

نقش پزشکی فردمحور در بیماری‌های قلبی-عروقی: یک مطالعه مروری

علی شیخی^۱ (M.D- MPH student)، ماندانا حسن‌زاد^۲ (M.D)، شکوفه نیک‌فر^۳ (M.D)، کاوه حسینی^۴ (M.D- MPH)، مسیح تاج‌دینی^{۴*} (M.D)

۱- گروه تحقیقات، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- گروه قلب، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۷

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۹۶۰۰ mtajdini@sina.tums.ac.ir

چکیده

بیماری‌های قلبی عروقی بالاترین علت مرگ سالیانه را به خود اختصاص داده‌اند. عوامل خطر محیطی و ژنتیکی هر دو به میزان زیادی در بروز و پیشرفت این بیماری‌ها تاثیر گذارند. در دهه‌ی اخیر با پیشرفت علم ژنتیک و ابزارهای تعیین ژنوم، ژن‌های متفاوتی در رابطه با بسیاری از بیماری‌ها یافت شده است. تعیین این ژن‌ها به ما کمک می‌کند تا به صورت اختصاصی در هر فرد، درمان موثرتر را پیشنهاد کنیم. به طور خلاصه تعیین ژن‌های دخیل در هر بیماری، یافتن آن‌ها در بیماران و در نهایت درمان بر اساس ژن‌های یافت شده، از محورهای اصلی پزشکی فردمحور می‌باشد. از دیگر دستاوردهای این دانش، تعیین اثرگذاری داروها و عوارض دارویی در افراد می‌باشد. برای مثال از شایع‌ترین عوارض دارویی، خونریزی‌های ناشی از مصرف وارفارین می‌باشد. این عارضه با تعیین دقیق دوز مورد نیاز در هر فرد قابل پیشگیری خواهد بود. پزشکی فردمحور قادر است با تعیین ژن‌های دخیل در متابولیسم دارو و شناسایی آن‌ها در بیماران، بهترین دوز را پیشنهاد دهد. در این مطالعه‌ی مروری ما به بررسی ژن‌های دخیل در بیماری‌های قلبی عروقی هم‌چنین داروهای مورد استفاده در این حیطه و تاثیرپذیری آن‌ها از ژن‌های مورد نظر می‌باشد. پزشکی فردمحور نقش به‌خصوصی در تعیین پیش‌آگهی بیماری‌ها، عوامل خطر و موثرترین نوع درمان دارد. تست‌های تشخیصی دقیق جهت یافتن ژن مورد نظر و تعیین بیمارانی که می‌توانند بیش‌ترین بهره را از پزشکی فردمحور ببرند از چالش‌های اصلی این موضوع است.

واژه‌های کلیدی: پزشکی فردمحور، بیماری‌های قلبی عروقی، ژنتیک، ژنوم

مقدمه

هم سن خود در معرض ریسک بالاتری از CVD می‌باشند [۵]. پاسخ مناسب، ایمنی و طول مدت درمان از دیگر عوامل تحت تاثیر ژنتیک می‌باشد، به‌گونه‌ای در بعضی افراد داروها به‌طور کامل بی‌اثر می‌باشند و یا اثربخشی کم‌تری دارند [۶]. این جاست که پزشکی فردمحور نقش برجسته‌ای پیدا خواهد کرد. یکی از شایع‌ترین داروهایی که دارای فارموکینتیک متفاوت در افراد می‌باشد، وارفارین است که اگر به درستی دوز مصرفی آن تعیین نشود می‌تواند باعث واکنش‌های دارویی نامطلوب در افراد شود. عوارض وارفارین از شایع‌ترین علل مراجعه به اورژانس و مرگ و میر ناشی از داروها می‌باشد [۷]. دوز اولیه این دارو معمولاً به‌صورت تجربی تجویز می‌شود و بسته به INR بیماران در مراجعات بعدی تنظیم می‌شود. تا کنون ۳ ژن در رابطه با این دارو شناخته شده است که عبارتند از CYP2C9، CYP4F2 و VKORC1 [۸]. در پزشکی فردمحور هدف

بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) شایع‌ترین علت مرگ زودرس در جهان می‌باشد [۱]. تصور می‌شود تا سال ۲۰۳۰، تعداد مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی به عدد ۲۳ میلیون مرگ در سال برسد که ۳۰٪/۵ از علل کل مرگ و میر را شامل می‌شود [۲]. هم‌چنین مرگ و میر بیماری‌های قلبی افزایش ۱۴/۵ درصدی در بین سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۶ داشته است [۳]. ریسک فاکتورهای متعددی برای CVD مطرح شده است که یکی از مهم‌ترین آنان "زمینه‌ی ژنتیکی" افراد می‌باشد. زمینه‌ی ژنتیکی تاثیرات بسزایی در بروز بیماری در افراد و هم‌چنین در پاسخ افراد متفاوت به درمان‌های یکسان دارد [۴]. طبق مطالعات انجام شده، امکان دارد افراد بدون هیچ‌گونه سابقه‌ی خانوادگی مثبتی، ناقل ژن‌های پرخطر از نظر بیماری‌های قلبی عروقی باشند. این افراد در مقایسه با جامعه‌ی

شناسایی این قبیل ژن‌ها و بر اساس آن تصمیم‌گیری برای مداخله‌ی درمانی، نحوه‌ی مراقبت از بیماران و بررسی دیگر افراد خانواده بر اساس ژنتیک افراد می‌باشد. از دیگر خدمات پزشکی فردمحور، ارائه‌ی یک استراتژی خاص برای هر فرد جهت جلوگیری یا درمان بیماری وی می‌باشد. تصادفی‌سازی مندلین "Mendelian randomization" یکی از شایع‌ترین روش‌های مطالعه برای بررسی ژن‌های متفاوت بر روی نتیجه‌ی نهایی بیماری یکسان یا داروی یکسان در افراد متفاوت می‌باشد [۹].

در این مطالعه‌ی مروری ما به بررسی نقش پررنگ پزشکی فردمحور در بیماری‌های قلبی عروقی و داروهای مصرفی در این بیماری‌های می‌پردازیم. در ابتدا داروهای مهم قلبی را بررسی خواهیم کرد و در انتها به بررسی بیماری‌های شایع قلبی - عروقی به تفکیک خواهیم پرداخت.

داروها: وارفارین

وارفارین یکی از رایج‌ترین داروهای مصرفی از رده‌ی آنتی‌کوآگولان می‌باشد. شایع‌ترین عارضه‌ی این دارو، خونریزی است که با پایش دقیق INR می‌توان از آن جلوگیری کرد. حدود یک سوم از علل پاسخ‌های متفاوت افراد به دوزهای یکسان از این دارو به علت تفاوت‌های ژنتیکی می‌باشد [۱۰]. تا به امروز ۳ ژن اصلی در رابطه با تاثیرات وارفارین در بدن شناخته شده است که عبارتند از VKORC1, CYP2C9 و CYP4F2.

CYP2C9 مهم‌ترین ژن دخیل در کاتابولیس داروها می‌باشد و باعث ساخته شدن یکی از اجزا سیتوکروم P450 در کبد می‌شود. تا کنون ۶۱ الل متفاوت در رابطه با آن شناخته شده است که از میان آن‌ها ۲۷ الل باعث کاهش عملکرد این آنزیم می‌شوند [۱۱]. عمده‌ی افراد بی‌نقص دارای الل CYP2C9*1 می‌باشند. شایع‌ترین آللهایی که باعث کاهش عملکرد این آنزیم می‌شوند، CYP2C9*2 و CYP2C9*3 می‌باشند. در افرادی که حاوی این الل‌ها می‌باشند به ترتیب نیاز به ۶/۵-۰/۰ و ۰/۱ دوز مصرفی وارفارین در مقایسه با افرادی که دارای الل CYP2C9*1 به صورت هموزیگوت هستند، دارند [۱۲].

VKORC1 ژن دخیل در تولید پروتیین "vitamin K epoxide reductase" می‌باشد. این پروتیین هدف اصلی داروی وارفارین می‌باشد. تغییرات ژنی این پروتیین یکی از چالش‌های مهم برای تجویز دوزهای متفاوت وارفارین می‌باشد. تاکنون حدود ۳۰ موتاسیون در رابطه با این ژن کشف شده است که باعث می‌شود بیماران به دوزهایی بالاتر از حد معمول نیاز داشته باشند [۱۳]. شایع‌ترین نوع این تغییرات ژنی به صورت

مهم‌ترین کاتالیزور در متابولیسم ویتامین K می‌باشد. الل‌های AC و C,T فاکتورهای شناخته شده در این ژن می‌باشند. پولیمورفیسیم rs2108622 از فاکتور تاثیرگذار این ژن بر روی فعالیت این آنزیم می‌باشد. افرادی که دارای T به صورت هموزیگوت می‌باشند در مقایسه با افرادی که C را به صورت هموزیگوت دارند، حدوداً ۱ میلی‌گرم در روز نیاز بیشتری به وارفارین دارند [۱۵]. طبق موثق‌ترین متاآنالیزهای انجام شده، افرادی که حامل آلل A نیاز به ۱۰٪ دوز بالاتری از وارفارین دارند [۱۶].

rs12777823 در نزدیکی ژن CYP2C18 می‌باشد که پلیمورفیسیم آن باعث کاهش دوز مورد نیاز وارفارین در نژاد آفریقایی - آمریکایی می‌شود. این ژن در ارتباط با پاک‌سازی وارفارین از خون می‌باشد. این ورینت در بقیه نژادها هم‌چون ژاپنی‌ها و اروپاییان هم یافت می‌شود. افرادی که این ورینت را به صورت هتروزیگوت دارند نیاز به کاهش دوز وارفارین به مقدار ۷ میلی‌گرم در هفته نسبت به افراد عادی دارند در حالی که این عدد برای افراد هموزیگوت ۹ میلی‌گرم در هفته می‌باشد [۱۷].

کلوپی‌دوگرل

دسته‌ی دیگر داروهای مورد بحث، مهارکننده‌ی های P2Y می‌باشند که از رایج‌ترین این داروها کلوپی‌دوگرل است که عموماً آن را با نام پلاویکس می‌شناسند. از کلوپی‌دوگرل عموماً بعد از استنت‌گذاری و CABG استفاده می‌شود. هدف از مصرف این دارو جلوگیری از ایجاد لخته‌ی خون و آسیب به ارگان‌های حیاتی می‌باشد. تنها ۵۰٪ از داروی مصرف شده از روده جذب می‌شود و ۹۰-۸۵٪ از داروی جذب شده توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شود. در انتها حدود تنها ۲٪ از کلوپی‌دوگرل مصرفی، به فرم فعال درآمده و به سیستم گردش خون می‌رسد [۷].

تا به امروز ۴ ژن PON1, CYP2C19, CES1, ABCB1 در رابطه با فرماکودینامیک کلوپی‌دوگرل کشف شده است. از بین آن‌ها، تنها CYP2C19 اثبات شده است که تاثیر بسزایی در تصمیم‌گیری برای دوز مصرفی بیماران دارد [۱۸]. این دارو باید به فرم فعال خود تبدیل شود تا تاثیرگذار شود. CYP2C19 آنزیم مبدل این واکنش است که توسط ژن CY2C19 کد می‌شود. افرادی که دو کپی از فرم‌های غیرعملکردی این ژن را حمل می‌کنند، متابولیزکننده‌های ضعیف خوانده می‌شوند. بسته به نوع

C تأثیرگذار هستند، به طوری که افراد حامل CYP3A4*22 در صورت مصرف سیمواستاتین، ۷٪ بیش تر باعث کاهش LDL-C می‌شود [۲۵].

بیماری‌ها:

کاردیومیوپاتی

کاردیومیوپاتی‌ها بیماری‌های بافت عضله قلب هستند که عمدتاً به سه گروه کاردیومیوپاتی‌های اتساعی و کاردیومیوپاتی‌های هایپرتروفیک و کاردیومیوپاتی محدودکننده تقسیم‌بندی می‌شوند.

نشانه‌ی اصلی کاردیومیوپاتی‌های اتساعی، اتساع بطن چپ می‌باشد. از عوامل خطر این بیماری می‌توان به فشار خون، بیماری‌های دریچه‌ای، علل عفونی و التهابی هم‌چنین علل ژنتیکی را بیان کرد. این بیماری از ریسک فاکتورهای اصلی نارسایی قلبی می‌باشد. شیوع این بیماری حدود ۸/۳ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر در انگلستان بیان شده است [۲۶].

ژن‌های مطرح با این بیماری به‌طور عمده شامل TTN، LMNA، MYH7 و TNNT2 می‌باشند که شایع‌ترین آن‌ها TTN است که در ۱۸ تا ۲۵٪ بیماران یافت می‌شود [۲۷].

اولین بیماری فامیلیال میوکارد کشف شده، کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک بود که با ریسک مرگ ناگهانی قلب در ارتباط است [۲۸]. اولین ژن کشف شده در رابطه با این بیماری ژن MYH7 بود که کدکننده‌ی زنجیره‌ی سنگین میوزین می‌باشد. عموماً اکثر این ژن‌ها به‌صورت اتوزومال غالب هستند [۲۹]. از دیگر ژن‌های دخیل در این بیماری می‌توان TNNT2 را نام برد که مسئول تولید پروتئین تروپونین قلبی T می‌باشد. MYBPC3، TPM1، MYL3، TNNI3، MYL2 و ACTC1 از دیگر ژن‌های دخیل در این بیماری هستند. بعضی از دیگر بیماری‌های ارثی به‌طور مستقیم باعث کاردیومیوپاتی نمی‌شوند ولی اثرات متابولیک و نفوذی آن‌ها باعث ایجاد این عارضه در بیماران می‌شود که از بین این بیماری‌ها می‌توان به بیماری‌های ذیل اشاره کرد: بیماری Pompe که ژن مسئول آن GAA می‌باشد که اتوزومال مغلوب است [۳۰]. بیماری Danon که وابسته به کروموزوم X بوده و ژن مسئول آن LAMP2 می‌باشد [۳۱]. تا به امروز ژن‌های متعدد زیادی در رابطه با کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک یافت شده است که جدیدترین آن FHOD3 می‌باشد [۳۲]. با این‌که تا به امروز بیش از ۳۰ سال از کشف اولین ژن دخیل در این بیماری می‌گذرد [۲۹] اما هم‌چنان در بررسی ژنتیکی ۴۰ الی ۶۰٪ افراد مبتلا، هیچ نتیجه‌ی مثبتی به‌دست نمی‌آید و ژن‌های دخیل دیگری هم‌چنان یافت نشده باقی مانده‌اند [۳۳]. بررسی عوامل ژنتیکی در کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک کمک ارزنده‌ای به تشخیص بیماری

و تعداد الل‌های موجود در ژن هر فرد، افراد به ۵ دسته‌ی Ultra-rapid (UR)، Rapid (RM)، Intermediate (IM)، Extensive (EM) و Poor (PM) تقسیم می‌شوند. تا کنون ۳۸ الل متفاوت برای این ژن کشف شده است. از میان مهم‌ترین آنان نوع ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸ بدون عملکرد بوده و ۹، ۱۰، ۱۶ و ۱۹ با کاهش عملکرد همراه هستند. هم‌چنین نوع ۱۷ تنها ورینتی است که به طور اثبات شده باعث افزایش عملکرد آنزیم می‌شود [۱۹]. برای مثال افرادی که الل نوع ۱۷ را به‌صورت هموزیگوت و هتروزیگوت حمل می‌کنند، به ترتیب با نام Rapid (RM) و Ultrarapid metabolizers (UR) شناخته می‌شوند. هم‌چنین افرادی که دو آلل نرمال نوع ۱ را دارند تحت عنوان Extensive metabolizers (EM) یاد می‌شوند. افرادی که ۲ آلل غیر فعال را حمل می‌کنند (مانند حاملان دو الل نوع ۲ یا یک نوع ۲ و یک نوع ۴) را Poor (PM) نام می‌برند. چالش اصلی، تصمیم‌گیری برای افرادی است که یک آلل غیر فعال را به همراه یک آلل نرمال یا با افزایش فعالیت حمل می‌کنند. این افراد را Intermediate metabolizers (IM) می‌نامند [۲۰]. توصیه‌ی دارویی زیر طبق توصیه‌ی گروه فارماکوژنتیک آلمان ارائه شده است [۲۰، ۲۱].

برای ۳ گروه UR، RM و EM توصیه شده است که از داروی کلوییدوگرل استفاده شود و دوز آن با توجه به برجسب دارو تجویز شود. برای ۲ گروه دیگر یعنی IM و PM از یک داروی جایگزین آنتی‌پلاکت دیگری هم (مانند پراسوگرل یا تیکاگرلور).

استاتین

استاتین‌ها داروهای رایجی هستند که جهت کاهش کلسترول خون به‌کار می‌روند. شایع‌ترین داروی به‌کار رفته از این گروه در ایران آتورواستاتین می‌باشد. مهم‌ترین چالش موجود در این دسته از داروها، عوارض جانبی آن‌ها می‌باشد که مهم‌ترین آن میوپاتی‌ها می‌باشند، علائم آن‌ها شامل دردهای عضلانی، خستگی، ناتوانی و رابدومیولیز می‌باشد [۲۲].

تا به امروز تنها برای داروی سیمواستاتین که به‌صورت شایع‌تر در آمریکا مصرف می‌شود بررسی‌های ژنتیکی انجام می‌پذیرد [۲۳]. ژن مورد بررسی در سیمواستاتین SLCO1B1 می‌باشد ولی در مورد آتورواستاتین ژن CYP3A4 و کم‌تر از آن CYP3A5 مطرح می‌باشد. موتاسیون CYP3A4*22 (rs35599367) از موتاسیون‌هایی است که باعث کاهش مقدار و عملکرد آنزیم CYP3A4 می‌شود. (rs776746) CYP3A5*3 از موتاسیون‌هایی است که باعث از دست رفتن عملکرد این آنزیم می‌شود [۲۴]. هم‌چنین این دو ژن در میزان کاهش LCL-

دیده می‌شود [۴۲]. موتاسیون‌های ژنی عموماً پروتئین کانال‌های سدیمی، پتاسیمی یا کلسیمی عضله‌ی قلب را تحت‌الشعاع قرار می‌دهند. در سندرم بروگادا نوع ۳ نیز ژن CACNA1C دخیل است که باعث اختلال در عملکرد کانال‌های کلسیمی می‌شود [۴۳]. تا کنون روش درمانی متفاوتی برای افراد مبتلا به این سندرم که دارای موتاسیون‌های ژنی متفاوتی هستند ارایه نشده اما هم‌چنین بررسی این ژن‌ها در خانواده‌ی بیمار کمک به تشخیص بیماری قبل از تظاهرات اولیه این سندرم، مانند شوک و مرگ ناگهانی قلب، می‌کند.

بیماری‌های کرونری

دو عامل محیط و ژنتیک تقریباً به‌صورت برابری در این دسته از بیماری‌ها دخیل هستند. مطالعات وسیع ژنومی (GWAS)، روش اصلی برای یافتن این ژن‌ها در جمعیت‌های بالا هستند. بر خلاف بقیه‌ی بیماری‌های قلبی عروقی، این بیماری دارای ژن‌های متعدد و بسیار زیادی می‌باشد. هدف از یافتن این ژن‌ها در افراد، تعیین نوع درمان آن‌ها می‌باشد که این روش‌ها فراتر از روش‌های سنتی مقابله با بیماری مانند کنترل فشار خون یا LDL و کلسترول خون افراد می‌باشد [۴۴]. مطالعات گسترده‌ای در اکثر نقاط جهان در اجرا شده است که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به PROCARDIS و HPS اشاره کرد. بهترین مطالعات برای یافتن این ژن‌ها، مطالعه بر روی افرادی است که دچار بیماری‌های عروق کرونری در سنین کم، بدون داشتن هیچ یک از ریسک فاکتورهای این بیماری، می‌شوند [۴۵].

اولین ژنی که باعث افزایش ریسک بیماری‌های کرونری می‌شد در سال ۱۹۸۵ کشف شد. این پلی‌مورفیسم شامل یک حذف‌شدگی در ژن LDLR بود. این ژن مسئول تولید ریسپتورهای LDL می‌باشد که اختلال آن همراه با بروز هایپرکلسترولمی فAMILIAL است که ریسک بیماری‌های کرونری را نیز افزایش می‌دهد [۴۶].

اولین مطالعه‌ی GWAS انجام شده نشان داد که تغییرات لوکوس p21 ۹ در ژن MEF2A با افزایش ۳۰٪ ریسک بیماری عروق کرونری همراه است [۴۷]. هم‌چنین ارتباط نزدیکی بین ژن‌های کشف شده و ریسک فاکتورهایی که به‌صورت سنتی پایش می‌شود وجود دارد. برای مثال ۲۰٪ این لوکوس‌ها در نزدیکی منطقه‌ی ژن‌هایی هستند که در ارتباط با متابولیسم LDL و لیپوپروتئین a می‌باشند، هم‌چنین ۵ الی ۱۰٪ لوکوس‌های یافت شده، مرتبط با فشار خون می‌باشند مانند ژن‌های GUCY1A3 و NOS3 [۴۸].

این ژن‌ها در کنار عوامل محیطی باعث ایجاد ترکیبی می‌شود که مخلوطی از علائم را در هر فرد به‌وجود می‌آورد.

و ژن درمانی، مخصوصاً در افراد دارای موتاسیون در ژن MYBPC3، می‌کند [۳۴].

عوامل ژنتیکی دخیل در کاردیومیوپاتی رستریکتیو کم‌تر از دو گروه قبلی شناخته شده است. شایع‌ترین علل شناخته شده برای این بیماری، علل ثانویه می‌باشند که شامل بیماری‌های اینفیلتراتیو مانند آمیلوئیدوز است که ژن‌های APOA1 و TTR در رابطه با آن شناخته شده است. از علل اولیه می‌توان بیماری میوپاتی میوفیبریلا را نام برد که از علل ژنتیکی آن ژن BAG3 می‌باشد [۳۵].

آریتمی‌ها

بیماری‌های متفاوتی از جمله سندرم QT طولانی (LQTS)، سندرم بروگادا (BrS)، تاکی کاردی بطنی چند شکلی کاتکول آمینرژیک (CPVT)، سندرم QT کوتاه (SQTS)، فیبریلاسیون بطنی ایدیوپاتی (IVF) و بیماری پیش‌رونده‌ی سیستم هدایتی قلبی (PCCD) دارای عوامل ژنتیکی متفاوتی می‌باشند. این بیماری‌ها عموماً باعث مرگ ناگهانی قلبی می‌شوند که در اتوپسی آن‌ها یافته‌ی خاصی پیدا نمی‌شود [۳۶، ۳۷]. در این قسمت دو تا از آریتمی‌هایی که از بقیه شایع‌تر است شرح داده خواهد شد.

بیماری اول مورد بحث، سندرم QT طولانی می‌باشد. ریولاریزاسیون طولانی سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی به علت اختلال در کانال‌های یونی پاتوفیزیولوژی اصلی این بیماری است [۳۸]. تا به امروز ۱۵ ژن متفاوت برای این بیماری گزارش شده است که عمده‌ی افراد مبتلا به یکی از سه نوع اولیه آن‌ها یعنی LQT1، LQT2 یا LQT3 می‌باشند. KCNQ1، KCNH2 و SCN5A به ترتیب ژن‌های عامل در این سه نوع بیماری هستند. تعیین ژنوتیپ در تعیین نوع بیماری، تعیین نوع درمان و پروگنوز بیماران بسیار کمک‌کننده است. بتا بلاکرها درمان اصلی این بیماری در بیماران LQT1 و LQT2 می‌باشد. هم‌چنین باید در نظر داشت که در افراد LQT2 پاسخ به نادلول بهتر از بقیه‌ی بتابلاکرها می‌باشد [۳۹]. هم‌چنین در افراد LQT3 درمان با بلوک‌کننده‌های کانال سدیم مانند مگزپلتین در کنار بتابلاکرها کمک‌کننده است [۴۰]. بررسی و یافتن هر کدام از ژن‌های مذکور کمک ارزشمندی در تعیین روند درمان این افراد می‌کند.

بیماری دیگر مورد بحث سندرم بروگادا است که اولین بار در سال ۱۹۹۲ مطرح شد [۴۱]. پاتوفیزیولوژی این بیماری عدم تناسب جریان ورودی سدیم به داخل سلول و جریان خروجی پتاسیم به خارج از سلول می‌باشد. عامل ژنتیکی این بیماری عموماً ژن‌های اتوزومال غالب است و تا به امروز ۲۳ ژن مختلف برای این بیماری یافت شده است که ژن SCN5A شایع‌ترین نوع آن می‌باشد. این ژن در حدود ۲۰٪ از افراد مبتلا

- application for training outpatient cardiac rehabilitation: Design and usability evaluation. *Koomesh* 2020; 22: 686-695. (Persian).
<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.4.686>
- [4] Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 2018; 109: 952-963.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>
 PMid:29935653 PMCID:PMC6366451
- [5] Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J* 2016; 37: 561-7.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv462>
 PMid:26392438 PMCID:PMC4744619
- [6] Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. *Clini Pharmacol Ther* 2007; 81: 311-315.
<https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100130>
 PMid:17339856
- [7] Shaw K, Amstutz U, Kim RB, Lesko LJ, Turgeon J, Michaud V, et al. Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in warfarin therapy. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 428-36.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000192>
 PMid:26186657
- [8] Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 397-404.
<https://doi.org/10.1002/cpt.668>
 PMid:28198005 PMCID:PMC5546947
- [9] Benn M, Nordestgaard BG. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 1192-1208.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvy045>
 PMid:29471399
- [10] Ma Z, Cheng G, Wang P, Khalighi B, Khalighi K. Clinical Model for Predicting Warfarin Sensitivity. *Sci Rep* 2019; 9: 12856.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49329-0>
 PMid:31492893 PMCID:PMC6731233
- [11] Ministry of Health and Medical Education PRAIC. Death of two patient with new coronavirus in Qom. Tehran: MoHME 2020. (Persian).
- [13] Wu S, Chen X, Jin DY, Stafford DW, Pedersen LG, Tie JK. Warfarin and vitamin K epoxide reductase: a molecular accounting for observed inhibition. *Blood* 2018; 132: 647-657.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-830901>
 PMid:29743176 PMCID:PMC6085993
- [12] Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251-263.
<https://doi.org/10.1097/00008571-200204000-00010>
 PMid:11927841
- [14] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-764.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809329>
 PMid:19228618 PMCID:PMC2722908
- [15] Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111: 4106-4112.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122010>
 PMid:18250228 PMCID:PMC2288721
- [16] Danese E, Montagnana M, Johnson JA, Rettie AE, Zamboni CF, Lubitz SA, et al. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 746-756.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2012.184>
 PMid:23132553 PMCID:PMC3731755
- [17] Ajami S, Mohammadi M. Telemedicine against CoVID-19 crisis. *Health Policy Technol* 2020.

گمان می‌رود در آینده، هر کدام از ژن‌های کشف‌شده عامل بیماری عروق کرونر به عنوان یک بیماری مجزا شناخته شوند و هر کدام درمان خاص و مرتبط با خود را داشته باشند [۴۹]. شناسایی این ژن‌ها نه تنها باعث پیشگیری‌های دقیق‌تر و دستورالعمل‌های متفاوت در بیماران و نسل‌های بعدی آن‌ها می‌شود بلکه در سلول درمانی به‌وسیله‌ی تغییرات ژنتیکی در سلول‌های بنیادی کمک‌کننده است و در کنار خصوصیات فردی، عامل کمک‌کننده‌ای برای انتخاب بهینه‌ترین درمان می‌باشد [۵۰].

بحث و نتیجه‌گیری

در نهایت پزشکی فردمحور نقش به‌خصوصی در تعیین پیش‌آگهی بیماری‌ها، عوامل خطر و موثرترین نوع درمان دارد. تست‌های تشخیصی دقیق جهت یافتن ژن مورد نظر و تعیین بیمارانی که می‌توانند بیش‌ترین بهره را از پزشکی فردمحور ببرند از چالش‌های اصلی این موضوع است. باید در نظر داشت که تنها حدود ۵۰٪ از بیماری‌های قلبی عروقی دارای علل ژنتیکی می‌باشند و ۵۰٪ دیگر شامل عوامل اکتسابی مانند شیوه زندگی، ورزش و مصرف سیگار می‌باشد. در نتیجه ژنتیک افراد تنها عامل موثر در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی نمی‌باشد اما می‌تواند توسط عوامل محیطی تغییر کند. هم‌چنین با پیشرفت روش‌های نوین درمانی مانند ژن درمانی، بررسی و یافتن ژن‌های مذکور در هر بیمار تاثیر بسزایی در روند ژن‌درمانی بیماران دارد. از آنجایی که موضوع مورد بحث جزو دانش‌های نوپا در عرصه‌ی پزشکی و قلب و عروق می‌باشد، مطالعات گسترده با حجم نمونه‌ی بالایی نیاز است انجام پذیرد تا اطلاعات کامل‌تری راجع به تاثیر هر ژن به‌دست آید.

مشارکت و نقش نویسندگان

علی شیخی و کاوه حسینی: نگارش اولیه مقاله و جمع‌آوری داده‌ها، ماندانا حسن زاد و شکوفه نیک فر: طراحی مطالعه، مسیح تاج دینی: جمع‌آوری داده‌ها و بازبینی و ویرایش مقاله، همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

- [1] Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-544.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29-322.
- [3] Farzandipour M, Farrokhan A, Nabovati E, Mirali K, Anvari Tafti S, Rajabi Moghadam H. Smartphone-based

- <https://doi.org/10.1073/pnas.83.24.9641>
PMid:3540946 PMCID:PMC387196
- [31] Taylor MR, Ku L, Slavov D, Cavanaugh J, Boucek M, Zhu X, et al. Danon disease presenting with dilated cardiomyopathy and a complex phenotype. *J Hum Genet* 2007; 52: 830-835.
<https://doi.org/10.1007/s10038-007-0184-8>
PMid:17899313
- [32] Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, et al. Formin homology 2 domain containing 3 (FHOD3) is a genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2457-2467.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.001>
PMid:30442288
- [33] Mazzarotto F, Girolami F, Boschi B, Barlocco F, Tomberli A, Baldini K, et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: the experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. *Genet Med* 2019; 21: 284-292.
<https://doi.org/10.1038/s41436-018-0046-0>
PMid:29875424 PMCID:PMC6752309
- [34] Prondzynski M, Mearini G, Carrier L. Gene therapy strategies in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch* 2019; 471: 807-815.
<https://doi.org/10.1007/s00424-018-2173-5>
PMid:29971600
- [35] Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017; 121: 819-837.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>
PMid:28912185
- [36] Miles CJ, Behr ER. The role of genetic testing in unexplained sudden death. *Transl Res* 2016; 168: 59-73.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.007>
PMid:26143861
- [37] Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPIC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1932-1963.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
PMid:24011539
- [38] Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 1996; 272: 681-685.
<https://doi.org/10.1126/science.272.5262.681>
PMid:8614827
- [39] Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, McNitt S, Moss AJ. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1352-1358.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.068>
PMid:25257637
- [40] Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1053-1058.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.033>
PMid:26940925 PMCID:PMC4773513
- [41] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90253-J](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253-J)
- [42] Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 571-583.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.108>
PMid:23900354
- [43] Gray B, Behr ER. New insights into the genetic basis of inherited arrhythmia syndromes. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9: 569-577.
<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001571>
PMid:27998945
- <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2020.05.002>
PMid:32837883 PMCID:PMC7256608
- [18] Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 147-166.
<https://doi.org/10.1007/s40262-014-0230-6>
PMid:25559342 PMCID:PMC5677184
- [19] Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):222-230.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x>
PMid:20233192 PMCID:PMC2829691
- [20] Dean L. Clopidogrel therapy and CYP2C19 genotype. 2012 Mar 8 [Updated 2018 Apr 18]. In: Pratt VM SS, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/>.
- [21] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 317-323.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>
PMid:23698643 PMCID:PMC3748366
- [22] Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 373-3418.
<https://doi.org/10.2165/0129784-200808060-00004>
PMid:19159124
- [23] 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. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 423-428.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2014.125>
PMid:24918167 PMCID:PMC4169720
- [24] Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkherjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmgenomics Pers Med* 2016; 9: 97-106.
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S86013>
PMid:27757045 PMCID:PMC5055044
- [25] Elens L, Becker ML, Haufroid V, Hofman A, Visser LE, Uitterlinden AG, et al. Novel CYP3A4 intron 6 single nucleotide polymorphism is associated with simvastatin-mediated cholesterol reduction in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 861-866.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834c6edb>
PMid:21946898
- [26] Williams DG, Olsen EG. Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. *Br Heart J* 1985; 54: 153-155.
<https://doi.org/10.1136/hrt.54.2.153>
PMid:4015924 PMCID:PMC481870
- [27] Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL, Basson CT, Chakravarti A, Ellinor PT, et al. Genetics and genomics for the prevention and treatment of cardiovascular disease: update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 2813-2851.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437913.98912.1d>
PMid:24297835
- [28] Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; 20: 1-8.
<https://doi.org/10.1136/hrt.20.1.1>
PMid:13499764 PMCID:PMC492780
- [29] Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-I)
- [30] Martiniuk F, Mehler M, Pellicer A, Tzall S, La Badie G, Hobart C, et al. Isolation of a cDNA for human acid alpha-glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha-glucosidase-deficient patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 9641-9644.

443-453.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072366>

PMid:17634449 PMCID:PMC2719290

[48] Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015; 47: 1121-1130.

<https://doi.org/10.1038/ng.3396>

PMid:26343387 PMCID:PMC4589895

[49] Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 331-344.

<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>

PMid:28286336 PMCID:PMC5935119

[50] Shahrabi S, Mansourmezhad S, Azizidoost S, Jorfi F, Saki N. Challenges for treatment of cardiovascular diseases based on stem cells. *Koomesh* 2019; 21: 395-407. (Persian).

[44] Jones PD, Webb TR. From GWAS to new biology and treatments in CAD. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 1611-1612.

<https://doi.org/10.18632/aging.101891>

PMid:30908272 PMCID:PMC6461175

[45] MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* 2014; 508: 469-476.

<https://doi.org/10.1038/nature13127>

PMid:24759409 PMCID:PMC4180223

[46] Lehrman MA, Schneider WJ, Südhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russell DW. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. *Science* 1985; 227: 140-146.

<https://doi.org/10.1126/science.3155573>

PMid:3155573 PMCID:PMC4449727

[47] Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Eng J Med* 2007; 357:

Role of personalized medicine in cardiovascular disease: A narrative review

Ali Sheikhy (M.D-MPH student)¹, Mandana Hasanzad (M.D)², Shekoufeh Nikfar (M.D)³, Kaveh Hosseini (M.D-MPH)⁴, Masih Tajdini (M.D)^{*4}

1 - Research Department, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Cardiology department, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21 88029600 mtajdini@sina.tums.ac.ir

Received: 28 Apr 2021; Accepted: 29 Aug 2021

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality each year. Both environmental and genetic risk factors significantly influence the incidence and progression of these diseases. In recent decades, with the development of genetics and genome-determining tools, different genes have been found associated with numerous diseases. Determining these genes helps us to suggest a more effective treatment, specifically for each individual. Determining the genes involved in each disease, finding them in patients, and finally, treatment based on them are the main goals of personalized medicine. Another achievement of personalized medicine is determining the drug's efficiency and side effects in individuals. In particular, one of the most common drug side effects is bleeding from Warfarin. This complication can be prevented by accurately determining the required dose in each person. Personalized medicine is able to suggest the most appropriate dose by identifying genes involved in drug metabolism and detecting them in patients. In this review study, we examine the genes involved in cardiovascular disease as well as the drugs used in this field. Personalized medicine has a special role in determining the prognosis, risk factors and the most effective type of treatment for each disease. One of the main challenges in this field is finding precise diagnostic tools to find the most accurate gene and determine the patients who can benefit most from personalized medicine.

Keywords: Precision Medicine, Cardiovascular Disease, Genetics, Genome