

## رویکرد فارماکوژنومیک در اختلالات روانی

نگار سرهنگی<sup>۱</sup> (Ph.D Candidate)، فرشاد شریفی<sup>۲،۳</sup> (Ph.D)، شکوفه نیکفر<sup>۳</sup> (Ph.D)، ماندانا حسن‌زاد<sup>۴</sup> (Ph.D)

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

۲- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی 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- مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۴/۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۳

mandanahasanzad@yahoo.com

نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۰۰۸۰۶۵

### چکیده

بیماری‌های روانی یک مسئله مهم سلامت در دنیا است که مدیریت درمان آن با مشکلاتی مواجهه است. داروهایی که امروزه به شکل وسیع در درمان اختلالات روانی از جمله ضد افسردگی، ضد روان‌پریشی و تثبیت‌کننده‌های خلق و خو استفاده می‌شود، در بسیاری از موارد با عوارض جانبی زیادی همراه هستند و تنها تعداد کمی از بیماران پاسخ مناسب به این داروها نشان می‌دهند. فاکتورهای بسیاری از جمله عوامل ژنتیکی در اثربخشی داروها موثر است که امروزه مورد توجه می‌باشد. فارماکوژنومیک مطالعه‌ی ارتباط تفاوت‌های ژنتیکی در ژن‌های کدکننده ناقلین، رسپتورها و آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو با پاسخ‌دهی به داروها می‌باشد. ژن‌های بسیاری در ارتباط با پاسخ‌دهی به داروهای اختلالات روانی معرفی شده‌اند که تنوع‌های ژنتیکی موجود در آن‌ها می‌تواند منجر به تفاوت در اثربخشی و عوارض جانبی مشاهده شده آن داروها شود. در این مقاله مروری تعدادی از این داروها و ژن‌های مرتبط معرفی می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات روانی، فارماکوژنومیک، پزشکی فردمحور

### مقدمه

را از استفاده از دارو مایوس کنند. به همین دلیل پیش‌بینی پاسخ به درمان برای پزشکان به یک وظیفه اساسی اما دلهره‌آور تبدیل شده است.

تخمین زده می‌شود واریانت‌های ژنتیکی ۲۰ تا ۹۵ درصد از تنوع موجود در داروی سیستم اعصاب مرکزی و فارماکودینامیک را شامل شود [۳]. بیش‌ترین بخش از تنوع ژنتیکی انسان توسط چند شکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) که تغییرات یک جفت باز در توالی DNA هستند، توضیح داده شده است. تغییرات کم‌تر معمول و بزرگ‌تر شامل حذف، الحاق و تغییر تعداد کپی است که مطالعات ژنتیکی صفات پیچیده (مانند پاسخ دارو) معمولاً بر SNP ها متمرکز است.

فارماکوژنتیک مطالعه چگونگی تأثیر اطلاعات ژنتیکی انسان بر پاسخ‌دهی و اثرات جانبی دارو با هدف ارائه درمان‌های فردمحور است. بینش در مورد تأثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ به دارو می‌تواند سرخ‌های مربوط به مکانیسم‌های زمینه‌ای دارویی و بیماری‌زا را فراهم کند [۴].

پلی‌مورفیسم‌هایی در چندین ژن مرتبط با گیرنده‌ها و آنزیم‌های دارویی داروهای مورد استفاده در روان‌پزشکی مورد

بر اساس گزارش موسسه ملی بهداشت روان ایالات متحده آمریکا، در طول یک سال ۲۵ درصد بزرگسالان در ایالات متحده (تقریباً ۵۷/۷ میلیون آمریکایی) درگیر اختلال روانی می‌باشند.

در نیمه دوم قرن بیستم، تولید و معرفی داروهای اختلالات روانی موفقیت بزرگی در درمان بیماری‌های روانی بود که در نحوه مدیریت این اختلالات انقلابی ایجاد کرد. با این وجود، بیماری روانی هنوز هم رفاه شخصی و اقتصادی-اجتماعی را تحت فشار قرار می‌دهد که بخشی از آن به دلیل مدت زمان طولانی مورد نیاز برای شناسایی درمان مناسب برای هر اختلال است. در سال ۲۰۱۰، بیماری روانی مرتبط با اختلالات مصرف مواد مخدر ۱۰/۴ درصد از بار جهانی بیماری را به خود اختصاص داده است [۱]. در همان سال، هزینه جهانی اختلالات روانی تقریباً ۲/۵ میلیارد دلار برآورد شده است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۹ به ۶ تریلیون دلار برسد [۲].

داروها فقط در جمعی از بیماران موثر هستند یا یک پاسخ جزئی ایجاد می‌کنند و هم‌چنین عوارض جانبی می‌توانند بیمار

احتمالی از کاهش پاسخ به SSRIها در حامل‌های آلل S را فراهم کند. نه تنها نتیجه درمان در بیماران با ژنوتیپ‌های مختلف *SLC6A4* متفاوت بود بلکه بیماران مسن تحت درمان با پاروکستین (Paroxetine) یا سرتالین (Sertraline) با ژنوتیپ L/L پاسخ سریع‌تری (زودتر از ۱ هفته درمان) نسبت به ژنوتیپ‌های L/S و S/S داشتند [۱۳].

علاوه بر این، در بیماران مسن تحت درمان با نورتریپتیلین (Nortriptyline) عدم تغییر در شروع پاسخ نشان می‌دهد که تفاوت در پاسخ فقط مربوط به داروهای ضد افسردگی با اثر انتخابی بر سروتونین می‌باشد [۱۴]. بر اساس این یافته‌ها، از SSRI در بیماران با ژنوتیپ L/L و L/S در مقابل TCA یا یک عامل نورآدرنرژیک در بیماران با ژنوتیپ S/S استفاده می‌شود. علاوه بر این، در بیماران با ژنوتیپ S/S نشان داده شده است که استراتژی افزایش ترکیب فلووکسامین (Fluvoxamine) و پیندولول (Pindolol) باعث کاهش تفاوت پاسخ بین حامل‌های S و آلل L و در نتیجه درمان قابل مقایسه در هر ۳ ژنوتیپ می‌شود [۱۵].

اسمیتز بر مبنای یک مدل تحلیلی از انجام تست‌های ژنتیک پیش از شروع درمان برای ژنوتیپ‌های *SLC6A4*، به این نتیجه رسید که انجام آزمایش می‌تواند در تعداد بیش‌تری از بیمارانی که در مراحل اولیه درمان بهبود یافتند، نتیجه دهد [۱۶]. یک متآنالیز در این خصوص نشان می‌دهد که ارتباط متوسط بین آلل L در ژن *SLC6A4* و اثر SSRI عمدتاً در هند و اروپایی‌ها دیده می‌شود اما این موضوع در مورد آسیایی‌ها صحت ندارد [۱۷]. این که آیا نتایج ناهمگونی در جمعیت آسیایی را می‌توان تا اندازه‌ای به عدم ارتباط میان پلی‌مورفیسم *5HTTLPR* و واکنش SSRI ارتباط داد یا خیر؟ در متآنالیز دیگری که شامل تعداد بیش‌تر مطالعات (۲۸ مطالعه) و بیمار (۵۴۰۸ نفر) است مشخص نیست، زیرا محققان نتیجه را به طور جداگانه در قفقازی‌ها و آسیایی‌ها تجزیه و تحلیل نکردند [۱۸].

این امر از آن جهت مهم است که ارتباط عکس و در عین حال قابل مقایسه‌ای (آلل S پاسخ درمانی خوبی را ارائه می‌دهد) در جمعیت کره و ژاپن گزارش شده است که ممکن است تا حدی با تفاوت فراوانی آلل S در *5HTTLPR* مرتبط با اختلاف نژادی، افزایش در آسیایی‌ها (حدود ۷۴ تا ۸۰ درصد) در مقایسه با هند و اروپایی‌ها (حدود ۴۰ درصد) [۱۹-۲۱] و تعامل با سایر انواع ژن عملکردی یا تعامل ژن و محیط مرتبط باشد.

علاوه بر *5HTTLPR*، پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن *SERT* با نقش بالقوه در تعدیل پاسخ به SSRIها شناسایی شدند. اگیلوی و همکاران، یک ۱۷ جفت بازی متغیر، تکرارهای متوالی پشت

بررسی قرار گرفته است [۵-۷]. امید است که از طریق فارماکوژنتیک بتوانیم پروفایل ژنتیکی را با تست‌های ساده ژنتیکی تعیین کنیم که قبل از شروع درمان پیش‌بینی می‌کند بیماران چگونه به داروهای اختلالات روانی مختلف پاسخ خواهند داد. این مزایا واضح است زیرا به پزشکان امکان می‌دهد که داروها را به گونه‌ای برای بیماران خود تنظیم کنند که حداکثر کارایی و تحمل آن‌ها را داشته باشد و بدین ترتیب حوزه پزشکی فردمحور آغاز شود. بنابراین، نوید فارماکوژنتیک در روان‌پزشکی این است که منجر به استفاده هوشمندانه از داروهای موجود و به نوبه خود تولید حتی داروهای هوشمندتر برای مبارزه با بیماری‌های روانی می‌شود.

### داروهای ضد افسردگی

#### ناقل سروتونین

نقش اصلی سروتونین (5-HT) تنظیم احساسات و خلق و خوی است و حامل سروتونین (*SERT* یا 5-HTT) که عملکرد آن انتقال سروتونین درون سیناپس به سلول‌های عصبی پیش‌سیناپس است، یکی از اهداف اصلی درمانی برای SSRIها و هم‌چنین مهارکننده‌های جذب مجدد نوراپی‌نفرین سروتونین (SNRIها) است.

*SERT* توسط ژن *SLC6A4* رمزگذاری شده است که همراه با پلی‌مورفیسم‌های عملکردی متنوع، به طور گسترده مورد بررسی و شناسایی قرار گرفته‌اند تا پاسخ درمانی متغیر را در بیمارانی با ژنوتیپ‌های مختلف *SLC6A4* ارائه دهند. به طور خاص، یک پلی‌مورفیسم عملکردی در منطقه پروموتور (*rs4795541*) ژن *SLC6A4* منجر به اضافه/حذف یک جفت باز ۴۴ تایی می‌شود. آلل L ژن دارای فعالیت بالاتر رونویسی از پروموتور ژن *SLC6A4* می‌باشد و از این رو، بیان 5-HTT و جذب سروتونین نسبت به آلل S بیش‌تر است [۸].

مطالعات تصویربرداری عصبی *In vivo* اثرات متناقض 5-HTTLPR بر 5-HTT مغز را گزارش کرده است [۹-۱۱]. با این حال، محققان با توجه به توانایی SSRIها در کاهش عملکرد *SERT*، فرض کردند که اثر SSRI می‌تواند تحت تأثیر پلی‌مورفیسم *5-HTTLPR* قرار گیرد. از آن زمان، بسیاری از مطالعات ارتباط بین ژنوتیپ هموزیگوت آلل S و پاسخ ضعیف به SSRIها در مقایسه با همو یا هتروزیگوت برای آلل L را نشان داده‌اند که نتیجه مفیدی را برای درمان SSRI پیش‌بینی می‌کند.

دیوید و همکاران با ارزیابی اثر عوامل ژنتیکی در بیان گیرنده 5-HT1A در مغز انسان مشاهده کردند که آلل S با کاهش دسترسی گیرنده‌های 5-HT1A پس‌سیناپسی در انسان همراه است [۱۲]. این حالت ممکن است یک اساس بیولوژیکی

اگرچه گزارش شده است که یک آلل خاص، به عنوان مثال، آلل C پلی مورفسیم C102T [۳۰] و آلل G در پلی مورفسیم 1438 A/G [۳۱، ۲۹] با پاسخ ضد افسردگی همراه است. با این حال یافته‌ها متناقض است و با مطالعه‌ی گسترده‌ای (در مقیاس بزرگ) که روی ۶۸ زن در نمونه STAR\*D انجام شده، تایید نمی‌شود. در مطالعه STAR\*D، یک واریانت *HTR2A*، *rs7997012* واقع در اینترون ۲ به عنوان تنها واریانت با مقیاس پیش‌بینی‌کننده کافی برای ارزیابی پاسخ به سیتالوپرام در جمعیت قفقاز ظاهر شد. ناقلین هموزیگوت آلل A پاسخ بهتری نسبت به حاملین هموزیگوت آلل G داشتند (کاهش ۱۸ درصد در خطر شکست درمان). علاوه بر این، تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی نشان داد که آفریقایی‌ها یا آفریقایی آمریکایی‌ها دارای فراوانی بیش‌تری از آلل "عدم پاسخ" هستند [۳۲]، که ممکن است تا حدی به عنوان علتی برای پاسخ ضعیف‌تر در بیماران آفریقایی یا آفریقایی آمریکایی تحت درمان با سیتالوپرام در مطالعه‌ی بالینی STAR\*D محسوب شود [۳۳].

لوکا و همکارانش، اولین تایید تکرار نقش *rs7997012* را که در مطالعه‌ی ژنتیکی STAR\*D نشان داده شده بود، ارائه کردند. در ارزیابی ۶۳۷ بیمار قفقازی آلمانی با یک دوره حاد افسردگی، واریانت *rs7997012* به طور قابل توجهی با بهبود افسردگی بعد از ۵ هفته درمان با انواع داروهای ضد افسردگی همراه بود. با این حال، این ارتباط در تضاد با مطالعه ژنتیکی STAR\*D بود [۳۴]. تفاوت‌های قومی نمونه‌های بیمار (قفقازی‌ها در مقابل جمعیتی ناهمگن‌تر شامل قفقازی‌ها و آفریقایی‌ها و آمریکایی آفریقایی‌ها و نژادهای مختلط در مطالعه‌ی ژنتیکی STAR\*D) و ارزیابی زمان پاسخ درمان (بعد از ۵ هفته درمان در مقابل خروج از مطالعه، صرف نظر از طول مدت زمان ورود به مطالعه برای مطالعه ژنتیکی STAR\*D) می‌تواند تفسیر نتایج را پیچیده کند. علاوه بر این، حجم نمونه کوچک‌تر در مطالعات لوکا و همکارانش می‌تواند نتایج را به اشتباه بی‌اندازد، مقایسه بین نتایج مطالعه را محدود کند و برای تعیین جهت ارتباط به مطالعات بیش‌تری نیاز دارد.

یک متاآنالیز جدیدتر ارتباط قابل توجهی از واریانت‌های *rs6313* و *rs7997012* با پاسخ درمانی موفق به SSRIها در قفقازها را نشان داد اما این ارتباط در آسیایی‌ها یافت نشد که ممکن است نشان‌دهنده شیوع دو واریانت در قفقازی (به ترتیب، حدود ۵۴ درصد و ۳۶ درصد برای *rs6313* و *rs7997012*) نسبت به آسیایی‌ها (به ترتیب، حدود ۴۹ درصد و ۲۲ درصد برای *rs6313* و *rs7997012*) باشد [۳۵].

سر هم (VNTR) در اینترون ۲ (*STin2*) ژن *SLC6A4* کشف کردند که در سه آلل ۹، ۱۰ و ۱۲ کپی از VNTR خلاصه می‌شود [۲۲]. با این حال، مشابه پلی مورفسیم *5HTTLPR*، ارتباطات مثبت [۱۹] و منفی [۲۳] گزارش شده است.

نکته جالب توجه این که علی‌رغم عدم ارتباط میان آلل‌های *5HTTLPR* یا هاپلوتیپ‌ها و واکنش سیتالوپرام (Citalopram) [۲۴] تجزیه و تحلیل مجدد همان مجموعه داده‌ها از مطالعه STARD ارتباط بین بهبودی و یک هاپلوتیپ را نشان می‌دهد که از *rs25531*، *5-HTTLPR* و *STin2* (هاپلوتیپ S-LA-12) تشکیل شده است [۲۵]. بنابراین، حتی برای *SLC6A4* به عنوان یک ژن کاندید مرتبط با اثر داروهای ضد افسردگی، به ویژه SSRIها واضح است که پیش‌بینی پاسخ در بیمار فقط با یک SNP ممکن است نتایج متناقض و گمراه‌کننده‌ای به همراه داشته باشد. اخیراً استالکر و همکاران یک مطالعه برای ارزیابی ارتباط بین پلی مورفسیم‌ها در مسیرهای سروتونرژیک (ژن *SLC6A4/rs25531*، VNTR، *5-HT2A*) اجرا نموده و واکنش‌ها و حتی اثرات جانبی را مورد مطالعه قرار دادند. در بیماران تحت درمان، ارتباط معناداری میان آلل‌های S/LG واریانت *rs25531* واقع در ژن *SLC6A4* و پاسخ به درمان با SSRI مشاهده کردند. علاوه بر این، ارتباط معنادار میان *SLC6A4*، *LVNTR/2/12* و عوارض جانبی وجود داشت (نرخ عارضه‌ی جانبی ۵۱ به ۱۹ درصد). آن‌ها همچنین ارتباط معناداری بین واریانت *5-HT2A* و عوارض جانبی یافت کردند [۲۶].

#### گیرنده‌های ۵-هیدروکسی تریپتامین

##### گیرنده‌ی ۵-هیدروکسی تریپتامین A<sub>2</sub> (5-HT<sub>2A</sub>)

گیرنده‌ی پس‌سیناپسی 5-HT<sub>2A</sub> یکی دیگر از اهداف مرتبط با سرتونین برای روان‌گردان‌ها می‌باشد. داروهای ضد افسردگی، ضد روان‌پریشی معمول و غیر معمول، همگی به عنوان یک آنتاگونیست نسبت به گیرنده عمل می‌کنند و باعث تنظیم منفی (کاهش) آن می‌شوند [۲۷] که در بیماران مبتلا به افسردگی با بیان بیش از حد گزارش می‌شود [۲۸].

در انسان، ژن گیرنده‌ی ۵-هیدروکسی تریپتامین A<sub>2</sub> (*HTR2A2*) گیرنده‌ی 5-HT<sub>2A</sub> را کد می‌کند. پلی مورفسیم‌های متفاوتی از جمله یک پلی مورفسیم در پروموتور *rs6311* و همچنین دو پلی مورفسیم در ناحیه کدکننده کشف شده است: پلی مورفسیم *rs6313* در آگرون ۱ و پلی مورفسیم *rs6314* که منجر به جایگزینی اسید آمینه‌ی His452Tyr می‌شود. دو مورد از این پلی مورفسیم‌ها (*rs6311* و *rs6313*) با پاسخ ضد افسردگی همراه بودند [۳۰، ۲۹].

از پلی مورفیسیم *HTR1A* و آلل S از ژن *SLC6A4* عدم پاسخ به درمان SSRI را پیش بینی می کند [۴۵]. تفاوت در توزیع آلی و نژادی در افراد مورد مطالعه می تواند تا حدی نتایج متناقض را در مطالعات تکراری نشان دهد. تاثیر پلی مورفیسیم شایع *Gly372Asp* در ژن *HTR1A* بر پاسخ بالینی به فلووکسامین در ۶۵ بیمار ژاپنی افسرده مورد مطالعه قرار گرفته است. افراد با آلل *Asp* به طور قابل توجهی کاهش بیش تری نسبت به حامل هموزیگوت آلل *Gly* در هفته ۲ ( $P=0/009$ )، هفته ۶ ( $P=0/036$ ) و هفته ۱۲ ( $P=0/031$ ) برای افسردگی (HAMD-17) نشان دادند [۴۶].

از عوارض جانبی مرتبط با داروهای ضد افسردگی می توان به عوامل کمک کننده شناخته شده برای کاهش میزان پای بندی به دارو، نتایج ضعیف در سلامتی و قطع درمان زودرس اشاره کرد. در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی ۱۲ هفته ای درمان اسکیتالوپرام (Escitalopram) در بیماران ۶۰ سال به بالا، گارفیلد و همکارانش گزارش کردند که عوارض جانبی (افزایش مدت خواب، خشکی دهان، اسهال و کاهش میل جنسی) با پلی مورفیسیم های *SLC6A4*، *HTR1A* و *HTR2A* مرتبط است. در حالی که بروز بیش تر خشکی دهان و اسهال در بیماران با پلی مورفیسیم *SLC6A4* (منجر به بیان کم ژن می شود) و با پلی مورفیسیم *HTR1A* (منجر به رونویسی کم ژن می شود) مرتبط است. در مقابل هیچ رابطه ای بین سه پلی مورفیسیم ژنتیکی و غلظت دارو وجود نداشت [۴۷].

#### گیرنده گلو تامات

با استفاده از گلو تامات به عنوان انتقال دهنده عصبی تحریکی اولیه در مغز، سیستم گلو تاماترژیک نیز در مطالعات فارماکوژنومیک پاسخ ضد افسردگی بررسی شده است. گیرنده های گلو تامات به طور انتخابی به گلو تامات متصل می شوند تا انتقال عصبی تحریکی را تنظیم کنند و افزایش سطح گلو تامات در بیماران مبتلا به افسردگی مشاهده شده است [۴۸]. استفاده مزمن از SSRIs مانند سینتالوپرام برای کاهش انتقال گلو تامینرژیک و کاهش تحریک گلو تامات فعال گزارش شده است [۴۹].

مطالعه STAR\*D ارتباط معنی داری بین پاسخ ضد افسردگی و واریانت *rs1954787* مستقر در اولین اینترون ژن *Ionotropic kainite 4 gene (GRIK4)* را شناسایی کرده است که گیرنده گلو تامات از نوع اسید کاینیک را رمزگذاری می کند. آلل C با نتیجه بهتری همراه بود و پیشنهاد می کند که سیستم گلو تامات می تواند نقش مهمی در پاسخ ضد افسردگی داشته باشد. علاوه بر این، ناقلین هموزیگوت هر دو آلل A از *HTR2A* و آلل C از *GRIK4* دو برابر بیش تر از بیمارانی که

همان طور که پیش تر ذکر شد، استاکر و همکارانش تاثیر پلی مورفیسیم های سروتونرژیک بر سطح ناقل و گیرنده در پاسخ به SSRI را مطالعه کردند. اگرچه آن ها از تاثیر *5-HT2A* در اینترون ۲ بر پاسخ به دارو گزارش نکردند، اما ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ A/A در واریانت *rs7997012* با عوارض جانبی مشاهده شد. محققان خاطر نشان کردند که تمام ارتباطات بین پاسخ ها و عوارض جانبی به قدر کافی قوی بودند که در یک محیط بالینی طبیعی قابل تشخیص باشد [۲۶].

#### گیرنده ی ۵-هیدروکسی تریپتامین A۱ (5-HT1A)

گیرنده *5-HT1A* توسط ژن گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین (*HTR1A*) رمزگذاری می شود. حساسیت زدایی (یا تنظیمات کاهش) گیرنده *5-HT1A* سوماتوندريت توسط درمان Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) مزمن باعث افزایش انتقال عصبی سروتونرژیک می شود [۳۶]. علاوه بر این نیز پیشنهاد شده است که آنتاگونیست گیرنده *5-HT1A* با اثرات ضد افسردگی همراه می باشد. بنابراین تنوع ژنتیکی *HTR1A* ممکن است خصوصیات عملکردی گیرنده *5-HT1A* را تغییر دهد و در نتیجه در پاسخ ضد افسردگی تفاوت ایجاد کند [۳۹، ۳۸].

از ۱۰ پلی مورفیسیم شناسایی شده در ژن *HTR1A* بیش ترین موارد بررسی شده شامل *rs6295* واقع در منطقه پروموتور، *rs1799920* و *rs1799921* است. آلل G پلی مورفیسیم *rs6295* با افزایش بیان گیرنده *5-HT1A* [۴۰] و پیش بینی پاسخ با درمان ضد افسردگی همراه است [۴۱].

در ۱۱۸ بیمار تحت درمان با فلوکستین (Fluoxetine) یا نفازودون (Nefazodone) ترکیب شده با پیندولول یا مونوترایی با فیلبانسین (Flibanserin) (یک آگونیست *5-HT1A*) ژنوتیپ هموزیگوت G/G نسبت به ژنوتیپ هموزیگوت C/C در غیر پاسخ دهندگان شیوع بیش تری داشت ( $P=0/0497$ ) برای گروه تحت درمان ترکیبی و  $P=0/039$  برای گروه تحت درمان مونوترایی [۴۱].

با این حال گروه دیگر از محققان ارتباط مثبت فقط برای خانم ها [۴۲] یا در بیماران با تظاهرات افسردگی خاص [۴۳] گزارش کردند. در یک مطالعه گذشته نگر، لوین و همکاران هیچ ارتباطی بین هفت پلی مورفیسیم *HTR1A* از جمله *rs6295* و پاسخ SSRI در ۱۰۰ پاسخ دهنده و ۳۳ غیر پاسخگو یافت نکردند [۴۴].

علاوه بر این شواهد دیگری نشان می دهد که واکنش به داروهای ضد افسردگی تحت تاثیر بیش از یک ژن قرار دارد. در مطالعه آریاس و همکاران در ۱۳۰ نفر تحت درمان با سینتالوپرام گزارش شده است که حالت هموزیگوت دو آلل G

ins/del (rs1799732) که دارای حذف سیتوزین در قسمت پروموتور در جایگاه ۱۴۱ است، پلی مورفیسم *TaqIA* (rs1800497) و پلی مورفیسم Ser311Cys (rs1801028) در ناحیه کدکننده قرار دارند. آلل *del* پلی مورفیسم -141C ins/del نه تنها با بیان کم تر گیرنده D2 در شرایط آزمایشگاهی [۵۸] بلکه با چگالی بالاتر گیرنده در شرایط *In vivo* هم همراه است [۵۹].

مطالعاتی که اثرات عملکردی پلی مورفیسم را بررسی می کنند نتایج متفاوتی را به همراه داشته است. بر اساس نتایج برخی تحقیقات و متاآنالیز پیش بینی می شود که آلل *del* باعث پاسخ کم تر به داروهای ضد روان پریشی می شود [۶۰، ۶۳]. یک گزارش اخیر نشان داد که حاملان آلل *del* در طی درمان با اولانزاپین (*Olanzapine*)، پرازین (*Perazin*) و زیرازیدون (*Ziprasidone*)، میزان بهبودی بیشتری در شدت علائم افسردگی دارند [۶۴]. علاوه بر این اگرچه آلل *del* با بهبود بالینی کم تر در بیماران تحت درمان با ریسپریدون (*Risperidone*) همراه بوده است [۶۳]، وانگ و همکاران هیچ ارتباطی با پلی مورفیسم DRD2 در بیماران تحت درمان با پالپریدون (*Paliperidone*) متابولیت فعال ریسپریدون گزارش نکردند [۶۴]. بنابراین، علاوه بر چالش های تکراری مانند طرح های مطالعه مختلف و اندازه گیری های نتایج، این موضوع که آیا ارتباط پاسخ دارو با رویکرد ژن کاندید، محدود به یک داروی روان گردان است یا خیر در مقابل طیف گسترده ای از داروهای ضد روان پریشی باید مورد توجه قرار گیرد.

پلی مورفیسم *TaqIA* (rs1800497) که با ژن ANKK1 نیز مرتبط بوده [۶۵] و در پایین دست DRD2 واقع شده است، دارای دو نوع A1 و A2 می باشد و با تراکم کم تر گیرنده D2 در حامل های آلل A1 گزارش شده است [۶۶]. آلل A1 در LD با دو واریانت اینترونیک DRD2 (rs1076560) و DRD2 (rs2283265) قرار دارد که بر اتصال DRD2 تاثیر می گذارد [۶۷]. گزارش شده است که ژنوتیپ A1/A1 با پاسخ بهتر (بهبود بیش تر علائم مثبت) به آریپرازول (*Aripiprazole*)، هالوپریدول (*Haloperidol*)، نموناپرید (*Nemonapride*) و ریسپریدون همراه است [۶۸-۷۱]. در حالی که گزارش شده است که دیپلوتایپ Ins-A2/Del-A1 با پاسخ بهتری نسبت به ریسپریدون همراه است [۷۲]. در مقابل، عدم ارتباط در درجه اول در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی (ایبی زود اول) با نژاد آسیایی [۷۳] یا مبتلایان به اسکیزوفرنیک (تحت درمان با دارو) گزارش شده است [۶۳]. این نتایج منفی با عدم ارتباط گزارش شده در متاآنالیز مطابقت دارد [۷].

هیچ یک از این دو آلل مربوطه را نداشتند، با پاسخ بهتر به سیتالوپرام همراه بودند [۵۰]. ارتباط بین آلل C و ژنوتیپ C/C با پاسخ به دارو در یک متاآنالیز تایید شده است [۵۱]. در مقابل، پرلیس و همکاران گزارش کرده اند که آن ها نمی توانند ارتباط rs1954787 در ۲۵۰ بیمار قفقازی مبتلا به اختلال افسردگی اساسی غیرروان پریشی تحت درمان با دولوکستین (*Duloxetine*) (۶۰ میلی گرم در روز به مدت ۶ هفته) را تکرار کنند. علاوه بر این، کاهش حجم نمونه و تفاوت در جمعیت مورد مطالعه، دلیل دیگری برای این اختلاف است که می تواند با مکانیسم های متفاوت عملکرد دولوکستین (یک مهارکننده جذب مجدد سروتونین - نوراپی نفرین) در برابر SSRIs (مهار انتخابی جذب مجدد سروتونین) مرتبط باشد. همچنین محققان عدم موفقیت خود را در تکرار ارتباطات گزارش شده قبلی با *HTTLPR* 5- و *rs25531* پلی مورفیسم ۱۷ جفت باز VNTR در اینترون ۲ (*STin2*) برای *SLC6A4* گزارش دادند. ارتباطات منفی نیز در همان مطالعه برای چهار واریانت *ABC1*، شش واریانت برای چهار ژن کدکننده فسفودی استرازها و یک واریانت برای *Opioid Receptor Mu* (*OPRM1*) ژن کدکننده گیرنده های  $\mu$  ۱ نشان داده شد [۵۲].

#### داروهای ضد روان پریشی (Antipsychotic)

##### رسپتورهای دوپامینی

دوپامین، انتقال دهنده عصبی کاتکول آمین (*Catecholamine*)، انواع عملکردهای سیستم عصبی مرکزی از جمله شناخت، احساس، تنظیم سیستم غدد درون ریز، جذب غذا و فعالیت حرکتی را کنترل می کند. پنج رسپتور دوپامینی در دو گروه D1-Like رسپتورها (DRD1 و DRD5) که عموماً با عملکرد ترشحی همراه هستند و D2-Like رسپتورها (DRD2، DRD3 و DRD4) که بیش تر نقش بازدارنده دارند، تقسیم بندی می شوند. همه داروهای ضد روان پریشی، به ویژه ضد روان پریشی های نسل اول، مسدودکننده های گیرنده دوپامین (DRD2) هستند [۵۳].

مطالعات عملکردی تصویربرداری از مغز نشان می دهد و هم چنین تجزیه و تحلیل و متاآنالیزها تأیید می کنند که یک سطح آستانه (Threshold level) (۶۰-۶۵ درصد) گیرنده D2 که با داروهای ضد روان پریشی در مسیر مزولمبیک اتصال می یابند برای اثر درمانی پایدار و مهار بیش از حد لازم است که با عوارض جانبی خارج هرمی (*Extrapyramidal*) همراه است [۵۴-۵۷]. از پنج زیرگروه گیرنده های دوپامین، گیرنده های D2، D3 و D4 بیش تر برای ارزیابی فارماکوژنتیک اثر ضد سایکوتیک مورد بررسی قرار گرفته اند. چندین پلی مورفیسم ژن D2R (DRD2) شناسایی شده از جمله پلی مورفیسم -141C

هم ۱۲۰ جفت بازی در ناحیه پروموتور بسیار پلی مورفیک است که منجر به کاهش بیان DRD4 در شرایط آزمایشگاهی و کاهش رونویسی ژن می‌شود. با وجود گزارش قبلی از این پلی مورفیسیم مرتبط با اثر کلوزاپین با پاسخ بهتر در ناقلین آلل L(۲۴۰ جفت باز) [۸۰]، مطالعات بعدی قادر به تشخیص ارتباط معنی‌دار نبودند [۸۲، ۸۱].

#### سیستم سروتونرژیک

اگر چه هیچ تفاوتی در پاسخ به عوامل ضد روان‌پریشی معمولی در ۶۸۴ بیمار با ژنوتیپ‌های مختلف SLC6A4 گزارش نشده است [۸۳]، اما عملکرد فارماکولوژی داروهای روان‌پریشی غیر معمول تا حدی شامل سیستم سروتونرژیک است [۸۴].

بر اساس تمایل زیاد کلوزاپین به گیرنده‌های 5-HT2A و 5-HT2C، به طور گسترده چند پلی مورفیسیم ژن HTR2A (-102T/C و 1438-G/A) در ناحیه پروموتور و ژن HTR2C (rs3813929) در ناحیه پروموتور و rs6318 در منطقه کدکننده) برای پیش‌بینی پاسخ بررسی شده است.

متآنالیز داده‌ها ارتباط بین پلی مورفیسیم 102T/C- و His425Tyr و پاسخ را گزارش کرد [۸۵]. اگر چه ارتباط معنی‌داری بین آلل Ser پلی مورفیسیم Cys23Ser واقع در ژن HTR2C مشاهده شد [۸۶] اما مطالعات بعدی قادر به تکرار نتایج نبودند.

با درک محدودیت ارزیابی تک واریانت‌ها در یک ژن، آرانز و همکاران ۱۹ پلی مورفیسیم ژنتیکی را که اهداف مختلف دارویی کلوزاپین را تحت تأثیر قرار می‌دهد، ارزیابی کردند. بر اساس مطالعات مرتبط با این پلی مورفیسیم‌ها در ۱۳۳ پاسخ‌دهنده و ۶۷ غیرپاسخ‌دهنده، محققان ترکیبی از شش پلی مورفیسیم مختلف را در مکان‌های مختلف گزارش کردند. این شش پلی مورفیسیم (1438G/A- و 102T/C) که در LD وجود دارد؛ His425Tyr ژن HTR2A؛ Cys23Ser و پلی مورفیسیم‌های 330GT/-244CT ژن HTR2C؛ 5HTTLPR ژن SLC6A4؛ و پلی مورفیسیم 1018G/A- برای گیرنده هیستامین ۲) منجر به موفقیت ۷۶/۷ درصد در پیش‌بینی پاسخ به کلوزاپین شد. علاوه بر این، حدود ۵۰ درصد بیماران ناقل آلل هموزیگوت T از پلی مورفیسیم His425Tyr ژن HTR2A هستند و پاسخ مناسب در ۸۰ درصد زیر گروه بیمار مشهود بود. نکته جالب توجه این است که با وجود میل زیاد کلوزاپین برای گیرنده D4، هیچ ارتباطی با پاسخ یافت نشد [۸۷].

پلی مورفیسیم rs1801028 بیانگر واریانت C>G در آگرون ۷ است که که کدون ۳۱۱ را از Ser (متداول‌تر) به Cys (کم‌تر معمول) تغییر می‌دهد که واریانت Cys311 با میل کم‌تر به دوپامین همراه است. در ۱۲۳ بیمار چینی تحت درمان با ریسپریدون به مدت ۴۲ روز، بیماران مبتلا با ژنوتیپ Ser/Cys نسبت به بیماران با ژنوتیپ Ser/Ser از پلی مورفیسیم DRD2 کاهش بیش‌تر نمره مطلق و درصد بیش‌تر تغییر در علائم منفی را نشان دادند. با این حال، فقط ۱۲ فرد با ژنوتیپ Ser/Cys وجود داشت و هیچ بیماری ژنوتیپ Cys/Cys هموزیگوت را نشان نداد [۷۴].

با این وجود یک تحلیل متقابل توسط هوانگ و همکاران نیز یک روند برای پاسخ کم‌تر در حامل‌های آلل Ser را نشان داد [۷۵]. به طور خلاصه، اگر چه اکثر مطالعات پلی مورفیسیم DRD2 با پیامدهای درمان همراه بوده است اما اثر پلی مورفیسیم تکی در مطالعات مختلف ثابت نبوده است.

دوپامین به گیرنده D2 متصل می‌شود و ترشح پرولاکتین را مهار می‌کند و ژنوتیپ Taq1A با هایپرپرولاکتینمی (Hyperprolactinemia) مرتبط است [۷۶]. فوکوری و همکاران این فرضیه که سطح پایه پرولاکتین به طور دقیق عملکرد DRD2 را منعکس می‌کند را ارائه دادند و ارتباط سطح پرولاکتین پایه ۱۴۰ فرد سالم ژاپنی با واریانت‌های مجاور DRD2 که ژن DRD2 را پوشش می‌دهند و هم‌چنین پلی مورفیسیم‌های Ser311Cys، Taq1A و Ins/Del-141C را بررسی کرده‌اند. ارتباط معنی‌داری بین دو واریانت DRD2 (rs7131056 و rs4648317) در اینترون ۱ و سطح پرولاکتین سرم مشاهده شد، اما این ارتباط فقط در خانم‌ها وجود دارد، که با تفاوت جنسیت شناخته شده در غلظت پرولاکتین سازگار است [۷۷]. این داده‌های اولیه نشان می‌دهد که دو پلی مورفیسیم جدید می‌تواند به عنوان کاندید چندمنظوره عملکردی DRD2 در نظر گرفته شوند و باید در مطالعات آینده بیش‌تر بررسی شود.

داورهای ضد روان‌پریشی با افزایش بیان گیرنده پس از درمان، میل به گیرنده D3 دوپامین DRD3 را نیز نشان می‌دهند [۷۸]. ژن DRD3 حاوی یک واریانت (rs6280) است که منجر به جایگزینی آمینو اسید سرین به گلیسین می‌شود. پلی مورفیسیم Ser9Gly با نتایج متناقض همراه بوده است که نشان‌دهنده واکنش ضد روان‌پریشی کم‌تر [۷۵] در مقابل بیش‌تر [۷۹] در ناقلین آلل Gly است. میل ترکیبی ده برابر بیش‌تر داروی ضد روان‌پریشی نوع غیر معمولی (کلوزاپین Clozapine) برای گیرنده D4 نسبت به گیرنده‌های D2 و D3 منجر به خطر کم‌تری در ایجاد عوارض جانبی می‌شود. ژن DRD4 با تکرار پشت سر

مطالعات نشان داده‌اند که ناقلین آلل Met (با تخریب کم‌تر دوپامین و از این رو، دوپامین بیش‌تر در سیناپس) عملکرد شناختی را پس از درمان با کلوزاپین و اولانزپین بهبود بخشیدند [۹۶،۹۵].

یک متآنالیز با مجموع ۱۴۱۶ بیمار، ارتباط بین ژنوتیپ Met/Met و اثربخشی ضد روان‌پریشی را تایید کرد [۹۷]. اگر چه اثر مستقل تکرار ۱۲۰ جفت بازی *DRD4* جهت پیش‌بینی پاسخ کلوزاپین تکرار نشده است [۸۰]. یک مطالعه توسط راجاگوپال و همکاران تعامل ژن-ژن بین *DRD4* و *COMT* برای پاسخ به کلوزاپین در ۹۳ بیمار نشان داد [۸۱،۸۲]. واریانت *Met* که ناقل هموزیگوت یا هتروزیگوت آلل ۱۲ جفت بازی *DRD4* است، پاسخ بالینی بهتری نسبت به کلوزاپین در مقایسه به کسانی که این آلل‌ها رو ندارند نشان داد. حامل آلل *Met* و ژنوتیپ *DRD4* 240/240 هیچ پاسخ بالینی افزایشی را نشان نداد در حالی پاسخ ضعیف با هر دو ژنوتیپ Val/Val در حضور ژنوتیپ *DRD4* ۲۴۰/۱۲۰ و ۱۲۰/۱۲۰ ژن *COMT* ارتباط دارد [۹۸]. مکانیسم تعامل پاسخ افزایشی بین آلل *Met* ژن *COMT* و ژن *DRD4* مشخص نیست و این نتیجه نیاز به تایید، ارزیابی تعامل بین ژن‌های هدف در تحقیقات فارماکوژنومیک دارد.

#### تثبیت‌کننده خلق و خو

##### پاسخ به لیتیوم

اگر چه اثبات شده است که اثر درمانی لیتیوم (Lithium) به عنوان یک تثبیت‌کننده خلق و خو با ژنوتیپ‌های *SLC6A4* در ارتباط است، اما برای بیماران با ژنوتیپ L/L یا L/S نتیجه بهتری دارد [۹۹].

بیش‌تر مطالعات فارماکوژنومیک لیتیوم در درجه اول در مسیر سیگنالینگ گردش انوزیتول (Inositol) و مهار گلیکوژن سنتاز کیناز ۳-بتا (GSK3B) متمرکز شده است. گزارش شده است که بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی دارای سیگنالینگ بیش‌فعال در مسیر سیگنالینگ گردش اینوزیتول هستند که استفاده از لیتیوم، فعالیت اینوزیتول پلی فسفات-۱-فسفاتاز (INPP1) و اینوزیتول مونوفسفاتاز (IMPA1 و IMPA2) را مهار می‌کند. در نتیجه مقدار اینوزیتول آزاد موجود برای فعالیت سیگنالینگ کاهش می‌یابد [۱۰۰].

هنگام مقایسه پاسخ‌دهندگان و غیر پاسخ‌دهندگان، واریانت rs2067421 در ژن INPP1 با پاسخ لیتیوم ارتباط دارد [۱۰۱] که بر مر و همکاران گزارش کردند که این ارتباط احتمالاً به زیرگروه بالینی وابسته است [۱۰۲].

بندتی و همکاران ارتباط بین پلی مورفیسم *GSK3B* و پاسخ لیتیوم را گزارش کردند [۱۰۳]. در مطالعه بر مر، نشان داده شد

گیرنده‌های دوپامین و سروتونین که توسط داروهای ضد روان‌پریشی مورد هدف قرار می‌گیرند، گیرنده‌های متصل به G- پروتئین (GPCRs) هستند و از طریق زیرواحدهای G- پروتئین داخل سلول به پروتئین‌های موثر سیگنال می‌دهند. تنظیم‌کننده‌های سیگنالینگ G- پروتئین مدت زمان سیگنالینگ انتقال‌دهنده عصبی را از طریق GPCRs کاهش می‌دهند. تنظیم‌کننده سیگنالینگ پروتئین G- پروتئین (RGS4) یکی از این تنظیم‌کننده‌هاست و فعالیت GPCRها را تنظیم می‌کند.

ژن کدکننده RGS4 به عنوان ژن حساس برای اسکیزوفرنی شناخته شده است [۸۹،۸۸] و واریانت‌های *RGS4* به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ درمان ضد روان‌پریشی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. گزارش‌های متناقضی از ارتباط پاسخ درمانی با سه واریانت (*rs951439*, *rs2842030*, *rs2661319*) از *RGS4* در سه گروه نژادی (آفریقایی، اروپایی، چینی) برای داروهای ضد روان‌پریشی مختلف پرفنازین (Perphenazine)، زیرازیدون (Ziprasidone)، کوتیاپین (Quetiapine) و ریسپریدون [۹۱،۹۰] گزارش شده است. این داده‌ها با پلی مورفیسم *RGS4* اهمیت طبقه‌بندی بیماران را بر اساس قومیت در تحقیقات فارماکوژنومیک نشان می‌دهند.

در مطالعه دیگری که بر روی ۴۸۲ بیمار اسکیزوفرنی با نژاد هند جنوبی انجام شده است، عدم ارتباط بیش‌تر مشهود است [۹۲]. قابل ذکر است که محققان نیز در چندین مطالعه مختلف گزارش داده‌اند که پلی مورفیسم‌های موثر بر گیرنده D2 (Ser311Cys9)، گیرنده D3 (Ser9Gly) و گیرنده 5-HT2A (-102T/C) پاسخ درمان به ریسپریدون را پیش‌بینی می‌کنند [۹۴،۹۳،۷۴].

#### کاتیکول o متیل ترانسفراز

سطح دوپامین در لوب قدامی مغز برای عملکرد اجرایی ضروری است. کاتیکول o متیل ترانسفراز-Catechol-O-Methyltransferase (COMT) باعث تخریب دوپامین به ویژه در قشر قدامی می‌شود و عملکرد آن را خاتمه می‌دهد. اگرچه به طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است اما ممکن است پلی مورفیسم در ناحیه کدکننده آنزیم COMT اثر ضد روان‌پریشی را تعدیل کند.

پلی مورفیسم rs4680، Val108Met (با تبدیل G به A در کدون ۱۵۸ فرم متصل به غشا COMT و کدون ۱۰۸ فرم محلول آنزیم است) منجر به کاهش ۳-۴ برابر فعالیت COMT در حامل آلل هموزیگوت *Met* در مقایسه با ژنوتیپ Val/Val می‌شود.

بسیار روشنی را در مراقبت بهتر بیماران فراهم نمود. اگر چه تاکنون پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در حوزه فارماکوژنتیک در ارتباط با اختلالات روانی فراهم شده است اما هنوز به نظر می‌رسد تحقیقات گسترده‌تر در ارتباط با این داروها، زن‌ها و مسیرهای مرتبط با آن‌ها نیاز است.

### تشکر و قدردانی

از پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران که شرایط لازم را برای نگارش این مقاله فراهم نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

### مشارکت و نقش نویسندگان

نگار سرهنگی: نگارش مقاله، فرشاد شریفی: مشاوره بالینی، شکوفه نیک‌فر: مشاوره بالینی و ماندانا حسن‌زاد: مدیریت پروژه و ایده‌پردازی.

### منابع

- [1] Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities. *Lancet* 2016; 387: 1672-1685.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00390-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00390-6)
- [2] Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. *Program on the Global Demography of Aging*, 2012.
- [3] Cacabelos R, Martinez-Bouza R, Carlos Carril J, Fernandez-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, et al. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 674-725.  
<https://doi.org/10.2174/138920112799857576>  
PMid:22122480
- [4] Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics in psychiatry. *Adv Pharmacol* 2018; 83: 297-331.  
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.003>  
PMid:29801579
- [5] Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 166-184.  
<https://doi.org/10.1002/phar.1398>  
PMid:24523097 PMCID:PMC3939793
- [6] Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, Sadee W. Pharmacogenomic testing: relevance in medical practice: why drugs work in some patients but not in others. *Cleavel Clin J Med* 2011; 78: 243.  
<https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10145>  
PMid:21460130 PMCID:PMC3351041
- [7] Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 763-772.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040598>  
PMid:20194480 PMCID:PMC2896457
- [8] Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66: 2621-2624.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>  
PMid:8632190
- [9] Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, et al. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and

که واریانت *rs2199503* ژن *GSK3B* در بیماران مبتلا به اختلال استرس پس از سانحه با پاسخ لیتیموم همراه است [۱۰۲]. نقش بالقوه پلی‌مورفیسم *INPP1* و *GSK3B* نیز در مطالعه اخیر تأیید شده است [۱۰۴]. هوو و همکاران یک مطالعه GWAS پاسخ لیتیموم را در ۲۵۶۳ بیمار در سراسر جهان انجام دادند و گزارش دادند که یک لوکوس تکی در کروموزوم ۲۱ که دارای چهار واریانت متصل است در خصوص ارتباط با پاسخ حائز اهمیت است. با این حال، در همان مطالعه ارتباطی بین پاسخ لیتیموم و هیچ یک از واریانت‌های قبلی گزارش نشده است [۱۰۵].

### بحث و نتیجه‌گیری

مشکل اصلی داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های روانی هزینه بالا، اثرات جانبی و برهمکنشی که می‌تواند با داروهای دیگر ایجاد کنند، می‌باشد. به دلیل عوارض جانبی که این داروها به همراه دارند نیاز است که پیگیری‌های لازم در خصوص بیماران انجام شود و استراتژی‌های پیش‌بینی ریسک ابتدا به عوارض دارویی مانند شناخت فعالیت رسپتورهایی که در متابولیسم این داروها نقش دارد و یا بیومارکرهاى مختلفی که برای این داروها معرفی شده‌اند، در بیمارانی که این داروها را مصرف می‌کنند، به‌کار گرفته شود.

این موارد ذکر شده می‌تواند در آینده موقعیتی را برای ورود حوزه فارماکوژنومیک به‌عنوان یکی از شاخه‌های اصلی پزشکی فردمحور به همراه داشته باشد. اگرچه ممکن است تعداد گایدلاین‌هایی که در ارتباط با فارماکوژنتیک و داروهای اختلالات روانی وجود دارد زیاد نباشد، به هر حال متخصصین بالینی روان‌پزشکی می‌توانند از گایدلاین‌های موجود برای ورود فارماکوژنتیک جهت به حداقل رساندن مشکلات ناشی از مصرف داروهای با اثرات جانبی استفاده کنند.

دیتاهای موجود در حوزه رسپتورها و واریانت‌های مختلف ژنتیکی مرتبط با مصرف هر یک از این داروها می‌تواند موقعیتی را برای متخصصین روان‌پزشکی برای به‌کار گرفتن پزشکی فردمحور در حوزه سلامت روان فراهم نماید. به نظر می‌رسد هم‌پوشانی فارماکولوژی و بیماری‌های روانی یکی از حوزه‌های مهم تحقیقاتی فارماکوژنتیک در آینده باشد. تجویز فردی داروهای موجود اختلالات روانی با به‌کارگیری توانایی بالقوه هر یک از ژن‌های مرتبط با داروها می‌تواند افق جدیدی را برای کاربرد ژنتیک در حوزه بیماری‌های روانی فراهم کند. تست‌های فارماکوژنتیک می‌توانند به صورت هم‌زمان صدها و هزاران واریانت ژنتیکی را که در مسیرهای متفاوتی در ارتباط با این داروها عمل می‌کنند شناسایی کند. در واقع با درمان فردمحور در خصوص استفاده از داروهای اختلالات روانی می‌توان افق



- Lancet 1996; 347: 731-733.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90079-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90079-3)
- [23] Ito K, Yoshida K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 2002; 111: 235-239.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00141-5)
- [24] Hu XZ, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJ, Papanicolaou GJ, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 783-792.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.783>  
 PMid:17606812
- [25] Mrazek D, Rush A, Biernacka JM, O'Kane D, Cunningham JM, Wieben ED, et al. SLC6A4 variation and citalopram response. *Am J Med Genet* 2009; 150: 341-351.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30816>  
 PMid:18618621 PMCid:PMC2660379
- [26] Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 20-31.  
<https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0217>  
 PMid:24192302
- [28] Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983; 321: 214-216.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92590-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92590-4)
- [27] Meyer JH, Kapur S, Eisfeld B, Brown GM, Houle S, DaSilva J, et al. The effect of paroxetine on 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression: an [18F] setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 78-85.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.78>  
 PMid:11136637
- [29] Choi MJ, Kang RH, Ham BJ, Jeong HY, Lee MS. Serotonin receptor 2A gene polymorphism (-1438A/G) and short-term treatment response to citalopram. *Neuropsychobiology* 2005; 52: 155-162.  
<https://doi.org/10.1159/000087847>  
 PMid:16127283
- [30] Minov C, Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, et al. Serotonin-2A-receptor and-transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119-122.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01704-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01704-9)
- [31] Kato M, Fukuda T, Wakeno M, Fukuda K, Okugawa G, Ikenaga Y, et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 186-195.  
<https://doi.org/10.1159/000094727>  
 PMid:16874005
- [32] McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 804-814.  
<https://doi.org/10.1086/503820>  
 PMid:16642436 PMCid:PMC1474035
- [33] Lesser IM, Castro DB, Gaynes BN, Gonzalez J, Rush AJ, Alpert JE, et al. Ethnicity/race and outcome in the treatment of depression: results from STAR\* D. *Medical Care* 2007; 45: 1043-1051.  
<https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181271462>  
 PMid:18049344
- [34] Lucae S, Ising M, Horstmann S, Baune BT, Arolt V, Müller-Myhsok B, et al. HTR2A gene variation is involved in antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 65-68.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.08.006>  
 PMid:19758789
- [35] Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, Chu Y. Influence of 5-HT<sub>2A</sub> genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 168: 430-438.
- alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 643-649.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00171-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00171-7)
- [10] Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, Takano A, Sudo Y, Yasuno F, et al. No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse* 2003; 48: 184-188.  
<https://doi.org/10.1002/syn.10204>  
 PMid:12687637
- [11] van Dyck CH, Malison RT, Staley JK, Jacobsen LK, Seibyl JP, Laruelle M, et al. Central serotonin transporter availability measured with [123I] β-CIT SPECT in relation to serotonin transporter genotype. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 525-531.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.525>  
 PMid:14992979
- [12] David SP, Murthy NV, Rabiner EA, Munafó MR, Johnstone EC, Jacob R, et al. A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in humans. *J Neurosci* 2005; 25: 2586-2590.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3769-04.2005>  
 PMid:15758168 PMCid:PMC1942077
- [13] Durham LK, Webb SM, Milos PM, Clary CM, Seymour AB. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2004; 174: 525-529.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1562-3>  
 PMid:12955294
- [14] Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587-590.  
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00132-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00132-9)
- [15] Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, et al. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 323-330.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01118-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01118-0)
- [16] Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, Peeters FP, Prins MH. Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytic model. *Clin Ther* 2007; 29: 691-702.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.04.018>  
 PMid:17617292
- [17] Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 239-258.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.10.003>  
 PMid:22137564
- [18] Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 536-543.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.034>  
 PMid:20615496 PMCid:PMC2929304
- [19] Kim DK, Lim S-W, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-219.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-200001170-00042>  
 PMid:10683861
- [20] Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 383-386.  
[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00287-1](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00287-1)
- [21] Bousman CA, Sarris J, Won ES, Chang HS, Singh A, Lee HY, et al. Escitalopram efficacy in depression: a cross-ethnicity examination of the serotonin transporter promoter polymorphism. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 645-648.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000165>  
 PMid:24943391
- [22] Ogilvie AD, Battersby S, Fink G, Harmar A, Goodwin G, Bubb V, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression.

- Psychiatry 2007; 62: 1310-1316.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.017>  
 PMid:17574216
- [49] Bobula B, Tokarski K, Hess G. Repeated administration of antidepressants decreases field potentials in rat frontal cortex. *Neuroscience* 2003; 120: 765-769.  
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00380-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00380-4)
- [50] Paddock S, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\* D cohort. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1181-1188.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111790>  
 PMid:17671280
- [51] Kawaguchi DM, Glatt SJ. GRIK4 polymorphism and its association with antidepressant response in depressed patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1451-1459.  
<https://doi.org/10.2217/pgs.14.96>  
 PMid:25303296 PMCID:PMC4208722
- [52] Perlis RH, Fijal B, Dharia S, Heinloth AN, Houston JP. Failure to replicate genetic associations with antidepressant treatment response in duloxetine-treated patients. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1110-1113.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.010>  
 PMid:20110084
- [53] Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-483.  
<https://doi.org/10.1126/science.3854>  
 PMid:3854
- [54] Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 497-502.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318218d339>  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182214aad>  
 PMid:21694629
- [55] Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-520.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.514>  
 PMid:10739409
- [56] Mamo D, Kapur S, Shammi CM, Papatheodorou G, Mann S, Therrien F, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 818-825.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.818>  
 PMid:15121646
- [57] Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs-an original patient meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull* 2009; 35: 789-797.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn009>  
 PMid:18303092 PMCID:PMC2696370
- [58] Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 577-582.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/6.4.577>  
 PMid:9097961
- [59] Jönsson E, Nöthen M, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 290-296.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000532>  
 PMid:10395223
- [60] Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 529-531.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.529>  
 PMid:16513877
- [61] Wu S, Xing Q, Gao R, Li X, Gu N, Feng G, et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.012>  
 PMid:25108775
- [36] Rotondo A, Nielsen DA, Nakhai B, Hulihan-Giblin B, Bolos A, Goldman D. Agonist-promoted down-regulation and functional desensitization in two naturally occurring variants of the human serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 18-26.  
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00021-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00021-3)
- [37] Artigas F, Romero L, de Montigny C, Blier P. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci* 1996; 19: 378-383.  
[https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10037-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10037-0)
- [38] Pérez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997; 349: 1594-1597.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08007-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08007-5)
- [39] Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Sforzini L, Gasperini M, Smeraldi E, et al. How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 446-450.  
<https://doi.org/10.1097/00004714-199712000-00002>  
 PMid:9408806
- [40] Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003; 23: 8788-8799.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003>  
 PMid:14507979 PMCID:PMC6740417
- [41] Lemonde S, Du L, Bakish D, Hrdina P, Albert PR. Association of the C (- 1019) G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 501-506.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145704004699>  
 PMid:15447813
- [42] Yu YW, Tsai SJ, Liou YJ, Hong CJ, Chen TJ. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 498-503.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.12.004>  
 PMid:16458487
- [43] Baune B, Hohoff C, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K. Serotonin receptor 1A-1019C/G variant: Impact on antidepressant pharmacoresponse in melancholic depression? *Neurosci Lett* 2008; 436: 111-115.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.001>  
 PMid:18387740
- [44] Levin GM, Bowles TM, Ehret MJ, Langae T, Tan JY, Johnson JA, et al. Assessment of human serotonin 1A receptor polymorphisms and SSRI responsiveness. *Mol Diagn Ther* 2007; 11: 155-160.  
<https://doi.org/10.1007/BF03256237>  
 PMid:17570737
- [45] Arias B, Catalán R, Gastó C, Gutiérrez B, Fañanás L. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT1A receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 166-172.  
<https://doi.org/10.1177/0269881105049037>  
 PMid:15728438
- [46] Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 283-286.  
<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500256>  
 PMid:15148501
- [47] Garfield LD, Dixon D, Nowotny P, Lotrich FE, Pollock BG, Kristjansson SD, et al. Common selective serotonin reuptake inhibitor side effects in older adults associated with genetic polymorphisms in the serotonin transporter and receptors: data from a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 971-979.  
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.07.003>  
 PMid:24021217 PMCID:PMC3949203
- [48] Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol*

- <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500211>  
PMid:14610521
- [73] Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 143-151. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.07.001>  
PMid:15695058
- [74] Lane HY, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH. Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 461-470. <https://doi.org/10.1017/S1461145704004389>  
PMid:15140279
- [75] Hwang R, Zai C, Tiwari A, Müller D, Arranz M, Morris A, et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010; 10: 200-218. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>  
PMid:20029384
- [76] Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. Variants of the dopamine D2 receptor and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 373. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328329a60f>  
PMid:19339912 PMCid:PMC2699901
- [77] Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, et al. Exploring functional polymorphisms in the dopamine receptor D2 gene using prolactin concentration in healthy subjects. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 356-358. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.37>  
PMid:20308994
- [78] Sokoloff P, Diaz J, Foll BL, Guillin O, Leriche L, Bezaud E, et al. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 25-43. <https://doi.org/10.2174/187152706784111551>  
PMid:16613552
- [79] Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh BZ, Sniieder H. Clinical response to antipsychotic drug treatment: association study of polymorphisms in six candidate genes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 625-631. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.01.006>  
PMid:22386772
- [80] Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992; 358: 149-152. <https://doi.org/10.1038/358149a0>  
PMid:1319557
- [81] Kohn Y, Ebstein R, Heresco-Levy U, Shapira B, Nemanov L, Gritsenko I, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 39-43. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(96\)00380-X](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(96)00380-X)
- [82] Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, Gelernter J. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 912-917. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950110072009>  
PMid:7944879
- [83] Kaiser R, Tremblay P, Schmider J, Henneken M, Dettling M, Müller-Oerlinghausen B, et al. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 179-185. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000821>  
PMid:11317220
- [84] Travis MJ, Busatto GF, Pilowsky LS, Mulligan R, Acton PD, Gacinovic S, et al. 5-HT 2A receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 236-241.
- with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 2005; 376: 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.073>  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.014>  
PMid:15694263
- [62] Suzuki A, Kondo T, Mihara K, Yasui-Furukori N, Ishida M, Furukori H, et al. The-141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenet Genomics* 2001; 11: 545-550. <https://doi.org/10.1097/00008571-200108000-00009>  
PMid:11505224
- [63] Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Fujii A, et al. Comparing the influence of dopamine D2 polymorphisms and plasma drug concentrations on the clinical response to risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 633-637. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822c09a7>  
PMid:21869689
- [64] Misiak B, Frydecka D, Beszlej JA, Samochowiec A, Tybura P, Jablonski M, et al. Effects of antipsychotic treatment on depressive symptoms with respect to genetic polymorphisms related to dopaminergic and serotonergic neurotransmission in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 518-520. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000538>  
PMid:27433850
- [65] Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23. 1. *Hum Mutat* 2004; 23: 540-545. <https://doi.org/10.1002/humu.20039>  
PMid:15146457
- [66] Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry E, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 479-484. <https://doi.org/10.1097/00008571-199712000-00006>  
PMid:9429233
- [67] Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A, Romano R, et al. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 20552-20557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707106104>  
PMid:18077373 PMCid:PMC2154469
- [68] Schäfer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 802-804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.802>  
PMid:11329406
- [69] Suzuki A, Mihara K, Kondo T, Tanaka O, Nagashima U, Otani K, et al. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenet Genomics* 2000; 10: 335-341. <https://doi.org/10.1097/00008571-200006000-00007>  
PMid:10862524
- [70] Kwon JS, Kim E, Kang DH, Choi JS, Yu KS, Jang IJ, et al. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazole. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 897-907. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.010>  
PMid:18786813
- [71] Shen YC, Chen SF, Chen CH, Lin CC, Chen SJ, Chen YJ, et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 600-606. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.09.005>  
PMid:18926547
- [72] Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 356-361.

- <https://doi.org/10.1176/ajp.161.10.1798>  
PMid:15465976
- [96] Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY. COMT Val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90: 86-96.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.10.002>  
PMid:17123785
- [97] Huang E, Zai CC, Lisoway A, Maciukiewicz M, Felsky D, Tiwari AK, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizo-affective disorder patients: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19.  
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv132>  
PMid:26745992 PMCid:PMC4886669
- [98] Rajagopal VM, Rajkumar AP, Jacob KS, Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2018; 28: 31-35.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000314>  
PMid:29087970
- [99] Serretti A, Artioli P. Predicting Response to Lithium in Mood Disorders. *Am J Pharmacogenomics* 2003; 3: 17-30.  
<https://doi.org/10.2165/00129785-200303010-00004>  
PMid:12562213
- [100] Harwood A. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 117-126.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001618>  
PMid:15558078
- [101] Steeir VM, Løvlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JØ, Gulbrandsen AK. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenet Genomics* 1998; 8: 259-268.  
<https://doi.org/10.1097/00008571-199806000-00008>
- [102] Bremer T, Diamond C, McKinney R, Shehktman T, Barrett TB, Herold C, et al. The pharmacogenetics of lithium response depends upon clinical co-morbidity. *Mol Diagn Ther* 2007; 11: 161-170.  
<https://doi.org/10.1007/BF03256238>  
PMid:17570738
- [103] Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-β-50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005; 376: 51-55.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.022>  
PMid:15694273
- [104] Mitjans M AB, Jimenez E, Goikolea JM, Saiz PA, Garcia-Portilla MP ea. Exploring genetic variability at PI, GSK3, HPA, and glutamatergic pathways in lithium response: association with IMPA2, INPP1, and GSK3B genes. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 600-604.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000382>  
PMid:26267417
- [105] Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016; 387: 1085-1093.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.173.3.236>  
PMid:9926100
- [85] Arranz M, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray R, Collier D, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998; 32: 93-99.  
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00032-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00032-2)
- [86] Sodhi MS, Arranz M, Curtis D, Ball D, Sham P. Association between clozapine response and allelic variation. *Neuroreport* 1995; 7: 169-172.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199512000-00041>  
PMid:8742444
- [87] Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615-1616.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02221-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02221-2)
- [88] Levitt P, Ebert P, Mirmics K, Nimgaonkar VL, Lewis DA. Making the case for a candidate vulnerability gene in schizophrenia: convergent evidence for regulator of G-protein signaling 4 (RGS4). *Biol Psychiatry* 2006; 60: 534-537.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.028>  
PMid:16860780
- [89] Talkowski ME, Seltman H, Bassett AS, Brzustowicz LM, Chen X, Chowdari KV, et al. Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia: genotype based meta-analysis of RGS4 polymorphisms from thirteen independent samples. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 152-162.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.015>  
PMid:16631129 PMCid:PMC3133764
- [90] Campbell DB, Ebert PJ, Skelly T, Stroup TS, Lieberman J, Levitt P, et al. Ethnic stratification of the association of RGS4 variants with antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 32-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.018>  
PMid:17588543 PMCid:PMC2194758
- [91] Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Huang CH, et al. RGS4 polymorphisms predict clinical manifestations and responses to risperidone treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 64-68.  
<https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181603f5a>  
PMid:18204343
- [92] Kaur H, Jajodia A, Grover S, Baghel R, Gupta M, Jain S, et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients. *PLoS One* 2014; 9: e102556.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102556>  
PMid:25025909 PMCid:PMC4099378
- [93] Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT2A receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1593-1595.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1593>  
PMid:12202283
- [94] Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 6-11.  
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000150226.84371.76>  
PMid:15643094
- [95] Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, et al. Interaction of COMT Val108/158 Met genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1798-1805.

## Pharmacogenomics approach in psychiatry disorders

Negar Sarhangi (M.Sc)<sup>1</sup>, Farshad Sharifi (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Shekoufeh Nikfar (Ph.D)<sup>3</sup>, Mandana Hasanzad (Ph.D)<sup>\*1,4</sup>

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

2 - Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population 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- Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 21-22008065 mandanahasanzad@yahoo.com

Received: 27 Jun 2021; Accepted: 2 Feb 2022

Psychiatric disorders are important health issues in the world, and their management is facing some serious challenges. Drugs that are widely used in the treatment of psychiatric disorders, including antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers, are often associated with many side effects and are adequately effective only in a small proportion of patients. Many factors, including genetic factors, affect the effectiveness of medications prescribed for mental health disorders. Pharmacogenetics is the study of the association between genetic variations in genes encoding carriers, receptors, and drug-metabolizing enzymes with drug response. Many genes have been identified as affecting the drugs responsible for psychiatric disorders and genetic variation can lead to variations in the efficacy and side effects of drugs. This review article summarizes some psychiatric drugs and related genes, which could have potential functional effects.

**Keywords:** Psychiatry Disorders, Pharmacogenomics, Precision Medicine

---