بررسی ارتباط بین فارماکوژنومیکس و داروهای قلبی عروقی

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

● ساویس مولائیان
کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی مولکولی، کلینیک ژنتیک

● فرشته خلیل زاده
کارشناس ارشد سلولی مولکولی، کلینیک ژنتیک

چکیده

بیماری‌های قلبی عروقی[1] (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 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 بهینه سازی 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 SLCO1B1 است. تغییرات ژنتیکی نیز بر پاسخ به مسدود کننده‌های β 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

1- Cardio Vascular Disease (CVD)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

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 کارآزمایی های مبتنی بر ژنوتیپ است. کارآزمایی های 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)[2] شناسایی نشانگرهای ژنومی، معمولاً پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNPs) است که با تنوع در پاسخ دارویی، پیامدهای مرتبط با دارو، یا عوارض جانبی مرتبط هستند. فارماکوکینتیک[3] 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 CYP2C9، CYP2D6، CYP3A4 و CYP2C19 (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 سکته 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[4]، 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 فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک[5] 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[6])، ژن‌های کاندید PGx قلبی مطالعه تاثیرات فیزیولوژیک داروها بر بدن است.

2- Pharmaco Genomics (PGX)
3- Pharmaco Kinetics (PK)
4- Personalized Medicine
5- Pharmaco Dynamics (PD)
6- Genome-Wide Association Studies

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

عروقی تأیید شد و ارتباط‌های جدیدی شناسایی شد. (۶)

یکی از اولین زمینه‌های درمانی قلبی عروقی که از طریق هـر 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 بـا دوز پایدار وارفاریـن مرتبط بودند. (۷) سـپس، ارتباط بین یک SNP در CYP4F2 و دوز پایدار وارفارین با استفاده از متابولیسم دارو و پانل SNP ناقل دارو شناسایی شد. این ارتباط بیشـتر 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 سـاخته شده‌اند تا اطلاعات بالینی و ژنتیکی را برای محاسـبه دوز اولیه وارفارین برای بیمـار در نظر بگیرند. این مطالعـات اهمیت نژاد و واریانت خاص اصل و نسب را برجسته می‌کند که می‌تواند بر پاسخ به دارو تأثیر بگذارد (۸). شناسـایی واریانت های ژنتیکی، بـه ویژه آن‌هایی که اندازه اثر بزرگ دارند، آلل های تعدیل کننده اثرات دارو، چشـم انداز گنجاندن این اطلاعات را در مراقبت‌هـای بالینی معمول برای بهبود نتایج با شـخصی سـازی انتخاب دارو یا دوز دارو برای به حداکثر رسـاندن اثربخشی و کاهش خطر افزایش داده است. (۳)

❑ تعدادی از انـواع واریانت های ژنتیکی رایج قلبی مربوط به فارماکوژنتیک

عامل ضد پلاکتی تینوپریدیـن، کلوپیدوگرل، که عمدتاً برای پیشـگیری از عوارض جانبی قلبـی از جمله ترومبوز اسـتنت استفاده می‌شـود، به یکی از داروهایی که به طور گسـترده تجویز می‌شود، تبدیل شده است. (۹) یک فرآیند اکسـیداتیو دو مرحله‌ای که توسـط آنزیم‌های موجود در سیسـتم سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شـود، کلوپیدوگرل را بـه متابولیـت تیـول فعال تبدیـل می‌کند. پاسـخ به کلوپیدوگرل متغیر اسـت و این پاسـخ تا حدی به ژنوتیپ فرد برای CYP2C19 ، آنزیم سـیتوکروم P450 که مرکز فعال سـازی زیستی کلوپیدوگرل است، بستگی دارد. (۱۰) حامل‌هـای CYP2C19*2 و CYP2C19*3 فعالیت آنزیم CYP2C19 را کاهـش داده‌اند و متابولیسـم‌های ضعیف نامیده می‌شـوند، در حالی که حامل‌های CYP2C19*17 فعالیـت آنزیـم CYP2C19 را افزایـش داده‌انـد و متابولیزورهـای فوق سـریع نامیده می‌شـوند. یافته‌های اخیر نشـان داده اسـت که پلی مورفیسم CYP2C19*2، که در تقریبـاً ۱۵ درصد از قفقازی‌ها و آفریقایی‌ها و تقریباً ۳۰ درصد از آسـیایی‌ها وجود دارد، با کاهش اثر بخشـی کلوپیدوگرل مرتبط اسـت. (۱۱) در میـان بیماران تحت درمان با کلوپیدوگرل برای سـندرم حاد کرونری ACS[7] یا مداخله عروق کرونر از راه پوسـت PCI[8] ، مطالعات به طور مداوم نشـان داده‌اند که حاملان حداقل یک آلل از دسـت دادن عملکـرد به طور قابل توجهی در معرض خطر عوارض جانبی قلبی، به ویژه استنت هستند. جدا از CYP2C19*2، پلی مورفیسم های *۳ و *۱۷ مطالعات محدودی داشته‌اند، به طـوری که *۳ با کاهش پاسـخ کلوپیدوگرل و *۱۷ با افزایش خونریزی و احتمالاً بهبود اثر بخشی در حین درمان با کلوپیدوگرل همراه اسـت. قابل توجه است که *۳ تقریباً به طور انحصاری در افراد آسیایی تبار یافت می‌شود. (۱۲)

پلی‌مورفیسـم رایج C3435T در ABCB1، کدکنندهٔ p-گلیکوپروتئین، یک ناقل جریان دارو است که با کاهش اثـر کلوپیدوگرل و افزایش عوارض جانبـی قلبی در حین درمان با کلوپیدوگرل همراه بوده اسـت، اما این یک یافته ثابت نبوده است (۱۳).

سـایر ژن‌های کاندید برای اثربخشی کلوپیدوگرل شامل CYP1A2 ، CYP3A4، CYP3A5، CYP2B6، PON1 و P2YR12 هسـتند که همگی نتایج غیر قطعی یا منفی دارند. دو بتابلوکر رایج مورد اسـتفاده، متوپرولول و کارودیلـول، از طریـق مسـیر متابولیـک CYP2D6 متابولیزه می‌شوند و برچسـب FDA را حمل می‌کنند که پلی مورفیسـم در CYP2D6 غلظت دارو را در پلاسـما تغییر می‌دهد. (۱۴) واریانت CYP2D6 با طیف وسیعی از

7- Acute Coronary Syndrome (ACS)
8- Payment Card Industry (PCI)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

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

دو SNP بدمعنـــی رایـــج در ژن گیرنده ADRB1، β1 وجـــود دارد که منجـــر بـــه Ser49Gly و Arg389Gly می‌شـــود. فرم Arg389، که در آن‌هایی که اصالت اروپایی دارند رایج‌تر اســـت، سیگنال دهی جفت شده با پروتئین G را نشـــان می‌دهد و منطق نظری را برای افزایش پاســـخ به مسدودکننده β در افراد دارای این چند شکلی ارائه می‌دهد. در واقـــع، در میان افراد هموزیگوت بـــرای این نوع (تقریباً ۵۰٪ از قفقازی‌ها)، بهبودهای مربوط به b-blocker بیشتر در عملکرد بطن در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مشاهده شـــده است، اگرچه این مشـــاهدات جهانی نبوده است. (۱، ۱۶)

پلـــی مورفیســـم هـــای عملکـــردی در گیرنـــده α2C- آدرنرژیـــک، ADRA2C، از لحـــاظ نظـــری می‌تواننـــد پاســـخ بـــه مســـدود کننده‌هـــای β را تعدیل کننـــد. یـــک پلـــی مورفیســـم حـــذف شـــدگی رایـــج، ADRA2C Del322-325 ، که منجر به از دســـت دادن چهار اســـید آمینه می‌شـــود، کاهش فعالیت در سلول‌های ترانســـفکت شده را نشـــان می‌دهد، که پتانسیل آزادسازی نوراپی نفرین و در نتیجه پاســـخ مسدود کننده β را افزایش می‌دهد. (۱۷) نشان می‌دهد علاوه بر این، بیماران نارسایی قلبی حامل ژنوتیپ ADRA2C Del322-325 پیامدهای مرتبـــط با بیماری بدتری دارند. یک مطالعه نشـــان داد که افـــراد حامل ژنوتیـــپ ADRA2C Del322-325 بهبود بیشتری در عملکرد بطن چپ با تجویز متوپرولول داشتند. برعکـــس، هیچ اثری بـــا بوســـیندولول در کارآزمایی بقای ارزیابی بتابلوکرها مشاهده نشد. (۱۸)

❑ نقـــش فارماکوژنومیـــک در پزشـــکی دقیق بیماری‌های قلب و عروق

هدف پزشـــکی دقیق، تعریف دقیق‌تر بیماری‌ها، تشـــخیص دقیق‌تر و درمان موثرتر بیماران بر اساس زیرشاخه‌های بیماری و شرایط فردی است. یکی از جنبه‌های کلیدی پزشکی شخصی، انتخاب و دوز داروها اســـت که تحت تأثیـــر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک هســـتند. فارماکوکینتیک شامل جذب، توزیع، متابولیســـم و دفع دارو اســـت، در حالی که فارماکودینامیک به اعمال دارو در غلظت ثابت اشاره دارد. فارماکوژنومیکس بر روی انواع ژنتیکی مؤثر بر متابولیســـم دارو تمرکـــز دارد. (۱۹) این بررســـی می‌کند کـــه چگونه آزمایش ژنتیکی برای متابولیســـم دارو در پزشـــکی دقیق بر مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی در محیط‌های بالینی و آزمایشـــگاهی تاثیر گذاشته است. داروهای تجویـــزی کمک قابل توجهی به هزینه مراقبت‌های قلبی عروقی می‌کنند و بهینه سازی اثربخشی دارو از طریق آزمایش ژنتیکی می‌تواند مقرون به صرفه بودن و ایمنی را افزایش دهد. (۲۰)

تلاش‌هـــا بـــرای درک پاســـخ‌های دارویی فـــردی از طریق آزمایش‌هـــای ژنتیکی با ابتکاراتی ماننـــد پروژه‌های HapMap بین المللی و ۱۰۰۰ ژنوم پیشرفت کرده‌اند و مطالعات مرتبط با ژنوم را ممکن می‌ســـازد. شناسایی عوامل تعیین کننده ژنتیکی پاســـخ‌های دارویی، مانند میوپاتی ناشی از استاتین و اثر بخشی کلوپیدوگرل، می‌تواند در به حداقل رساندن اثرات نامطلوب دارو کمـــک کند. (۲۱) منابعی مانند پایـــگاه دانش فارماکوژنومیک (PharmGKB) اطلاعات ارزشمندی را در اختیار پزشکان قرار می‌دهد. با وجود پیشـــرفت در ترکیب داده‌های فارماکوژنومیک در مراقبت‌های بالینی، چالش‌هایی در تفســـیر نتایج آزمایش و ترجمه آن‌ها در تصمیم‌گیری‌ها باقی می‌ماند. (۲۲)کنسرســـیوم اجـــرای فارماکوژنتیـــک بالینی (CPIC) دســـتورالعمل‌هایی را برای اســـتفاده از داده‌های فارماکوژنتیـــک در عمل بالینی ارائه می‌دهد. دستور العمل هایی برای جفت‌های دارویی-ژن رایج در پزشکی قلبی عروقی، مانند وارفارین/CYP2C9/VKORC1، کلوپیدوگرل/CYP2C19 و سیمواســـتاتین/SLCO1B1، از طریق CPIC و ســـایر سازمان‌ها در دســـترس هستند و اجرای آن‌ها را در محیط‌های بالینی تسهیل می‌کنند. (۲۳)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

ژنوتیپ وارفارین-CYP2C9/VKORC1

تنوع در دســتیابی به ضد انعقاد مطلوب بــا وارفارین، تحت تأثیــر عوامل درونی و بین فردی، به خوبی ثابت شــده اســت. ترکیب ژنوتیپ هــای CYP2C9 و VKORC1 نقش کلیدی در تعییــن دوز مناســب وارفاریــن دارد. ژن CYP2C9 بــر متابولیســم-S وارفارین تأثیر می‌گــذارد، در حالی که تغییرات ژنتیکی در ژن VKORC1 به دلیل نقش آن در اکسیداســیون ویتامین K بر پاســخ به وارفارین تأثیر می‌گذارد. در موسسه ما، داروســازان متخصص در مدیریت درمــان دارویی قلب و عروق مســئول توصیه دوزهای اولیه ایمن و مؤثر وارفارین هســتند. برچســب وارفارین مورد تأیید FDA، افراد دارای ژنوتیپ های خــاص CYP2C9 و VKORC1 را هــدف قــرار می‌دهد که نشــان دهنده نیاز بــه دوزهای کمتر از حد معمــول برای این بیماران است. کنسرسیوم 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 دارویــی ترکیب می‌کند. در نتیجه، دوز هدایت ژنوتیپ وارفارین به استاندارد مراقبت در بسیاری از مؤسسات، از جمله ما تبدیل شده است. (۲۴)

ژنوتیپ کلوپیدوگرل - CYP2C19

کلوپیدوگرل به عنوان یک پیش دارو به متابولیت تیول فعال خود متابولیزه می‌شــود کــه از فعال شــدن و تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند. متابولیســم کلوپیدوگرل شــامل دو مرحله اســت که هر دو آنزیم CYP2C19 را شــامل می‌شــود. انواع CYP2C19 که منجر به کمبود آنزیم می‌گردد منجر به کاهش ســطح متابولیت تیول فعال کلوپیدوگــرل در جریان خون و در نتیجه باعث کاهش مهار فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها می‌شود.

افرادی که دچار کمبود واریانت های CYP2C19 هســتند، در معرض خطر بیشــتر عوارض جانبی قلبی عروقی هستند، به ویژه آن‌هایی که ســابقه سندرم کرونری حاد (ACS) یا مداخله عروق کرونر از راه پوســت (PCI) دارند. سایر پلی مورفیسم‌های CYP2C19 شــامل متابولیســم‌های ضعیــف بــا دو آلل غیر عملکردی و متابولیزورهای میانی با یک آلل منفرد غیرعملکردی اســت که منجر به کاهش فعالیت آنزیم می‌شــود. کالج قلب و عروق آمریکا و پانل متخصص انجمن قلب آمریکا در سال ۲۰۱۰ پتانسیل متابولیسم CYP2C19 کلوپیدوگرل را گزارش کردند که منجر به پیامدهای بالینی نامطلوب می‌شــود. کاهش غلظت متابولیت فعال دارو این برچســب آزمایش فارماکوژنومیک را به عنوان گزینه‌ای برای ارزیابی پاسخ بیمار به دارو پیشنهاد می‌کند و درمان‌های جایگزین ضد پلاکتی را برای متابولیسم‌های ضعیف مانند پراســوگرل و تیکاگرلور توصیه می‌کند که بر متابولیســم CYP2C19 متکی نیستند. (۲۵) دستور العمل‌های کنسرسیوم پیــاده ســازی فارماکوژنتیک بالینــی (CPIC) توصیه می‌کند متابولیزورهای ضعیف و متوســط کلوپیدوگرل با ســابقه ACS و PCI را به درمان‌های جایگزیــن ضد پلاکتی تغییر دهید. در حالی که FDA آزمایش چند شــکلی CYP2C19 را به عنوان یک روش معمــول قبل از تجویز کلوپیدوگرل اجباری نمی‌کند، تقریبــاً از هر ۵ بیمار ۱ نفری که تحت PCI با اســتنت گذاری قرار می‌گیرند، پاســخ ضعیفی به دارو نشــان می‌دهند. ترومبوز اســتنت می‌تواند منجر به عوارض شدید و در برخی موارد منجر به عواقب کشــنده شود. برخی از مؤسســات، از جمله موسسه ما، پروتکل‌هایی را برای غربالگری بیماران تحت کاتتریزاســیون قلبــی با آزمایش فارماکوژنومیک CYP2C19 از ســال ۲۰۱۵ اجرا کرده‌اند. برنامه پزشــکی شخصی ســلامت دانشگاه فلوریدا همچنیــن آزمایــش جهانــی CYP2C19 را در جمعیت‌های بیماران خاص به عنوان استاندارد مراقبت پذیرفته است. (۲۶)

ژنوتیپ سیمواستاتین-SLCO1B1

اســتاتین یک دســته اصلی از عوامل کاهــش دهنده چربی است که به دلیل اثر بخشــی و بروز کم عوارض جانبی شناخته شــده اســت. با این حال، یکی از عوارض جانبی رایج درمان با اســتاتین میوپاتی اســت که می‌تواند از درد خفیف عضلانی تا رابدومیولیز شدید متغیر باشد. عوامل خطر برای ایجاد میوپاتی شــامل دوزهای بالاتر استاتین، اســتفاده همزمان از داروهایی که با متابولیســم اســتاتین تداخل می‌کنند، نارسایی کلیوی یا کبــدی و ژنوتیپ های خاص SLCO1B1 اســت. پیش بینی این که کدام بیماران ممکن اســت به میوپاتی مبتلا شوند بدون ارزیابی جامع همبودی و آزمایش فارماکوژنومیک چالش برانگیز اســت. بنابراین، یک روش معمول شروع درمان با دوز استاندارد و تنظیم بر اساس پاسخ فردی است که می‌تواند در پیشگیری از

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

عوارض شدید مانند رابدومیولیز حیاتی باشد. ژن SLCO1B1 یک ناقل پلی پپتیدی آنیون آلی 1B1 را کد می‌کند 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 آمین‌ها برای اتصال به گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک (ADBR1) رقابت می‌کنند و معمولاً برای شرایطی مانند فشار خون بالا، آریتمی های قلبی، آنژین صدری و انفارکتوس میوکارد استفاده می‌شوند. چندین ژن از جمله ADBR1، CYP2D6 و ADBR2 با تغییرات فردی در پاسخ به مسدود کننده‌های β مرتبط هستند. (۲۸)

انواع از دست دادن عملکرد در CYP2D6 با فنوتیپ های متابولیزه کننده ضعیف برای مسدود کننده‌های β 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 می‌دهند که منجر به غلظت بالاتر دارو در سیستم آن‌ها می‌شود. با این حال، تأثیر متابولیسم سرکوب شده CYP2D6 بر نتایج بالینی متفاوت است، زیرا همه مسدود کننده‌های β از طریق CYP2D6 متابولیزه نمی‌شوند (مانند آتنولول و نادولول). (۲۹)

تأثیر واریانت رایج در ADBR1 بر پاسخ مسدودکننده β بی نتیجه است. برخی از مطالعات نشان می‌دهد که هموزیگوسیتی برای آلل Arg389 با کسر جهشی بطن چپ بهتر در مقایسه با حامل‌های آلل Gly389 همراه است، در حالی که برخی دیگر این همبستگی را نشان نمی‌دهند. علیرغم شواهد حاصل از مطالعات سلولی، واریانت رایج در ADBR2 به نظر نمی‌رسد بر نتایج بالینی تأثیر بگذارد. (۳۰) همانطور که در هشدارهای برچسب FDA منعکس شده است، رابطه بین پلی مورفیسم های ژنتیکی در پاسخ CYP2D6 و β-blocker پیچیده است. به عنوان مثال، برچسب لوپرسور (متوپرولول تارتارات) نشان می‌دهد 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 درمان‌های جایگزین بتا بلوکرها را در نظر بگیرند. درک تعاملات فارماکوژنومیک بین β-blocker و پلی‌مورفیسم های ADBR1 ممکن است در بهینه سازی درمان با در نظر گرفتن آلل های خطر متعدد ارزشمند باشد. (۳۱)

روش‌های آزمایش فارماکوژنومیک

روش‌های آزمایشگاهی در فارماکوژنومیک شامل تکنیک‌های مختلف تست مولکولی است. انواع نمونه معمولی شامل پوشش بافی از خون کامل و سلول‌های باکال است. بیشتر آزمایش‌های فارماکوژنومیک مناطق خاصی را هدف قرار می‌دهند و معمولاً از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای تقویت استفاده می‌کنند. (۳۲) الکتروفورز ژل اغلب پس از PCR برای تأیید هویت و اندازه محصول تقویت کننده استفاده می‌شود. روش‌های 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. ریزآرایه‌های چگالی تکنیک‌های جدیدتر مانند طیف سنجی جرمی، دناتوره کردن کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و توالی یابی کل ژن نیز در صورت لزوم استفاده می‌شود. (۳۳)

نقش فارماکوژنومیک در درمان‌های دارویی

فارماکوژنتیک به مطالعه پلی مورفیسم های ژنتیکی ارثی می‌پردازد که بر پاسخ افراد به درمان‌های دارویی تأثیر می‌گذارند. مهم‌ترین کاربرد فارماکوژنتیک، انتخاب داروهایی است که بیشترین اثر بخشی و کمترین عوارض جانبی را برای بیمار به همراه داشته باشند. در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری با تمرکز بر تعاملات دارو-ژن منتشر شده‌اند و برخی از این یافته‌ها در قالب توصیه‌های سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به کار گرفته شده‌اند. این پیشرفت‌ها نشان می‌دهند که کاربرد بالینی اطلاعات ژنتیکی در درمان دارویی در حال گسترش است. (۳۴)

کاربرد NGS در بیماری‌های قلبی-عروقی

از تکنیک توالی یابی نسل جدید (NGS) در بیماری‌های قلبی-عروقی برای تشخیص بیماری‌های مندلی ناشی از واریانت‌های تک ژنی استفاده می‌شود. این بیماری‌ها شامل سندرم QT طولانی، هیپرکلسترومی خانوادگی، کاردیومیوپاتی، سندرم مارفان و موارد مشابه هستند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

تســت‌های ژنتیکی مبتنی بــر NGS می‌توانند واریانت های ایجاد کننده بیماری را شناســایی کننــد و در ارائه درمان‌های هدفمند و غربالگری اعضای خانواده نقش داشته باشند. پنل‌های ژنتیکی تجاری در دسترس هستند، اما در مواردی که نتایج این پنل ها قطعی نباشند، ممکن است نیاز به توالی‌یابی گسترده‌تر، مانند توالی یابی اگزوم یا کل ژنوم باشد. اگر چه آزمایش‌های پنل ژنتیکی همیشه اطلاعات حیاتی ارائه نمی‌دهند، توالی یابی کل ژنوم یا اگزوم می‌تواند واریانت های بیماری زا را با دقت بیشتری شناسایی کند. توالی یابی نسل جدید نسبت به روش‌های سنتی مزایای قابل توجهی دارد و امکان بررســی گســترده‌تر را برای کشف واریانت های جدید فراهم می‌کند .(۳۵)

❑ تحلیل واریانت های ژنتیکی و کاربرد بالینی آن

تجزیه و تحلیل واریانت های ژنتیکی کاندید و ارتباط آن‌ها با بیماری می‌تواند نقش مهمی در درک بیماری‌ها داشته باشد. به عنوان مثال، اگر واریانتــی در تمامی افراد مبتلا به یک بیماری یافت شود، احتمالاً آن واریانت بیماری زا است. تشخیص سریع بیماری‌های ارثی از طریــق 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 کشــف شده اســت که از میان آن‌ها، ۴۲ ژن به عنوان ژن‌های برجسته (Elite Genes) شناخته می‌شــوند. (جدول ۱) همچنین، ۸۵۶ داروی مرتبط با این بیماری‌ها شناســایی شده‌اند. برخی از این داروها به صورت اختصاصی برای ژن‌های خاص طراحی شده‌اند: (۳۷)

* کلوپیدوگرل برای ژن CYP2C19
* وارفارین برای ژن‌های CYP2C9 و VKORC1
* استاتین ها برای ژن SLCO1B1

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)

ردیف	گروه ژن‌ها	ژن‌ها
۱	ژن‌های مرتبط با بیماری‌های نورودژنراتیو	MAPT، APP، SLC8A1، APOE، ACE، MIR210، KCNQ1
۲	ژن‌های مرتبط با آمیلوئید و تجمع پروتئینی	TARDBP، F5، TREM2، SQStM1، PSEN1
۳	ژن‌های مرتبط با سیگنال دهی و نوتچ	CSF1R، NOTCH3
۴	ژن‌های دخیل در مسیرهای سیگما و سلول‌های بنیادی	SIGMAR1، TBX18، TBP ،CD33 ،TBK10، PSEN2، OPTN
۵	ژن‌های مرتبط با عملکرد لیپید و انتقال پروتئین	ABCA7، C9orf72، VCP، TOMM40، GRN، PRNP، FUS
۶	ژن‌های مرتبط با انتقال درون‌سلولی	DCTN1، VPS35
۷	ژن‌های مرتبط با نورون‌ها و ساختار اسکلتی	NLGN1، TUBA4A ،ATXN2، HNRNPA1، HNRNPA2B1
۸	ژن‌های مرتبط با تنظیم پروتئینی	PRKAR1B، CHCHD10، MARK4، MATR3
۹	ژن‌های دخیل در بازیافت سلولی	UBQLN2، CHMP2B ،ITM2B

❑ نقــش ســازمان‌های نظارتــی در پیشــرفت فارماکوژنتیک

در ســال‌های اخیــر، ســازمان‌های نظارتــی همچــون FDA، EMA و PMDA بــر اهمیــت فارماکوژنتیــک در توســعه دارو تاکید کرده‌اند. به عنوان نمونه، FDA از داده‌های ژنومی شرکت‌های داروسازی اســتفاده کرده و برچسب داروها را با اطلاعات فارماکوژنتیک به روزرســانی کرده است. در حال حاضــر، بیش از ۱۱۰ داروی تأیید شــده توســط FDA دارای اطلاعــات فارماکوژنتیک هســتند. بخش عمده ایــن داروها به پلی‌مورفیسم‌های ژرمینال و پاسخ به داروهای ضد سرطان مربوط می‌شود. علاوه بر این، داروهایی مانند آتورواستاتین، کارودیلول، کلوپیدوگرل و وارفارین دارای ملاحظات ژنتیکی خاصی هستند که در برچســب آن‌ها ذکر شده است. عوامل قلبی-عروقی نیز ۹

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

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

نتیجه‌گیری

در ایـــن مقالـــه، مزایـــای آزمایـــش فارماکوژنومیک برای بیماران مبتلا بـــه بیماری‌های قلبی عروقی با داروهایی مانند کلوپیدوگرل، وارفارین و اســـتاتین ها، به ویژه سیمو استاتین نشـــان 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 توســـط پزشـــکان برای انتخاب دارو و دوز در دســـترس اســـت. این رویکرد امکان نمونه برداری دسته‌ای و پوشـــش جامع پلی مورفیســـم های ژنی را فراهم می‌کند که بر متابولیســـم و پاســـخ دارو تأثیر می‌گـــذارد. دو مدل برای آزمایـــش فارماکوژنومیک در تنظیمات بالینی واکنشـــی (در زمان مراقبت) و پیشـــگیرانه (نتایج آزمایش از قبل به دست آمده) هستند.

در ایالات متحده، ساختارهای بازپرداخت به دلیل ارتباط آن با تشـــخیص‌های فعلی، از ژنوتیپ واکنشی حمایت می‌کنند، اما بیمه نامه‌های اخیر به ســـمت آزمایش‌های پیشگیرانه با تنظیم دوز مبتنی بر شـــواهد تمایـــل دارند. (۴۰) در کشـــورهایی که مراقبت‌های بهداشـــتی با بودجه دولتـــی 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 تصمیم‌گیری های تجویز دارو کمک کنند. (۴۱)

آموزش پزشکان و داروسازان برای پر کردن شکاف بین کارایی مـــدل آزمایش و اجرای عملی بســـیار مهم اســـت. آموزش ارائه دهنده باید بر کاربرد بالینی داده‌های آزمایش ژنتیک، ادغام نتایج آزمایش در پرونده‌های پزشـــکی و مســـائل مربوط به بازپرداخت تمرکز کند. اســـتراتژی‌های آموزشی نوآورانه مانند نمایش موارد بالینـــی و یادگیری مبتنـــی بر تیم می‌تواند درک و اســـتفاده از آزمایش فارماکوژنومیک را افزایش دهـــد. (۴۲) ابتکارات فدرال مانند Precision Medicine Initiative از تسریع تحقیقات در این زمینه حمایت می‌کند، در حالی که تأیید پزشـــک از آموزش نقطه‌ای مراقبت و ابزارهای الکترونیکی برای پیشـــرفت ضروری است. تلاش‌های مشترک موسســـاتی مانند NIH و ایجاد منابع آموزشی با هدف پیشبرد یکپارچه سازی آزمایش فارماکوژنومیک در بهینه سازی مراقبت‌های قلبی عروقی است. (۴۳)

References:

1- 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.

2- 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.

3- 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.

4- 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.

5- Krasi G, Precone V, Paolacci S, Stuppia 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.

6- 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.

7- Zhu Y, Moriarty JP, Swanson KM, Takahashi PY, Bielinski SJ, Weinshilboum 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.

8- 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.

9- 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.

10- McDonough CW. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. Current protocols. 2021;1(7):e189.

11- Ross S, Krebs K, Paré G, Milani L. Pharmacogenomics in stroke and cardiovascular disease: state of the art. Stroke. 2023;54(1):270-8.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

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- Safdar 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 RNPGx 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, Witteman J, Hofman A, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in β-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-β1-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- Bristow MR, Murphy GA, Krause-Steinrauf H, Anderson JL, Carlquist JF, Thaneemit-Chen S, et al. An α2C-adrenergic receptor polymorphism alters the norepinephrine-lowering effects and therapeutic response of the β-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→ Gluβ2-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, Langaee 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, Moaddeb 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]