

# بررسی ارتباط بین فارماکوژنومیکس و داروهای قلبی عروقی

● ساویس مولائیان

کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی  
مولکولی، کلینیک ژنتیک



● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، کلینیک ژنتیک، دانشکده بهداشت،  
دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/اخلاق،  
فرهنگستان علوم پزشکی ایران، تهران، ایران



● فرشته خلیل زاده

کارشناس ارشد سلولی مولکولی، کلینیک  
ژنتیک



## چکیده

دقیق در مراقبت از قلب و عروق ضروری است. عوامل ژنتیکی به طور قابل توجهی بر اثر بخشی و ایمنی داروهای قلبی عروقی تأثیر می‌گذارد و هزینه‌های درمان را کاهش می‌دهد. تغییر پذیری در پاسخ به دارو تحت تأثیر عواملی مانند جذب، متابولیسم و تعامل با گیرنده‌ها است. این بررسی بر نقش آزمایش ژنتیکی در بهینه‌سازی اثر بخشی و ایمنی دارو در پزشکی قلبی عروقی دقیق تمرکز دارد. جفت‌های کلیدی ژن-دارو با شواهد قوی برای اجرای بالینی شامل کلوپیدوگرل و ژنوتیپ CYP2C19، وارفارین و ژنوتیپ های CYP2C9 و VKORC1 و ژنوتیپ سیمواستاتین و SLC01B1 است. تغییرات ژنتیکی نیز بر پاسخ به مسدود کننده‌های  $\beta$  تأثیر می‌گذارد. مؤسسات در حال ادغام آزمایش فارماکوژنومیک این جفت‌های دارو-ژن در عمل بالینی برای بهبود نتایج بیمار هستند. یک رویکرد پیشگیرانه برای آزمایش فارماکوژنومیک، به جای شروع پس از درمان، می‌تواند برای پزشکان و بیماران

بیماری‌های قلبی عروقی<sup>1</sup> (CVD) یکی از نگرانی‌های عمده سلامت جهانی است که منجر به نرخ بالای مرگ و میر می‌شود. اثربخشی و ایمنی درمان‌های CVD می‌تواند به دلیل عوامل ژنتیکی فردی متفاوت باشد. این مقاله به بررسی این موضوع می‌پردازد که چگونه فارماکوژنومیک می‌تواند بر ایمنی و اثر بخشی درمان‌های قلبی عروقی از طریق روش‌های آزمایش ژنتیک پیشرفته تأثیر بگذارد.

CVD شامل شرایطی است که بر قلب و گردش خون تأثیر می‌گذارد، مانند بیماری عروق کرونر قلب، بیماری عروق محیطی و بیماری عروق مغزی. عوامل ژنتیکی نقش مهمی در تغییر پذیری پاسخ‌های دارویی در درمان‌های CVD دارند. رویکردهای درمانی شخصی برای مدیریت مؤثر با در نظر گرفتن عوامل ژنتیکی، محیطی و شیوه زندگی بسیار مهم هستند. فارماکوژنتیک برای پزشکی

## 1- Cardio Vascular Disease (CVD)



مفید باشد. این بررسی بر فارماکوژنتیک داروهای قلبی عروقی مانند کلوپیدوگرل، وارفارین و سیمواستاتین تاکید می‌کند که توسط شواهد بالینی قوی پشتیبانی می‌شود. چالش‌های تبدیل فارماکوژنتیک به عمل بالینی شامل نیاز به داده‌های نتیجه کارآزمایی‌های مبتنی بر ژنوتیپ است. کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل شده برای ارزیابی سودمندی بالینی استراتژی‌های مبتنی بر ژنوتیپ در حال انجام است. مراکز پزشکی دانشگاهی در خط مقدم اجرای فارماکوژنتیک قرار دارند و به الزامات عملیاتی برای ادغام موفقیت آمیز سرپرستی می‌کنند.

**کلید واژه:** فارماکوژنومیکس، بیماری‌های قلبی عروقی، وارفارین، سیمواستاتین، ژنوتیپ

## مقدمه

فارماکوژنومیکس (همچنین به عنوان فارماکوژنتیک شناخته می‌شود) مطالعه‌ای است در مورد این که چگونه ژن‌های افراد بر نحوه پاسخ به داروها تأثیر می‌گذارند. کلمه فارماکوژنومیکس از دو کلمه فارماکو (مطالعه کاربردها و اثرات داروها) و ژنومیک (مطالعه ژن‌ها و عملکرد آن‌ها) گرفته شده است. (۱) هدف فارماکوژنومیکس (PGx)<sup>۱</sup> شناسایی نشانگرهای ژنومی، معمولاً پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) است که با تنوع در پاسخ دارویی، پیامدهای مرتبط با دارو، یا عوارض جانبی مرتبط هستند. فارماکوژنتیک<sup>۲</sup> مطالعه‌ای است که معمولاً بر حسب متغیرهای مؤثر بر جذب، توزیع، متابولیسم، تجزیه و تحلیل می‌شود که هر کدام توسط محصولات ژنی خاص انجام می‌شوند. رایج‌ترین مسیر متابولیسم، اکسیداسیون اولیه دارو توسط اعضای خاصی از ابر خانواده سیتوکروم P450 (CYP) است. رایج‌ترین آنزیم‌های دخیل عبارتند از CYP2C19 و CYP3A4، CYP2D6، CYP2C9 (۲) بیماری‌های قلبی عامل بیشترین مرگ و میر در سطح

جهان هستند. در سال ۲۰۱۹ حدود ۱۷،۹ میلیون نفر بر اثر بیماری‌های قلبی عروقی جان خود را از دست دادند که ۳۲ درصد از کل مرگ و میرهای جهانی را شامل می‌شود. ۳۵ درصد از این مرگ‌ها به دلیل حمله قلبی و سکتة مغزی بوده است. (۳) شیوع بیماری‌های قلبی عروقی در طول زمان در حال افزایش است. CVDها شرایط پیچیده ژنتیکی ناهمگنی هستند که از بسیاری از تعاملات ژن-ژن و ژن-محیط حاصل می‌شوند. ژنتیک مولکولی و فارماکوژنتیک نقش کلیدی در تشخیص، پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی دارند بیماری قلبی عروقی یکی از حوزه‌های درمانی بوده است که ارتباط زیادی با PGx داشته است، با این حال، تبدیل این یافته‌ها به عمل بالینی ساده نبوده است، پاسخ‌های فردی ممکن است به طور قابل توجهی متفاوت باشد، زیرا تنوع ژنتیکی تا حدی مسئول چنین تفاوت‌هایی در کارایی است. (۴) می‌توان انتظار داشت که فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک از طریق درمان هدایت شده پزشکی فردی، درمان را بهینه کنند در بیماری‌های قلبی عروقی تنوع ژنتیکی در ژن‌هایی که کد آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو، ناقل‌های دارو و اهداف دارویی را کد می‌کنند، می‌تواند بر تنوع فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک<sup>۵</sup> یک دارو تأثیر بگذارد، که بر تنوع در اثر بخشی (پاسخ) و سمیت (پیامدهای نامطلوب) دارو تأثیر می‌گذارد. (۵) در حالی که برخی از مطالعات ژن کاندید در PGx قلبی عروقی موفقیت آمیز بودند، ژن‌های کاندیدی نیز وجود داشتند که نتوانستند تکثیر شوند و تنوع غیر قابل توضیح اضافی در پاسخ دارویی قلبی عروقی وجود داشت. آزمایش ژنتیکی معمولاً برای شناسایی علت ژنتیکی زمینه‌ای در بیماران مشکوک به بیماری قلبی عروقی و تعیین این که چه کسی در خانواده این علت را به ارث برده است و بنابراین در معرض خطر ابتلا به CVD است، استفاده می‌شود از طریق مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS<sup>۶</sup>)، ژن‌های کاندید PGx قلبی

2- Pharmacogenomics (PGX)

3- Pharmacokinetics (PK)

4- Personalized Medicine

5- Pharmacodynamics (PD)

6- Genome-Wide Association Studies

مطالعه تاثیرات فیزیولوژیک داروها بر بدن است.



عروقی تأیید شد و ارتباط‌های جدیدی شناسایی شد. (۶) یکی از اولین زمینه‌های درمانی قلبی عروقی که از طریق هر دو رویکرد ژن کاندید و رویکرد GWAS موفقیت آمیز بود، ضد انعقاد‌های خوراکی، به ویژه داروی وارفارین بود. از طریق مطالعات ژنی کاندید متعدد، SNP ها در CYP2C9 و VKORC1 با دوز پایدار وارفارین مرتبط بودند. (۷) سپس، ارتباط بین یک SNP در CYP4F2 و دوز پایدار وارفارین با استفاده از متابولیسم دارو و پائل SNP ناقل دارو شناسایی شد. این ارتباط بیشتر از طریق GWAS تأیید شد. در سال ۲۰۰۷، سازمان غذا و دارو (FDA) یک جدول ژنتیکی را به برچسب وارفارین اضافه کرد. (۲) علاوه بر این، الگوریتم‌های دوز وارفارین نیز ساخته شده‌اند تا اطلاعات بالینی و ژنتیکی را برای محاسبه دوز اولیه وارفارین برای بیمار در نظر بگیرند. این مطالعات اهمیت نژاد و واریانت خاص اصل و نسب را برجسته می‌کند که می‌تواند بر پاسخ به دارو تأثیر بگذارد (۸). شناسایی واریانت‌های ژنتیکی، به ویژه آن‌هایی که اندازه اثر بزرگ دارند، آلل‌های تعدیل کننده اثرات دارو، چشم انداز گنجاندن این اطلاعات را در مراقبت‌های بالینی معمول برای بهبود نتایج با شخصی سازی انتخاب دارو یا دوز دارو برای به حداکثر رساندن اثربخشی و کاهش خطر افزایش داده است. (۳)

### تعدادی از انواع واریانت‌های ژنتیکی رایج قلبی مربوط به فارماکوژنتیک

عامل ضد پلاکتی تینوپریدین، کلوپیدوگرل، که عمدتاً برای پیشگیری از عوارض جانبی قلبی از جمله ترومبوز استنت استفاده می‌شود، به یکی از داروهایی که به طور گسترده تجویز می‌شود، تبدیل شده است. (۹) یک فرآیند اکسیداتیو دو مرحله‌ای که توسط آنزیم‌های موجود در سیستم سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شود، کلوپیدوگرل را به متابولیت تیول فعال تبدیل می‌کند. پاسخ به کلوپیدوگرل متغیر است و این پاسخ تا حدی به ژنوتیپ فرد برای CYP2C19، آنزیم سیتوکروم P450 که مرکز

فعال سازی زیستی کلوپیدوگرل است، بستگی دارد. (۱۰) حامل‌های CYP2C19\*2 و CYP2C19\*3 فعالیت آنزیم CYP2C19 را کاهش داده‌اند و متابولیسم‌های ضعیف نامیده می‌شوند، در حالی که حامل‌های CYP2C19\*17 فعالیت آنزیم CYP2C19 را افزایش داده‌اند و متابولیسم‌های فوق سریع نامیده می‌شوند. یافته‌های اخیر نشان داده است که پلی مورفیسم CYP2C19\*2، که در تقریباً ۱۵ درصد از قفقازی‌ها و آفریقایی‌ها و تقریباً ۳۰ درصد از آسیایی‌ها وجود دارد، با کاهش اثر بخشی کلوپیدوگرل مرتبط است. (۱۱) در میان بیماران تحت درمان با کلوپیدوگرل برای سندرم حاد کرونری ACS<sup>v</sup> یا مداخله عروق کرونر از راه پوست<sup>^</sup> PCI، مطالعات به طور مداوم نشان داده‌اند که حاملان حداقل یک آلل از دست دادن عملکرد به طور قابل توجهی در معرض خطر عوارض جانبی قلبی، به ویژه استنت هستند. جدا از CYP2C19\*2، پلی مورفیسم‌های \*3 و \*17 مطالعات محدودی داشته‌اند، به طوری که \*3 با کاهش پاسخ کلوپیدوگرل و \*17 با افزایش خونریزی و احتمالاً بهبود اثر بخشی در حین درمان با کلوپیدوگرل همراه است. قابل توجه است که \*3 تقریباً به طور انحصاری در افراد آسیایی تبار یافت می‌شود. (۱۲) پلی مورفیسم رایج C3435T در ABCB1، کدکننده<sup>^</sup> p-گلیکوپروتئین، یک ناقل جریان دارو است که با کاهش اثر کلوپیدوگرل و افزایش عوارض جانبی قلبی در حین درمان با کلوپیدوگرل همراه بوده است، اما این یک یافته ثابت نبوده است (۱۳).

سایر ژن‌های کاندید برای اثربخشی کلوپیدوگرل شامل CYP1A2، CYP3A4، CYP3A5، CYP2B6، PON1 و P2YR12 هستند که همگی نتایج غیر قطعی یا منفی دارند. دو بتابلوکر رایج مورد استفاده، متوپرولول و کارودیلول، از طریق مسیر متابولیک CYP2D6 و متابولیزه می‌شوند و برچسب FDA را حمل می‌کنند که پلی مورفیسم در CYP2D6 غلظت دارو را در پلاسما تغییر می‌دهد. (۱۴) واریانت CYP2D6 با طیف وسیعی از

7- Acute Coronary Syndrome (ACS)

8- Payment Card Industry (PCI)



ارزیابی بتابلوکرها مشاهده نشد. (۱۸)

## □ نقش فارماکوژنومیک در پزشکی دقیق بیماری‌های قلب و عروق

هدف پزشکی دقیق، تعریف دقیق‌تر بیماری‌ها، تشخیص دقیق‌تر و درمان موثرتر بیماران بر اساس زیرشاخه‌های بیماری و شرایط فردی است. یکی از جنبه‌های کلیدی پزشکی شخصی، انتخاب و دوز داروها است که تحت تأثیر فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک هستند. فارماکوژنتیک شامل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو است، در حالی که فارماکودینامیک به اعمال دارو در غلظت ثابت اشاره دارد. فارماکوژنومیکس بر روی انواع ژنتیکی مؤثر بر متابولیسم دارو تمرکز دارد. (۱۹) این بررسی می‌کند که چگونه آزمایش ژنتیکی برای متابولیسم دارو در پزشکی دقیق بر مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی در محیط‌های بالینی و آزمایشگاهی تأثیر گذاشته است. داروهای تجویزی کمک قابل توجهی به هزینه مراقبت‌های قلبی عروقی می‌کنند و بهینه‌سازی اثربخشی دارو از طریق آزمایش ژنتیکی می‌تواند مقرون به صرفه بودن و ایمنی را افزایش دهد. (۲۰)

تلاش‌ها برای درک پاسخ‌های دارویی فردی از طریق آزمایش‌های ژنتیکی با ابتکاراتی مانند پروژه‌های HapMap بین‌المللی و ۱۰۰۰ ژنوم پیشرفت کرده‌اند و مطالعات مرتبط با ژنوم را ممکن می‌سازد. شناسایی عوامل تعیین‌کننده ژنتیکی پاسخ‌های دارویی، مانند میوپاتی ناشی از استاتین و اثر بخشی کلوییدوگرل، می‌تواند در به حداقل رساندن اثرات نامطلوب دارو کمک کند. (۲۱) منابعی مانند پایگاه دانش فارماکوژنومیک (PharmGKB) اطلاعات ارزشمندی را در اختیار پزشکان قرار می‌دهد. با وجود پیشرفت در ترکیب داده‌های فارماکوژنومیک در مراقبت‌های بالینی، چالش‌هایی در تفسیر نتایج آزمایش و ترجمه آن‌ها در تصمیم‌گیری‌ها باقی می‌ماند. (۲۲) کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) دستورالعمل‌هایی را برای استفاده از داده‌های فارماکوژنتیک در عمل بالینی ارائه می‌دهد. دستورالعمل‌هایی برای جفت‌های دارویی-ژن رایج در پزشکی قلبی عروقی، مانند وارفارین/ CYP2C9/VKORC1، کلوییدوگرل/ CYP2C19 و سیمواستاتین/SLCO1B1، از طریق CPIC و سایر سازمان‌ها در دسترس هستند و اجرای آن‌ها را در محیط‌های بالینی تسهیل می‌کنند. (۲۳)

فعالیت آنزیمی توصیف شده است و اثرات فارماکوژنتیک مورد انتظار به طور مکرر نشان داده شده است. به عنوان مثال، نشان داده شده است که ژنوتیپ CYP2D6 با یک تفاوت چند برابری در غلظت پلاسمایی متوپرولول در طول درمان کوتاه مدت و طولانی مدت ارتباط دارد. پیامدهای بالینی CYP2D6 برای طیف گسترده‌ای از کلاس‌های غیر قلبی عروقی داروها نشان داده شده است. با این حال، در مورد عوامل قلبی عروقی، مطالعات کمی وجود دارد که تفاوت‌ها را در پاسخ، عوارض جانبی یا بقا بررسی کند. برخی از مطالعات تفاوت‌های ژنوتیپ CYP2D6 را پیشنهاد کرده‌اند. با این حال، داده‌ها سازگار نبوده است. (۱۵)

دو SNP بدمعنی رایج در ژن گیرنده  $\beta_1$ ، ADRB1 وجود دارد که منجر به Arg389Gly و Ser49Gly می‌شود. فرم Arg389، که در آن‌هایی که اصالت اروپایی دارند رایج‌تر است، سیگنال دهی جفت شده با پروتئین G را نشان می‌دهد و منطق نظری را برای افزایش پاسخ به مسدودکننده  $\beta$  در افراد دارای این چند شکلی ارائه می‌دهد. در واقع، در میان افراد هموزیگوت برای این نوع (تقریباً ۵۰٪ از قفقازی‌ها)، بهبودهای مربوط به b-blocker بیشتر در عملکرد بطن در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مشاهده شده است، اگرچه این مشاهدات جهانی نبوده است. (۱)

پلی مورفیسم‌های عملکردی در گیرنده  $\alpha_2C$ -آدرنرژیک، ADRA2C، از لحاظ نظری می‌توانند پاسخ به مسدودکننده‌های  $\beta$  را تعدیل کنند. یک پلی مورفیسم حذف شدگی رایج، ADRA2C Del322-325، که منجر به از دست دادن چهار اسید آمینه می‌شود، کاهش فعالیت در سلول‌های ترانسفکت شده را نشان می‌دهد، که پتانسیل آزادسازی نوراپی نفرین و در نتیجه پاسخ مسدودکننده  $\beta$  را افزایش می‌دهد. (۱۷) نشان می‌دهد علاوه بر این، بیماران نارسایی قلبی حامل ژنوتیپ ADRA2C Del322-325 پیامدهای مرتبط با بیماری بدتری دارند. یک مطالعه نشان داد که افراد حامل ژنوتیپ ADRA2C Del322-325 بهبود بیشتری در عملکرد بطن چپ با تجویز متوپرولول داشتند. برعکس، هیچ اثری با بوسیندولول در کارآزمایی بقای



## □ ژنوتیپ وارفارین-CYP2C9/VKORC1

تنوع در دستیابی به ضد انعقاد مطلوب با وارفارین، تحت تأثیر عوامل درونی و بین فردی، به خوبی ثابت شده است. ترکیب ژنوتیپ های CYP2C9 و VKORC1 نقش کلیدی در تعیین دوز مناسب وارفارین دارد. ژن CYP2C9 بر متابولیسم S-وارفارین تأثیر می‌گذارد، در حالی که تغییرات ژنتیکی در ژن VKORC1 به دلیل نقش آن در اکسیداسیون ویتامین K بر پاسخ به وارفارین تأثیر می‌گذارد. در موسسه ما، داروسازان متخصص در مدیریت درمان دارویی قلب و عروق مسئول توصیه دوزهای اولیه ایمن و مؤثر وارفارین هستند. برچسب وارفارین مورد تأیید FDA، افراد دارای ژنوتیپ های خاص CYP2C9 و VKORC1 را هدف قرار می‌دهد که نشان دهنده نیاز به دوزهای کمتر از حد معمول برای این بیماران است. کنسرسیون اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) الگوریتمی را توسعه داده است که نتایج ژنوتیپ برای CYP2C9 و VKORC1 و همچنین عوامل بالینی مانند سن و وزن را برای هدایت تصمیم گیری های دارویی ترکیب می‌کند. در نتیجه، دوز هدایت ژنوتیپ وارفارین به استاندارد مراقبت در بسیاری از مؤسسات، از جمله ما تبدیل شده است. (۲۴)

## □ ژنوتیپ کلوییدوگرل - CYP2C19

کلوییدوگرل به عنوان یک پیش دارو به متابولیت تیول فعال خود متابولیزه می‌شود که از فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند. متابولیسم کلوییدوگرل شامل دو مرحله است که هر دو آنزیم CYP2C19 را شامل می‌شود. انواع CYP2C19 که منجر به کمبود آنزیم می‌گردد منجر به کاهش سطح متابولیت تیول فعال کلوییدوگرل در جریان خون و در نتیجه باعث کاهش مهار فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها می‌شود. افرادی که دچار کمبود واریانت های CYP2C19 هستند، در معرض خطر بیشتر عوارض جانبی قلبی عروقی هستند، به ویژه آن‌هایی که سابقه سندرم کرونری حاد (ACS) یا مداخله عروق کرونر از راه پوست (PCI) دارند. سایر پلی مورفیسم‌های CYP2C19 شامل متابولیسم‌های ضعیف یا دو آلل غیر عملکردی و متابولیزورهای میانی با یک آلل منفرد غیرعملکردی است که منجر به کاهش فعالیت آنزیم می‌شود. کالچ قلب و

عروق آمریکا و پانل متخصص انجمن قلب آمریکا در سال ۲۰۱۰ پتانسیل متابولیسم CYP2C19 کلوییدوگرل را گزارش کردند که منجر به پیامدهای بالینی نامطلوب می‌شود. کاهش غلظت متابولیت فعال دارو این برچسب آزمایش فارماکوژنومیک را به عنوان گزینه‌ای برای ارزیابی پاسخ بیمار به دارو پیشنهاد می‌کند و درمان‌های جایگزین ضد پلاکتی را برای متابولیسم‌های ضعیف مانند پراسوگرل و تیکاگرلور توصیه می‌کند که بر متابولیسم CYP2C19 متکی نیستند. (۲۵) دستور العمل‌های کنسرسیون پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) توصیه می‌کند متابولیزورهای ضعیف و متوسط کلوییدوگرل با سابقه ACS و PCI را به درمان‌های جایگزین ضد پلاکتی تغییر دهید. در حالی که FDA آزمایش چند شکلی CYP2C19 را به عنوان یک روش معمول قبل از تجویز کلوییدوگرل اجباری نمی‌کند، تقریباً از هر ۵ بیمار ۱ نفری که تحت PCI با استنت گذاری قرار می‌گیرند، پاسخ ضعیفی به دارو نشان می‌دهند. ترومبوز استنت می‌تواند منجر به عوارض شدید و در برخی موارد منجر به عواقب کشنده شود. برخی از مؤسسات، از جمله موسسه ما، پروتکل‌هایی را برای غربالگری بیماران تحت کاتتریزاسیون قلبی با آزمایش فارماکوژنومیک CYP2C19 از سال ۲۰۱۵ اجرا کرده‌اند. برنامه پزشکی شخصی سلامت دانشگاه فلوریدا همچنین آزمایش جهانی CYP2C19 را در جمعیت‌های بیماران خاص به عنوان استاندارد مراقبت پذیرفته است. (۲۶)

## □ ژنوتیپ سیمواستاتین-SLCO1B1

استاتین یک دسته اصلی از عوامل کاهش دهنده چربی است که به دلیل اثر بخشی و بروز کم عوارض جانبی شناخته شده است. با این حال، یکی از عوارض جانبی رایج درمان با استاتین میوپاتی است که می‌تواند از درد خفیف عضلانی تا رابدومیولیز شدید متغیر باشد. عوامل خطر برای ایجاد میوپاتی شامل دوزهای بالاتر استاتین، استفاده همزمان از داروهای که با متابولیسم استاتین تداخل می‌کنند، نارسایی کلیوی یا کبدی و ژنوتیپ های خاص SLCO1B1 است. پیش بینی این که کدام بیماران ممکن است به میوپاتی مبتلا شوند بدون ارزیابی جامع همودی و آزمایش فارماکوژنومیک چالش برانگیز است. بنابراین، یک روش معمول شروع درمان با دوز استاندارد و تنظیم بر اساس پاسخ فردی است که می‌تواند در پیشگیری از



ممکن است در بهینه سازی درمان با در نظر گرفتن آلل های خطر متعدد ارزشمند باشد. (۳۱)

### روش های آزمایش فارماکوژنومیک

روش های آزمایشگاهی در فارماکوژنومیک شامل تکنیک های مختلف تست مولکولی است. انواع نمونه معمولی شامل پوشش بافی از خون کامل و سلول های باکال است. بیشتر آزمایش های فارماکوژنومیک مناطق خاصی را هدف قرار می دهند و معمولاً از واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) برای تقویت استفاده می کنند. (۳۲) الکتروفورز ژل اغلب پس از PCR برای تأیید هویت و اندازه محصول تقویت کننده استفاده می شود. روش های ژنوتیپ شامل PCR همراه با تجزیه و تحلیل پلی مورفیسم طول قطعه محدود (RFLP)، پیروزه یابی، تکنیک TaqMan با استفاده از پروب های نشاندار شده با فلورسانس، روش مهاجم با استفاده از انتقال انرژی رزونانس فلورسانس (FRET)، پروب های برش بر اساس مهره، مولتی پلکس بالا و ژنوتیپ بالا. ریزآرایه های چگالی تکنیک های جدیدتر مانند طیف سنجی جرمی، دنا توره کردن کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و توالی یابی کل ژن نیز در صورت لزوم استفاده می شود. (۳۳)

### نقش فارماکوژنومیک در درمان های دارویی

فارماکوژنتیک به مطالعه پلی مورفیسم های ژنتیکی ارثی می پردازد که بر پاسخ افراد به درمان های دارویی تأثیر می گذارند. مهم ترین کاربرد فارماکوژنتیک، انتخاب داروهایی است که بیشترین اثر بخشی و کمترین عوارض جانبی را برای بیمار به همراه داشته باشند. در سال های اخیر، مطالعات بسیاری با تمرکز بر تعاملات دارو-ژن منتشر شده اند و برخی از این یافته ها در قالب توصیه های سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به کار گرفته شده اند. این پیشرفت ها نشان می دهند که کاربرد بالینی اطلاعات ژنتیکی در درمان دارویی در حال گسترش است. (۳۴)

### کاربرد NGS در بیماری های قلبی-عروقی

از تکنیک توالی یابی نسل جدید (NGS) در بیماری های قلبی-عروقی برای تشخیص بیماری های مندلی ناشی از واریانت های تک ژنی استفاده می شود. این بیماری ها شامل سندرم QT طولانی، هیپرکلسترومی خانوادگی، کاردیومیوپاتی، سندرم مارفان و موارد مشابه هستند.

عوارض شدید مانند رابدومیولیز حیاتی باشد. ژن SLC01B1 یک ناقل پلی پپتیدی آنیون آلی 1B1 را کد می کند که مسئول انتقال بیشتر استاتین ها به کبد است. پلی مورفیسم 521T>C (p. Val174Ala) با میوپاتی ناشی از استاتین مرتبط است. (۲۷)

### ژنوتیپ بتا بلوکرها - CYP2D6/ADBR1

بتا بلوکرها آنتاگونیست هایی هستند که با کاتکول آمین ها برای اتصال به گیرنده های بتا-۱-آدرنژیک (ADBR1) رقابت می کنند و معمولاً برای شرایطی مانند فشار خون بالا، آریتمی های قلبی، آنژین صدری و انفارکتوس میوکارد استفاده می شوند. چندین ژن از جمله CYP2D6، ADBR1 و ADBR2 با تغییرات فردی در پاسخ به مسدود کننده های  $\beta$  مرتبط هستند. (۲۸)

انواع از دست دادن عملکرد در CYP2D6 با فنوتیپ های متابولیزه کننده ضعیف برای مسدود کننده های  $\beta$  مانند پروپرانولول، تیمولول و متوپرولول مرتبط است. تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد جمعیت دارای دو یا چند آلل CYP2D6 هستند که عملکرد خود را از دست می دهند که منجر به غلظت بالاتر دارو در سیستم آن ها می شود. با این حال، تأثیر متابولیسم سرکوب شده CYP2D6 بر نتایج بالینی متفاوت است، زیرا همه مسدود کننده های  $\beta$  از طریق CYP2D6 متابولیزه نمی شوند (مانند آتنولول و نادولول). (۲۹)

تأثیر واریانت رایج در ADBR1 بر پاسخ مسدود کننده  $\beta$  بی نتیجه است. برخی از مطالعات نشان می دهد که هموزیگوسیتی برای آلل Arg389 با کسر جهشی بطن چپ بهتر در مقایسه با حامل های آلل Gly389 همراه است، در حالی که برخی دیگر این همبستگی را نشان نمی دهند. علیرغم شواهد حاصل از مطالعات سلولی، واریانت رایج در ADBR2 به نظر نمی رسد بر نتایج بالینی تأثیر بگذارد. (۳۰) همانطور که در هشدارهای برجسب FDA منعکس شده است، رابطه بین پلی مورفیسم های ژنتیکی در پاسخ CYP2D6 و  $\beta$ -blocker پیچیده است. به عنوان مثال، برجسب لوپرسور (متوپرولول تارتارات) نشان می دهد که متابولیسم وابسته به CYP2D6 کمترین تأثیر را بر ایمنی یا تحمل دارو دارد. با این حال، بیماران نارسایی قلبی با آلل های CYP2D6 از دست رفته ممکن است در معرض خطر افزایش غلظت دارو باشند و باید درمان های جایگزین بتا بلوکرها را در نظر بگیرند. درک تعاملات فارماکوژنومیک بین  $\beta$ -blocker و پلی مورفیسم های ADBR1



**جدول ۱: ژن‌های برجسته (Elite Genes): این جدول شامل ژن‌های برجسته مرتبط با بیماری‌های ارثی، عصبی و قلبی-عروقی است که نقش مهمی در تحقیقات پزشکی دارند. (۳۷)**

ژن‌ها	گروه ژن‌ها	ردیف
MAPT, APP, SLC8A1, APOE, ACE, MIR210, KCNQ1	ژن‌های مرتبط با بیماری‌های نورودژنراتیو	۱
TARDBP, F5, TREM2, SQSTM1, PSEN1	ژن‌های مرتبط با آمیلوئید و تجمع پروتئینی	۲
CSF1R, NOTCH3	ژن‌های مرتبط با سیگنال دهی و نوتج	۳
SIGMAR1, TBX18, TBP, CD33, TBK10, PSEN2, OPTN	ژن‌های دخیل در مسیرهای سیگما و سلول‌های بنیادی	۴
ABCA7, C9orf72, VCP, TOMM40, GRN, PRNP, FUS	ژن‌های مرتبط با عملکرد لیپید و انتقال پروتئین	۵
DCTN1, VPS35	ژن‌های مرتبط با انتقال درون سلولی	۶
NLGN1, TUBA4A, ATXN2, HNRNPA1, HNRNPA2B1	ژن‌های مرتبط با نورون‌ها و ساختار اسکلتی	۷
PRKAR1B, CHCHD10, MARK4, MATR3	ژن‌های مرتبط با تنظیم پروتئینی	۸
UBQLN2, CHMP2B, ITM2B	ژن‌های دخیل در بازیافت سلولی	۹

### نقش سازمان‌های نظارتی در پیشرفت فارماکوژنتیک

در سال‌های اخیر، سازمان‌های نظارتی همچون FDA، EMA و PMDA بر اهمیت فارماکوژنتیک در توسعه دارو تاکید کرده‌اند. به عنوان نمونه، FDA از داده‌های ژنومی شرکت‌های داروسازی استفاده کرده و برچسب داروها را با اطلاعات فارماکوژنتیک به روزرسانی کرده است. در حال حاضر، بیش از ۱۱۰ داروی تأیید شده توسط FDA دارای اطلاعات فارماکوژنتیک هستند. بخش عمده این داروها به پلی‌مورفیسم‌های ژرمینال و پاسخ به داروهای ضد سرطان مربوط می‌شود. علاوه بر این، داروهایی مانند اتورواستاتین، کارودیلول، کلوپیدوگرل و وارفارین دارای ملاحظات ژنتیکی خاصی هستند که در برچسب آن‌ها ذکر شده است. عوامل قلبی-عروقی نیز ۹

تست‌های ژنتیکی مبتنی بر NGS می‌توانند واریانت‌های ایجاد کننده بیماری را شناسایی کنند و در ارائه درمان‌های هدفمند و غربالگری اعضای خانواده نقش داشته باشند. پنل‌های ژنتیکی تجاری در دسترس هستند، اما در مواردی که نتایج این پنل‌ها قطعی نباشند، ممکن است نیاز به توالی‌یابی گسترده‌تر، مانند توالی‌یابی اگزوم یا کل ژنوم باشد. اگر چه آزمایش‌های پنل ژنتیکی همیشه اطلاعات حیاتی ارائه نمی‌دهند، توالی‌یابی کل ژنوم یا اگزوم می‌تواند واریانت‌های بیماری‌زا را با دقت بیشتری شناسایی کند. توالی‌یابی نسل جدید نسبت به روش‌های سنتی مزایای قابل توجهی دارد و امکان بررسی گسترده‌تر را برای کشف واریانت‌های جدید فراهم می‌کند. (۳۵)

### تحلیل واریانت‌های ژنتیکی و کاربرد بالینی آن

تجزیه و تحلیل واریانت‌های ژنتیکی کاندید و ارتباط آن‌ها با بیماری می‌تواند نقش مهمی در درک بیماری‌ها داشته باشد. به عنوان مثال، اگر واریانتی در تمامی افراد مبتلا به یک بیماری یافت شود، احتمالاً آن واریانت بیماری‌زا است. تشخیص سریع بیماری‌های ارثی از طریق NGS می‌تواند به بهبود مراقبت از بیماران منجر شود. (۳۶)

### دستاوردهای NGS در تشخیص ژنتیک بیماری‌های قلبی-عروقی

تاکنون، ۸۱۷ ژن مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی کشف شده است که از میان آن‌ها، ۴۲ ژن به عنوان ژن‌های برجسته (Elite Genes) شناخته می‌شوند. (جدول ۱) همچنین، ۸۵۶ داروی مرتبط با این بیماری‌ها شناسایی شده‌اند. برخی از این داروها به صورت اختصاصی برای ژن‌های خاص طراحی شده‌اند: (۳۷)

\* کلوپیدوگرل برای ژن CYP2C19

\* وارفارین برای ژن‌های CYP2C9 و VKORC1

\* استاتین‌ها برای ژن SLCO1B1

درصد از برچسب‌های فارماکوژنتیکی تأیید شده توسط PMDA را تشکیل می‌دهند (۳۸).

## نتیجه‌گیری

در این مقاله، مزایای آزمایش فارماکوژنومیک برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی با داروهایی مانند کلوپیدوگرل، وارفارین و استاتین‌ها، به ویژه سیمو استاتین نشان داده شده است. (۳۹) رویکرد پیشگیرانه برای آزمایش فارماکوژنومیک شامل تعیین ژنوتیپ قبل از تجویز دارو است و اطمینان حاصل می‌شود که نتایج آزمایش ژنتیکی به راحتی در صورت نیاز توسط پزشکان برای انتخاب دارو و دوز در دسترس است. این رویکرد امکان نمونه برداری دسته‌ای و پوشش جامع پلی مورفیسم‌های ژنی را فراهم می‌کند که بر متابولیسم و پاسخ دارو تأثیر می‌گذارد. دو مدل برای آزمایش فارماکوژنومیک در تنظیمات بالینی واکنشی (در زمان مراقبت) و پیشگیرانه (نتایج آزمایش از قبل به دست آمده) هستند.

در ایالات متحده، ساختارهای بازپرداخت به دلیل ارتباط آن با تشخیص‌های فعلی، از ژنوتیپ واکنشی حمایت می‌کنند، اما بیمه‌نامه‌های اخیر به سمت آزمایش‌های پیشگیرانه با تنظیم

دوز مبتنی بر شواهد تمایل دارند. (۴۰) در کشورهایی که مراقبت‌های بهداشتی با بودجه دولتی دارند، بازپرداخت برای آزمایش فارماکوژنومیک بر اساس دستورالعمل‌ها و سیاست‌های ملی هدایت می‌شود. برخی از مؤسسات، مانند موسسه ما، آزمایش فارماکوژنومیک را در بسته‌های مراقبتی معمول برای جمعیت‌های خاص بیمار گنجانده‌اند تا به پزشکان در تصمیم‌گیری‌های تجویز دارو کمک کنند. (۴۱)

آموزش پزشکان و داروسازان برای پر کردن شکاف بین کارایی مدل آزمایش و اجرای عملی بسیار مهم است. آموزش ارائه دهنده باید بر کاربرد بالینی داده‌های آزمایش ژنتیک، ادغام نتایج آزمایش در پرونده‌های پزشکی و مسائل مربوط به بازپرداخت تمرکز کند. استراتژی‌های آموزشی نوآورانه مانند نمایش موارد بالینی و یادگیری مبتنی بر تیم می‌تواند درک و استفاده از آزمایش فارماکوژنومیک را افزایش دهد. (۴۲) ابتکارات فدرال مانند Precision Medicine Initiative از تسریع تحقیقات در این زمینه حمایت می‌کند، در حالی که تأیید پزشک از آموزش نقطه‌ای مراقبت و ابزارهای الکترونیکی برای پیشرفت ضروری است. تلاش‌های مشترک موسساتی مانند NIH و ایجاد منابع آموزشی با هدف پیشبرد یکپارچه سازی آزمایش فارماکوژنومیک در بهینه سازی مراقبت‌های قلبی عروقی است. (۴۳)

## References:

- Berinstein E, Levy A. Recent developments and future directions for the use of pharmacogenomics in cardiovascular disease treatments. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2017;13(9):973-83.
- Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, Wang Z, Sauver JLS, Visscher SL, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. *Genetics in Medicine*. 2020;22(3):475-86.
- Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, et al. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(1):85-99.
- Chatelin J, G Stathopoulou M, A Arguinano A-A, Xie T, Visvikis-Siest S. Pharmacogenomic challenges in cardiovascular diseases: examples of drugs and considerations for future integration in clinical practice. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017;18(3):231-41.
- Krasi G, Precone V, Paolacci S, Stupia L, Nodari S, Romeo F, et al. Genetics and pharmacogenetics in the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019;90(Suppl 10):7.
- Dávila-Fajardo CL, Díaz-Villamarín X, Antúnez-Rodríguez A, Fernández-Gómez AE, García-Navas P, Martínez-González LJ, et al. Pharmacogenetics in the treatment of cardiovascular diseases and its current progress regarding implementation in the clinical routine. *Genes*. 2019;10(4):261.
- Zhu Y, Moriarty JP, Swanson KM, Takahashi PY, Bielinski SJ, Weinshilbom R, et al. A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none? *Genetics in medicine*. 2021;23(3):461-70.
- Božina N, Vrkić Kirhmajer M, Šimičević L, Ganoci L, Mirošević Skvrce N, Klarica Domjanović I, et al. Use of pharmacogenomics in elderly patients treated for cardiovascular diseases. *Croatian medical journal*. 2020;61(3):147-58.
- Inshutiyimana S, Ramadan N, Razzak RA, Al Maaz Z, Wojtara M, Uwishema O. Pharmacogenomics revolutionizing cardiovascular therapeutics: A narrative review. *Health Science Reports*. 2024;7(10):e70139.
- McDonough CW. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. *Current protocols*. 2021;1(7):e189.
- Ross S, Krebs K, Paré G, Milani L. Pharmacogenomics in stroke and cardiovascular disease: state of the art. *Stroke*. 2023;54(1):270-8.



- 12- Nemer G, Hendi NN. *Pharmacogenomics of Cardiovascular Diseases: The Path to Precision Therapy*. 2023.
- 13- Al-Mahayri ZN, Khasawneh LQ, Alqasrawi MN, Altoum SM, Jamil G, Badawi S, et al. *Pharmacogenomics implementation in cardiovascular disease in a highly diverse population: initial findings and lessons learned from a pilot study in United Arab Emirates*. *Human Genomics*. 2022;16(1):42.
- 14- de Lara DV, de Melo DO, Araujo Silva LC, Goncalves TS, Junior Lima Santos PC. *Pharmacogenetics of clopidogrel and warfarin in the treatment of cardiovascular diseases: an overview of reviews*. *Pharmacogenomics*. 2022;23(7):443-52.
- 15- Pirmohamed M. *Pharmacogenomics: current status and future perspectives*. *Nature Reviews Genetics*. 2023;24(6):350-62.
- 16- Saifdar M, Ullah M, Wahab A, Hamayun S, Rehman MU, Khan MA, et al. *Genomic insights into heart health: Exploring the genetic basis of cardiovascular disease*. *Current Problems in Cardiology*. 2024;49(1):102182.
- 17- Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. *Pharmacogenomics: driving personalized medicine*. *Pharmacological reviews*. 2023;75(4):789-814.
- 18- Balogun OD, Ayo-Farai O, Ogundairo O, Maduka CP, Okongwu CC, Babarinde AO, et al. *The role of pharmacists in personalised medicine: a review of integrating pharmacogenomics into clinical practice*. *International Medical Science Research Journal*. 2024;4(1):19-36.
- 19- Roden DM, Van Driest SL, Wells QS, Mosley JD, Denny JC, Peterson JF. *Opportunities and challenges in cardiovascular pharmacogenomics: from discovery to implementation*. *Circulation research*. 2018;122(9):1176-90.
- 20- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. *Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association*. *circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
- 21- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS, Institute UNHGR. *A vision for the future of genomics research*. *nature*. 2003;422(6934):835-47.
- 22- Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, Gamazon ER, Konkashbaev A, Daneshjou R, et al. *Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study*. *The Lancet*. 2013;382(9894):790-6.
- 23- Abdullah-Koolmees H, Van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VH. *Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx guidelines*. *Frontiers in pharmacology*. 2021;11:595219.
- 24- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein C, et al. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(4):625-9.
- 25- Scott S, Sangkuhl K, Stein C, Hulot JS, Mega J, Roden D, et al. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013;94(3):317-23.
- 26- Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. *CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis*. *Jama*. 2011;306(24):2704-14.
- 27- Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. *The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(4):423-8.
- 28- Bijl M, Visser L, Van Schaik R, Kors J, Wittman J, Hofman A, et al. *Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in  $\beta$ -blocker users*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;85(1):45-50.
- 29- Chen L, Meyers D, Javorsky G, Burstow D, Lolekha P, Lucas M, et al. *Arg389Gly- $\beta$ 1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol*. *Pharmacogenetics and genomics*. 2007;17(11):941-9.
- 30- Bristol MR, Murphy GA, Krause-Steinrauf H, Anderson JL, Carlquist JF, Thaneemit-Chen S, et al. *An  $\alpha$ 2C-adrenergic receptor polymorphism alters the norepinephrine-lowering effects and therapeutic response of the  $\beta$ -Blocker Bucindolol in chronic heart failure*. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):21-8.
- 31- Troncoso R, Moraga F, Chiong M, Roldán J, Bravo R, Valenzuela R, et al. *Gln27→ Glu $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Polymorphism in Heart Failure Patients: Differential Clinical and Oxidative Response to Carvedilol*. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2009;104(5):374-8.
- 32- Aquilante CL, Zineh I, Beitelshees AL, Langa TY. *Common laboratory methods in pharmacogenomics studies*. *American journal of health-system pharmacy*. 2006;63(21):2101-10.
- 33- Koch WH. *Technology platforms for pharmacogenomic diagnostic assays*. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(9):749-61.
- 34- Ventola CL. *Pharmacogenomics in clinical practice: reality and expectations*. *Pharmacy and Therapeutics*. 2011;36(7):412.
- 35- Dorschner M, Amendola L, Turner E, Robertson P, Shirts B, Gallego C, et al. *National Heart, Lung, and Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes*. *Am J Hum Genet*. 2013;93(4):631-40.
- 36- Amrute JM, Lee PC, Eres I, Lee CJM, Bredemeyer A, Sheth MU, et al. *Single cell variant to enhancer to gene map for coronary artery disease*. *medRxiv*. 2024:2024.11.13.24317257.
- 37- Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert J, Gong L, Sangkuhl K, Thorn C, et al. *Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;92(4):414-7.
- 38- Green ED, Gunter C, Biesecker LG, Di Francesco V, Easter CL, Feingold EA, et al. *Strategic vision for improving human health at The Forefront of Genomics*. *Nature*. 2020;586(7831):683-92.
- 39- Haga SB, Moaddab J. *Comparison of delivery strategies for pharmacogenetic testing services*. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;24(3):139-45.
- 40- Wang Z, Liu Z, Wang W, Fu Y, Chen W, Li W, et al. *Two common mutations within CYP2C19 affected platelet aggregation in Chinese patients undergoing PCI: a one-year follow-up study*. *The Pharmacogenomics Journal*. 2019;19(2):157-63.
- 41- Feero WG, Manolio TA, Khoury MJ. *Translational research is a key to nongeneticist physicians' genomics education*. *GeneTics in medicine*. 2014;16(12):871-3.
- 42- Haspel RL, Olsen RJ, Berry A, Hill CE, Pfeifer JD, Schrijver I, et al. *Progress and potential: training in genomic pathology*. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014;138(4):498-504.
- 43- Johansen Taber KA, Dickinson BD. *Pharmacogenomic knowledge gaps and educational resource needs among physicians in selected specialties*. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014:145-62.

