتمال واکنش های ناخواسته را به حداقل رسانده و بهبودی را سرعت می بخشد. در نتیجه این نوع درمان باعث کاهش عوارض جانبی دارویی ناسازگار می شود و طول دوره درمان را با حذف زمان حاصل از آزمون و خطاهای تجویز داروهای معمول کاهش می دهد.

اثرات جانبی داروهای نامتناسب و هزینه مراقبت پزشکی نیز کاهش یافته و آسیب به بافت های سالم نیز به حداقل می رسد. در روش های متداول درمانی، دوز دارو مبتنی بر وزن بیمار بوده و در افراد با افزایش سن تنظیم می شود. ولی اگر مبتنی بر ژنتیک فرد باشد احتمال خطرات آن به حداقل می رسد و اساسا درمان دقیق تری صورت می گیرد. بنابراین پزشکی فردی توانایی ارائه: الف) داروی سازگار و مناسب، ب) مطابق با بیماری، ج) در زمان دقیق، د) با میزان دقیق دارو است.

اساس پزشکی فردی

ژنوم هر کس ویژه خود اوست و یک عامل مهم برای تعیین فنوتیپ های بیولوژیکی است. اگرچه ژنوتیپ سبب استعداد بروز بیماری ها، می شود اما بروز این استعداد در نتیجه برهم کنش های پویا و پیچیده بین ژنوم و عوامل محیطی اختصاصی میزبان فنوتیپ های مختلف بیمار را ایجاد می کند. پزشکی فردی درمان مناسب با ویژگی های فردی هر بیمار است. این روش متکی بر پیشرفت های علمی در درک ما از مشخصات مولکولی و ژنتیک منحصر به فرد یک شخص و چگونگی عکس العمل او به برخی بیماری ها است [۲۶] و نیازمند ابزار و روش های آماری برای کشف موثرترین روش درمان است. چراکه نتایج حاکی از آن است که بسیاری از بیماران از درمان های عمومی فایده نمی برند. این تحقیقات باعث افزایش توانایی این پیش بینی است که کدام درمان پزشکی برای بیمار ایمن و مؤثر است، و کدام یک نیست.

پیاده سازی کامل پزشکی فردی

به طورخلاصه، پزشکی فردی یک رویکرد چند وجهی برای مراقبت از بیمار است، که نه تنها توانایی برای تشخیص و درمان بیماری را بهبود می بخشد، بلکه توانایی تشخیص بیماری در مراحل قبل از آن را ممکن می سازد و درمان موثر را آسان تر می کند[۲۷]. پزشکی فردی را می توان به مراحل زیر تفکیک نمود:

_ ارزیابی احتمال بروز بیماری[1]: با آزمایش های ژنتیکی برای تعیین وجود پیش زمینه بیماری در فرد

_ پیشگیری[2]: رفتار و سبک زندگی[3] می تواند در پیشگیری از بیماری اثر گذار باشد

_ تعیین و آشکار نمودن[4]: هر چه سریعتر در مرحله شروع بیماری[5] شناسایی شود به درمان در سطح مولکولی کمک می کند

_ تشخیص[6]: راهبرد تشخیص خوب و مناسب با هر فرد. آزمایش‌های دوره ای غربالی با تجهیزات آزمایشگاهی مناسب

_ درمان: [7] راهبرد درمان مناسب عوارض جانبی را کاهش دهد

_ مدیریت درمان: [8]رصد مرتب درمان و پیشرفت بیماری (برای نمونه برای به حداقل رساندن متاستاز در سرطان)

کاربرد پزشکی فردی در بیماری ها

۱.سرطان سینه

اولین درمان موفق پزشکی فردی برای سرطان پستان و ژن بیش فعال فاکتور رشد HER۲ [9] معمول شد. گیرنده HER۲ با فعالیت تایروسین کایانیز در مسیر رشد سلول نقش دارد. داروی زیست فناوری با نام ژنریک تراستوزومب[10] یا هرسپتین[11] یک آنتی بادی مونوکلونال ضد HER۲ است [۲۸].

1.Risk Assessment
2.Prevention
3.life style
4.Detection
5.Niche
6.Diagnosis
7.Treatment
8.Management
9.Human epidermal growth factor receptor2(HER2) { ژنگیرنده‌ی 2 {فاکتور رشد اپیدرمال انسان
10.Trestuzumab
11.(Herceptin)

بررســی های این دارو نشان داد که این دارو برای بعضی از جمعیت های مورد آزمایش مؤثر نبوده اســت. حدود ۳۰ درصد افرادی که با افزایش بیانHER۲ مبتلا به سرطان بودند، به این دارو پاسخ بهتری نشان دادند [۲۹]. با توجه به اختصاصی بودن دارو باید منحصراً برای بیمارانی که ژن HER۲افزایش داشته و یا پروتئین اختصاصی در آنها بیش از حد بیان شــده مصرف شــود و در هیچ بیمار دیگری مصرف ندارد.

۲.ارتباط انواع گروه خونی با بیماری ها

سیســتم گروه خونی ABO)) اولین کشف پلی مورفیسم ژنتیکی در انســان بود. پس تعجب آور نیســت که این پلی مورفیسم ژنتیکی در ارتباط با بسیاری از بیماری های مزمن مورد مطالعه قرار گرفته باشد. بعضی مطالعات نشــان داده اند آلل های گروه خونی با بیماری های عروقی از جمله تصلب شــرایین ارتباط دارند. بســیاری از اختلالات عروقی به وضعیت گروه خونی O غیر مرتبط شده اند [۳۰].

تصور می شــود این ارتباط به دلیل سطح بالای فاکتور فون ویلبراند[1] و فاکتــور VIII [2] در ایــن افراد، و تا حدی ارتباط انواع جایگاه های ژنی گروه خونی با سطح چربی های پلاسما، به ویژه کلسترول باشد [۳۰]. بالارفتن سطح فاکتور VIII و VWF از حالت طبیعی منجر به افزایش تمایل به لخته شــدن[3] خون در قلب یا رگها [۳۱]، و افزایش کلسترول پلاســما، که عامل خطر برای ابتلا به آترواسکلروز شناخته می شود.

مطالعات گســترده تا کنون برخی ارتباطات گروه های خونی ABO با سرطان را اثبات نموده، از جمله ارتباط بین گروه های خونی غیر O و ســرطان پانکراس (که توسط GWAS نیز تایید شد) [۳۲]، بین گروه خونی A و ســرطان معده [۳۳]، التهاب مزمن معده[4] [۳٤] در افراد با گروه خونی A و سطح کلسترول تام پلاسما و لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) که در این گروه خونی بالاتر است.

از کل مرگ و میر افراد به ظاهر سالم، ۵,۹ درصد ناشی از علل پزشکی و ۸,۹ درصد از آن به دلیل بیماری های قلبی و عروقی است.

با توجه به اثر آلل های گروه خونی بر بیوشیمی خون و یا اثر آنها بر فاکتور VWF و سطح فاکتور VIII درصد این مرگ و میر به داشتن گروه خونی غیر O منتســب شده اســت. افراد دارای این گروه های خونی با خطر بالای سرطان معده نیز همراهند. می توان اینگونه نتیجه گرفت که در گروه خونی غیرO مرگ و میر بیشتر است[۳۵].

۳.وارفارین

ســازمان FDA در ســال ۲۰۰۷ اعــلام کرد که در تنظیــم دقیق دوز وارفارین نیاز به اطلاعات ژنتیکی افراد می‌باشد. مطالعات گسترده‌ای در جمعیت‌های مختلف دنیا در این زمینه انجام شــده است که نقش عوامل ژنتیکی را در دوز و اثربخشی وافارین تأیید می‌کند. وارفارین، یک داروی ضد انعقاد اســت که کار آن پیشگیری از لخته شدن خون است. وارفارین از طریق مهار فعالیت ویتامین K، فاکتورهای انعقادی را که برای فعالیت خود نیاز به ویتامین K دارند مهار می‌کند [۳٦] و باعث کاهش احتمال تشکیل لخته می‌شود.

در بعضی بیماری ها مانند ســکته قلبی یا مغزی، ترمبوز ورید عمقی، آمبولی ریــه، حمله قلبی و اختلال دریچه قلــب از داروی وارفارین استفاده شود. درمان ضد انعقاد وارفارین در دوز و شاخص درمانی در همه افراد یکسان نیست ممکن است نیاز به وارفارین در یک فرد، ۱۰ برابر فردی دیگر باشــد. پزشکان میزان مناسب وارفارین را بر اساس فاکتورهای کلینیکی مانند ســن، وزن، جنس ، تســت خونی و غیره تعیین می‌کنند.

تأثیرات فاکتورهای کلینیکی یا غیر ژنتیکی[5] دارای پیش بینی ضعیفی از دوز مورد نیاز یک فرد هستند[۳۷]. بنابراین کنترل برای تجویز دوز دقیق این دارو به بیماران بسیار مهم است. تحقیقات قابل توجهی روی تاثیر ژنتیک بر نیاز دوز وارفارین انجام شده است.

وارفارین عمدتا از طریق اکســید شدن توســط CYP۲C۹[6] در کبد متابولیــزه شــده، و اثر ضد انعقاد آن با مهار زیــر واحد ۱ ویتامین K اپوکســید ردوکتاز[7]، صورت می گیرد [۳۸]. سه SNP، دو تا در ژن CYP۲C۹ و یکی در ژن VKORC۱ یافت شده اند که دارای نقش کلیدی در تعیین اثر درمان وارفارین بر انعقاد هستند. نامگذاری برای CYP۲C۹ها منحصر به فرد است [۳۹].

البتــه هر فرد می تواند دارای چند نوع از یک SNP باشــد. شــیوع هــر نوع SNP در نــژاد و تبارهای مختلف متفاوت اســت. در افراد دارای SNP نوع CYP۲C۹*۱ متابولیسم وارفارین به طور معمولی انجام می شــود ولی در افــراد دارای SNP هــای CYP۲C۹*۲ و CYP۲C۹*۳ متابولیسم وارفارین به ترتیب با کاهش ۳۰ درصدی و ۹۰ درصدی صورت می گیرد [۳۹].

از آنجا که وارفاریــن در مورد آخر اثر کمتری دارد، در گردش خون باقی می ماند، بنابراین برای رسیدن به اثر ضد انعقادی دوزهای پایین تر وارفارین مورد نیاز خواهد بود. در VKORC۱ ، SNP، آلل شایع G توسط آلل A جایگزین شده است [٤۰].

1.Von Willebrand disease(VWF)

۲. فاکتور فون ویلبراند در مراحل اولیه لخته شدن خون دخالت دارد و همچنین فاکتور پروتئینی لخته شدن (FVIII) را حمل می کند VIII فاکتور هشت پروتئینی است که در بیماران هموفیلی وجود ندارد یا اگر وجود داشته باشد معیوب است

3.Thrombotic tendency

4. Atrophic gastritis

5.Nongenetic

٦. CYP۲C۹) Cytochrome P٤٥۰ ۲C۹ ژن آنزیمی اســت که در انســان نقش عمده ای در اکسیداسیون دارد)

7.VKORC1

از آنجـا کـه تولیـد VKORC۱در افراد با آلـل A (یا هاپلوتیپ A) کمتـر از کسـانی اسـت که دارای آلـل G (یا غیـر هاپلوتیپ) هسـتند، پس حاملین آلل A دوزهای پایین تر وارفارین را برای مهار VKORC۱ نیاز دارند. همچنین شـیوع این آلل های مختلف با نژاد متفاوت است. ۳۷ درصد از سفید پوستان و ۱٤ درصد از آفریقایی ها حامل آلل A هستند [٤۱]. مطالعات گسترده اخیر ژنوم (GWAS) نه تنها این مشاهدات را تایید بلکه یک ارتباط جدید بین rs۲۱۰۸٦۲۲[1] در CYP٤F۲ و کاهش CYP٤F۲ کبدی و سـطح بالاتر از ویتامین K کبدی را نشان میدهد که در نتیجه دوز بالاتر وارفارین نیز مورد نیاز می باشد [٤۲].

۴.سرطان پوست[2] [۴۳]

BRAF ژن مسـئول تولید یک پروتئین به نام B–Raf در انسان است که در ارسـال سـیگنال های داخل سلولی که مستقیما به رشد سلول منجر می شود نقش دارد و در سرطان جهش می یابد. در سال ۲۰۱۱، دارویی به نام ومورافنیب[3] که یک مهار کننده پروتئین B–Raf است، در کنار یک آزمایش تعیین جهش در BRAF V٦۰۰E تایید شد که برای درمان بیمارانی اسـت که در مرحله آخر بیماری ملانوم هستند. ومورافنیب تنها در درمان بیمارانی اثر می کند که آزمایش سرطان آنها برای جهش BRAF V٦۰۰E مثبت اسـت. حـدود ٦۰٪ از بیماران مبتـلا به ملانوم دارای جهش BRAF و حدود ۹۰٪ از اینها کسـانی هستند که جهش BRAF V٦۰۰E دارند.

۵.بیماریهای قلبی عروقی

قبل از توسـعه و طراحی آزمایش بیان ژن، برای تشخیص احتمال رد پیوند در دریافت کنندگان پیوند عضو قلب، از روش تهاجمی بیوپسی قلب اسـتفاده می شـد. اما امروزه، یک آزمون تشـخیصی ژنتیکی از نمونه خون بیمار انجام می شود. ارائه این آزمایش غیر تهاجمی برای ارتقاء کیفیت مراقبت های پس از پیوند بود. تحقیقات جدید نشـان می دهد آزمایش های در دسـت انجام در مدیریت بلند مدت برای پیـش بینی خطر رد پیوند و انتخاب رژیم دارویی مناسـب مفید می باشد [۱۷].

۶.دیابت نوع ۲

دیابت یک اختلال متابولیسـمی در بدن است که به عنوان بزرگترین شیوع قرن شناخته شده و در حال حاضر سریع ترین بیماری در حال رشد در جهان اسـت. در ایران نیز دیابت از شایع ترین بیماری های رو به ازدیاد اسـت. دیابت نوع ۲ ناشـی از ناتوانی بدن در استفاده از انسولین (و تنظیم قند خون) است.

دیابت یک بیماری مزمن است که هم در مواقعی که پانکراس به مقدار کافی انسولین نمی سازد و هم در مواقعی که بدن قادر نیست به طور موثر از انسـولین ساخته شده اسـتفاده کند اتفاق می افتد. دیابت در بعضی موارد باعث آسیب جدی به بسیاری از ارگان ها، به خصوص سیسـتم عصبی و ایجاد بیماری هایی مثل نابینایی، بیماری های قلبی و عروقی و نارسـایی کلیوی می شـود. مبتلایان به دیابت نوع دو ۹۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت در سراسـر جهان را تشکیل می دهند. این بیماری بیشـتر در میانسـالی و سنین بعد از آن بروز می کند. اما در دو دهه‌های اخیرافزایش چشمگیری در میان کودکان و نوجوانان داشته است [٤٤].

این بیماری درصد زیادی از هزینه های مستقیم و غیر مستقیم بودجه بهداشـت و درمان را به خود اختصاص می دهد. اما این درمان های ضد دیابتی نیز دارای عوارض جانبی است و یا حتی بعضی بیماران به این درمان ها پاسخ نمی دهند. یکی از دلایل تنوع پاسخ ها به درمان می تواند ژنتیکی باشد.

ژن های زیادی شناسـایی گردیده اند (بیـش از ٦۰ ژن) که در بروز دیابت نوع ۲ و چاقی نقش کلیدی دارند. نقش اساسی ژن KCNJ۱۱ در ترشـح انسولین است و پلی مورفیسـم موجود در این ژن باعث کاهش ترشـح انسولین می شـود. تنوع افراد در پاسخ به درمان ضد دیابـت تا حدودی بـه علت عوامل ژنتیکی در جـذب دارو، توزیع، متابولیسم و رسیدن دارو به هدف مورد نظر بستگی دارد (برای نمونه در موردRepaglinide که با بستن کانال پتاسیم متکی برATP در غشـاء سلول های بتا در پانکراس منجر به ترشح انسولین می شود(. شناسـایی مارکرهای ژنتیکی مرتبط با واکنش دارو می تواند پزشکان را در انتخاب دارو انتخاب دارو، تیتراسـیون(تنظیم) دوز، مدت زمان درمان، و اجتناب از واکنش های دارویی کمک کند [٤۵].

برای مثـال انواع ژن های موجود در جایگاه یا لوکوس های مختلف از قبیـل CYP۲C۸، SLCO۱B۱، KCNJ۱۱،TCFvL۲ و SLC۳۰A۸، در اثـر بخشـی داروی ضـد دیابـت رپاگلینایـد[4] ، و فارماکوکینتیک و یا فارماکودینامیک دارو موثر است [٤٦].

برای مثال، مطالعات مکانیسم انتقال داروی متفورمین که بطور معمول برای بیماران مبتلا به دیابت تجویز می شـود، نشـان می‌دهد حاملین کاتیـون های آلی نقش مهمی در عملکرد متفورمین دارند و همچنین

---

۱. CYP٤F۲ در متابولیسم ویتامین K۱ درگیر است، و پلی مورفیسم نوع rs۲۱۰۸٦۲۲ CYP٤F۲ در فعالیت های اکسیدازی ویتامین K۱ تاثیر می گذارد

2. Melanoma

3. Vemurafenib

4. Repaglinide

ناقلین مونوآمین (SLC۲۹A٤) در غشاء پلاسمایی در جذب روده ای آن نقش دارند. منتقل کننده های کاتیون های الی نوع (SLC۲۲A۱) OCT۱ در جذب کبدی ، و نوع (OCT۲ (SLC۲۲A۲ در ترشح توبولار کلیوی مشارکت دارد [٤٨،٤٧] (ناقل معمولا به بیمار ژنتیکی که دارای ژن غیر طبیعی است گفته میشود، مثلاً ناقل ژن تالاسمی ماژور. مطالعات بیشتر در انسان نشان داده است غلظت متفورمین در سرم در افراد حامل پلی مورفیسم و کاهش عملکرد OCT۱ بالاتر است. پس این منتقل کننده ها برای درمان با متفورمین مهم هستند و تنوع ژنتیکی در OCT۱ ممکن است در تنوع پاسخ به درمان مشارکت داشته باشد [٤٩].

شناسایی یک جهش در ژن HNF۱A و یا HNF٤A در یک بیمار مبتلا به دیابت تشخیص قطعی MODY فراهم نموده و برای پیش بینی دوره بالینی کمک می کند [٥٠]. به دلیل اینکه دیابت بیماری با مدت زمان طولانی است، کنترل قند خون در بروز عوارض دیابت بسیار مهم است. طبقه بندی قند خون بر اساس ژنتیک نیز دارای راهبردهایی برای درمان است. آزمایش مخلوط از گلی کلازید و متفورمین نشان داد، پاسخ به اثر بخشی دارو در افراد حامل جهش HNF۱A به گلی کلازید و سولفونیل اوره (در مقایسه با متفورمین که رایج ترین دارو برای درمان دیابت نوع ۲ میباشد)، ۵/۲ برابر است [٥١]. پس از آن، درمان تعدادی از بیماران با جهش HNF۱A بدون هیچ کاهشی در قند خون از انسولین به قرص سولفونیل اوره انتقال داده شد [٥٢]. این تغییر درمان تا به حال تأثیر عمده ای در کیفیت زندگی این بیماران داشته است. میزان حساسیت به سولفونیل اوره نیز مشخصه جهش های HNF٤A است [٥٣]. ژن های AMPK[4] و NOS۱AP[5] نیز مرتبط با ایجاد حساسیت و نقص در عملکرد داروهای ضد دیابتی هستند.

علاوه بر نشانگرهای فارماکوژنومیک، بیومارکرهای متعددی از طریق پروتئومیکس و متابولومیک مشتق شده است. در سال های اخیر بررسی تعداد زیادی از پروتئین ها در مایعات و بافت های بدن با پروتئومیکس انجام شده است و وضعیت عملکردی آنها را می توان به طور مستقیم ارزیابی نمود. به طور عمده هدف متابولومیک در تعیین پروفایل متابولیت در حالت بیماری مورد نظر برای یک فرد و اندازه گیری مجموعه ای جامع از متابولیت در مایعات و یا بافت های بدن است. هر دو روش ممکن است توانایی بسیار زیادی در ارائه دیدگاه های پاتوفیزیولوژی جدید دیابت نوع ۲ و شناسایی بیومارکرهای مفید برای پزشکی شخصی در دیابت نوع ۲ داشته باشند. با این حال، تا کنون داده های پروتئوم یا متابولومیک در پزشکی فردی دیابت اعمال نشده اند. در آینده، بیومارکرهای مولکولی مشخص شده توسط این روش ها می تواند در ترکیب با فاماکوژنومیک به طور مستقیم در تصمیم گیری های درمان استفاده شود. همچنین، پیشنهاد می شود اطلاعات اپی ژنتیک با پزشکی فردی دیابت نوع ۲ برای درمان بهتر یکپارچه شوند. طبیعتاً، این که آیا این روش های جدید می تواند راهنمای درمان فردی باشد نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

اپی ژنتیک و دیابت نوع ۲

افزایش متیلاسیون DNA بر حساسیت به انسولین اثر منفی دارد. سایتوکاین ها و دیگر متابولیت ها نیز بر متیلاسیون DNA تاثیر گذار بوده و ممکن است در بیان ژنتیکی ژن ها و فنوتیپ دیابت نوع ۲ حتی تا سنین بالا هم اثر گذار باشند[٥٤].

شواهد فعلی نشان داده است که دیابت نوع ۲ سیر طبیعی چند miRNA را تحت تاثیر قرار می دهد (نگاه به شکل ٤). مقادیر اینها در خون می تواند به صورت تکرار پذیر ارزیابی شود، بدین ترتیب این مولکول ها به عنوان نشانگر خطر ابتلا به دیابت مفیدند [٥٥]. نکته مهم،miRNA ها اثر عمده ای بر زیست شناسی سلول های اندوتلیال داشته و به نظر می رسد درعوارض دیابت دخیل می باشند. برای مثال، مقدار سیتوپلاسمی miRNA-۵۰۳در افراد دیابتی بالاست. این miRNA با مهار تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال در ارتباط است، وقطع فعالیتش باعث بهبود عملکرد سلول های اندوتلیال می شود [٥٦].

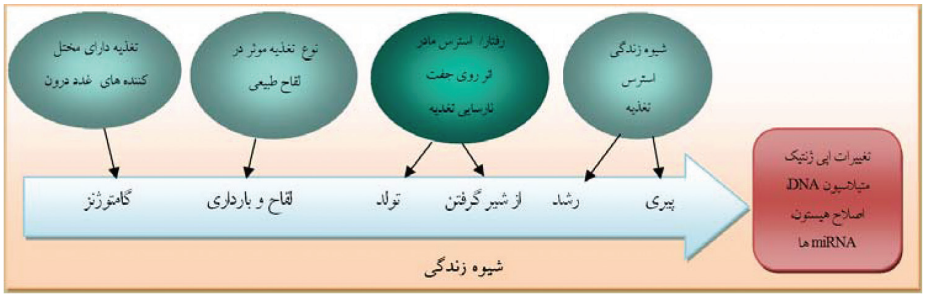
علاوه بر miRNA ها دیگر مولکول های کوچک RNA، مانند siRNA ها عملکردهای مشابه در تنظیم اپی ژنتیکی بیان ژن و گسترش مکانیسم های درگیر در کنترل بیان ژن دارند [٥٧]. (نگاه به شکل ٤)

۷.الزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال پیش رونده است که به عنوان شایعترین نوع زوال عقل در افراد بالای ٦٥ سال شناخته شده است. فرد مبتلا به دمانس به تدریج و به طور پیش رونده توانایی های ذهنی خود را از دست داده و دچار آسیب در زندگی فردی و اجتماعی می شود. هر ۷ ثانیه یک نفر در جهان و هر ۱۲ دقیقه یک نفر در ایران به آلزایمر مبتلا می شوند [٥٨].

تشخیص قطعی این بیماری از طریق حضور پلاک ها و رشته های آمیلوئیدی در مغز و اتوپسی سلول های مغز می باشد. ولی این روش

1.Maturity-onset diabetes of the young (MODY(
2. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha (HNF1A, or TCF1)
3. Hepatocyte nuclear factor-4 alpha (HNF4A(
4. AMP-activated protein kinase (AMPK)
5. Nitric oxide synthase 1 adaptor protein gene (NOS1AP)



شکل ٤- قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی در طول زندگی و ایجاد تغییرات اپی ژنومیک. عوامل مختلف محیطی ممکن است اپی ژنوم قبل و پس از تولد را تعدیل کند. حساسیت اپی ژنوم در طول زندگی کاهش می یابد، با این حال تغییرات اپی ژنتیک سازگار با محیط زیست ممکن است در بزرگسالی ایجاد شود . تغییرات اپی ژنتیک انباشته شده ممکن است با تاثیر برعملکرد ژن، بیماری را افزایش دهد [۵۳].

در بیمـاران زنده امکان پذیر نیسـت. اسـتفاده از مایع مغزی نخاعی و توموگرافـی کامپیوتری گسـیل تک فوتون و توموگرافی گسـیل پوزیترون یا پت اسکن از روش های تشخیص معمول اما تهاجمی و ضعیف در تشخیص های اولیه این پلاک ها هستند.

تشـخیص این بیماری در مراحل اولیه می تواند اثر بسزایی در درمان آن داشته باشد. این بیماری دارای فنوتیپ متنوعی از جمله فراموشی، ناتوانی‌های حسی و حرکتی ، کاهش حس بویایی، انزوای اجتماعی، توهمات، تشنج و خصوصیات پارکینسونی و اختلالات بینائی فضائی است. همچنین علل متعددی در بروز آن نقش دارند، مثل ژنتیک فرد، سـابقه خانوادگی، جهش در ژن هایی مثلApoE ، سـن، تروما و ضربه مغزی. بنابراین به کمک پزشکی فردی و استفاده از بیومارکرها می توان با تشـخیص زودهنگام و پیشـرفت بیماری ابتـلا به آن را پیشگیری و درمان نمود [۵۹].

اغلـب بیماری الزهایمر را می توان به جهش هایی در یکی از سـه ژن نسـبت داد: پروتئین پیش سـاز آمیلوئید(APP) ، پرسنیلین-۱ و پرسـنیلین-۲. بهترین عامل شناسـایی خطر توارث الزهایمر آلل ε٤ آپولیپوپروتئین APO E[1] است، چراکه اکثر بیماران مبتلا به الزهایمر دارای حداقل یک آلل E٤ می باشند.

تجزیـه ناقـص APP باعث ایجاد بتـا آمیلوئید، تجمع رشـته های آمیلوئیـدی و ایجاد پلاک در سـلول های مغز و تولید سـم در مغز می شـود. این سموم باعث اختلال در هموستازی یون کلسیم سلول شـده، و مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز را ایجاد می نماید. برای مثال بررسی های فارماکوژنتیک نشان می دهد استفاده از داروی ریواستیگمین[2] در افرادی با ژنوتیپ آلل های Apo E و PS۲ نسبت به بقیه انواع پروفایل های ژنی در بیماران مبتلا به الزهایمر درمان بهتر و اختصاصی تری را ارائه می دهد.

S۱۰۰A۷[3] نیز یک بیومارکر جدید، مربوط به یک پروتئین شـناخته شـده در سیستم ایمنی بدن اسـت. افزایش ترشح آنزیم آلفا سکرتاز α-secratase در نتیجـه افزایش ایـن پروتئین موجب کاهش تولید پپتیدهای آمیلوئیدی در مغز می شـود [٦٠]. استفاده از پزشکی فردی برای بیماری هایی مانند سرطان و الزهایمر به معنی شناسایی و اندازه گیری مولکول هایی اسـت، که تصور می شـود بـه جهش خاصی در DNA مرتبـط بوده و شـاخص هر مرحله از بیماری اسـت. از mRNA و miRNA نیـز می تـوان به عنوان بیومارکـر برای این بیماری ها استفاده کرد.

یکـی از پژوهش‌های برگزیده سـال ۲۰۱۲ روی ژن پروتئین APP است [٦١] که اثر قابل توجهی در خطر ابتلا به بیماری الزهایمر دارد. یک جهش در ژن APP (A٦٧٣T) در برابر بیماری الزهایمر در افراد مسن ایجاد مصونیت می نماید.

این تعویض تقریبا ٤٠٪ در کاهش شـکل گیری پپتیدهای آمیلوئیدی موثر است. اثر حفاظتی قوی با تعویض A٦٧٣T این اصل را اثبات می کند، که کاهش تشکیل بتا آمیلوئید از APP باعث مصونیت در برابر بیماری الزهایمر می شـود، علاوه بـر این، به عنوان آلل A٦٧٣T نیز در برابر زوال شناختی در افراد مسن بدون بیماری الزهایمر محافظت می کند. این دو پدیده حفاظتی ممکن است از طریق مکانیسم یکسان یا مشـابه با واسطه عمل نمایند. نکته ای که در پزشکی پیشرفته حائز اهمیت است این است که اثر قوی حفاظتی A٦٧٣T این ایده را اثبات مـی کند که مهار BACE۱[4] و در نتیجـه کاهش برش آمیلو ئیدی

1. Apolipoprotein E
2. Rivastigmine
3. S100 calcium-binding protein A7 (S100A7)
٤. آنزیم تشکیل آمیلوئید از APP ، بتا-سکرتاز (BACE۱) می باشد.

APP ممکن است افراد را در برابر بیماری الزهایمر مصون نماید. یک SNP منجر به تعویض آلانین به ترئونین در موقعیت ۶۷۳ در APP (A۶۷۳T)) شده، و به طور قابل توجهی افراد مسن را در برابر بیماری الزهایمر محافظت می کند.

۸.نمونه هایی از تجهیزات شخصی پزشکی

این بخش یک مثال بارز از پیشرفت های موازی در زمینه های متعدد ارائه می دهد که می توانند گرد هم جمع شوند و منجر به پیشرفت های فوق العاده ای در پزشکی فردی شوند، و نگاه اجمالی به آینده ای است که واقعا ممکن است دستگاه های آناتومی منحصر به فرد بدن انسان یک بخش استاندارد مراقبت از بیمار شود.

ماسک وزوز گوش: برای بیمار مبتلا به وزوز گوش به صورت شخصی توسط تولید کننده ساخته می شود. درمان وزوز گوش با سفارش طراحی پیام های صوتی که مناسب نیازهای شنوایی فرد بیمار است.

سیستم های پیچ و پایه برای ستون مهره ها: سیستم های متشکل از یک میله/ پیچ/ قلاب/ کیت اتصال که با توجه به آناتومی/ فیزیولوژی ستون فقرات منحصر به بیمار با استفاده از تصویربرداری MRI/CT توسط یک جراح سرهم می شود.

نرم افزار EEG[1] مبتنی بر تجزیه و تحلیل کمی: برای پیش بینی واکنش فرد به داروهای روان گردان مختلف است. این دستگاه احتمال پاسخ به انواع داروها را برای هدایت پزشک در تصمیم گیری را فراهم می کند.

دستگاه عمل اندوواسکولار[2] : برای درمان بیماران مبتلا به آنوریسم آئورت شکمی که دارای ریخت شناسی مناسب برای ترمیم اندوواسکولار هستند بکار می رود. این دستگاه برای حفظ جریان خون در شاخه عروق آئورت است که پزشک متناسب با آناتومی آئورت فرد، طول گردن پروگزیمال دستگاه را تغییر می دهد.

دستگاه پانکراس مصنوعی: یک دستگاه تحت بررسی بالینی است که به طور خودکار بر سطح گلوکز خون شخص مبتلا به دیابت نظارت نموده و دوز انسولین متناسب آن بیمار را آزاد می کند.

آتل نایی سه بعدی[3] : پزشکان در دانشگاه میشیگان و بیمارستان کودکان اکرون با استفاده از یک تصویر سی تی اسکن و به کمک دستگاه طراحی کامپیوتری، آتل زیستی سه بعدی برای نای چاپ می کنند. آتل نایی بر اساس تصاویر CT راه هوایی و ریه بیمار برای او ساخته می شود.

این آتل در افراد یا نوزادان مبتلا به برونکوپنومونی نای، که تهدید کننده حیات است و دیوار راه های تنفسی نای و شش ها به علت ضعف در طول تنفس یا سرفه دچار سقوط و اضمحلال می شود هستند، کاربرد دارد.

چشم انداز و نتیجه گیری

در سال ۱۹۹۸، زمانی که برای اولین بار رساله ای با عنوان شخصی کردن پزشکی منتشر یافت، توجه کمی به این موضوع شد [۶۲]. در حال حاضر علاقه فوق العاده ای در این موضوع ایجاد شده به طور ناگهانی بسیاری از متخصصین در این حوزه ظاهر شدند. در گزارش انجمن سلطنتی بریتانیا که در سال ۲۰۰۵ منتشر شد، مشکلات توسعه طب شخصی و زمینه های کاربردی مهم شناسایی و نتیجه گیری شده که پتانسیل واقعی آن ممکن است تا ۱۵-۲۰ سال دیگر آشکار نشود [۶۳]. بررسی پیشرفت در تشخیص مولکولی و تحولات جاری در طول دهه گذشته از پیش بینی ها پیشی گرفته اند. تشخیص های مولکولی که در حال حاضر در بازار موجود است و یا در ۵ سال آینده در قابل دسترس می شود، بسیاری از نیازهای پزشکی شخصی را عملی خواهد نمود. مفهوم پزشکی فردی توسط حرفه پزشکی، مقامات نظارتی، بیمه درمانی سازمان ها و صنعت داروهای زیستی پذیرفته شده است [۶۴].

برخی از منتقدان بعد از نتایج حاصل از پروژه ژنوم انسان، HapMap و GWAS می گویند که طب فردی تا بعد از یک دهه پس از این پروژه ها رخ نمی دهد. اما در واقع پزشکی فردی قبل از اتمام تعیین توالی ژنوم انسان آغاز شده بود. فقط انگیزه کافی برای توسعه آن پس از پیشرفت در فنآوری های ژنومی حاصل شد [۶۵].

طب پیشگیرانه به رسمیت شناخته خواهد شد و کنترل و هدایت دستگاهی بطور خودکار، رباتیک و انفورماتیک با پزشکی بالینی یکپارچه می شود. یک ابتکار جدید در آینده پزشکی یکپارچه سازی داده های مولکولی (به خصوص اطلاعات ژنومی) با آناتومی، فیزیولوژی، محیط زیست، و اطلاعات سبک زندگی در یک مدل پیش بینی کننده – از بیمار مجازی – برای طراحی درمان مطلوب برای هر بیمار توسط پزشک خواهد بود [۶۶].

بسیاری از پیشرفت های پزشکی حاصل از فنآوری های جدید در سرطان، اختلالات عصبی، آلرژی، خود ایمنی، و عفونت های ویروسی رخ خواهد داد، که سبب تشخیص سریع افرادی که در خطر ابتلا قرار

1. Electroencephalogram
2. The Zenith Fenestrated AAA Endovascular Graft
3. 3D Printed Tracheal Splint

دارند می شـود تا از بروز بیماری در این افراد جلوگیری شـود و یا در زمینهٔ درمان دارویی مناسب ترین تجویز صورت گیرد. فارماکوژنومیک که در حال حاضر در آزمایش های بالینی استفاده می شود، به استاندارد تبدیل خواهد شد. شـرکت هایی که آزمایش فارماژنومیک در توسعه دارو انجام ندهند نسـبت به آنهایی که ایـن کار را انجام میدهند کنار می روند. صرفه جویی در هزینه های درمانی یکی از پیامدهای بسـیار مهم این حوزه خواهد بود. پیشرفت های قابل توجه جدید در زیست فناوری و استفاده از آنها در ژنومیکس و توالی، امکانات را برای توسعه داروهای شـخصی ایجاد می کند. طرفداران پزشکی فردی آینده ای را پیش بینی می کنند که درمان بیماری و مهمتر از آن پیشگیری، در افرادی که بیشـتر از بقیه با خطر ابتلا به یک بیماری مواجه هسـتند بر اساس ژنتیک و آزمایش بیومارکرها انجام شـود. پزشـکی فردی درمان مؤثر و مناسـب برای بیمار را با داروهایی با دوز مناسب و حداقل عوارض نامطلوب با توجه به نقشه ژنتیکی بیمار ارائه خواهد داد. اگر چه آزمایش ژنتیک می تواند اطلاعات فردی با ارزش را در مورد حضور انواع ژن را فراهم آورد ولی پس زمینه های زیست محیطی و رفتاری منحصر به فرد بیمار روی این اطلاعات اثر دارد [٦٧]. تنظیمات اپی ژنتیک DNA لایه های پیچیده دیگری اضافه می کند. در آینده، پزشکی فردی به ترکیبی از اپی ژنتیک و ژنتیک برای تشخیص و درمان بیماری ها (آلزایمر، دیابت، افسردگی و...) تکیه خواهد نمود [٦٨].

نتیجه گیری نهایی

محتوای این مقاله هشـدار می دهد که علم پزشکی در آینده نزدیک به سـوی پزشـکی فردی سوق داده می شود. پزشـکی فردی نیاز به فراگیری علوم گوناگون دارد، بنابراین پزشکی امروز در کشور می باید خود را برای آینده نزدیک مهیا سازد. از نظر آموزشی می باید محتوای درس هـای مورد نیاز که بخش زیـاد آن در قلمرو علوم پایه و علوم زیستی می باشد تدوین گردد و از نظر تحقیقاتی می باید زیر ساخت انتقال دستاورد های علوم بنیادی و پایه به علوم بالینی مهیا گردد [٦٩] و ازنظر دستگاهی و آزمایشگاهی می باید زیرساخت آنها تهیه شود و در نهایت می باید پیوند علمی و تحقیقاتی بین داخل کشور و خارج کشور برقرار شود تا با همکاری های علمی بین المللی به توان از علوم و تجربیات دیگر ملل استفاده نمود.

سپاسگزاری

از حمایت های دانشگاه تهران، کرسی یونسکو در تحقیقات بین رشته ای در دیابت مستقر در دانشگاه تهران تشکر می شود.
بطور معمول مقاله های منتشـر شـده در نشریه نشـاء علم کوتاه می باشند، بدین مناسبت نویسندگان از سردبیری و هیات تحریریه نشریه نشاء علم تشکر وافر می نمایند که حسب اهمیت موضوع اجازه چاپ مقاله به این صورت را موافقت نمودند.

منابع و مآخذ:

[1]. Bauer, C., Stec, K., Glintschert, A., Gruden, K., Schichor, C., Or-Guil, M., Selbig, J., Schuchhardt, J. (2015). BioMiner: Paving the Way for Personalized Medicine. Cancer Inform. Vol.14, PP. 55-63.

[2].Agrawal, S. and Khan, F. (2007). Human genetic variation and personalized medicine. Indian J Physiol Pharmacol, Vol.51, No.1. PP. 7-28.

[3].Strachan, T. (2011). Human molecular genetics. 4th Ed. Garland Science Publisher, New York, USA, pp. 605- 608.

[4].Chen, R., Snyder, M. (2012). Systems biology: personalized medicine for the future? Current opinion in pharmacology, Vol. 12, No.5. PP. 623-628.

[5].Silverman, R.B., (1992. (The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, New York, USA, pp. 277-351.

[6].Horai, Y., Nakano, M., Ishizaki, T., Zhou, H. H., Zhou, B. J., Liao, C. L., Zhang, L. M. (1989). Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects: Japanese versus mainland Chinese. Clin Pharmacol Ther, Vol. 46, No.2. PP. 198-207.

[7].Jurima, M., Inaba, T., Kadar, D., Kalow, W. (1985). Genetic polymorphism of mephenytoin p(4')-hydroxylation: difference between Orientals and Caucasians. Br J Clin Pharmacol, Vol.19, PP. 483-487.

[8].Ginsburg, G. S., Willard, H. F., (2009). Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Transl Res. Vol. 154, PP. 277–287.

[9].Martin-Sanchez, F., Iakovidis, I., Norager, S., Maojo, V., De Groen, P., Van der Lei, J., Jones, T., Abraham-Fuchs, K., Apweiler, R., Babic, A., Baud, R., Breton, V., Cinquin, P., Doupi, P., Dugas, M., Eils, R., Engelbrecht, R., Ghazal, P., Jehenson, P., Kulikowski, C., Lampe, K., De Moor, G., Orphanoudakis, S., Rossing, N., Sarachan, B., Sousa, A., Spekowius, G., Thireos, G., Zahlmann, G., Zvárová, J., Hermosilla, I., Vicente, F. J., (2004). Synergy between medical informatics and bioinformatics: facilitating genomic medicine for future health care. Journal of Biomedical Informatics, Vol.37, PP. 30-42.

[10].Lopes, P., Arrais, J., Oliveira J. L. (2012). Bioinformatics for Personalized Medicine: A Holistic Approach for Integrating Genomic Variation Information, Springer, Berlin, Germany, PP. 42-49.

[11]. Ginsburg, G. S., Donahue, M., (2005). Prospects for personalized cardiovascular medicine: the impact of genomics. J Am Coll Cardiology, Vol.46, No.9. PP. 1615-1627.

[12]. Ziegler, A., Koch, A., Krockenberger, K., Grobhennig, A. (2012). Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. Human Genetics, Vol.131, No.10. PP. 1627-1638.

[13].Ganesalingam, J., Bowser, R. (2010). The application of biomarkers in clinical trials for motor neuron disease. Biomark Med., Vol.4, No.2. PP. 281–297.

[14].Diamandis, E.P. (2012). Biomarker validation is still the bottleneck in biomarker research. Journal of Internal Medicine, Vol.272, No.6. PP. 620-631.

[15].Lohmann, S., Lehmann, L., Tabiti Roche, K. (2000). Fast and Flexible Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Detection with the Light Cycler System. Biochemica, Vol.4, PP. 23-28.

[16].Gupta, R., Kim, J.P., Spiegel, J., Ferguson, S.M. (2004). Developing products for personalized medicine: NIH Research Tools Policy applications. Per Med, Vol.1, No.1. PP. 115-124.

[17].Luzi, L. (2012). Cellular physiology and metabolism of physical exercise, Springer, Verlag, Italia, PP. 548-573.

[18].Marez, D., Legrand, M., Sabbagh, N., Guidice, J. L., Spire, C., Lafitte, J. J. (1997). Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. Pharmacogenetics, Vol.7, No.3. PP. 193-202.

[19].Klonoff, D. C. (2009). The personalized medicine for diabetes meeting summary report. Journal of Diabetes Sci Technol, Vol.3, No.4. PP. 677-679.

[20].International HapMap, C. (2007). A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. Nature, Vol.449, No.7164. PP. 851-861.

[21].Jain, K. K. (2004). Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine. Pharmacogenomics, Vol.5, No.3. PP. 331-336.

[22]. Bencharit S. (2012). Progresses and challenges of omics studies and their impacts in personalized medicine. J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics, Vol.3, No.1. PP. 115-124.

[23].Xie, H., Frueh, F.W. (2005). Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. Personalized Medicine, Vol.2, No.4. PP. 325-337.

[24].Gieger, C., Geistlinger, L., Altmaier, E., Hrabé de Angelis, M., Kronenberg, F., Meitinger, T., Mewes, H.

cancer, and ABO blood group: the most recent evidence of association. J Thromb Thrombolysis, Vol.38, No.2. PP. 160-166.

[36].Etemadi, A., Kamangar, F., Islami, F., Poustchi, H., Pourshams, A., Brennan, P., Boffetta, P., Malekzadeh, R., Dawsey, S. M., Abnet, C. C., Emadi, A. (2015). Mortality and cancer in relation to ABO blood group phenotypes in the Golestan Cohort Study. BMC Med, Vol.13, No.5. PP. 8-20.

[37].Au, N., Rettie, A. E. (2008). Pharmacogenomics of 4-hydroxycoumarin anticoagulants. Drug Metab Rev, Vol.40, No.2. PP. 355-75.

[38].Rieder, M. J., Reiner, A. P., Gage, B. F. (2005). Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med, Vol.352, No.22. PP. 2285-93.

[39].Singh, O., Sandanaraj, E., Subramanian, K., Lee, L. H., Chowbay, B. (2011). Influence of CYP4F2 rs2108622 (V433M) on warfarin dose requirement in Asian patients. Drug Metab Pharmacokinet, Vol.26, No.2. PP. 130-136.

[40].Caldwell, M. D., Awad, T., Johnson, J. A. (2008). CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. Blood, Vol.111, No.8. PP. 4106-4112.

[41].Takeuchi, F., McGinnis, R., Bourgeois, S. (2009). A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. PLoS Genet, Vol.5, No.3. PP. e1000433.

[42].Cooper, G. M., Johnson J. A., Langaee T. Y. (2008). A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. Blood, Vol.112, No.4. PP. 1022-1027.

[43].Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Hogg, D. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New England. Journal of Medicine, Vol.364, No.26. PP. 2507-2516.

[44].Ellard, S., Colclough, K. (2006). Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. Hum Mutat, Vol.27, No.9. PP. 854-869.

[45].Jia, W. (2013). Personalized medicine of type 2 diabetes. Front Med, Vol.7, No.1. PP. 1-10.

[46].McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. New England Journal of Medicine, Vol.363, No.24. PP. 2339-2350.

[47]. Zhou, M., Xia, L., Wang J. (2007). Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation W., Wichmann, H. E., Weinberger, K. M., Adamski, J., Illig, T., Suhre, K. (2008). Genetics meets metabolomics: a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum. PLoS Genet, Vol.4, No.11. PP. e1000282.

[25]. Monte, A. A., Brocker, C., Nebert, D. W., Gonzalez, F. J., Thompson, D. C., Vasiliou, V. (2014). Improved drug therapy: triangulating phenomics with genomics and metabolomics. Hum Genomics, Vol.8, No.1. PP. 16-25.

[26].Ginsburg, G. S., Willard, H. F. (2009). Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Transl res., Vol.154, No.6. PP. 277-287.

[27].Ginsburg, G. S., McCarthy, J. J. (2001). Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends in Biotechnology, Vol.19, No.12. PP. 491-496.

[28].Abrahams, E., Silver, M. (2009). The case for personalized medicine. J of Diabetes Sci Technol, Vol.3, No.4. PP. 680-684.

[29].Piccart-Gebhart, M. J., Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C. H., Steger, G., Huang, C. S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Lang, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T. M., Ruschoff, J., Suto, T., Greatorex, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M. S., Gelber, R. D., Herceptin Adjuvant Trial Study Team, (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, Vol.353, No.16. PP. 1659-1672.

[30].Yamamoto, F., Cid, E., Yamamoto, M., Blancher, A. (2012). ABO research in the modern era of genomics. Transfus Med Rev, Vol.26, No. 2. PP. 103-118.

[31].Liumbruno, G. M., Franchini M. (2013). Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. Blood Transfus, Vol.11, No.4. PP. 491-499.

[32].He, M., Wolpin, B., Rexrode, K., Manson, J. E., Rimm, E., Hu, F. B., Qi, L. (2012). ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol, Vol.32, No.9. PP. 2314-2320.

[33].Franchini, M., Mannucci, P. M. (2014). ABO blood group and thrombotic vascular disease. Thromb Haemost, Vol.112, No.6. PP. 1103-1109.

[34].Iodice, S., Maisonneuve, P., Botteri, E., Sandri, M. T., Lowenfels, A.B. (2010). ABO blood group and cancer. Eur J Cancer, Vol.46, No.18. PP. 3345-3350.

[35].Liumbruno, G. M., Franchini, M. (2014). Hemostasis,

transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. Drug Metab Dispos, Vol.35, No.10. PP. 1956-1962.

[48]. Kimura, N., Masuda, S., Tanihara, Y. (2005). Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab. Pharmacokinet, Vol.20, No.9. PP. 379–386.

[49]. Shu, Y., Sheardown, S. A., Brown, C. (2007). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. J Clin Invest, Vol.117, No.5. PP. 1422-1431.

[50]. Pearson, E. R., Pruhova, S., Tack, C. J., Johansen, A., Castleden, H. A., Lumb, P.J., Wierzbicki, A. S., Clark, P. M., Lebl, J., Pedersen, O., Ellard, S., Hansen, T., Hattersley, A. T. (2005). Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. Diabetologia, Vol.48, No.5. PP. 878-885.

[51].Shepherd, M., Pearson, E. R., Houghton, J., Salt, G., Ellard, S., Hattersley, A. T. (2003). No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. Diabetes Care, Vol.26, No.5. PP. 3191–3192.

[52]. Shepherd, M., Hattersley, A. T. (2004). I don't feel like a diabetic any more: the impact of stopping insulin in patients with maturity onset diabetes of the young following genetic testing. Clin Med, Vol.4, No.8. PP. 144-147.

[53].Raciti, GA., Nigro, C., Longo, M. (2014). Personalized medicine and type 2 diabetes: lesson from epigenetics. Epigenomics, Vol.6, No.2. PP. 229-38.

[54].Manolopoulos, V. G., Ragia, G., Tavridou, A. (2011). Pharmacogenomics of oral antidiabetic medications: current data and pharmacoepigenomic perspective. Pharmacogenomics, Vol.12, No.8. PP. 1161–1191.

[55].Caporali, A., Meloni, M., Völlenkle, C. (2011). Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia. Circulation, Vol.123, No.3. PP. 282–291.

[56].Lares, M. R., Rossi, J. J., Ouellet, D. L. (2010). RNAi and small interfering RNAs in human disease therapeutic applications. Trends Biotechnol, Vol.28, No.11. PP. 570–579.

[57].Qiu, C., Kivipelto, M., Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin. Neurosci, Vol.11, PP. 111–128.

[58].Esteban-Santillan, C., Praditsuwan, R., Ueda, H., Geldmacher, D. S. (1998). Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc., Vol.46, No.10. PP. 1266-1269.

[59].Qin, W., Ho, L., Wang, J., Peskind E, Pasinetti GM, (2009). A novel Alzheimer's disease biomarker with non-amyloidogenic alpha-secretase activity acts via selective promotion of ADAM-10. PLoS One, Vol.4, No.1. PP. e4183.

[60].Jonsson, T., Atwal, J. K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P. V., Bjornsson, S., Hoyte, K. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer/'s disease and age-related cognitive decline. Nature, Vol.488, No.7409. PP. 96-99.

[61].Jain, K. K. (2009). Textbook of personalized medicin, Springer, New York, USA, PP. 205-225.

[62].Jain, K.K. (2006). A critical review of the Royal Society's report on personalized medicine. Drug Discov Today, Vol.11, No.13-14. PP. 573–575.

[63].Regierer, B., Zazzu, V., Sudbrak, R., Kühn, A., Lehrach, H. (2013). Future of medicine: models in predictive diagnostics and personalized medicine. Adv Biochem Eng Biotechnol, Vol.133, PP. 15-33.

[64].Baer-Dubowska, W., Majchrzak-Celińska, A., & Cichocki, M. (2011). Pharmocoepigenetics: a new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. Pharmacological Reports, Vol.63, No.2. PP. 293-304.

[65].Gomez, A., Ingelman-Sundberg, M. (2009). Pharmacoepigenetics: its role in interindividual differences in drug response. Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol.85, No.4. PP. 426-430.

[66].Souslova, T., Marple, T. C., Spiekerman, A. M., Mohammad, A. A. (2013). Personalized medicine in Alzheimer's disease and depression. Contemporary clinical trials, Vol.36, No.2. PP. 616-623.

[67].Lesko, L. J. (2007). Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol.81, No.6. PP. 807-816.

[68].Gonzalez de Castro, D., Clarke, P. A., AlLazikani, B., Workman, P. (2013). Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol.93, No.3. PP. 252-259.

[۶۹]. ناصر پارسا ، فاطمه قمری و علی اکبر موسوی موحدی، "تبدیل تحقیقـات علوم پایه به روش های درمانـی : رقابتی علمی و جدید در سطح جهانی"، نشریه نشا علم، مجلد۳، شماره ۲، صفحات ۱۲۲–۱۲۷، سال۱۳۹۲.