



دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تربت جام
مجله تحقیق و توسعه سلامت
دوره ۱، شماره ۲، زمستان ۱۴۰۲



اهمیت بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو

سمیرا بهرامی^۱، زهرا سعادتیان^۲*

مقاله مروری

چکیده

بیوانفورماتیک دانش استفاده از علوم کامپیوتر در حیطه های ژنوم علوم مولکولی و یا به عبارتی دانش محاسباتی برای آنالیز اطلاعات مولکولی عظیم است. گسترش پایگاه های ژنومی و پروتئینی و نیاز به تحلیل داده ها منجر به پیدایش بیوانفورماتیک گردید. نقش بیوانفورماتیک در صنعت داروسازی غیرقابل چشم پوشی است. به کارگیری نرم افزارهای طراحی دارو و آنالیز بیوانفورماتیک نه تنها شناسایی اهداف دارویی را تسریع می کند بلکه شناسایی اثرات جانبی داروها و مقاومت دارویی را تسهیل می نماید. امروزه از بیوانفورماتیک برای بررسی اثرات دارو، تولید داروهایی با بیشترین تاثیر و کاهش هزینه تولید دارو استفاده می شود. به طور کلی مطالعه مروری حاضر به بررسی نقش بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو می پردازد و با استفاده از مقالات متعدد توضیحاتی را پیرامون بیوانفورماتیک و کشف دارو، اعتبارسنجی هدف دارویی، کاهش هزینه، ترغیب توسعه داروی جدید، سدهای پیشروی بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو، فارموکوژنومیک در کشف و توسعه دارو ارائه می دهد. به طور کلی می توان نتیجه گرفت که طراحی دارو فرایندی پیچیده است که استفاده از بیوانفورماتیک می تواند با تولید داروهایی با اثربخشی قوی، شناسایی اهداف، کاهش مقاومت و هزینه دارویی این فرایند را تسهیل کند.

واژه های کلیدی: بیوانفورماتیک، طراحی دارو، فارماکولوژی، فارماکوژنتیک

E-mail: z.saadatian@yahoo.com

دانشگاه علوم پزشکی گناباد

نویسنده مسئول: زهرا سعادتیان

۱. مرکز تحقیقات بیماری های نقص ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲

اصلاح: ۱۴۰۲/۱۱/۲۱

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۹

بیوانفورماتیک با تحقیقات گِـرگور مندل آغاز شد که با رنگ‌های مختلف گونه‌های یکسان گل‌ها لقاح متقابل انجام داد. مندل نشان داد که وراثت صفات اگر با فاکتورهایی کنترل شود که از نسلی به نسل دیگر انتقال یابند می‌تواند ساده‌تر بیان شود. بعد از مندل، بیوانفورماتیک و ژنتیک یک مسیر طولانی را پیموده‌اند (۱).

بیوانفورماتیک با توسعه پایگاه‌های بزرگی مثل، Gen bank، EMBL، و پایگاه اطلاعاتی DNA ژاپن ترغیب شد تا توالی DNA حاصل شده از پروژه ژنوم انسان و دیگر پروژه‌های توالی ژنوم را ذخیره و مقایسه کند (۱). این محققین را قادر می‌سازد تا تریلیون‌ها بایت از اطلاعاتی که توسط پروژه ژنوم انسان تولید شده‌اند را آنالیز کنند (۲). پایگاه‌های توالی ژن و ابزارهای آنالیز مرتبط همگی به دانشمندان کمک می‌کنند تا تشخیص دهند آیا و چگونه یک ملکول مشخص مستقیماً درگیر یک فرایند بیماری شده است که به نوبه خود، به آنها کمک می‌کند هدف‌های داروی بهتر و جدید را پیدا کنند (۳). بیوانفورماتیک می‌تواند به عنوان یک قطب مرکزی باشد که چندین رشته و متدولوژی را همانگونه که در شکل ۱ نشان داده شده است با هم متحد کند که همزمان چندین فعالیت را تشریح می‌کند (۴).



شکل ۱: چندین متدولوژی که با یکدیگر رشته بیوانفورماتیک را می‌سازند.

بیوانفورماتیک از کامپیوتر برای نگهداری، سازمان‌دهی، ایجاد، بازیابی اطلاعات استفاده می‌کند و برهم‌کنش‌های ژنتیک، مسیرها، عملکردها، ساختارها و توالی‌ها را به اشتراک می‌گذارد (۱). تعریف بیوانفورماتیک به طور کلی مورد توافق نیست. در واقع بیوانفورماتیک به عنوان ابزاری برای ایجاد و توسعه اطلاعات پیشرفته و تکنولوژی‌های محاسباتی برای مشکلاتی در زیست‌شناسی به ویژه زیست‌شناسی مولکولی

تعریف می‌شود (۱). بنابراین با روش‌هایی برای نگهداری، بازیابی، آنالیز اطلاعات بیولوژیکی مانند نوکلئیک اسید (DNA/RNA)، ژنومیک پروتئین، اطلاعات شیمیایی و زیست‌شناسی برای حمایت فرایند کشف دارو سر و کار دارد (۱، ۳). هدف نهایی بیوانفورماتیک کشف ارزش اطلاعات زیستی مخفی شده در توده اطلاعات است تا بینش واضح‌تری در زیست‌شناسی بنیادی موجودات به دست آورد (۴، ۳)، در حالی که دارا بودن روش محاسباتی در بسیاری از زمینه‌های بیولوژی و علوم مولکولی مربوطه رایج است، بیوانفورماتیک حیطه‌ی خاصی از ژنومیکس و بیولوژی ساختاری است که اغلب به‌طور جامع از تکنیک‌ها استفاده کرده و زمینه‌هایی را شامل می‌شود که در آنها گسترش بیوانفورماتیک برای تولید دارو بسیار فعال است (۵، ۳). کاربرد قدرتمند دیگر بیوانفورماتیک برای طراحی دارو، آنالیز چند بعدی دیتاهای غربالگری دارو و بیولوژی سلول است که در ایجاد برنامه درمانی در انستیتو ملی سرطان استفاده می‌شود (۵).

همچنین بیوانفورماتیک پاسخ حل مشکلات هزینه و کشف دارو در صنعت داروسازی است. با این که هنوز در اول راه است و از نظر بعضی ها در ارائه به بازار و داشتن همان قدرت تئوری ناتوان است ولی نمی توان از مزایا و فرصتهای منحصر به فردش چشم پوشی کرد (۱). چون یکی از کلیدها برای کاهش هزینه های درگیر در کشف دارو و کاهش زمان تولید دارویی با بهترین قدرت و پتانسیل توسط دانشمندان و ارائه آن در داروخانه است (۱).

در این مطالعه با بررسی پایگاههای مختلف مانند پاب مد و گوگل اسکولار و با جستجوی کلیدواژه‌های فارماکولوژی، بیوانفورماتیک، فارماکوژنتیک و طراحی دارو به مقالات مختلفی دست پیدا شد که در ادامه به توضیحاتی پیرامون بیوانفورماتیک و کشف دارو، اعتبارسنجی هدف دارویی، کاهش هزینه، ترغیب توسعه داروی جدید، سدهای پیشروی بیوانفورماتیک

در فرایند طراحی دارو، فارموکوژنومیک در کشف و توسعه دارو پرداخته می شود.

بیوانفورماتیک و کشف دارو

کشف دارو فرایند مرحله به مرحله ای است که کاندیدهای جدید دارویی را معرفی می کند. به طور سنتی، شرکت های داروسازی روندهای کشف دارو بر اساس شیمی و فارموکولوژی را دنبال می کنند، و با مشکلات متنوعی در یافتن داروهای جدید مواجه می شوند (۶). در صنعت دارویی با رقابتی بسیار شدید که برنده همه جوایز را دریافت می کند، اولین شرکتی که یک نام شیمیایی جدید (NCE یعنی، کاندید جدید دارو) برای یک داروی ویژه را ثبت کند، همه سودها را می گیرد، که موجب می شود رقابت کننده های دیگر بیشتر منتظر خاتمه مدت ثبت بمانند تا در این سهم شرکت کنند (۶). بنابراین، امروزه، شرکت های دارویی در همه روندهای دارای پتانسیل طراحی دارو سرمایه گذاری های سنگینی می کنند تا هر فاز فرایند توسعه دارو را تسریع بخشند (۷). توسعه بالینی داروها، فرایندی که مقدمات تایید اجرایی را برای محصولات دارویی جدید فراهم می کند به عنوان بزرگترین دلیل هزینه های زیاد در صنعت توسعه دارو تشخیص داده می شود و این هزینه به طور عمده ای به شکست دارو در فرایند تایید نهایی نسبت داده می شود (۱). فشار فزاینده برای تولید داروهای بیشتر و بیشتر در یک دوره زمانی کوتاه با ریسک پایین منجر به علاقه قابل توجهی به بیوانفورماتیک شده است (۸). در حقیقت، امروزه رشته ای مجزا و جدید، به نام طراحی دارو کمک شونده با کامپیوتر^۱ (CADD) وجود دارد (۹، ۱۱).

مراحل بالینی توسعه داروها شامل ۴ فاز می باشد (۱۲). فاز اول شامل آزمایش ترکیب در داوطلبان سالم می باشد، معمولاً مردان بین ۱۸-۳۰ سال در این فاز هدف تعیین اثرات فارماکولوژی در دوز مشخص و تعیین اثرات سمی بالقوه دارو است (۱). فاز دوم آزمایش های کنترل شده هستند که در آن دارو به بیمار با هدف درمان داده می شود. در این فاز کارایی و ایمنی به علاوه دوزهای بهینه سنجیده می شوند (۱). فاز سوم کارآزمایی بالینی کنترل شده و کورسازی شده هستند تا تورش را کاهش دهند. در این فاز، جمعیت بزرگتر بیماران،

بالای ۳۰۰۰، به کار می رود و به چندین شاخه تقسیم می شود، شامل گروهی که دارونما به آنها داده می شود، گروه کنترل و گروهی که داروی آزمایشی داده می شود. داروی آزمایشی ممکن است با درمان استاندارد رایج (اگر موجود باشد) مقایسه شود تا کارایی دارو را تعیین کند (۱). هنگامی که یک دارو ثابت شد موثر و ایمن است، توسط مقامات اجرایی مربوطه، که در امریکا FDA^۲ است برای استفاده در بازار ثبت و عرضه می شود. بعد از عرضه در بازار لازم است آزمایش های بیشتری انجام شود. به علاوه لازم است اثرات جانبی به طور مستمر نظارت شود. این فاز چهارم آزمایش بالینی نامیده می شود (۱).

اعتبارسنجی هدف دارویی

بیوانفورماتیک نیز استراتژی ها و الگوریتم هایی را تامین می کند تا هدف های دارویی جدید پیشگویی شود و اطلاعات هدف دارویی موجود اداره و ذخیره شود (۵). بعد از کشف هدف های دارویی بالقوه، لازم است تا وابستگی قوی بین هدف مفروض و بیماری مورد نظر برقرار شود (۱۳). برقراری چنین ارتباط کلیدی توجیهی را برای فرایند توسعه دارو ارائه می دهد. این فرایند، به نام اعتبارسنجی هدف، ناحیه ای است که بیوانفورماتیک نقش مهم ایفا می کند. تایید هدف دارویی کمک می کند تا پتانسیل شکست در آزمایش بالینی و فازهای تایید تعدیل شود (۷، ۱۴، ۱۵).

کاهش هزینه

به طور سنتی، فرایند کشف دارو ۱۵ سال طول می کشد و حدود ۸۸۰ میلیون دلار هزینه دارد تا هر داروی جدید که ساخته می شود وارد بازار شود (۱۸، ۱۶). تقریباً ۷۵ درصد کاندیدهای دارویی که در حال حاضر توسط شرکت های دارویی آزمایش می شوند هرگز به بازار نمی رسند. در تلاش برای بهبود و کاهش هزینه کشف دارو، صنایع دارویی به سمت بیوانفورماتیک می رود. بعضی تحلیل گران پیش بینی می کنند که بیوانفورماتیک می تواند هزینه ایجاد دارو را به نصف برسانند و توسعه دارو را ۲ تا ۳ سال کاهش دهند. هزینه بالای کشف و توسعه دارو علت اصلی نگرانی در میان شرکت های دارویی است (۱۶، ۱۷).

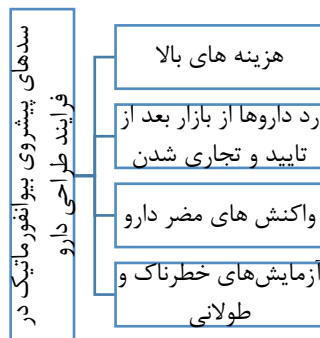
² Food and drug administration

¹ Computer-aided drug design

بیوانفورماتیک می‌تواند به عنوان حد واسط مناسب عمل کند و فرصت‌ها و روندهای جدیدی برای شرکت‌های دارویی فراهم می‌کند تا به طور کارایی هدف‌های دارویی بالقوه را کشف کنند و داروهای جدید را توسعه دهند (۷). اگر داروها در رقابت با معادل‌های موجود پیشین تجاری نشوند، هزینه‌های تجاری سازی انتظار می‌رود به طور مشخصی افت کند (۲۶، ۲۸).

سدهای پیشروی بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو

تلاش‌های بیوانفورماتیک تغییراتی بی‌عیب و نقص در فرایند توسعه و کشف دارو ایجاد نکرده است. ممکن است به این خاطر باشد که تکنیک بیوانفورماتیک نسبتاً جدید است و فقط به برتری‌هایی در سال‌های بعد از تکمیل نسبی پروژه ژنوم انسان دست یافته است (۲۹). تاکنون، بیوانفورماتیک هیچ اثر قابل توجهی روی هزینه‌ی داروها نداشته است. صنعت دارویی هنوز شاهد هزینه‌های بالا و رد داروها از بازار بعد از تایید و تجاری شدن آنها می‌باشد که به خاطر چندین مورد ثبت شده واکنش‌های مضر دارو^۲ (ADR) است (۳۰). مشاهده شده است که صنایع دارویی با چالش‌های مرتبط به طراحی و کشف دارو مواجه هستند. این چالش‌ها از هزینه بالای کشف دارو تا آزمایش‌های خطرناک و طولانی، فرایند تایید، گاهی اوقات رد داروهای قبلاً تایید شده از بازار و وقفه برای جستجوی داروهای موثرتر متغیر می‌باشد (۶، ۱۴، ۲۰، ۳۱) (شکل ۲). بیوانفورماتیک به طور گسترده‌ای ارائه شده است تا شناسایی هدف‌های دارویی را تقویت کند (۲۳، ۳۲).



شکل ۲: سدهای پیشروی بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو

همراه با افزایش بهره‌وری، شرکت‌های دارویی نیز قصد دارند سرعت شکست بالا در فرایند کشف دارو را کاهش دهند به طوری که تعداد بیشتری از داروها در بازار موفق باشند (۱۹). هزینه بالای فازهای متنوع آزمایش‌های بالینی به عنوان فاکتور محدود کننده برای تعداد داروهایی که توسط شرکت‌های دارویی توسعه می‌یابند عمل می‌کند. بنابراین انتخاب ترکیب‌هایی دارای بیشترین شانس برای تایید، حیاتی است (۲۰-۲۲). هزینه‌های کشف و توسعه دارو عموماً شامل همه هزینه‌ها اعم از کشف تا تایید است (۱۶، ۲۰، ۲۲). اگر چه بعضی مطالعات شامل هزینه‌های داروهای رد شده و هزینه‌های تجاری سازی نیز می‌شوند (۱۴). همچنین هزینه‌ای مرتبط با طولانی شدن فرایند، از شروع کشف همه روش‌ها تا تایید نهایی وجود دارد (۲۰، ۲۱).

پیشرفت در بیوانفورماتیک فرایند کشف دارو را سرعت بخشیده است. از شروع با تشخیص هدف دارویی و اعتبارسنجی تا سنجش توسعه و غربالگری با بازده بالای واقعی که همه با هدف تشخیص ماده‌های شیمیایی بالقوه جدید هستند (۲۳، ۲۴).

بیوانفورماتیک روندهای کشف و اعتبارسنجی هدف کارتری را ایفا می‌کند، بنابراین کمک می‌کند تا اطمینان یابیم که کاندیدهای دارویی بیشتری در طول فرایند تایید موفق هستند و این فرایند را مقرون به صرفه‌تر می‌کند (۸).

ترغیب توسعه داروی جدید

هزینه‌های تجاری سازی، قضایی و لغو دارو، هزینه‌های غیر قابل اجتنابی هستند که همراه هزینه‌های دیگر صنعت دارویی را با مشکل مواجه می‌سازد (۲۵). هزینه‌های تجاری سازی برای داروی جدید حدود ۲۵۰ میلیون دلار برای هر داروی تایید شده می‌باشد (۱۴، ۱۷)، که بسیار بالا است زیرا بیشتر داروهای جدید تایید شده در اصل مشابه داروهایی هستند که قبلاً وجود داشتند. اکثر داروهای تقلیدی تجاری شده‌اند تا بیمارانی را درمان کنند که قبلاً داروهایی برای آنها وجود داشته است؛ بنابراین نیاز به حدواسطی است تا بتواند توجه هر دو پزشکان و بیمارانی که قبلاً دسترسی به داروهای مشابه داشته‌اند را جلب کند (۲۶).

فارماکوژنومیک در کشف و توسعه دارو

فارماکوژنومیک به اثرات پلی مورفیسم ژنتیک و واریانت های ژنتیکی بر پاسخ دارو اشاره می کند (۳۳) که مثالهایی از آن در جدول ۱ آمده است. این دانش می تواند به انتخاب دارو، دوز و فرآیند درمان بهینه کمک و از واکنش مضر دارو جلوگیری کند (۳۴). دانش بیماری های پیوسته به بیومارکرهای ژنتیکی شرکت های دارویی را هدایت می کند تا بر اساس فارماکوژنومیک، داروها و دوزهای دقیق تر و فردی را طراحی کنند (۳۵). این طراحی با مشاهده الگوهای ژنتیک و پلی مورفیسم آن عناصر ژنتیکی انجام می شود که برهمکنش با دارو یا با محصولات فرعی آن نشان می دهند و به طریقی با فارماکوژنتیک داروها مرتبط هستند (۷، ۳۵، ۳۶).

واکنش های مضر دارو به عنوان یکی از دلایل عمده مرگ در بیماران بستری شده گزارش شده است، که اکثر هزینه های ۱۷ تا ۲۹ بیلیون دلاری هزینه های سالانه خطاهای پزشکی مربوط به این واکنش ها است (۴۷، ۴۵). واکنش های مضر دارو نیز به عنوان فاکتوری که باعث از دست رفتن اعتماد در سیستم بهداشت و درمان و کاهش رضایت بیمار و متخصصین سلامت می شود گزارش شده است (۴۸، ۴۹).

داروی موثر / شخصی

روندهای فارماکوژنومیک شرکت های دارویی را قادر می سازد تا داروهایی طراحی کنند که نیاز زیرگروه های ویژه ژنتیک جمعیت کلی را برطرف کند (۵۱، ۵۰). علاقه اصلی فارماکوژنومیک تشخیص بیماران است که برای آنها کارایی دارو می تواند پیشگویی شود و خطر اثرات مضر دارو کاهش داده شود (۵۱).

روندهای فارماکوژنومیک برای تجویز داروها بر اساس پروفایل ژنتیک بیماران "پزشکی شخصی" نامیده می شود که درجه اطمینان را در تجویز دارو افزایش می دهد. بنابراین اعتماد هر

دو نفر پزشک و بیمار را افزایش می دهد، و روندهای غالب برای کشف و توسعه دارو، تشخیص، درمان و استراتژی های پیشگیری بیماری را تغییر می دهد (۳۲، ۴۵، ۵۲). همچنین جامعه هم سود می برد زیرا از استفاده داروهای گرانبه در بیماران که ناهنجاری شان با این داروها درمان نمی شود جلوگیری می کند (۵۱). بیوانفورماتیک همچنین منابع اطلاعات مرتبط به فارماکوژنومیک را تامین می کند، که شامل اطلاعاتی در مورد انواع متفاوت پلی مورفیسم ها (یعنی، SNP^۴ در ژن های خانواده CYP) و پاسخ داروی متغیر ایجاد شده می باشد (۵۳، ۵).

داروهای مختلفی با اثرات مضر دارویی گزارش شده اند، که اغلب منجر به بستری شدن و در مواردی مرگ و میر می شوند (۴۵-۴۷). بررسی این چنین واکنش کشنده داروها منجر به حذف آنها از بازار می شود که به سرعت با مجموعه ای از شکایات به خاطر اثرات سو دارویی دنبال می شود (۵۴). یک روند فارماکوژنومیک برای استراتژی توسعه دارو فرصتی را ارائه می کند تا این روند را معکوس کند. فارماکوژنومیک ممکن است به "توسعه تجویز داروی شخصی" منجر شود. تجویز داروی شخصی به داروهایی اشاره می کند که مناسب ترکیب ژنتیکی یک شخص هستند (۳۲). این داروهای دقیق می توانند در آزمایش های بالینی کوتاه و ساده ارزیابی شوند و بدون اثر جانبی یا با اثر جانبی کم باشند (۳۲). بررسی و آزمایش ژنتیکی قبل از تجویز دارو به طور عمده ای احتمال تجویز اشتباه را کاهش می دهد (۵۵).

احیا کردن داروهای مربوط به بیماری های نادر^۵

در فرایند کشف و توسعه دارو، شرکت های دارویی بیشتر روی داروهایی تمرکز دارند که بالای ۲۰ میلیون تجویز می شوند، چنین داروهایی به عنوان داروهای پر فروش رایج^۶ شناخته می شوند (۲۰، ۵۶). نتیجه این روند کمبود توسعه داروها برای درمان بیماری هایی است که فقط بر تعداد کمی از جمعیت اثر می گذارند. این داروها یا داروهای بالقوه به عنوان داروهای ترک شده یا داروهای یتیم شناخته می شوند (۲۰). یک

Single nucleotide polymorphism^۴
Orphan drug^۵
Blockbuster drug^۶

رخ می‌دهند؛ بنابراین، میلیون‌ها SNP باید شناخته و آنالیز شود تا درگیری آنها را در پاسخ دارو (اگر باشد) مشخص کند (۲۸).

آگاهی و دانش محدود درباره رابطه بین واریانت‌های ژنی و پاسخ متغیر دارو نیز به عنوان فاکتور محدود کننده درگیر در فرایند طراحی و تحویل دارو بر اساس فارماکوژنومیک عمل می‌کنند (۶۰). از آنجایی که ژن‌های زیادی محتمل هستند که بر پاسخ اثر بگذارند، به دست آوردن تصویر بزرگ تاثیر تغییرات ژنی بسیار وقت گیر و پیچیده است و برای چنین هدفی، به پروفایل ژنتیکی هر فردی نیاز داریم، که به نظر می‌رسد در آینده‌ای نزدیک ممکن نباشد (۶۰). پزشکان نیاز دارند یک مرحله تشخیصی اضافی اجرا کنند تا تشخیص دهند کدام دارو برای هر بیمار مناسب‌ترین است. برای تفسیر تشخیص به طور دقیق و توصیه بهترین روش درمان برای هر بیمار، همه پزشکان تجویز کننده، بدون توجه به تخصصشان، به فهم بیشتری از ژنتیک نیاز دارند (۴۸، ۶۱).

چندین ملاحظه اخلاقی هم چنین نیاز است تا قبل از اجرای معمول بالینی فارماکوژنتیک طرح شود (۶۲). در عین حال، اقتصاد آزمایش فارماکوژنتیک از منظر بیماران، متخصصین بالینی، شرکت‌های بیمه، دولت‌ها، و شرکت‌های دارویی نقش مهمی در تشخیص کاربرد آینده‌اش ایفا خواهد کرد (۲۳).

استراتژی فارماکوژنومیک برای توسعه دارو ممکن است این داروها را احیا کند اگر بتواند نشان دهد که بهره‌های بالقوه در این داروها وجود دارد (۲۷، ۵۷).

از نقطه نظر تجاری، اگر شرکت دارویی بتواند از تولید داروی بیماری‌های کمیاب سود ببرد، می‌تواند رضایت جمعیت‌ها را بر اساس فارماکوژنومیک ترغیب کند. زیرا کاهش میزان جمعیت درمان شونده با برتری دارو جبران می‌شود. این تنها روشی است که شرکت‌های دارویی را می‌تواند ترغیب کند تا از تصمیم برای تولید داروهای پر فروش منصرف شوند (۲۷، ۵۱).

در سال‌های اخیر، مقامات دارویی و غذایی بین‌المللی مختلفی پتانسیل فارماکوژنومیک را تشخیص داده‌اند و چنین روش‌هایی را برای فرایند کشف و تحویل دارو ترغیب می‌کنند (۳۵، ۵۸). همانگونه که تکنولوژی‌های فارماکوژنومیک پدیدار شده و توسعه می‌یابند، سازمان‌های قانونگذار بین‌المللی دستورالعمل‌ها و آیین‌نامه‌های فارماکوژنومیک را گسترش می‌دهند. علیرغم توجه بیشتر و وعده استراتژی‌های توسعه دارو بر اساس فارماکوژنومیک، مقاومتی مستمر به این روند در بخش شرکت‌های دارویی وجود دارد (۳۵). دلیل چنین مقاومتی بینشی است که استراتژی فارماکوژنومیک منجر به کاهش مشخص منافع به دلیل گروه بندی شدن بازار دارو می‌باشد. به علاوه، چنین بینشی توسط کارگزارانی که بیان می‌کنند استراتژی فارماکوژنومیک پتانسیل افزایش وسعت بازار دارو را دارد رد می‌شود. این وسعت بستگی به فاکتورهای مختلفی دارد (۵۹).

موانع پیشرفت فارماکوژنومیک در توسعه و طراحی

دارو

فارماکوژنومیک بر اساس تغییرات ژنتیک به ویژه در یا نزدیک ناحیه کد کننده است. پیشگویی تغییرات ژنی که بر پاسخ دارو اثر می‌گذارند بسیار مشکل است. چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی نقش مهمی در تغییر پذیری پاسخ دارو دارند. SNP ها هر ۱۰۰-۳۰۰ باز در طول سه بیلیون باز ژنوم انسانی

جدول ۱: مثالهایی از فارماکوژنومیک

دارو	ژن	زیرگروههای درگیر	توصیف برهمکنش ژن-دارو	رفرنس
Abacavir	HLA-B	*57:01 الل مثبت	منجر به افزایش خطر واکنش های جانبی (واکنش های حساسیت مفرط) می شود. در بیماران مثبت HLA-B*57:01 از اباکاویر استفاده نکنید.	(۳۷)
Amphetamine	CYP2D6	متابولیزه کننده ضعیف	ممکن است بر غلظت سیستمیک و خطر واکنش نامطلوب تأثیر بگذارد. دوز اولیه کمتر را در نظر بگیرید یا از یک عامل جایگزین استفاده کنید.	(۳۸)
Warfarin	CYP4F2	ناقلین واریانت V433M	ممکن است بر نیازهای دوز تأثیر بگذارد. دوزها را بر اساس INR ⁷ نظارت و تنظیم کنید	(۳۹)
Irinotecan	UGT1A1	*۶/۱* *۲۸/۱* (متابولیزه کننده یا متوسط) *۶/۶* *۲۸/۶* *۲۸/۲۸* (متابولیزه کننده ضعیف)	منجر به افزایش غلظت متابولیت فعال سیستمیک و خطر واکنش جانبی بالاتر (نوتروپنی شدید یا تهدید کننده زندگی، اسهال شدید). در طول درمان و بعد از آن، نوتروپنی را به دقت کنترل کنید. کاهش دوز اولیه حداقل تا یک سطح در متابولیزه کننده های ضعیف را در نظر بگیرید و دوز را بر اساس تحمل فرد بیمار تغییر دهید. برای توصیه های دوز خاص به برجسب FDA مراجعه کنید.	(۴۰)

International Normalized Ratio ⁷

Gefitinib	CYP2D6	متابولیزه کننده آهسته	منجر به غلظت های سیستمیک بالاتر و خطر واکنش های جانبی بالاتر می شود. از نظر عوارض جانبی نظارت کنید.	(۴۱)
Codeine	CYP2D6	متابولیسم های فوق سریع	نتایج در غلظت های بالاتر متابولیت فعال سیستمیک و خطر واکنش های جانبی بالاتر (افسردگی تنفسی و مرگ و میر تهدید کننده زندگی). کدئین در کودکان زیر ۱۲ سال منع مصرف دارد.	(۴۲)
Brivaracetam	CYP2C19	متابولیزه کننده ضعیف یا متوسط	منجر به غلظت های سیستمیک بالاتر و خطر واکنش های جانبی بالاتر می شود. کاهش دوز را در متابولیسم های ضعیف در نظر بگیرید.	(۴۳)
Fluorouracil	DPYD	متابولیزه کننده ضعیف یا متوسط	منجر به افزایش خطر واکنش های جانبی (سمیت شدید، تهدید کننده زندگی یا کشنده) می شود. هیچ دوزی در متابولایزهای ضعیف بی خطر نیست و اطلاعات کافی برای توصیه دوز در متابولیزورهای متوسط در دسترس نیست. در صورت وجود مسمومیت زودرس یا غیرعادی شدید، مصرف را متوقف یا قطع کنید.	(۴۴)

نتیجه گیری

طراحی دارو یک فرایند بسیار پیچیده، گران و وقت گیر است. بیوانفورماتیک و فارماکوکنتیک هر دو پشتیبانی بزرگ را برای غلبه بر زمان و هزینه در روش‌های مختلف فراهم می‌کنند. بیوانفورماتیک رنج گسترده‌ای از نرم افزارها و پایگاه‌های اطلاعاتی مرتبط به دارو را تامین می‌کند، که می‌تواند برای اهداف مختلفی به کار رود که مرتبط به فرایند

طراحی و توسعه دارو هستند. به علاوه، فارماکوژنومیک اطلاعات سطح ژنوم را درباره پاسخ متغیر دارو فراهم می‌کند، که برای شرکت‌های دارویی خیلی مهم است تا داروی جدید، علاوه بر داروی بیماری کمیاب طراحی شود و داروهای موجود پیش از این را ذخیره کند. اگرچه، بیوانفورماتیک و فارماکوژنومیک هنوز در فاز اولیه‌شان و در حال حاضر با موانعی روبرو هستند، ولی آنها نیز پتانسیل کافی دارند تا به فرایند توسعه دارو در آینده کمک کنند.

تشکر و قدردانی

مورد ندارد.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1. Dibyajyoti S, Bin ET, Swati PPJGMJ. Bioinformatics: The effects on the cost of drug discovery. 2013;18:44.
2. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. Journal of health economics. 2003;22(2):151-85.
3. Raslan MA, Raslan SA, Shehata EM, Mahmoud AS, Sabri NA. Advances in the Applications of Bioinformatics and Chemoinformatics. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2023; 16(7):1050.
4. Brown D, Superti-Furga G. Rediscovering the sweet spot in drug discovery. Drug discovery today. 2003;8(23):1067-77.
5. Xia X. Bioinformatics and Drug Discovery. Current topics in medicinal chemistry. 2017;17(15):1709-26.
6. Iskar M, Zeller G, Zhao X-M, van Noort V, Bork P. Drug discovery in the age of systems biology: the rise of computational approaches for

- data integration. Current opinion in biotechnology. 2012;23(4):609-16.
7. Whittaker PA. What is the relevance of bioinformatics to pharmacology? Trends in Pharmacological Sciences. 2003;24(8):434-9.
8. Ortega SS, Cara LCL, Salvador MK. In silico pharmacology for a multidisciplinary drug discovery process. Drug metabolism and drug interactions. 2012;27(4):199-207.
9. Song CM, Lim SJ, Tong JC. Recent advances in computer-aided drug design. Briefings in bioinformatics. 2009;10(5):579-91.
10. Cordeiro MN, Speck-Planche A. Computer-aided drug design, synthesis and evaluation of new anti-cancer drugs. Curr Top Med Chem. 2012;12(24):2703-4.
11. Macalino SJY, Gosu V, Hong S, Choi S. Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. Archives of pharmacal research. 2015;38(9):1686-701.
12. Deore A, Dhumane J, Wagh R, Sonawane R. The Stages of Drug Discovery and Development

Process. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. 2.7:62-7;019.

13. Yamanishi Y, Kotera M, Kanehisa M, Goto S. Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework. Bioinformatics. 2010;26(12):i246-i54.

14. Gilbert J, Henske P, Singh A. Rebuilding big pharma's business model. In Vivo-New York then Norwalk-. 2003;21(10):73-80.

15. Ratti E, Trist D. Continuing evolution of the drug discovery process in the pharmaceutical industry. Pure and Applied Chemistry. 2001;73(1):67-75.

16. Adams CP, Brantner VV. Spending on new drug development. Health economics. 2010;19(2):130-41.

17. Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. Nature Reviews Drug Discovery. 2004;3(5):417-29.

18. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90 %of clinical drug development fails and how to improve it? Acta pharmaceutica Sinica B. 2022;12(7):3049-62.

19. Tsaioun K, Bottlaender M, Mabondzo A, the Alzheimer's Drug Discovery F. ADDME – Avoiding Drug Development Mistakes Early: central nervous system drug discovery perspective. BMC Neurology. 2009;9(1):S1.

20. Klein D, Tabarrok A. The drug discovery, development and approval process. 2003.

21. Tamimi NA, Ellis P. Drug development: from concept to marketing! Nephron Clinical Practice. 2009;113(3):c125-c31.

22. Wierenga DE, Eaton RC. Drug Development and Approval Process. Alliance Pharmaceutical Company. 2004.

http://www.allp.com/drug_dev.htm.

23. Katara P. Role of bioinformatics and pharmacogenomics in drug discovery and development process. Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics. 2013;2(4):225-30.

24. Dao N, Vu T-D. Bioinformatics in Drug Discovery. 2024. p. 239-48.

25. Collier R. Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. Can Med Assoc; 2009.

26. Myers S, Baker A. Drug discovery--an operating model for a new era. Nature biotechnology. 2001;19(8):727-31.

27. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. Orphanet journal of rare diseases. 2011;6(1):42.

28. Liang BA, Mackey T. Direct-to-consumer advertising with interactive internet media: global regulation and public health issues. Jama. 2011;305(8):824-5.

29. Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. Nature Reviews Drug Discovery. 2002;1(6):463-9.

30. Shin J. Clinical pharmacogenomics of warfarin and clopidogrel. Journal of pharmacy practice. 2012;25(4):428-38.

31. Papanikolaw J. Bioinformatics emerges as key technology for developing new drugs. Chemical Market Reporter; May 24, 1999; 255, 21; ABI/INFORM Global pg. 1.22;999.

32. Zemlo T. Pharmacogenomic promise, pitfalls. Drug Discovery & Development Highland Ranch. 2004;7.(5):13.

33. de Lara DV, de Melo DO, Kawakami DY, Gonçalves TS, Santos PC. Pharmacogenetic testing-guided treatment for oncology: an overview of reviews .Pharmacogenomics. 2022;23(13):739-48.

34. Amstutz U, Carleton B. Pharmacogenetic testing: time for clinical practice guidelines. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011;89(6):924-7.

35. Liou S-Y, Stringer F, Hirayama M. The impact of pharmacogenomics research on drug development. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2012;27(1):2-8.

36. Moe JL. Commercialization Considerations for Individualized Diagnostic and Drug Therapies Resulting from Pharmacogenomics. La L Rev. 2005;66:103.

37. Mounzer K, Hsu R ,Fusco JS, Brunet L, Henegar CE, Vannappagari V, et al. HLA-B*57:01 screening and hypersensitivity reaction to abacavir between 1999 and 2016 in the OPERA® observational database: a cohort study. AIDS Research and Therapy. 2019;16(1):1.

38. Leeder JS, Gaedigk A, Wright KJ, Staggs VS, Soden SE, Lin YS, et al. A longitudinal study of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) activity during adolescence. 2022;15(10):2514-27.
39. Sun X, Yu WY, Ma WL, Huang LH, Yang GP. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. Biomedical reports. 2016;4(4):498-506.
40. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. Pharmacogenomics and personalized medicine. 2017;10:61-8.
41. Kwok WC, Lam DCL, Ip MSM, Tam TCC, Ho JCM. Association of genetic polymorphisms of CYP3A4 and CYP2D6 with gefitinib-induced toxicities. Anti-cancer drugs. 2022;33(10):1139-44.
42. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
43. Yang H, Yang L, Zhong X, Jiang X, Zheng L, Wang L. Physiologically based pharmacokinetic modeling of brivaracetam and its interactions with rifampin based on CYP2C19 phenotypes. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022;177:106258.
44. Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, Kim RB. *DPYD* and Fluorouracil-Based Chemotherapy: Mini Review and Case Report. Pharmaceutics. 2019 May 1;11(5):199.
45. Prows CA, Prows DR. Medication Selection by Genotype: How genetics is changing drug prescribing and efficacy. AJN The American Journal of Nursing. 2004;104(5):60-70.
46. Rawlins MD. Cutting the cost of drug development? Nature reviews Drug discovery. 2004;3(4):360-4.
47. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Jama. 1998;279(15):1200-5.
48. Becquemont L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. Pharmacogenomics. 2009;10(6):961-9.
49. Hodgkinson A, Tyler N, Ashcroft DM, Keers RN, Khan K, Phipps D, et al. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 2020;18(1):313.
50. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. Human Genetics and Genomics Advances. 2022;3(2):100100.
51. Nelson M, Bacanu S, Mosteller M, Li L, Bowman C, Roses A, et al. Genome-wide approaches to identify pharmacogenetic contributions to adverse drug reactions. The pharmacogenomics journal. 2009;9(1):23-33.
52. Erdmann A, Rehmann-Sutter C, Bozzaro C. Patients' and professionals' views related to ethical issues in precision medicine: a mixed research synthesis. BMC Medical Ethics. 2021;22(1):116.
53. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. Pharmacogenomics and bioinformatics: PharmGKB. Pharmacogenomics. 2010;11(4):501-5.
54. Bennett SJP. Solexa Ltd. 2004;5(4):433-8.
55. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012;92(4):467-75.
56. Gurgula O. Strategic Patenting by Pharmaceutical Companies - Should Competition Law Intervene? IIC; international review of industrial property and copyright law. 2020;51(9):1062-85.
57. Maher PD, Haffner M. Orphan Drug Designation and Pharmacogenomics. BioDrugs. 2006;20(2):71-9.
58. Rioux PP. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. American Journal of Health System Pharmacy. 2000;57(9):887-98.
59. Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. Nature reviews Drug discovery. 2003;2(6):439-47.
60. Vanakker OM, De Paepe A. Pharmacogenomics in children: advantages and challenges of next generation sequencing applications. Int J Pediatr. 2013;2013:136524.

61. Ginsburg GS ,Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Translational research. 2009;154(6):277-87.

62. Haga SB, Burke W. Practical ethics: establishing a pathway to benefit for complex pharmacogenomic tests. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(1):25-7.



Torbat Jam University of Medical Sciences

Health Research and Development Journal

Vol. 1, No. 2, March 2024



The Significance of Bioinformatics in Drug Design Process

Samira Bahrami¹, Zahra Saadatian²

Review Article

Abstract

Bioinformatics is the utilization of computer sciences in the fields of genomics, molecular sciences, or in other words, computational knowledge for the analysis of vast molecular information. The expansion of genomic and protein databases and the need for data analysis led to the emergence of bioinformatics. The role of bioinformatics in the pharmaceutical industry is undeniable. The deployment of drug design software and bioinformatics analysis not only accelerates the identification of drug targets but also facilitates the identification of drug side effects and drug resistance. Nowadays, bioinformatics is used to examine drug effects, produce drugs with the maximum impact, and reduce drug production costs. In general, this review aims to investigate the role of bioinformatics in the drug design process and provides explanations on bioinformatics and drug discovery, validation of drug targets, cost reduction, encouragement of new drug development, breakthroughs in bioinformatics in the drug design process, and pharmacogenomics in drug discovery and development using various articles. In conclusion, drug design is a complex process that bioinformatics can facilitate by producing highly effective drugs, identifying targets, reducing resistance, and drug costs.

Keywords: Bioinformatics, drug design, pharmacology, pharmacogenetics

Corresponding author: Zahra Saadatian

E-mail address: z.saadatian@yahoo.com

1. Immunodeficiency Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Infectious Diseases Research Center, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran.

Received: 19.12.2023

Revised: 10.02.2024

Accepted: 02.03.2024