ورقة بحثية مجلة مفتوحة الوصول

علم العقاقير الوراثي وأهميته في العلاج

Pharmacogenomics and its importance in medication

د. علي منصور

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني:ali.mansour@manara.edu.sy)

الملخص

يهتم علم العقاقير الوراثي pharmacogenomics بدراسة كيفية تأثير المورثات على استجابة شخص ما للأدوية. يجمع هذا الحقل ما بين علم العقاقير (علم الأدوية) وعلم الوراثة (دراسة المورثات ووظائفها) لتأمين علاجات فعالة وآمنة والتي توصف بناء على المحتوى الوراثي للشخص. وهو مثال هام عن حقل الطب الدقيق precision medicine الذي يهدف إلى علاج طبي مخصص لكل شخص أو مجموعة من الأشخاص. تتفاعل الأدوية مع جسم المريض بطرق عديدة اعتماداً على كيفية أخذ الدواء ومكان تأثيره في الجسم. بعد أخذ دواء ما، يحتاج الجسم إلى تفكيكه وأخذه إلى المنطقة المستهدفة. يمكن أن يؤثر DNA الخاص بشخص ما بخطوات عديدة من هذه المرحلة ليؤثر على كيفية استجابته للدواء. إن طرق العقاقير الوراثية لتطوير الدواء تستهدف حل المشكلة الأساسية أكثر من علاج الأعراض فقط. تنجم بعض الأمراض عن تغيرات في المورثة (طفرات)، ويمكن أن تملك أنواع مختلفة من التشوهات تأثيرات مختلفة. بينما يستعمل اختبار علم العقاقير الوراثي حالياً فقط لعدد قليل من الأدوية، ينمو هذا الحقل بسرعة كبيرة. إنّ تحسين فهمنا لعلم العقاقير الوراثي يمكن أن يحمي صحتنا ويحسن علاجنا وسيكون مهم بشكل متزايد.

كلمات مفتاحية: علم العقاقير الوراثي، المستقبلات، التشوه المورثي، الاستجابة للدواء، الطفرات.

I. ما هو علم العقاقير الوراثي WHAT IS PHARMACOGENOMICS

علم العقاقير الوراثي هو دراسة كيفية تأثير المورثات على استجابة شخص ما للأدوية. يجمع هذا الحقل ما بين علم العقاقير (علم الأدوية) وعلم الوراثة (دراسة المورثات ووظائفها) لتأمين علاجات فعالة وآمنة والتي توصف بناء على المحتوى الوراثي للشخص [1] .

علم العقاقير الوراثي هو مثال هام عن حقل الطب الدقيق precision medicine الذي يهدف إلى علاج طبي مخصص لكل شخص أو مجموعة من الأشخاص. يركز علم العقاقير الوراثي على كيفية تأثير DNA الخاص بشخص ما في طريقة استجابته للأدوية. يمكن أن يؤثر، في بعض الأحيان، DNA الخاص بشخص ما على فاعلية الدواء لديه، وإذا كان سيواجه تفاعل سلبي للدواء أو إذا كان الدواء سيساعده أو لا يملك تأثير عليه. يمكن أن يحسّن علم العقاقير الوراثي من صحة المريض بمساعدته بالحصول على معرفة مسبقة فيما إذا الدواء مفيد أو آمن له، ويمكن أن تساعد معرفة هذه المعلومات طبيبه في إيجاد الدواء ذي الأداء الأفضل [2].

تكون العديد من الأدوية المتاحة حالياً مصممة على أساس نوع واحد يناسب الجميع، ولكن الدواء لا يعمل بنفس الطريقة بالنسبة لكل شخص. ومن الصعب التنبؤ من هو الشخص الذي سيستفيد من العلاج ومن هو لن يستجيب له نهائياً، ومن سيواجه تأثيرات سلبية الجانب (تدعى تفاعلات سلبية للدواء). التفاعلات السلبية للدواء هي سبب رئيسي للدخول إلى المشافي والموت في الولايات المتحدة [1] .

يتعلم الباحثون كيف يمكن أن يؤثر التنوع في المورثات في استجابة الجسم للعلاج. سوف تستعمل هذه الاختلافات الوراثية في التنبؤ فيما إذا كان العلاج فعّال لشخص محدد وسيساعد في منع التفاعلات السلبية للدواء. تتضمن الحالات التي تؤثر في استجابة شخص إلى أدوية معينة: مقاومة الاسبرين clopidogrel resistanc، والحساسية للورفرين warfarin sensitivity، ومقاومة الورفرين warfarin resistance، وارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia، وانحلال البشرة السمي toxic epidermal (متلازمة ستيفن جونسون–Stevens Johnson syndrome) وغيرها [1] .

يتطور حقل علم العقاقير الوراثي وهناك طرق جديدة تدرس في التجارب السريرية clinical trials. سوف يستعمل علم العقاقير الوراثي في المستقبل لتطوير أدوية مصممة خصيصاً لعلاج مجال واسع من المشاكل الصحية بما فيها الأمراض الوعائية القلبية ومرض الزهايمر والسرطان والربو [1].

II. كيف يعمل علم العقاقير الوراثي HOW DOES PHARMACOGENOMICS WORK?

تتفاعل الأدوية مع جسم المريض بطرق عديدة اعتماداً على كيفية أخذ الدواء ومكان تأثيره في الجسم. بعد أخذ دواء ما، يحتاج الجسم إلى تفكيكه وأخذه إلى المنطقة المستهدفة. يمكن أن يؤثر DNA الخاص بشخص ما بخطوات عديدة من هذه المرحلة ليؤثر على كيفية استجابته للدواء. وتتضمن بعض الأمثلة على هذه التفاعلات :[2]

A. مستقبلات الدواء Drug Receptors:

تحتاج بعض الأدوية إلى الارتباط بالبروتينات الموجودة على سطح الخلايا (تدعى المستقبلات) بهدف أن تعمل بشكل مناسب (شكل 1). يحدد DNA الخاص بشخص ما نوع المستقبلات وكم عددها وأي منها يمكن أن يستجيب للدواء. يمكن أن يحتاج هذا الشخص إلى كمية أكبر أو أقل من الدواء بالمقارنة مع أشخاص آخرين أو يحتاج إلى أنواع أخرى من الدواء [2].

مثال: سرطان الثدي وعقار T–DM1: تصنع بعض أنواع سرطان الثدي الكثير من مستقبل HER2 ويساعد هذا العدد الإضافي من هذا المستقبل على تطور وانتشار السرطان. يمكن أن يستعمل الدواء T–DM1 لعلاج هذا النوع من سرطان الثدي ويعمل على ربطه إلى المستقبل HER2 الموجود على سطح الخلايا السرطانية ويقوم بقتلها. إذا كان شخص ما مصاب بسرطان الثدي يمكن أن يختبر طبيبه خزعة من ورمه ليحدد إذا كان الدواء T–DM1 هو العلاج المناسب بالنسبة له. اذا كان ورمه يملك كمية كبيرة من مستقبل HER2 (إيجابي HER2) يمكن أن يصف طبيبه T–DM1. واذ لم يكن ورمه يملك كمية كافية من مستقبل HER2 (سلبي HER2) فإن علاج T–DM1 لن يعمل معه بشكل مناسب [2].

B. امتصاص الدواء Drug Uptake:

لكي تعمل بعض الأدوية فهي بحاجة لأن تُمتَص بشكل نشط إلى النسج والخلايا. يمكن أن يؤثر DNA الخاص بشخص ما في امتصاص بعض الأدوية. تناقص الكمية الممتصة يعني أن الدواء لا يعمل جيداً ويمكن أن يسبب هذا تراكمه في أجزاء أخرى من الجسم والتي يمكن أن تسبب مشاكل (شكل 2). يمكن أن يؤثر DNA الخاص بشخص ما أيضاً في سرعة إزاحة الأدوية من الخلايا التي تؤثر بها. اذا أُزيحت الأدوية من الخلية بسرعة كبيرة فربما لا تملك وقت كافي لكي تؤثر [2].

مثال: الستاتينات ومشاكل العضلات: الستاتينات هي نوع من الدواء الذي يؤثر في الكبد ليساعد في تخفيض الكوليسترول السلبي LDL في الدم بنسبة قد تصل إلى 50% [2,3]. وبهدف عمل الستاتينات بشكل صحيح، فيجب أن تؤخذ أولاً الى الكبد. تنقل الستاتينات إلى الكبد بواسطة بروتين يصنع بواسطة المورثة SLCO1B1. يملك بعض الناس تغيرات خاصة في هذه المورثة تسبب نقل كمية أقل من الستاتين إلى الكبد [2].

يوجد عدة أنواع من الستاتينات ومنها: برافاستاتين Pravastatin فلوفستاتين Fluvastatin اتورفستاتين Atorvastatin وسيمفاستاتين Simvastatin وغيرها [3]. يعالج السيمفاستين ارتفاع الكوليسترول وينقص خطر السكتة القلبية. ويعمل على

خفض الكوليسترول السلبي منخفض الكثافة (LDL) ويزيد الكوليسترول الجيد (عالي الكثافة HDL) في [4].

وعندما يتم أخذ جرعات أكبر، سيمفستاتين يمكن أن يتراكم في الدم ويسبب مشاكل في العضلات بما في ذلك الضعف والألم. وقبل وصف السيمفاستاتين، ربما يوصي الطبيب بفحص وراثي للمورثة SLCO1B1 العائدة للمريض للتأكد إذا كان السمفاستاتين هو الستاتين الأفضل له أو لتحديد أي جرعة تعمل بشكل أفضل [2].

C. تفكك الدواء Drug break:

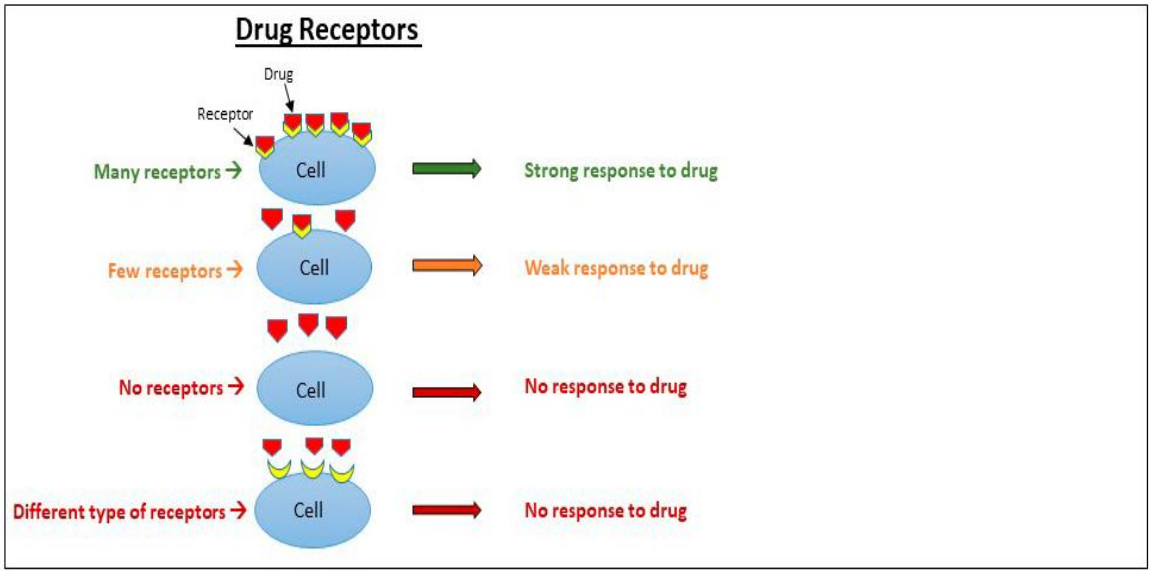
يمكن أن يؤثر DNA الخاص بشخص ما بسرعة تفكيك جسمه للدواء. إذا فكك جسم شخص ما الدواء بشكل أسرع من معظم الناس فسيتخلص جسمه من الدواء بشكل أسرع ويمكن أن يحتاج إلى كمية أكبر من الدواء أو إلى دواء مختلف. إذا فكك الجسم الدواء ببطء أكثر فيمكن أن يحتاج الى كمية أقل من الدواء [2] (الشكل 3).

مثال: الاكتئاب Depression وعقار الأميتريتالين Amitriptyline: يتأثر تفكك الدواء المضاد للاكتئاب الأميتريتالين amitriptyline بمورثتين تدعيان CYP2D6 و CYP2C19. اذا وصف الطبيب الأميتريتالين فيمكن أن يوصي بتحليل وراثي لهاتين المورثتين للمساعدة في تقرير أي جرعة من الدواء يحتاجها المريض. إذا كان الأميتريتالين يتفكك بسرعة فسيحتاج المريض إلى جرعة أكبر لتعمل بشكل مناسب أو ربما يحتاج الى نوع أخر من الأدوية. إذا كان التفكك بطيء فسيأخذ المريض جرعة أقل أو دواء مختلف لتجنب التفاعل السلبي [2].

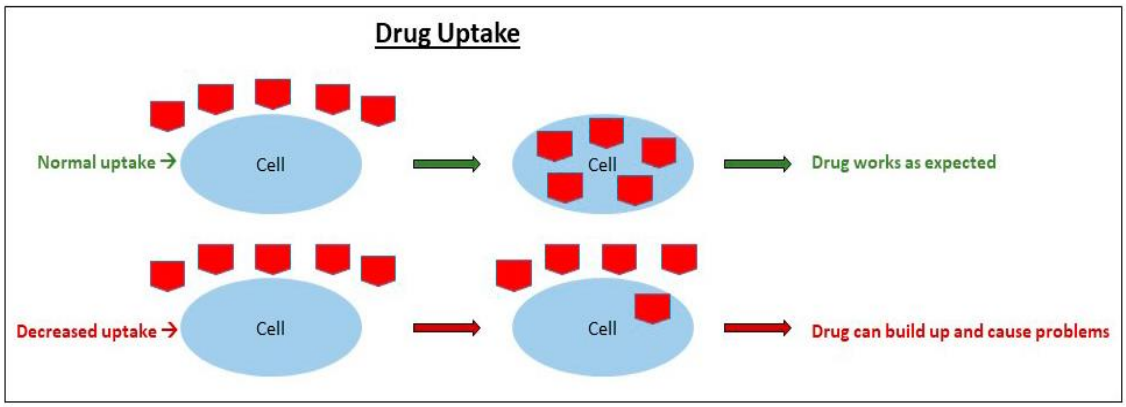
D. تطور الدواء المستهدف Targeted drug development:

إن طرق العقاقير الوراثية لتطوير الدواء تستهدف حل المشكلة الأساسية أكثر من تركيزها على علاج الأعراض فقط. تنجم بعض الأمراض عن تغيرات أو في المورثة (طفرات mutations). يمكن أن تملك أنواع مختلفة من الطفرات تأثيرات مختلفة. يمكن أن تنتج بعض الطفرات بروتيناً لا يعمل بشكل صحيح أو يمكن ألا يتم تركيب البروتين بالمرة. يمكن صنع الأدوية بناء على كيفية تأثير الطفرات في البروتين، وهذه الأدوية ستعمل فقط لنوع محدد من الطفرات [2].

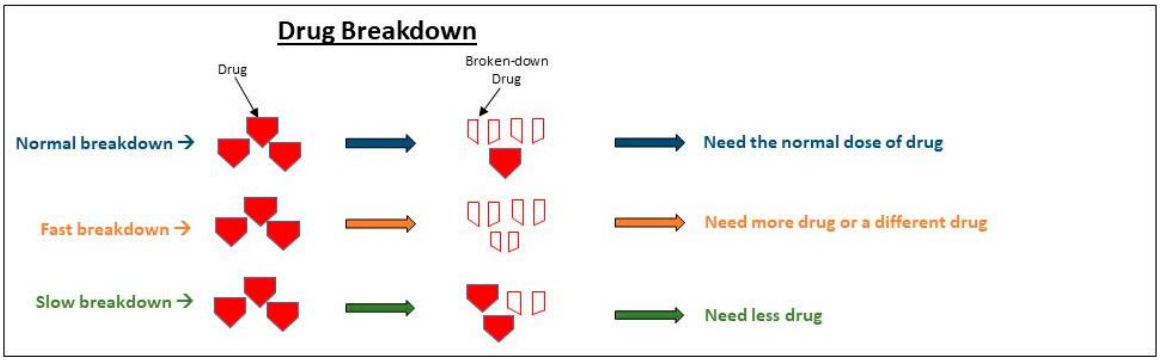
مثال: التليف الكيسي cystic fibrosis وعقار الإيفاكافتور Ivacaftor: ينجم التليف الكيسي cystic fibrosis عن طفرة في المورثة CFTR التي تؤثر في البروتين CFTR. يشكل هذا البروتين قناة تعمل كطريق عبور لنقل الجزيئات عبر الخلايا في الجسم. ويتم تركيب هذا البروتين لمعظم الناس بشكل صحيح حيث تستطيع القناة أن تنفتح وتنغلق بشكل طبيعي (الشكل 4–A). ينتج عن بعض الطفرات التي تسبب مرض التليف الكيسي قناة مغلقة. يعمل دواء الايفاكافتور في هذا النوع من التشوه على إجبار القناة على الفتح (الشكل 4–B). يتوقع أن لا يعمل الايفاكافتور بالنسبة للناس المصابين بِالتليف الكيسي والذين تسبب الطفرات لديهم عدم صنع القناة على الاطلاق (الشكل 4–C) [2].



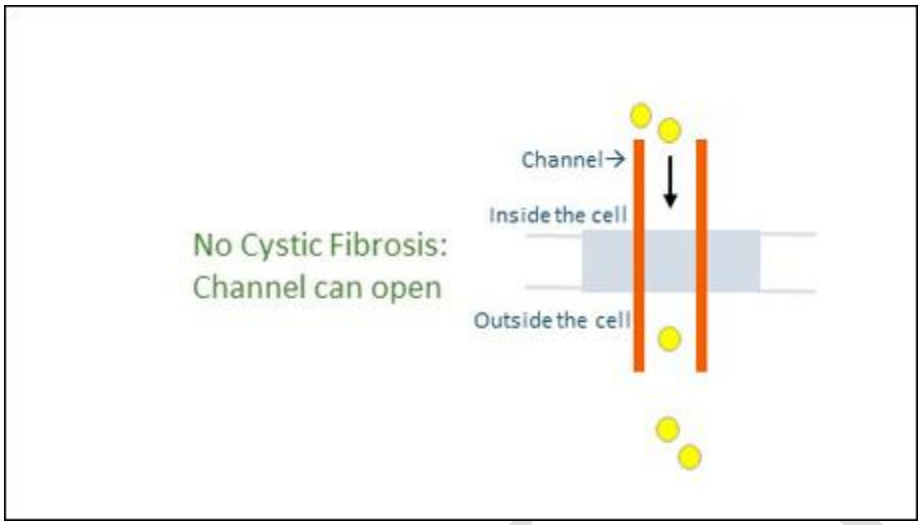
شكل 1: مستقبلات الدواء ودور عددها ونوعها في الاستجابة للدواء



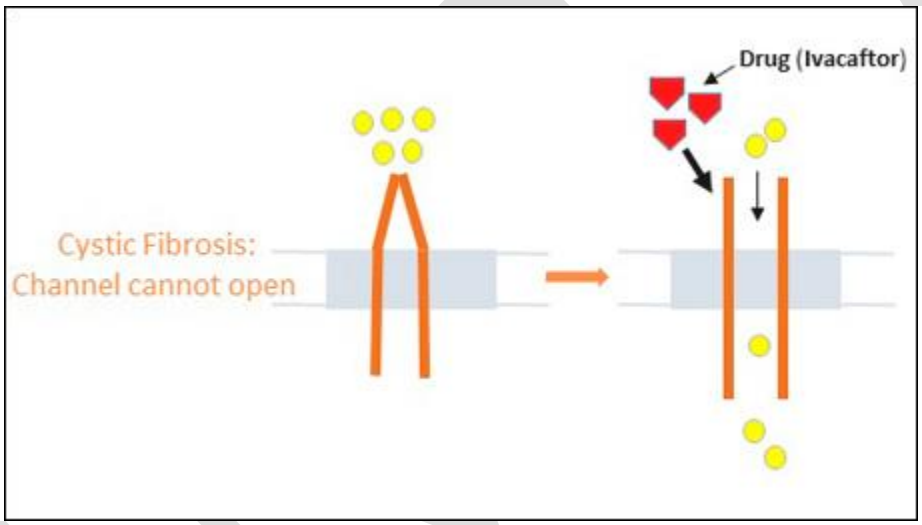
شكل 2: علاقة فعالية الدواء بامتصاصه في جسم المريض



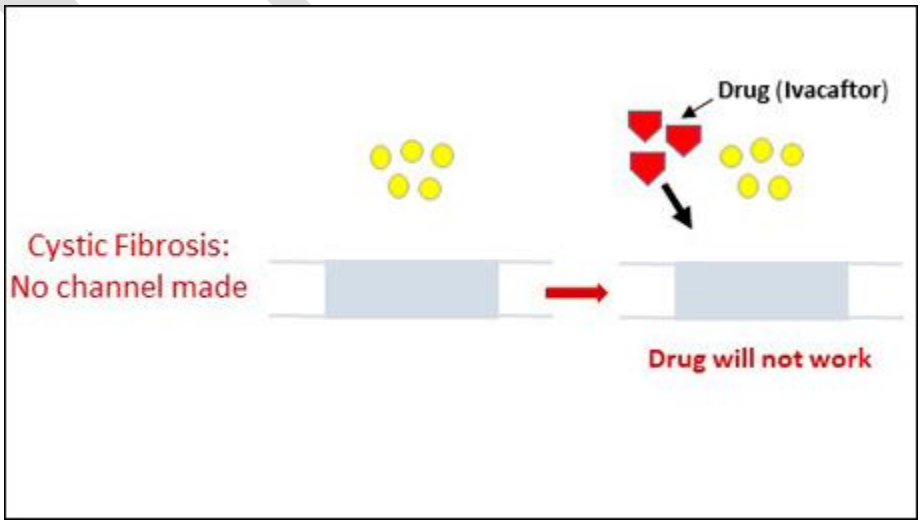
شكل 3: علاقة سرعة تفكك الدواء بالجرعة المطلوبة



شكل 4–A: دور المورثات في الاستجابة للدواء (لا تليف كيسي وقناة عادية مفتوحة)



شكل 4–B: دور المورثات في الاستجابة للدواء (تليف كيسي وقناة مغلقة والعقار يجبر القناة لكي تفتح)



شكل 4–C: دور المورثات في الاستجابة للدواء (لا تتشكل القناة إطلاقاً ولا فعالية للدواء)

III. ماذا يعني علم العقاقير الوراثي لصحتنا ؟

WHAT DOES PHARMACOGENOMICS MEAN FOR OUR HEALTH?

بينما يستعمل اختبار علم العقاقير الوراثية حالياً فقط لعدد قليل من الأدوية، ينمو هذا الحقل بسرعة كبيرة. إنّ تحسين فهمنا لعلم العقاقير الوراثي يمكن أن يحمي صحتنا ويحسن علاجنا وسيكون مهم بشكل متزايد. [2].

المراجع:

[1]. Medlineplus. 2023. What is pharmacogenomics? https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/pharmacogenomics/#:~:text=Pharmacogenomics%20is%20the%20study%20of,on%20a%20person's%20genetic%20makeup. Accessed in 12/2/2023

[2]. GPPH. 2022: Genomics and Precision Public Health. 2022. Pharmacogenomics: What does it mean for your health? Office of Science (OS), Office of Genomics and Precision Public Health. https://www.cdc.gov/genomics/disease/pharma.htm1. Accessed in 28/2/2023

[3]. Cleveland clinic. 2023. Statins. https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22282-statins Accessed in 12/3/2023

[4]. Cleveland clinic. 2023. Simvastatin. https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/19706-simvastatin-tablets. Accessed in 12/3/2023