The Role of Personal Medicine in the Diagnosis, Prevention and Treatment of Diseases Such as COVID-19

Marzieh Sourori Shad[1], Zahra Talebpour[2]* & Hanieh Alizadeh[3]

1. Department of Chemistry, Faculty of Physics and Chemistry, Alzahra University, Vanak, Tehran, Iran
2. Department of Chemistry, Faculty of Physics and Chemistry, Alzahra University, Vanak, Tehran, Iran
3. Mashhad University of Medical Science, Emam Reza Hospital, Mashhad, Iran

Received: 26, May 2020 Accepted: 2, Sep. 2020

Abstract

Personalized medicine refers to a set of diagnostic, treatment, and prevention activities by which patients are classified based on their personal characteristics to tailor therapy with the best response. The goals of personalized medicine include choosing the right and effective drug for different individuals, reduce drug and treatment expenditure, reducing the side effects of drugs and reduce the duration of treatment and recovery. The purpose of the present paper to investigate the importance of personalized medicine, the factors that make people different in response to their treatment, methods and techniques used to achieve personalized medicine goals, and finally to use this method to examine possible differences individuals in response to treatment is against Coronavirus disease-2019 (COVID-19). According to this approach, previously made drugs are personalized for each individual, or recombinant protein drugs are used. According to the type of agent that makes a difference between patients in response to treatment and drug, the appropriate drug type and necessary and sufficient dose prescribed for each patient. Based on the available report, in the case of Coronavirus disease-2019 (COVID-19), the differences mentioned in different people can be effective in the growing course of the disease and its treatment, and the use of personal medical approach will lead to the introduction of a safe, effective, and accurate method for different people. The most important goals of personalized medicine are prevention. In such a way that personalized medicine study the probability of disease occurrence with continuous monitoring of biomarkers of different diseases before the onset of illness, pain tolerance, and finally, the side effects of different drugs for the patients' treatment.

Keywords: Human Genome Project, Mass Spectrometry, Drug-protein Binding, Drug Interactions, Coronavirus Disease-2019 (COVID-19).

* Corresponding Author: ztalebpour@alzahra.ac.ir

نقش پزشکی شخصی در تشخیص، پیشگیری و درمان بیماری‌هایی مانند کووید ۱۹

مرضیه سروری شاد[۱]، زهرا طالب‌پور[۲*] و حانیه علی‌زاده[۳]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی تجزیه، گروه شیمی، دانشکده فیزیک و شیمی، دانشگاه الزهرا (س)، ونک، تهران، ایران
۲. دانشیار شیمی تجزیه، شیمی تجزیه، عضو هیئت علمی، گروه شیمی، دانشکده فیزیک و شیمی، دانشگاه الزهرا (س)، ونک، تهران، ایران
۳. رزیدنت طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۰۶ نوع مقاله: مروری تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۱۲

چکیده

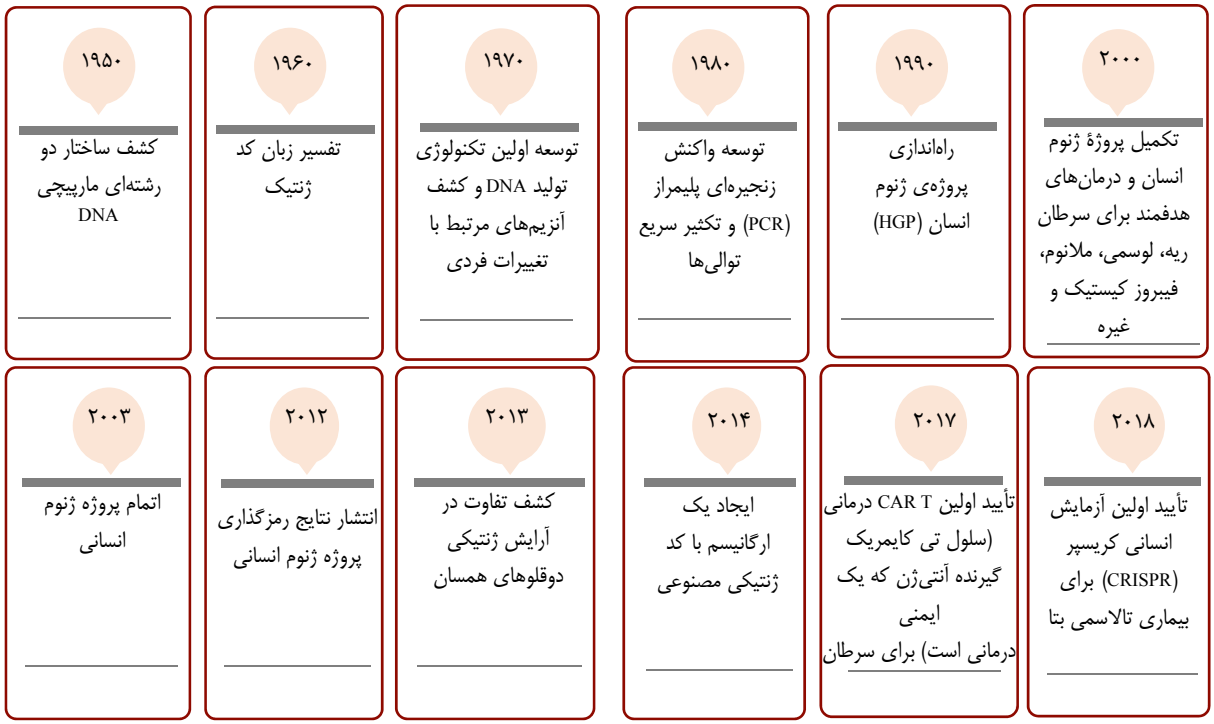
پزشکی شخصی به مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و رویکردهای تشخیصی، درمان و پیشگیری اطلاق می‌شود که بر مبنای آنها، بیماران بر اساس ویژگی شخصی‌شان طبقه‌بندی می‌شوند و اقدام‌های پزشکی برایشان انجام می‌شود. اهدافی که سیستم درمانی با روش پزشکی شخصی به دنبال دارد شامل انتخاب داروی درست و مؤثر برای افراد مختلف، کاهش هزینه‌های دارو و درمان، کاهش عوارض جانبی داروها و در نهایت کاهش مدت درمان و بهبودی سریع بیمار است. هدف مقاله حاضر بررسی اهمیت پزشکی شخصی، عواملی که باعث تفاوت افراد در پاسخ به درمان آنها می‌شود، روش‌ها و تکنیک‌های مورد استفاده برای رسیدن به اهداف پزشکی شخصی و در نهایت استفاده از این روش برای بررسی تفاوت‌های احتمالی افراد در پاسخ به درمان در برابر بیماری کووید ۱۹ است. بر اساس این روش یا داروهایی که پیش از این ساخته شده‌اند برای هر فرد شخصی‌سازی یا از داروهای پروتئینی نوترکیب استفاده می‌شود. بر اساس نوع عاملی که فرد را در پاسخ به درمان و دارو متفاوت کرده است نوع داروی مناسب و دوز لازم و کافی برای فرد تجویز می‌شود. با توجه به گزارش‌های موجود، در مورد بیماری کووید ۱۹ نیز، تفاوت‌های ذکر شده در افراد مختلف می‌تواند در سیر رو به رشد بیماری مؤثر باشد و استفاده از رویکرد پزشکی شخصی منجر به معرفی روش درمانی ایمن، مؤثر و دقیق برای افراد مختلف شود. اما قطعاً می‌توان گفت مهم‌ترین هدف پیشگیری است که در پزشکی شخصی مطرح می‌شود. به گونه‌ای که قبل از ابتلا به بیماری و تحمل درد و در نهایت تحمل عوارض جانبی داروهای مختلف برای درمان، احتمال وقوع بیماری با پایش مداوم نشان‌گرهای زیستی بیماری‌های مختلف که آنها هم از طریق پزشکی شخصی مشخص شده‌اند، در افراد سالم بررسی شود.

کلیدواژه‌ها: پروژه ژنوم انسان، طیف‌سنجی جرمی، اتصال داروپروتئین، تداخل‌های دارویی، بیماری کووید ۱۹.

* مسئول مکاتبات: ztalebpour@alzahra.ac.ir

مقدمه

ساختار دی‌ان‌ای[1] برای اولین بار در سال ۱۹۵۳ توسط واتسون و کریک کشف شد. این اکتشاف تحولی شگرف در علم پزشکی به وجود آورد و از آن پس، دانشمندان روزبه‌روز با مطالعه بیشتر روی این ماده، توانستند دستاوردهای بزرگی به ارمغان آورند [۱، ۲]. حاصل بررسی‌های چند ساله در زمینه ژنتیک، تکمیل پروژه ژنوم انسان[2] بود [۳]. این پروژه نمونه شاخصی از تلاش بین‌المللی است که به طور رسمی از اکتبر ۱۹۹۰ آغاز شد و سیزده سال به طول انجامید. اهداف پروژه مشخص‌کردن توالی کامل ۳ میلیارد زیر واحد دی‌ان‌ای، تعیین تمامی ژن‌های انسان و قابل دسترس قرار دادن اطلاعات ژنی برای بررسی‌های زیستی بیشتر بود. تمامی این پیشرفت‌ها منجر به استفاده از اصطلاح «پزشکی شخصی» در سال ۱۹۹۹ شد. سیر تحول مذکور در شکل (۱) آورده شده است [۴-۶]. امروزه ظهور فناوری‌های جدید، پزشکی شخصی را واقعیتی محسوس‌تر ساخته است که پژوهشگران را قادر می‌سازد مابین تغییرات پروفایل مولکول‌های موجود در سیالات بیولوژیکی و یا بافت‌های مختلف بدن و رفتار بالینی فرد، ارتباط معنی‌داری برقرار [۶] و از اطلاعات به دست آمده از این ارتباط در راستای تشخیص، پیشگیری و درمان هدفمند استفاده کنند.



شکل ۱. سیر تحول علم ژنتیک از سال ۱۹۵۰ تا ۲۰۱۸ [۴-۶]

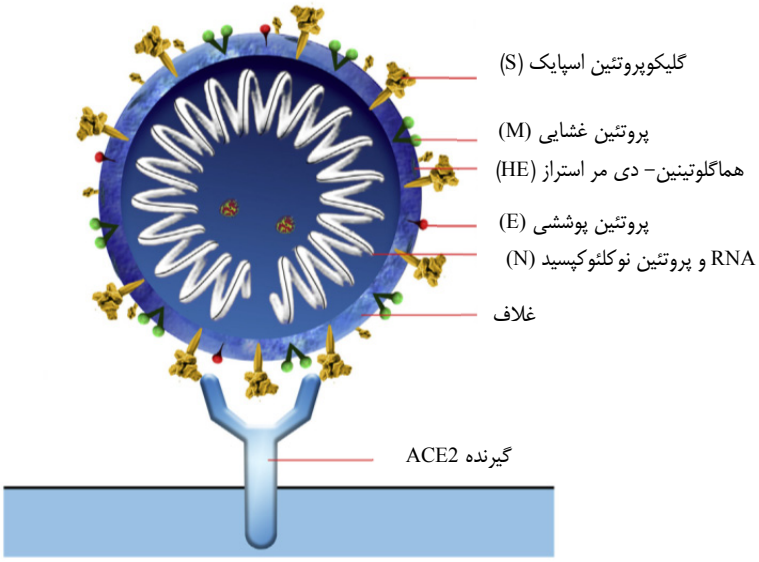
دلایل نیاز به پزشکی شخصی

کل محتوای دی‌ان‌ای یک جاندار که ژن‌هایش را نیز دربرمی‌گیرد، ژنوم نام دارد. ژن‌ها، اطلاعات لازم برای ساخت تمامی پروتئین‌های ضروری بدن را حمل می‌کنند. این پروتئین‌ها تعیین می‌کنند که جاندار چطور به نظر برسد و متابولیسم بدن یا دفاع در مقابل عفونت و حتی رفتار آن چگونه باشد. از آنجایی که نقشه ژنوم انسان منحصر به فرد است، پاسخ هر فرد به هر عامل بیماری، درمان یا دارویی خاص متفاوت است که در کنار تأثیر عوامل محیطی بر متابولیسم بدن، الزام استفاده از پزشکی شخصی را نشان می‌دهد [۴]. به طور مثال با اینکه برهمکنش ۲۴ نوع

1. Deoxyribo nucleic acid (DNA)
2. Human genome project (HGP)

پروتئین کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲[1] با مجموعه گسترده‌ای از پروتئین‌های بافت‌های مختلف بدن توسط جمعی از دانشمندان اعلام شده است [۷]، اما شدت و ضعف این برهمکنش در افراد مختلف، متفاوت است که نه فقط منجر به ظهور بیماری با درجه‌های مختلف می‌شود، بلکه عملکرد داروهای تجویزشده را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. آمارها نشان می‌دهند پاسخ به کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ و همچنین شدت بیماری کووید ۱۹، بین مردان و زنان، گروه‌های سنی، نژادها و جغرافیای مختلف، متفاوت است. این تفاوت و تغییرات را می‌توان با تفاوت‌های ژنتیکی میزبان‌ها توضیح داد [۸]. حتی تفاوت‌های ژنتیکی ظریف بین افراد ممکن است بر چرخه زندگی ویروسی و پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی میزبان تأثیر بگذارد. در مورد بیماری کووید ۱۹، گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی[2] نشان می‌دهند که میزان تلفات این بیماری در مردان ۲/۸ درصد و در زنان ۱/۷ درصد است. همچنین گزارش‌های ثبت شده در بیمارستان هنگ‌کنگ مبنی بر اینکه مردان (۳۲ درصد) در مقایسه با زنان (۱۵ درصد) در مواجه با این بیماری نیاز به مراقبت‌های ویژه بیشتری دارند، تأییدکننده این موضوع است. عوامل احتمالی تأثیرگذار بر تفاوت موجود در جنسیت برای این بیماری می‌تواند تفاوت در سیستم ایمنی میان زنان و مردان باشد که باعث شده زنان کمتر از مردان دچار عفونت‌های ویروسی شوند [۹].

آزمایش‌ها نشان داده‌اند که وجود دو آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲[3] و پروتئاز تراغشایی، سرین ۲[4] برای ورود کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ به سلول‌های میزبان بسیار مهم است [۸]. وقتی کرونا ویروس یک سلول انسانی را آلوده می‌کند، ویروس از آنزیم پروتئاز تراغشایی، سرین ۲ برای آماده‌سازی و شکستن پروتئین S به زیر واحدهای S1 و S2 استفاده می‌کند. S1 شامل دامنه متصل‌شونده به گیرنده[5] است که از طریق آن کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ می‌تواند به طور مستقیم به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ روی سلول میزبان متصل شود (شکل ۲). سپس S2 در هم‌جوشی غشایی سلولی نقش ایفا می‌کند [۱۰، ۱۱]. این اتصال موجب می‌شود گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ نتوانند یکی از کارکردهای حیاتی خود را که جلوگیری از ایجاد مایعات در ریه‌ها هنگام عفونت است درست انجام دهند [۹].



شکل ۲. طرح شماتیکی از ساختار کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ پروتئین S روی غشای ویروس برای ورود به سلول لازم است. این پروتئین می‌تواند به آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ روی سطح سلول‌های انسانی متصل شود [۱۲]

1. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
2. World health organization (WHO)
3. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)
4. Transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2)
5. Receptor binding domain (RBD)

مشاهده شده است که هورمون استروژن در زنان نه فقط با فعال‌کردن پاسخ ایمنی سارس، بلکه با سرکوب مستقیم تکثیر کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲، نقش محافظتی بر عهده دارد. همچنین فعالیت یا بیان اجزای مختلف سیستم رنین- آنژیوتانسین[1] را مهار می‌کند و به طور خاص، قادر به تنظیم مجدد بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ است [۱۳]. گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ علاوه بر ریه‌ها، کبد، کلیه‌ها، در پروستات نیز بیان می‌شود [۱۴] که می‌تواند دلیلی برای حساسیت و استعداد بیشتر مردان در بروز علائم شدید بیماری کووید ۱۹ باشد. از طرف دیگر عنوان شده مردان ممکن است بیان پروتئاز تراغشایی، سرین ۲ بالاتری در ریه داشته باشند، که توانایی ارتقای کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ برای ورود به سلول‌ها را افزایش خواهد داد [۱۴].

از دیگر عواملی که باعث پاسخ‌های متفاوت در افراد مختلف می‌شوند می‌توان به چندریختی تک-نوکلئوتیدی[2]، اتصال دارو-پروتئین[3] و تداخل‌های مختلف دارویی[4] اشاره کرد که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

۱. چندریختی تک-نوکلئوتیدی

وجود تغییرات در توالی دی‌ان‌ای باعث تفاوت‌های منحصر به فرد در بین افراد می‌شود. به عنوان مثال، این تغییرات می‌توانند قطعاتی باشند که در ترتیب توالی دی‌ان‌ای گم، حذف و یا اضافه شده‌اند. یکی از این تغییرات، چندریختی تک-نوکلئوتیدی است که در اثر جایگزینی یک نوکلئوتید با یک نوکلئوتید دیگر به وجود می‌آید و به طور معمول در ژنوم اعضای جامعه یک گونه بیولوژیکی یا حتی بین یک جفت کروموزوم در یک فرد، اتفاق می‌افتد. در ژنوم انسان بیش از ۳ میلیون چندریختی تک-نوکلئوتیدی وجود دارد که به عنوان نشانگر ژنتیکی مهم برای ارزیابی سیر بیماری و پیش‌بینی پاسخ داروها در بیماران مختلف به حساب می‌آیند [۱۵]. بنابراین، تلاش‌های زیادی برای توسعه فناوری‌های کارآمد، سریع و با هزینه‌ای مناسب صورت گرفته تا بتوان با آنالیز چندریختی تک-نوکلئوتیدی‌ها به پیشرفت در تشخیص بیماری و درمان مناسب هر فرد بر اساس ژنوم او دست یافت.

یکی از اثرات مهم چندریختی تک-نوکلئوتیدی‌ها، تحت تأثیر قراردادن اثر دارو و یا مسیر متابولیسم آن است [۱۶]. به طور مثال در بررسی‌های اخیر تأثیر ژنوتیپ بر فعالیت وارفارین[5] به عنوان داروی ضدانعقاد مورد مطالعه قرار گرفته است. وارفارین از شکل‌گیری فاکتورهای انعقادی خون وابسته به ویتامین کا از قبیل X، IX، VII و II، جلوگیری می‌کند. اکسیداسیون ویتامین کا که منجر به تولید اپوکسی ویتامین کا می‌شود، عامل اصلی کربوکسیله‌شدن فاکتورهای انعقادی خون و اتصال آنها به سطوح فسفولیپیدی اندوتلیوم عروق خونی است. این فرم اپوکسی ویتامین کا به وسیله آنزیم ویتامین کا اپوکسی ردوکتاز[6] قابل برگشت به حالت قبل خود است. وارفارین از انجام کار این آنزیم، به خصوص زیر واحد ۱ آنزیم ویتامین کا اپوکسی ردوکتاز[7]، جلوگیری می‌کند و به این طریق از منابع ویتامین کا موجود در بدن می‌کاهد. این اتفاق منجر به کاهش تولید فاکتورهای انعقادی خون می‌شود. در نتیجه ذخایر از پیش تولید شده بدن طی چند روز کاهش می‌یابد و تأثیرات ضد انعقادی خون نمایان می‌شود [۱۷]. مطالعات نشان داده‌اند که انواع جهش‌ها در ژن زیر واحد ۱ آنزیم ویتامین کا اپوکسی ردوکتاز باعث ایجاد حساسیت‌های مختلف به دارو می‌شود. در یکی از مطالعه‌های انجام شده، شانگ بن یانگ[8] و همکاران، به منظور بهبود کارایی و ایمنی داروی وارفارین، به مطالعه یکی از چندریختی تک-نوکلئوتیدی‌های اتفاق افتاده روی ژن زیر واحد ۱ آنزیم ویتامین کا اپوکسی ردوکتاز پرداختند. همچنین توانستند با استفاده از شرایط بهینه شده برای واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[9] و به‌کارگیری روش SELDI-TOF

1. Renin–angiotensin system
2. Single nucleotide polymorphisms (SNP)
3. Drug-protein binding
4. Drug-drug interactions
5. Warfarin
6. Vitamin K epoxide reductase (VKOR)
7. Vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 (VKORC1)
8. Sh. Yang
9. Polymerase chain reaction (PCR)

MS[1]، تمام چندریختی تک-نوکلئوتیدی‌های رخ داده روی این ژن کـه فعالیـت داروی وارفـارین را تحـت تـأثیر قـرار می‌دهند، در کمتر از پنج ساعت بـه طـور کامـل شناسـایی کنند. در چندریختی تک-نوکلئوتیدی‌های مورد بحث بیشتر جابه‌جایی‌ها بین نوکلئوتید آدنین (A) و گـوانین (G) دیـده شد. توالی معمول این دو نوکلئوتید در ژن زیر واحد ۱ آنزیم ویتامین کا اپوکسی ردوکتاز ژنوتیپ AG است که برای این دسته از افراد دوز معمولی داروی وارفارین تجویز مـی‌شـود. بیمارانی با ژنوتیـپ AA، کـه دارای مقـدار کمتـری از ژن طبیعی زیر واحد ۱ آنزیم ویتامین کا اپوکسی ردوکتازند، بـه دوز پایین‌تـر از وارفـارین نیـاز خواهنـد داشـت. در مقابـل، کسانی که دارای ژنوتیپ GGاند مقاوم به وارفارین اسـت و دوز بیشتری از دارو برای دستیابی به اثر درمانی مـورد نظـر بهتر است برای آنها تجویز شود.

در بخش دیگـری از ایـن مطالعـه تـأثیر ژنوتیـپ‌هـای مختلف بر فرایند متابولیسـم دارو و حـذف آن از بـدن نیـز بررسی شد. به طور معمول داروی وارفارین با تبدیل به یک متابولیت هیدروکسید شده توسط آنـزیم‌هـای میکروزومـال کبدی (سیتوکروم پی ۴۵۰) حذف می‌شود. این ژن فعالیـت داروی وارفارین را کنترل می‌کند. اَلِل‌های مختلف، به ویـژه نـــوع CYP2C9*2 و CYP2C9*3، باعـــث کـــاهش هیدروکسید شدن وارفـارین مـی‌شـود و میـزان متابولیسـم وارفارین در بدن را کاهش می‌دهنـد. بنـابراین اگـر فـردی دارای این چندریختی تک-نوکلئوتیدی‌های باشد، عـوارض جانبی داروی وارفارین برای این شخص بیشتر خواهد بود و در نهایت باید دوز کمتری از وارفارین بـرای بیمـار تجـویز شود [۱۶]. مطالعات مشابهی روی داروهای آسـپیرین [۱۸]، پاکلیتاکسل[2] [۱۹] و تراستوزومب[3] [۲۰]، نیز گـزارش شـده است که همگی تأثیر چنـدریختی تـک-نوکلئوتیـدی‌هـای ژن‌هـای درگیـر در فعالیـت دارو و متابولیسـم آن را تأییـد می‌کند.

در گزارش‌ها به اثر برخی از چندریختی‌ها بر ژن آنـزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و بـروز فشـار خـون شـریانی، دیابـت، سکته مغزی، بیماری شـریان کرونـری و ضـخامت دیـواره عروق قلب اشاره شده است [۲۱-۲۳]. بنابراین بررسی تأثیر احتمـالی چنـدریختی تـک-نوکلئوتیـدی آنـزیم مبـدل آنژیوتانسین ۲ در تعامل این آنزیم با گلیکوپروتئین S کرونا ویـروس سـندرم حـاد تنفسـی ۲ حـائز اهمیـت اسـت. در تحقیقـی، چنـدریختی‌هـای موجـود در آنـزیم مبـدل آنژیوتانسـین۲ و تـأثیر آن بـر شـدت و میـزان ورود کرونـا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ به سلول میزبان بررسی شـده است. ۱۳ نوع از چندریختی تـک-نوکلئوتیـدی‌هـای مهـم شـــناخته شـــده (S19P، I21V، I21T، E23K، A25T، K26R، T2678، T2778، T92I، Q102P، H378R، E75G) به عنوان تقویت‌کننـده تعامـل بـین آنـزیم مبـدل آنژیوتانسین ۲ و S1 در این گزارش معرفی شدند. به علاوه ۱۸ چندریختی تـک-نوکلئوتیـدی دیگـر از جملـه E35K، E37K، Y50F، N51D، N51S، M62V، M82I، G326E، E329G، G352V، D355N، Q388L، P389H، H505R، K68E،R514G، Y515C و F72V به عنوان مهارکننده این تعامـل عنـوان شـدند [۲۴]. رسـانا اســـلتا[4] و همکـــارانش نیـــز ۳ مـــورد از چنـــدریختی تـــــک-نوکلئوتیـــــدی (rs2070788، rs9974589، rs7364083) که باعـث بیـان بیشـتر پروتئـاز تراغشـایی، سرین ۲ و افزایش ورود ویروس بـه داخـل سـلول میزبـان می‌شوند را اعلام کردند [۲۴].

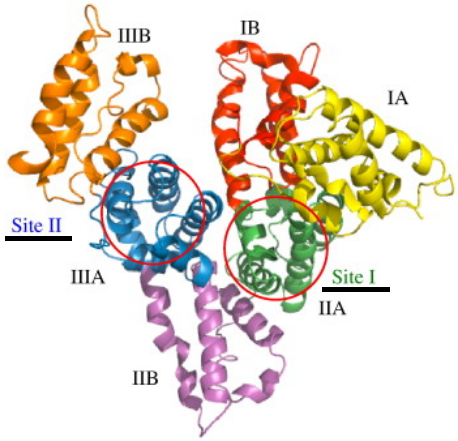
۲. اتصال دارو-پروتئین

یکی از دلایل دیگری که باعث متفاوت بـودن فعالیـت داروها بین افراد مختلف می‌شود، تفاوت غلظت آزاد دارو در محیط‌های بیولوژیکی است. بـا توجـه بـه اینکـه در بیشـتر موارد، فقط مولکول‌های آزاد دارو در خون می‌توانند از غشـا عبور کنند، در بدن پخش شوند و پاسخ برای درمان دهند و در نهایت دفع شوند، تفاوت در مقدار غلظت آزاد آنها باعـث تفاوت میـزان فعالیـت دارو و پاسـخ بـه درمـان مـی‌شـود. مطالعات نشان داده است که مهم‌تـرین دلیـل ایـن پدیـده، اتصال دارو به پروتئین است. این اتصال می‌تواند در فعالیت و سرنوشت نهایی داروها پس از ورود به گردش خـون اثـر

1. Surface-enhanced laser desorption and ionization time-of-flight mass spectrometry
2. Paclitaxel
3. Trastuzumab
4. Rosanna Asselta

بگذارد و نقش مهمی در میزان جذب، توزیع و دفع یا متابولیسم بسیاری از داروها در جریان خون داشته باشد. با نگه‌داشته شدن دارو در اثر اتصال به پروتئین و محدود کردن آزادسازی آن، نیمه‌عمر فارماکوکینتیک دارو افزایش پیدا می‌کند و منجر به محدود شدن سطح دسترسی بافت هدف می‌شود [۲۵]. دارو به طور معمول به پروتئین‌های سرم مانند آلبومین سرم انسانی[1]، آلفا-۱-اسیدگلیکوپروتئین[2] و یا سایر لیپوپرروتئین‌ها متصل می‌شود [۲۶].

آلبومین سرم انسانی یکی از پروتئین‌های اصلی سرم خون با غلظت بین ۳۰ تا ۵۰ گرم در لیتر است. این ترکیب دارای سه ناحیه هومولوگ است که عبارت‌اند از: ناحیه I (اسیدآمینه ۱ تا ۱۹۵)، ناحیه II (اسیدآمینه ۱۹۶ تا ۳۸۳) و ناحیه III (اسیدآمینه ۳۸۴ تا ۵۸۵) که هر یک از این سه ناحیه، خود از دو زیرناحیه به نام‌های A و B تشکیل شده‌اند و کل ساختار توسط ۱۷ پیوند دی سولفیدی پایداری خود را حفظ می‌کند. در شکل (۳) ساختار کلی آلبومین سرم انسانی نشان داده شده است. این پروتئین وظایف متفاوتی در خون به عهده دارد که از آن جمله می‌توان به کمک در تنظیم فشار اسمزی و کنترل pH در جریان خون اشاره کرد. از آنجایی که در ساختار آلبومین سرم انسانی دو محل فعال وجود دارد (جایگاه‌های فعال با کد 2BXD به عنوان مدل اتصال به سایت I و 2BXF به عنوان مدل اتصال به سایت II است)، یکی از نقش‌های اصلی آن در خون، حمل تعداد زیادی از مواد کوچک مانند هورمون‌ها، اسیدهای چرب و داروها است [۲۵، ۲۷]. در بررسی‌ها، مشخص شده ترکیبات هتروسیکلی بزرگ مانند کومارین‌ها، سولفونامیدها و سالیسیلات از طریق سایت I و کربوکسیلیک اسیدهای آروماتیک و پروفن‌ها از طریق سایت II متصل می‌شوند [۲۸].

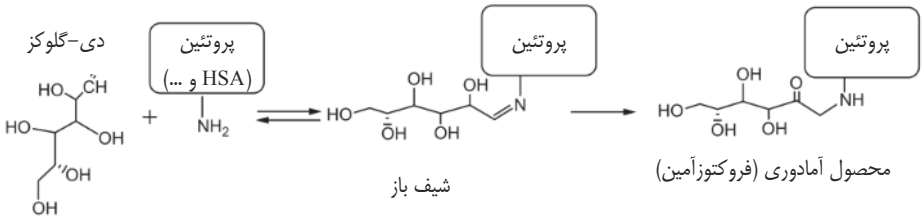


شکل ۳. ساختار کلی آلبومین سرم انسان و دو محل اصلی اتصال دارو (سایت‌های Sudlow site I و II) [۲۷]

میزان و نحوه اتصال یک دارو به آلبومین سرم انسانی می‌تواند منجر به بروز تغییرات طی مدت اثر، متابولیسم و غلظت آزاد دارو در پلاسما شود. عوامل مختلفی وجود دارد که در آن بیماری می‌تواند اثرات متقابل در اتصال دارو و پروتئین موجود در خون را تحت تأثیر قرار دهد. این عوامل باعث می‌شود که میزان این اتصال افزایش یا کاهش پیدا کند. اگر عاملی باعث افزایش این اتصال شود غلظت آزاد دارو در خون کاهش پیدا می‌کند و اثر فارماکولوژی دارو کم می‌شود و باید دوز بیشتری برای این فرد تجویز شود تا نتیجه مؤثر داشته باشد و یا برعکس. یکی از عواملی که ممکن است باعث تغییر در این اتصال‌ها شود، غلظت پروتئین است. از عوامل دیگر که می‌تواند اتصال دارو به پروتئین را تغییر دهد آن است که ساختار یک پروتئین در نتیجه فرایند بیماری تغییر کند [۲۵، ۲۶]. به طور مثال مطالعات نشان دادند دیابت منجر به افزایش گلیکاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌های سرمی مانند آلبومین سرم انسانی

1. Human serum album (HAS)
2. Alpha-1-acid glycolprotein (AGP)

می‌شود. گلیکاسیون که واکنش غیرآنزیمی قندها با پروتئین‌ها است و در آن گلوکز با گروه‌های آمین آزاد روی یک پروتئین ترکیب می‌شود (شکل ۴)، باعث تغییر شکل پروتئین‌ها می‌شود و پروتئین را از شکل عملکردی خود خارج می‌کند [۲۶].



شکل ۴. فرایند کلی گلیکاسیون پروتئین با آلبومین سرم انسانی که منجر به تغییراتی در ساختار محصول نهایی و میزان اتصال داروها به آلبومین سرم انسانی می‌شود [۲۶]

به منظور بررسی اثر یکی از داروهای دیابت به نام تولبوتامید[1]، جوزف[2] و همکارانش با استفاده از کروماتوگرافی تمایلی با عملکرد بالا[3]، اتصال این دارو به آلبومین سرم انسانی در سطوح مختلف گلیکاسیون را مورد مطالعه قرار دادند. در افراد سالم میزان اتصال این دارو به آلبومین سرم انسانی، ۹۰ درصد گزارش شده و میزان گلیکاسیون آلبومین سرم انسانی به طور متوسط ۶ تا ۱۳ درصد است. اما در بیماران دیابتی زمانی که مقدار بالای گلوکز در جریان خون وجود دارد گلیکاسیون آلبومین سرم انسانی بیشتر اتفاق می‌افتد و درصد آن تا ۳۰ درصد یا بیشتر افزایش می‌یابند. در این مطالعه مشخص شد که نه فقط این دارو به هر دو سایت فعال آلبومین سرم انسانی متصل می‌شود بلکه با ایجاد گلیکاسیون، میزان اتصال تولبوتامید افزایش می‌یابد. در نتیجه غلظت آزاد دارو کاهش یافته و در نهایت اثر فارماکولوژی آن برای بیمار کم می‌شود. بر این اساس متخصص دوز بیشتری برای چنین بیماری تجویز خواهد کرد تا دارو برای فرد اثرگذار باشد [۲۸]. مطالعات مشابهی روی داروهای استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین)[4] و سالیسیلیک اسید[5] [۲۹]، دیازپام[6] [۳۰] و فوروزماید[7] [۳۱]، گزارش شده است که همگی میزان اتصال داروها به آلبومین سرم انسان و تأثیر این اتصال در پاسخ دارو بر فرد را با استفاده از روش‌های دیالیز و ژل فیلتراسیون و طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز نشان می‌دهند. مطالعات نشان می‌دهند سطوح آلفا-۱-اسید گلیکوپروتئین نیز می‌تواند از دو تا پنج برابر در فاز حاد برخی بیماری‌ها مانند بیماری‌های کلیوی، کبدی و قلبی افزایش یابد. این افزایش در سطح آلفا-۱-اسید گلیکوپروتئین، می‌تواند موجب تغییر در میزان اتصال آن به داروهایی مانند دیزوپرامید[8]، فنوباربیتال[9] و کاربامازپین[10] شود [۲۶].

۳. تداخل‌های دارویی

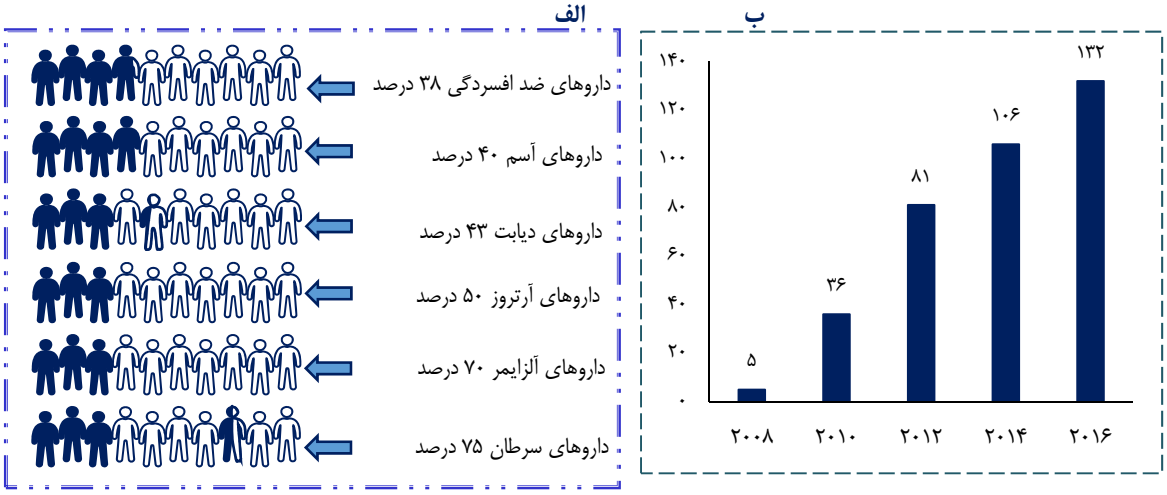
یکی دیگر از مسائل مهمی که منجر به تفاوت فعالیت داروها در افراد مختلف می‌شود، تداخل دارویی است. مصرف همزمان دو یا چند دارو که دارای درجه اتصال پروتئینی بالایی‌اند، ممکن است باعث ایجاد رقابت بین داروها برای اشغال محل‌های اتصالی روی پروتئین‌ها شود و در نتیجه یکی از دو دارو به میزان کمتری اتصال پیدا می‌کند که این امر منجر به افزایش غلظت آزاد داروی دیگر خواهد شد. البته باید متذکر شد که این مسئله در عمل زمانی اتفاق می‌افتد که یکی از دو داروی مصرفی حتی در محدوده غلظت درمانی، محل‌های اتصال را به صورت نسبی اشباع کند. به عنوان مثال مصرف همزمان

1. Tolbutamide
2. K.S. Joseph
3. High performance affinity chromatography (HPAC)
4. Acetylsalicylic acid (Aspirin)
5. Salicylic acid (SA)
6. Diazepam
7. Furosemide
8. Disopyramide
9. Phenobarbital
10. Carbamazepine

فنیل‌بوتازون[1] و وارفارین موجب افزایش جزئی غلظت آزاد وارفارین خواهد شد. از آنجایی که این دارو در محدوده غلظت درمانی، حدود ۹۹ درصد اتصال و ۱ درصد به صورت آزاد وجود خواهد داشت، بنابراین افزایش بخش آزاد وارفارین، اثرات فارماکولوژیک آن را تشدید خواهد کرد که این امر باعث بروز خونریزی طی ساعت‌های اول بعد از مصرف دارو در بیمار می‌شود [۳۲].

اصول پزشکی شخصی

در پزشکی رایج، دارویی مشخص با دوز مرتبط با برخی از ویژگی‌های مشخص بیمار مانند وزن و جنس، برای تمام بیماران تجویز می‌شود. در این روش هر گونه پیشگیری یا درمان مبتنی بر دارو از دو محدودیت رنج می‌برد. اولین محدودیت این است که داروها برای ۱۰۰ درصد افراد فعال نخواهد بود [۳۳]. درصد فعالیت برخی از داروها در شکل (الف ۵) نشان داده شده است.

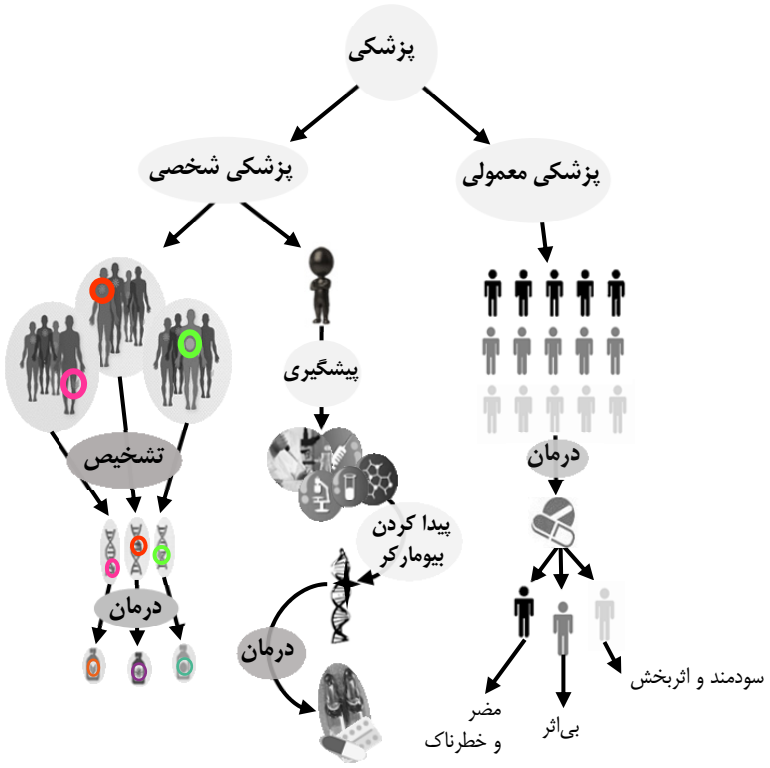


شکل ۵: (الف، سمت چپ) درصد جمعیت بیمارانی که به برخی از داروهای خاص بی‌اثرند (ب، سمت راست) تعداد داروهای شخصی‌سازی شده از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۶ [۳۴]

[1]همان‌طور که دیده می‌شود داروهای ضد افسردگی بر ۳۸ درصد و داروهای آسم بر ۴۰ درصد افراد غیر فعال‌اند [۳۴]. محدودیت دوم، ویژگی‌های مربوط به ایمنی هر دارو است. یک داروی «فعال» که اثربخشی بالایی بر بیماران دارد، به احتمال قوی سبب ایجاد عوارض جانبی می‌شود که شدت آن از فردی به فرد دیگر متفاوت است. هر سال موارد متعددی از عوارض جانبی داروها توسط صنایع دارویی گزارش شده است [۳۳]. این در حالی است که در پزشکی شخصی یکی از رویکردهای مهم، شخصی‌سازی داروها است. در این روش، بیماران مبتلا به یک بیماری خاص، بر اساس نقشه ژنوم و یا وجود نشانگرهای زیستی مشخص در آزمایش‌های انجام شده به دسته‌های مختلف تقسیم می‌شوند. برای بیماران متعلق به هر دسته با در نظر گرفتن تنوع ژنتیکی و شیوه زندگی آنها، داروی خاص متناسب با این زیرگروه تجویز می‌شود (شکل ۶). این روش، درمانی دقیق‌تر همراه با مدیریت بالینی بهتر را به همراه دارد. در سال ۲۰۰۸ فقط ۵ داروی شخصی‌سازی شده در سایت ائتلاف پزشکی شخصی[2] گزارش شده است. این در حالی است که در سال ۲۰۱۶ این تعداد به ۱۳۲ مورد رسیده است (شکل ب ۵) [۳۴]. همچنین احتمال ابتلا به انواع بیماری‌ها برای هر فرد نیز از نقشه ژنی او استخراج می‌شود. این امر باعث تشخیص زودهنگام بیماری می‌شود که منجر به پیشگیری در زمان مناسب است [۳۵].

1. Phenylbutazone

2. Personalized medicine coalition (PMC)



شکل ۶. تفاوت درمان پزشکی معمولی و پزشکی شخصی و نحوه دسته‌بندی بیماران در پزشکی شخصی

رویکردهای جدید پزشکی شخصی

۱. پروتئین‌های نوترکیب

امروزه استفاده از پروتئینی‌های نوترکیب (به ویژه با رویکرد شخصی‌سازی) به طور فزاینده‌ای برای درمان و مدیریت برخی از پیچیده‌ترین شرایط پزشکی رواج پیدا کرده است. پروتئین‌هایی که در درمان بیماری‌های انسانی استفاده می‌شوند می‌توانند توسط فناوری دی‌ان‌ای نوترکیب تولید شوند [۳۶]. دستاورد مهم دیگر، توسعه پروتئین‌های نوترکیبی است که قادر به ورود به سلول‌ها باشند. این داروها، با هدف قرار دادن مکانیسم‌های داخل سلولی یا جایگزینی آنزیم‌های فعال داخل سلولی، فرصت‌های جدیدی را برای درمان ایجاد می‌کنند [۳۷].

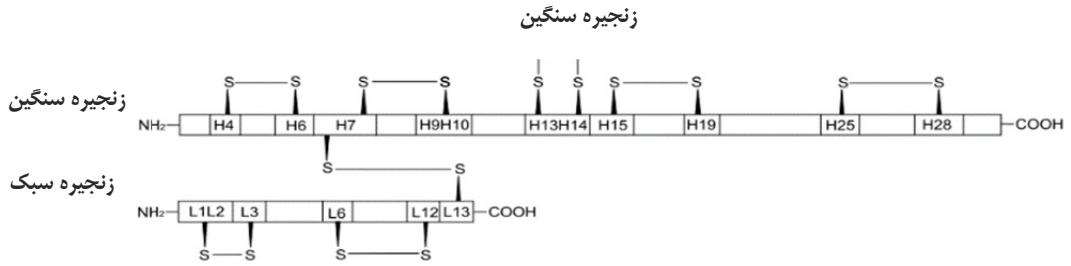
در حال حاضر با استفاده از موجودات زنده و به‌کارگیری فناوری دی‌ان‌ای نوترکیب، ابزار مقرون به صرفه‌ای برای تولید پروتئین‌های نوترکیب در مقیاس بزرگ فراهم شده است [۳۸]. بیش از نیمی (۵۵ درصد) از پروتئین‌های نوترکیب توسط میکروب‌ها (۴۰ درصد آن به وسیله باکتری‌ها و ۱۵ درصد آن به وسیله مخمرها) تولید می‌شوند. E.coli اولین و گسترده‌ترین میزبانی است که برای تولید پروتئین‌های هترولوگ به کار می‌رود [۳۸، ۳۹]. انسولین نوترکیب تولید شده توسط E.coil، اولین داروی نوترکیبی است که در سال ۱۹۸۰ توسط سازمان غذا و دارو[1] تأیید شد [۳۸].

فرایندهای تولید پروتئین‌های نوترکیب درمانگر، به طور معمول شامل مجموعه‌ای از مراحل پیچیده‌ای است که هر کدام تأثیر قابل توجهی بر کیفیت پروتئین تولید شده و در نهایت ایمنی و کارایی محصول نهایی دارد. طراحی فرایندهای مؤثر و کارآمد نیاز به درک عمیق از چگونگی شکل‌گیری و عوامل مختلف بر کیفیت و فعالیت محصول دارد. انتظار می‌رود که درمان‌های مبتنی بر داروهای پروتئینی نیاز به روش‌های پیشرفته تحلیلی برای تأیید ساختار پروتئین و فعالیت محصول طی روند تولید داشته باشد. تکنیک‌های مختلف طیف‌سنجی جرمی[2] که با روش‌های جداسازی متفاوت مانند کروماتوگرافی گازی و یا

1. Food and drug administration (FDA)
2. Mass spectrometry (MS)

مایع جفت شده‌اند به عنوان ابزارهای تحلیلی ضروری برای مشخص‌کردن پروتئین‌های نوترکیب شناخته شده‌اند [۴۱].

وی ژانگ[1] و همکاران با استفاده از تکنیک فاز معکوس کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا- طیف سنجی جرمی[2] به بررسی کیفیت آنتی‌بادی منوکلونال[3] تولید شده توسط سلول‌های تخمدان موش صحرایی چینی پرداختند. این آنتی‌بادی برای معالجه تعداد زیادی از بیماری‌ها (به عنوان مثال انکولوژی، التهاب و بیماری‌های خودایمنی) استفاده می‌شود. این مولکول آنتی‌بادی منوکلونال حاوی دو زنجیره سبک مشابه و دو زنجیره سنگین یکسان است که در شکل (۷) نشان داده شده است. در کل آنتی‌بادی منوکلونال شانزده پیوند دی سولفیدی دارد که دو تا از این پیوندها در قسمت لولایی ساختار آنتی‌بادی قرار دارند که مسئول حفظ ساختار سه بعدی آنتی‌بادی منوکلونال‌اند.



شکل ۷. طرح اسکریپتی از پیوندهای دی سولفید در آنتی‌بادی منوکلونال (فقط نیمی از مولکول نشان داده شده است). زنجیره‌ها از پپتید تشکیل شده‌اند. L: پپتید روی زنجیره سبک که با شماره انواع آنها را از هم جدا کرده‌اند. H: پپتید روی زنجیره سنگین [۴۲]

به منظور تأیید ساختار آنتی‌بادی تولید شده، ابتدا فرایند هضم پروتئین‌های مذکور با استفاده از آنزیم پروتئاز[4] انجام شده و پپتیدهای تشکیل‌دهنده آنتی‌بادی، تولید شدند. سپس با تکنیک فاز معکوس کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا- طیف‌سنجی جرمی، پپتیدها را شناسایی کردند. همچنین می‌توان به منظور توالی‌یابی پپتیدهای حاوی پیوندهای دی سولفید از تکنیک طیف‌سنجی جرمی یونیزاسیون با نانو الکترواسپری و آنالیزور جرمی چهار قطبی- زمان پرواز[5]، و برای تأیید اتصال‌ها (تشکیل پیوندهای دی سولفیدی) از تکنیک ادمن[6] استفاده کرد. اگر یکی از پپتیدها شناسایی نشود، نشان‌دهنده آن است که پیوند دی سولفید تشکیل نشده است در نتیجه آنتی‌بادی تهیه شده کارایی اصلی خود را نخواهد داشت. در این مطالعه، طیف گرفته شده حضور تمام پپتیدها را نشان می‌دهد در نتیجه آنتی‌بادی ساخته شده به طور کامل درست بیان و تولید شده و قابل تجویز برای بیمار است [۴۲].

در یک مطالعه بینگ بای[7] و همکارانش با آزمایش روی موش، با بیان پروتئین‌های S یا N کرونا ویروس در سیستم باکلوویروس نوترکیب موفق به تهیه واکسن شدند. سیستم‌های باکلوویروس برای تولید پروتئین‌های نوترکیب در سلول‌های حشرات، به دلیل سطح بالای بیان و اصلاح مناسب پس از ترجمه، به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. نتایج نشان می‌دهد که باکلوویروس نوترکیب می‌تواند با تزریق مستقیم به سلول‌های پستانداران منتقل شده و باعث تولید آنتی‌بادی ویروس شود. این استراتژی بی‌خطر تلقی شده، زیرا باکلوویروس‌ها در سلول‌های پستانداران تکثیر نمی‌شوند و اثر سیتوپاتیک را تحریک نمی‌کنند [۴۳].

1. W. Zhang
2. Reversed phase high performance liquid chromatography mass spectrometry (RP-HPLC-MS)
3. Immunoglobulin G4 (IgG4)
4. Endoproteinase Lys-C
5. Nanoelectrospray quadrupole time-of-flight mass spectrometry (nanoESI-QTOF MS)
6. N-terminal edman sequencing
7. B. Bai

۲. تشخیص‌های زودهنگام برای پیشگیری

با اطلاعات مدون شده در پزشکی شخصی، امکان معرفی نشانگرهای زیستی مهیا می‌شود که خطر یا حضور بیماری را قبل از بروز علائم و نشانه‌های بالینی نشان می‌دهد. این اطلاعات، فرصتی را برای تمرکز بر پیشگیری و مداخله زودهنگام به جای واکنش در مراحل پیشرفته بیماری فراهم می‌کند. تشخیص‌های ژنتیکی (بررسی ژنوم و پیدا کردن جهش‌های ژنتیکی) کمک می‌کند که قبل از ابتلا به بیماری پیشگیری انجام شود. در نتیجه این پیشگیری‌ها، هزینه‌های درمان و دارو کاهش می‌یابد و فرد را از انجام تشخیص‌های تهاجمی می‌رهاند [۳۴].

در یک مطالعه فرانک[1] و همکاران به بررسی بیماری پرفشاری شریان ریوی[2] و پیدا کردن نشانگرهای زیستی این بیماری پرداختند. در این مطالعه ترکیبات آلی فرار[3] در تنفس بیماران مبتلا به بیماری پرفشاری شریان ریوی با استفاده از تکنیک طیف‌سنجی جرمی جریان یونی انتخابی[4] به منظور یافتن نشانگرهای زیستی مناسب این بیماری بررسی شد. با مقایسه پروفایل ترکیبات آلی فرار در تنفس افراد بیمار مبتلا به بیماری پرفشاری شریان ریوی و افراد سالم کنترل شده توانستند نشانگرهای زیستی این بیماری را شناسایی کنند که عبارت است از: ۲- پروپانول، ۱- دکن، ۱- اکتن، ۲- نونن، اتانول، آمونیاک، استالدهید و پنتان. افزایش این نشانگرهای زیستی نشان‌دهنده آن است که فرد در حال ابتلا به این بیماری است و برای پیشگیری باید اقدام کند [۴۴].

نتیجه‌گیری

اهدافی که سیستم درمانی به روش پزشکی شخصی به دنبال دارد شامل انتخاب داروی درست و مؤثر برای افراد مختلف، کاهش هزینه‌های دارو و درمان، کاهش عوارض جانبی داروها و در نهایت کاهش مدت درمان و بهبودی سریع بیمار است. همچنین می‌توان با استفاده از این روش تفاوت‌های احتمالی افراد در پاسخ به کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ را در مسیر درمان بیماری کووید ۱۹ در نظر گرفت. تاکنون برخی از بیماری‌های سرطان، قلبی- عروقی، ناباروری، عفونی و اعصاب با پزشکی شخصی درمان شده‌اند. بر اساس این روش یا داروهایی که پیش از این ساخته شده‌اند برای هر فرد شخصی‌سازی می‌شود یا از داروهای پروتئینی نوترکیب استفاده می‌شود. بر اساس نوع عاملی که فرد را در پاسخ به درمان و دارو متفاوت کرده است نوع داروی مناسب و دوز لازم و کافی برای فرد تجویز می‌شود. اما قطع به یقین می‌توان گفت مهم‌ترین هدف پیشگیری است که در پزشکی شخصی مطرح می‌شود. به گونه‌ای که قبل از ابتلا به بیماری و تحمل درد و در نهایت عوارض جانبی داروهای مختلف برای درمان بیمار، احتمال وقوع بیماری با پایش مداوم نشانگرهای زیستی بیماری‌های مختلف که آنها هم از طریق پزشکی شخصی مشخص شده‌اند، در افراد سالم بررسی می‌شود تا امکان درمان ایمن، سریع و مؤثرتر باشد.

منابع References

[1] Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. Genomics. 2016; 107 (1): 1–8.

[2] Company PR and M of A. Value of personalized medicine. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Company. (Report, 2015).

1. FS. Cikach
2. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
3. Volatile organic compounds (VOCs)
4. Selected ion fow tube-mass spectrometry (SIFT-MS)

[3] Ghorbani Parsa F, Hossein Pour Feizi M A. An overview of the second and third-generation of DNA sequencing technologies (Persian). Fasa University of Medical Sciences. 2018; 7 (4): 428–437.

[4] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. 2004; 431 (7011): 931–945.

[5] Sharma P, Das S, Biswas A. Story of gene: Part II – genetics and genomics. Practice of Cardiovascular Sciences. 2018; 4 (3): 224–232.

[6] Erickson B. Human genome map turns 10. Chemical & Engineering News. 2013 20; 91 (20): 26–27.

[7] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature. 2020; 583 (7816): 459–468.

[8] Lopera Maya EA, van der Graaf A, Lanting P, van der Geest M, Fu J, Swertz M, et al. Lack of association between genetic variants at ACE2 and TMPRSS2 genes involved in SARS-CoV-2 infection and human quantitative phenotypes. Frontiers in Genetics. 2020; 11: 613.

[9] Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males?. Molecular Sciences. 2020; 21 (10): 3474.

[10] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020; 367 (6483): 1260–1263.

[11] Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses. 2012; 4 (6): 1011–1033.

[12] Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings (Persian). Surgery. 2020; 79: 143–153.

[13] Gagliardi MC, Tieri P, Ortona E, Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. Cell Death Discov. 2020; 6 (1): 37.

[14] Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. Aging (Albany NY). 2020; 12 (11): 10087–10098.

[15] Xu J-Y, Xu G-B, Chen S-L. A new method for SNP discovery. BioTechniques. 2009; 46 (3), 201–208

[16] Yang S, Xu L, Wu HM. Rapid genotyping of single nucleotide polymorphisms influencing warfarin drug response by surface-enhanced laser desorption and ionization time-of-flight (SELDI-TOF) mass spectrometry. Molecular Diagnostics. 2010; 12 (2): 162–8.

[17] Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978; 17 (8): 1371–7.

[18] Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, et al. Aspirin resistance and a single gene. Cardiology. 2005; 95 (6): 805–8.

[19] Ergmann TK, Brasch-Andersen C, Gréen H, Mirza MR, Skougaard K, Wihl J, et al. Impact of ABCB1 variants on neutrophil depression: A pharmacogenomic study of paclitaxel in 92 women with ovarian cancer. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2012; 110 (2): 199–204.

[20] Gavin PG, Song N, Kim SR, Lipchik C, Johnson NL, Bandos H, et al. Association of polymorphisms in FCGR2A and FCGR3A with degree of trastuzumab benefit in the adjuvant treatment of ERBB2/HER2–positive breast cancer. JAMA Oncology. 2017; 3 (3): 335.

[21] Lu N, Yang Y, Wang Y, Liu Y, Fu G, Chen D, et al. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects. Molecular Biology Reports. 2012; 39 (6): 6581–9.

[22] Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, Silva EG, Reis AAS, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms revels susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. PLOS ONE. 2019; 14 (8): e0221248.

[23] Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender. Medicine. 2018; 97 (42): e12917.

[24] Darbani B. The expression and polymorphism of entry machinery for COVID-19 in human: Juxtaposing population groups, gender, and different tissues. Environmental Research and Public Health. 2020; 17 (10): 3433.

[25] Vuignier K, Guillarme D, Veuthey J-L, Carrupt P-A, Schappler J. High performance affinity chromatography (HPAC) as a high-throughput screening tool in drug discovery to study drug–plasma protein interactions. Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2013; 74: 205–12.

[26] Li Z, Beeram SR, Bi C, Suresh D, Zheng X, Hage DS. [High-performance affinity chromatography: applications in drug-protein binding studies and personalized medicine]. 1 sted. United States of America: Academic Press Inc; 2016.

[27] Yamasaki K, Chuang VTG, Maruyama T, Otagiri M. Albumin–drug interaction and its clinical implication. Biochimica et Biophysica Acta journal. 2013; 1830 (12): 5435–43.

[28] Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. Molecular Aspects of Medicine. 2012; 33 (3): 209–90.

[29] Ali MA, Routh JI. The protein binding of acetylsalicylic acid and salicylic acid. Clin Chem. 1969; 15 (11): 1027–38.

[30] Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M, Curry S. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. Molecular Biology. 2005; 353 (1): 38–52.

[31] Zaidi N, Ahmad E, Rehan M, Rabbani G, Ajmal MR, Zaidi Y, et al. Biophysical insight into furosemide binding to human serum albumin: A study to unveil its impaired albumin binding in uremia. Physical Chemistry B. 2013; 117 (9): 2595–604.

[32] Porgholami M. Pharmacokinetics and its importance in treatment (Persian). Razi journal of medical sciences. 1990; 1 (3): 34–40.

[33] Bonnefoy J. Y. The biomarker revolution: a step toward personalized medicine. Personalized medicine. 2008; 5 (6): 553–6.

[34] The Personalized Medicine Coalition (PMC). The personalized medicine report. PMC. (Report, 2017); 5-57.

[35] Roden DM, Wilke RA, Kroemer HK, Stein CM. Pharmacogenomics□: The genetics of variable drug responses. Circulation. 2011; 123 (15): 1661–70.

[36] U.S. Food and Drug Administration. Paving the way for personalized medicine. U.S. Food and Drug Administration & U.S. Department of Health and Human Services. (report, 2013); 1-60

[37] Dingermann T. Recombinant therapeutic proteins: Production platforms and challenges. Biotechnology. 2008; 3 (1): 90–7.

[38] Gerngross TU. Advances in the production of human therapeutic proteins in yeasts and filamentous fungi. Nature Biotechnology. 2004; 22 (11): 1409–14.

[39] Chen R. Bacterial expression systems for recombinant protein production: E. coli and beyond. Biotechnology Advances. 2012; 30 (5): 1102–7.

[40] Demain AL, Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. Biotechnology Advances. 2009; 27 (3): 297–306.

[41] Srebalus Barnes CA, Lim A. Applications of mass spectrometry for the structural characterization of recombinant protein pharmaceuticals. Mass Spectrometry Reviews. 2007; 26 (3): 370–88.

[42] Zhang W, Marzilli LA, Rouse JC, Czupryn MJ. Complete disulfide bond assignment of a recombinant immunoglobulin G4 monoclonal antibody. Analytical Biochemistry. 2002; 311 (1): 1–9.

[43] Bai B, Lu X, Meng J, Hu Q, Mao P, Lu B, et al. Vaccination of mice with recombinant baculovirus expressing spike or nucleocapsid protein of SARS-like coronavirus generates humoral and cellular immune responses. Molecular Immunology. 2008; 45 (4): 868–75.

[44] Cikach FS, Tonelli AR, Barnes J, Paschke K, Newman J, Grove D, et al. Breath analysis in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2014; 145 (3): 551–8.