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 درحیطه 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

نویسنده مسئول: زهرا سعادتیان **دانشگاه علوم پزشکی گناباد** E-mail: z.saadatian@yahoo.com

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

دریافت:۱۴۰۲/۰۹/۲۹ **اصلاح: ۱۴۰۲/۱۱/۲۱** **پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲**

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

مقدمه

بیوانفورماتیک با تحقیقات گرگور 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 می تواند 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 (۲). 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 (۲).

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 زیست شناسی مولکولی تعریف می‌شود (۱). بنابراین با روش‌هایی برای نگهداری، بازیابی، آنالیز اطلاعات بیولوژیکی مانند نوکلئیک اسید (DNA/RNA)، ژنومیک پروتئین، اطلاعات شیمیایی و زیست شناسی 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 واضح تری در زیست شناسی بنیادی موجودات به دست آورد (۴، ۳)، در حالی که دارا بودن روش محاسباتی در بسیاری از زمینه های بیولوژی و علوم مولکولی مربوطه رایج است، بیوانفورماتیک حیطه ی خاصی از ژنومیکس و بیولوژی ساختاری است که اغلب به طور جامع از تکنیک ها استفاده کرده و زمینه هایی را شامل می شود 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 می شود (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 کلیدواژهای 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

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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

بیوانفورماتیک و کشف دارو

کشف دارو فرآیند مرحله به مرحله ای است که کاندیدهای جدید دارویی را معرفی می‌کند. به طور سنتی، شرکت‌های داروسازی روندهای کشف دارو بر اساس شیمی و فارموکولوژی را دنبال می‌کنند، و با مشکلات متنوعی در یافتن داروهای جدید مواجه می‌شوند (۶). در صنعت دارویی با رقابتی بسیار شدید که برنده همه جوایز را دریافت می‌کند، اولین شرکتی که یک نام شیمیایی جدید (NCE یعنی، کاندید جدید دارو) برای یک داروی ویژه را ثبت کند، همه سودها را می‌گیرد، که موجب می‌شود رقابت کننده‌های دیگر بیشتر منتظر خاتمه مدت ثبت بمانند تا در این سهم شرکت کنند (۶). بنابراین، امروزه، شرکت‌های دارویی در همه روندهای دارای پتانسیل طراحی دارو سرمایه گذاری‌های سنگینی می‌کنند تا هر فاز فرآیند توسعه دارو را تسریع بخشند (۷). توسعه بالینی داروها، فرایندی که مقدمات تایید اجرایی را برای محصولات دارویی جدید فراهم می‌کند به عنوان بزرگترین دلیل هزینه‌های زیاد در صنعت توسعه دارو تشخیص داده می‌شود و این هزینه به طور عمده‌ای به شکست دارو در فرایند تایید نهایی نسبت داده می‌شود (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 رشته‌ای مجزا و جدید، به نام طراحی دارو کمک شونده با کامپیوتر[1](CADD) وجود دارد (۱۱، ۹).

مراحل بالینی توسعه داروها شامل ۴ فاز می‌باشد (۱۲). فاز اول شامل آزمایش ترکیب در داوطلبان سالم می‌باشد، معمولا مردان بین ۳۰-۱۸ سال در این فاز هدف تعیین اثرات فارماکولوژی در دوز مشخص و تعیین اثرات سمی بالقوه دارو است (۱). فاز دوم آزمایش‌های کنترل شده هستند که در آن دارو به بیمار با هدف درمان داده می‌شود. در این فاز کارایی و ایمنی به علاوه دوزهای بهینه سنجیده می‌شوند (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 می‌رود و به چندین شاخه تقسیم می‌شود، شامل گروهی که دارونما به آنها داده می‌شود، گروه کنترل و گروهی که داروی آزمایشی داده می‌شود. 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[2] است برای استفاده در بازار ثبت و عرضه می‌شود. بعد از عرضه در بازار لازم است آزمایش‌های بیشتری انجام شود. به علاوه لازم است اثرات جانبی به طور مستمر نظارت شود. این فاز چهارم آزمایش بالینی نامیده می‌شود (۱).

اعتبارسنجی هدف دارویی

بیوانفورماتیک نیز استراتژی‌ها و الگوریتم‌هایی را تامین می‌کند تا هدف‌های دارویی جدید پیشگویی شود و اطلاعات هدف دارویی موجود اداره و ذخیره شود (۵). بعد از کشف هدف‌های 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 می‌دهد. این فرایند، به نام اعتبارسنجی هدف، ناحیه ای است که بیوانفورماتیک نقش مهم ایفا می‌کند. تایید هدف دارویی کمک می‌کند 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 می‌کشد و حدود ۸۸۰ میلیون دلار هزینه دارد تا هر داروی جدید که ساخته می‌شود وارد بازار شود (۱۸، ۱۶). تقریبا ۷۵درصد کاندیدهای دارویی که در حال حاضر توسط شرکت‌های دارویی آزمایش می‌شوند هرگز به بازار نمی‌رسند. در تلاش برای بهبود و کاهش هزینه کشف دارو، صنایع دارویی به سمت بیوانفورماتیک می‌رود. بعضی تحلیل گران پیش بینی می‌کنند که بیوانفورماتیک می‌تواند 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 شرکت‌های دارویی است (۱۶, ۱۷).

[1] Computer-aided drug design

[2] Food and drug administration

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

همراه با افزایش بهره وری، شرکت‌های دارویی نیز قصد دارند سرعت شکست بالا در فرآیند 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 هزینه ای 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 ماده های شیمیایی بالقوه جدید هستند (۲۳, ۲۴).

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

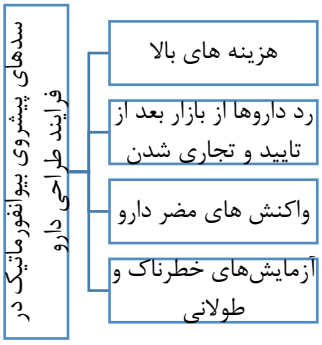
ترغیب توسعه داروی جدید

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 ۲۵۰میلیون 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 قبلا وجود داشتند. اکثر داروهای تقلیدی تجاری شده‌اند تا بیمارانی را درمان کنند که قبلا داروهایی برای آنها وجود داشته است؛ بنابراین نیاز به حدواسطی است تا بتواند توجه هر دو پزشکان و بیمارانی که قبلا دسترسی به داروهای مشابه داشته اند را جلب کند (۲۶).

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 (۲۸، ۲۶).

سدهای پیشروی بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو

تلاش‌های بیوانفورماتیک تغییراتی بی عیب و نقص در فرایند توسعه و کشف دارو ایجاد نکرده است. ممکن است به این خاطر باشد که تکنیک بیوانفورماتیک نسبتا 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 (ADR)[۳] است (۳۰). مشاهده شده است که صنایع دارویی با چالش‌های مرتبط به طراحی وکشف دارو مواجه هستند. این چالش‌ها از هزینه بالای کشف دارو تا آزمایش‌های خطرناک و طولانی، فرآیند تایید، گاهی اوقات رد داروهای قبلا تایید شده از بازار و وقفه برای جستجو ی داروهای موثرتر متغیر می‌باشد (۶, ۱۴, ۲۰, ۳۱) (شکل۲) . بیوانفورماتیک به طور گسترده‌ای ارائه شده است تا شناسایی هدف‌های دارویی را تقویت کند (۲۳, ۳۲).



شکل۲: سدهای پیشروی بیوانفورماتیک در فرایند طراحی دارو

[۳] Adverse drug reaction

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

فارموکوژنومیک در کشف و توسعه دارو

فارماکوژنومیک به اثرات پلی‌مورفیسم ژنتیک و واریانت‌های ژنتیکی بر پاسخ دارو اشاره می‌کند (۳۳) که مثالهایی از آن درجدول ۱ آمده است. این دانش می‌تواند به انتخاب دارو، دوز و فرآیند درمان بهینه کمک و از واکنش مضر دارو جلوگیری کند (۳۴). دانش بیماری‌های پیوسته به بیومارکرهای ژنتیکی شرکت‌های دارویی را هدایت می‌کند تا بر اساس فارموکوژنومیک، داروها و دوزهای دقیق‌تر و فردی را طراحی کنند (۳۵). این طراحی با مشاهده الگوهای ژنتیک و پلی‌مورفیسم آن عناصر ژنتیکی انجام می‌شود که برهمکنش با دارو یا با محصولات فرعی آن نشان می‌دهند و به طریقی با فارماکوکنتیک داروها مرتبط هستند (۷, ۳۵, ۳۶).

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

داروی موثر / شخصی

روندهای فارماکوژنومیک شرکت‌های دارویی را قادر می‌سازد تا داروهایی طراحی کنند که نیاز زیرگروه‌های ویژه ژنتیک جمعیت کلی را برطرف کند (۵۱،۵۰). علاقه اصلی فارماکوژنومیک تشخیص بیمارانی است که برای آنها کارایی دارو می‌تواند پیشگویی شود و خطر اثرات مضر دارو کاهش داده شود (۵۱).

روندهای فارماکوژنومیک برای تجویز داروها بر اساس پروفایل ژنتیک بیماران "پزشکی شخصی" نامیده می‌شود که درجه اطمینان را در تجویز دارو افزایش می‌دهد. بنابراین اعتماد هر دو نفر پزشک و بیمار را افزایش می‌دهد، و روندهای غالب برای کشف و توسعه دارو، تشخیص، درمان و استراتژی‌های پیشگیری بیماری را تغییر می‌دهد (۳۲, ۴۵, ۵۲). همچنین جامعه هم سود می‌برد زیرا از استفاده داروهای گرانقیمت در بیمارانی که ناهنجاری‌شان با این داروها درمان نمی‌شود جلوگیری می کند (۵۱). بیوانفورماتیک همچنین منابع اطلاعات مرتبط به فارماکوژنومیک را تامین می‌کند، که شامل اطلاعاتی در مورد انواع متفاوت پلی مورفیسم‌ها (یعنی، SNP[۴] در ژن‌های خانواده CYP) و پاسخ داروی متغیر ایجاد شده می‌باشد (۵۳، ۵).

داروهای مختلفی با اثرات مضر دارویی گزارش شده اند، که اغلب منجر به بستری شدن و در مواردی مرگ و میر می‌شوند (۴۵-۴۷). بررسی این چنین واکنش کشنده داروها منجر به حذف آنها از بازار می‌شود که به سرعت با مجموعه‌ای از شکایات به خاطر اثرات سو دارویی دنبال می‌شود (۵۴). یک روند فارماکوژنومیک برای استراتژی توسعه دارو فرصتی را ارائه می‌کند تا این روند را معکوس کند. فارماکوژنومیک ممکن است به " توسعه تجویز داروی شخصی" منجر شود. تجویز داروی شخصی به داروهایی اشاره می‌کند که مناسب ترکیب ژنتیکی یک شخص هستند (۳۲). این داروهای دقیق می‌توانند در آزمایش‌های 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 می‌دهد (۵۵).

احیا کردن داروهای مربوط به بیماری‌های نادر[۵]

در فرایند کشف و توسعه دارو، شرکت‌های دارویی بیشتر روی داروهایی تمرکز دارند که بالای ۲۰ میلیون تجویز می‌شوند، چنین داروهایی به عنوان داروهای پرفروش رایج[۶] شناخته می‌شوند (۲۰, ۵۶). نتیجه این روند کمبود توسعه داروها برای درمان بیماری‌هایی است که فقط برتعداد کمی از جمعیت اثر می‌گذارند. این داروها یا داروهای بالقوه به عنوان داروهای ترک شده یا داروهای یتیم شناخته می‌شوند (۲۰). یک

[۴] Single nucleotide polymorphism
[۵] Orphan drug
[۶] Blockbuster drug

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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 پرفروش منصرف شوند (۲۷, ۵۱).

در سال‌های اخیر، مقامات دارویی و غذایی بین المللی 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 بین المللی دستورالعمل‌ها و آیین نامه های 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

فارماکوژمنومیک 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 ۳۰۰-۱۰۰ باز درطول سه بیلیون باز ژنوم انسانی 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 وتحویل 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 فارماکوکنتیک طرح شود (۶۲). در عین حال، اقتصاد آزمایش فارماکوکنتیک از منظر بیماران، متخصصین بالینی، شرکت‌های بیمه، دولت‌ها، و شرکت‌های دارویی نقش مهمی در تشخیص کاربرد آینده‌اش ایفا خواهد کرد (۲۳).

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

جدول ۱: مثالهایی از فارماکوژنومیک

رفرنس	توصیف برهمکنش ژن-دارو	زیرگروههای درگیر	ژن	دارو
(۳۷)	منجر به افزایش خطر واکنش های جانبی (واکنش های حساسیت مفرط) می شود. در بیماران مثبت HLA-B*57:01 از اباکاویر استفاده نکنید.	*57:01 الل مثبت	HLA-B	Abacavir
(۳۸)	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.	متابولیزه کننده ضعیف	CYP2D6	Amphetamine
(۳۹)	ممکن است بر نیازهای دوز تأثیر بگذارد. دوزها را بر اساس INR[7] نظارت و تنظیم کنید	ناقلین واریانت V433M	CYP4F2	Warfarin
(۴۰)	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 برچسب FDA مراجعه کنید.	*۱/*۶, *۱/*۲۸ (متابولیزه کننده یا متوسط) *۶/*۶, *۶/*۲۸, *۲۸/*۲۸ (متابولیزه کننده ضعیف)	UGT1A1	Irinotecan

[7] International Normalized Ratio

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

(۴۱)	منجر به غلظت های سیستمیک بالاتر و خطر واکنش های جانبی بالاتر می شود. از نظر عوارض جانبی نظارت کنید.	متابولیزه کننده اهسته	CYP2D6	Gefitinib
(۴۲)	نتایج در غلظت‌های بالاتر متابولیت فعال سیستمیک و خطر واکنش‌های جانبی بالاتر (افسردگی تنفسی و مرگ و میر تهدید کننده زندگی). کدئین در کودکان زیر ۱۲ سال منع مصرف دارد.	متابولیسم های فوق سریع	CYP2D6	Codeine
(۴۳)	منجر به غلظت های سیستمیک بالاتر و خطر واکنش های جانبی بالاتر می شود. کاهش دوز را در متابولیسم های ضعیف در نظر بگیرید.	متابولیزه کننده ضعیف یا متوسط	CYP2C19	Brivaracetam
(۴۴)	منجر به افزایش خطر واکنش های جانبی (سمیت شدید، تهدید کننده زندگی یا کشنده) می شود. هیچ دوزی در متابولایزرهای 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.	متابولیزه کننده ضعیف یا متوسط	DPYD	Fluorouracil

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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.

تعرض 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

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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.(۵):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.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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. Hodkinson 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.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]

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 Bahrami[1], Zahra Saadatian[2]

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**

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.2.60]