

رویکرد پزشکی مبتنی بر فرد در درمان‌های دندانپزشکی، قابلیت‌ها و چالش‌ها: مقاله مروری

دکتر سید حمید جمال الدینی^۱ - دکتر ساره فرهادی^۲

۱- استادیار گروه آموزشی ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استادیار گروه آموزشی آسیب شناسی دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

Personalized medicine approach in dental management, abilities and challenges: A review article

Seyed Hamid Jamalini¹, Sareh Farhadi^{2†}

1- Assistant Professor, Department of Genetic, Faculty of Advanced Science & Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2[†]- Assistant Professor, Department of Oral & Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran (dr.sfarhadi@gmail.com)

Background and Aims: Advances of genetic science in genomic techniques have led introducing new diagnostic systems to study the diseases or treatment efficacies. In this science, which named “Personalized Medicine”, human genetic structure is used for evaluation of the diagnosis, treatment, and prevention of disease. Regarding the limited number of studies regarding this issue in Oral & Maxillofacial diseases, this study was aimed to evaluate the benefits and challenges of this new area (Personalized Medicine) in dental treatments.

Materials and Methods: In this study, complete evaluation of abilities and challenges in order to apply the “Personalized Dentistry” in Dental treatments, and also its effect on oral health indexes were done. All the existing related articles were searched with the relevant key words in the scientific data bases of PubMed, Google Scholar, Medline, Scopus, SID and Magiran. Based on the inclusion and exclusion criteria, 5 articles were selected, assessed and summarized.

Results: In the evaluated articles, the benefits of “Personalized Dentistry” in dental treatments as targeted and specialized treatment could result in lower time, energy and cost. In addition, its disadvantage as unknown biologic effective factors and also, the cross effects of some of the above items on each other and the treatment procedures were mentioned.

Conclusion: Regarding the specialized sciences and diagnostic tools for oral & maxillofacial disease, the benefits of “Personalized Dentistry” application can be increased for special treatments of patients. Also, it could reduce the side effects of conventional therapies and thus, could be introduced as an effective step for better dental treatments.

Key Words: Personalized medicine, Individualized medicine, Dentistry

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2020;32(4):247-254

† مؤلف مسؤول: تهران- خیابان پاسداران- خیابان نیستان نهم- پلاک ۱۹
تلفن: ۲۲۷۶۳۴۴۸ نشانی الکترونیک: dr.sfarhadi@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: پیشرفت‌های علم ژنتیک در تکنیک ژنوم، منجر به معرفی سیستم‌های جدید تشخیصی برای مطالعه بیماری یا ارزیابی نتایج درمان بیماری‌ها گردیده است. در این علم که پزشکی مبتنی بر فرد (Personalized Medicine) نامیده می‌شود، از ساختار ژنتیکی افراد برای ارزیابی روش‌های تشخیص بیماری، درمان و حتی پیشگیری از ابتلا استفاده می‌شود. نظر به اینکه مطالعات بسیار محدودی در این خصوص در حوزه بیماری‌های دهان و فک و صورت انجام گرفته است، مطالعه حاضر، با هدف بررسی مزایا و چالش‌های ورود این شاخه جدید از علم پزشکی به درمان‌های دندانپزشکی، انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه برای بررسی جامع قابلیت‌ها و چالش‌های استفاده از دندانپزشکی مبتنی بر فرد (Personalized Dentistry) در درمان‌های دندانپزشکی و همچنین تأثیر آن در تغییر شاخص‌های سلامت دهان، تمام مقالات موجود در این زمینه در منابع اطلاعاتی PubMed، Google scholar، Medline، Scopus، SID و Magiran با کلید واژه‌های مرتبط، جستجو گردید. بر اساس معیارهای ورود و خروج، نتایج ۵ مقاله تأیید، بررسی و جمع بندی گردید.

یافته‌ها: در مقالات بررسی شده، بر فواید استفاده از دندانپزشکی مبتنی بر فرد در درمان‌های دندانپزشکی شامل هدفمند و اختصاصی شدن درمان‌ها و در نتیجه صرف زمان و انرژی و هزینه کمتر و از معایب آن شامل ناشناخته بودن عوامل بیولوژیک تأثیر گذار و همچنین تأثیرات متقاطع برخی عوامل مذکور بر روی یکدیگر و همچنین بر روند درمان اشاره شده بود.

نتیجه گیری: با توجه به وجود دانش‌های تخصصی و ابزارهای تشخیصی اختصاصی بیماری‌های دهان، استفاده از فواید به‌کارگیری دندانپزشکی مبتنی بر فرد می‌تواند اختصاصیت درمان را برای بیماران بالاتر برده و از مضرات جانبی (Side effects) درمان‌های معمول بکاهد و نیز به عنوان گام مؤثری بر اثر بخشی بیشتر درمان‌ها معرفی گردد، هرچند برای رفع چالش‌های آن نیز می‌بایست اقدام نمود.

کلید واژه‌ها: پزشکی مبتنی بر فرد، پزشکی اختصاصی شده، دندانپزشکی

وصول: ۹۸/۰۳/۰۹ اصلاح نهایی: ۹۸/۱۱/۱۲ تأیید چاپ: ۹۸/۱۱/۲۰

فردی در فرآیندهای بیماری زایی را دارند، تأیید شده است. این فنون، شمار زیادی از تغییرات بین فردی را با توجه به اثرات، ساز و کار و عواملی که به فرآیند بیماری‌زایی کمک می‌کنند، آشکار کرده‌اند. با توجه به اینکه اخیراً پیشرفت‌های قابل توجهی در علوم ژنتیک، پروتئومیک، متابولیک، بیولوژی مولکولی و پزشکی مولکولی صورت گرفته است، علم نو ظهور پزشکی مبتنی بر فرد (Personalized Medicine) به عنوان شاخه جدیدی از علم پزشکی، می‌تواند با استفاده از این پیشرفت‌ها در کنار یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی، خدمات بهداشتی و سلامت را برای بیماران به طور اختصاصی ارائه کند. به علاوه می‌تواند برای محاسبه ریسک ابتلا به بیماری و متعاقباً ارائه خدمات پیشگیری نیز مفید باشد (۳).

در این راستا، توجه به اتیولوژی بیماری‌ها و پدیده چند عاملی (multifactorial) بودن بیماری‌ها نیز بر اهمیت موضوع افزوده است، گاهی یک بیماری در دو فرد متفاوت با دو علت متفاوت علایم یکسانی را ایجاد می‌کند که در این خصوص استراتژی درمان می‌تواند متفاوت باشد. در واقع همین هتروژنی موجود در فرایندهای بیماری‌زایی به پیشنهاد این راهکار منجر شده است که درمان یک فرد با یک بیماری یا تشخیص و پیشگیری از بیماری باید به صورت مبتنی بر فرد و مطابق ویژگی‌های منحصر به فرد ژنتیکی، بیوشیمیایی،

امروزه مراقبت‌های سلامتی در تشخیص و درمان بیماری‌ها بر علائم ویژه بیماری در روند ایجاد و پیشرفت و همچنین پاسخ به درمان استوار است. این رویکرد مبتنی بر روشی است که برای اولین بار تقریباً ۲۵۰۰ سال پیش، توسط مدرسه پزشکی Cnidean ارائه شد (۱). بر اساس این روش، هر روز میلیون‌ها نفر داروهای مصرف می‌کنند که همیشه توأم با اثرات مثبت نیست. برای مثال، در یک پروژه تحقیقاتی میزان اثرگذاری ۱۰ داروی مختلف در آمریکا مورد ارزیابی قرار گرفت و از هر ۵۲ نفری که این داروها را مصرف کرده بودند تنها یک نفر اثرات مثبت دریافت کرده بود، حتی گزارش شده است که برخی از داروها برای گروه‌های قومی خاص مضر به شمار می‌روند (۲). علاوه بر این، به تازگی افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی منجر به تجدید نظر در نحوه انجام مراقبت‌های پزشکی شده است (۱). از سوی دیگر، از آنجایی که افراد دارای خصوصیات منحصر به فرد با تفاوت‌های بسیار ناچیز در زمینه‌های مولکولی، فیزیولوژیکی، محیطی و رفتاری هستند، ممکن است برای درمان بیماری‌های این افراد به مداخله ویژه‌ای نیاز شود که منطبق با این ویژگی‌های منحصر به فرد در آن‌ها است. این باور تا حدودی از طریق به‌کارگیری روش‌هایی مانند توالی‌یابی DNA، پروتئومیکس، پروتوکول‌های تصویربرداری و دستگاه‌های نظارت بر سلامت آنالاین که توانایی آشکارسازی تغییرات بین

روش بررسی

در این مطالعه منابع اطلاعاتی PubMed، Google scholar، SID، Scopus، Magiran و با استفاده از کلمات کلیدی Personalized Dentistry و Personalized Medicine و Personalized health care و Personalized therapy و پزشکی مبتنی بر فرد، پزشکی شخصی شده و دندانپزشکی مبتنی بر فرد، جستجو گردید.

در این راستا ۱۱ مقاله به دست آمده مورد بررسی قرار گرفت و ۵ مقاله پس از کسب معیارهای ورود به مطالعه شامل مرتبط بودن موضوع، مشخص بودن روش مطالعه و همینطور ارائه نتایج دقیق و نداشتن معیارهای خروج شامل مشخص نبودن متغیرهای مطالعه و عدم تطابق نتایج به دست آمده با اهداف این مطالعه، بررسی گردید. در بررسی مقالات، متغیرهای تعیین شده در هر مقاله مشخص و نتیجه‌گیری بر اساس متغیر مذکور جمع بندی و ثبت گردید.

شرح مقالات:

مقالات منتخب در جدول ۱ بیان گردیده و نتایج حاصل از جمع بندی مطالب ارائه شده است. در مقالات بررسی شده که اغلب از نوع مروری بودند بر فواید استفاده از دندانپزشکی مبتنی بر فرد در درمان‌های دندانپزشکی شامل هدفمند و اختصاصی شدن درمان‌ها و در نتیجه صرف زمان و انرژی و هزینه کمتر و از معایب آن از قبیل ناشناخته بودن عوامل بیولوژیک تأثیرگذار و همچنین تأثیرات متقاطع برخی عوامل مذکور بر روی یکدیگر و همین‌طور بر روند درمان اشاره شده است. در جمع بندی، می‌توان متذکر گردید که در برخی مقالات مطالعه شده، به ذکر عوامل تأثیرگذار در درمان‌های دندانپزشکی مربوط به بیماری‌های دندانی و همین‌طور بافت‌های سخت و نرم غیر دندانی پرداخته شده است و در نظر گرفتن این عوامل را در موفقیت درمان مهم دانسته‌اند و در مقالات دیگر حوزه‌های متفاوت تأثیر این مقوله را از جمله پیشگیری، درمان و بقای بیماری و حتی حیطه‌های مختلف بیماری‌ها از جمله بیماری‌های پالپ، پریودونتولوژی و سرطان دهان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

فیزیولوژیکی، محیطی و رفتاری همان شخص انجام گیرد (۴). به عبارت دیگر، پزشکی مبتنی بر فرد بر این باور است که هیچ دو بیماری مشابه هم نیستند (۵). با این حال این نگرانی وجود دارد که واژه پزشکی مبتنی بر فرد به ایجاد این تفسیر منجر شود که درمان و پیشگیری منحصراً برای یک فرد خاص انجام می‌گیرد، در حالی که در این شیوه، تمرکز بر روی شناسایی رویکردهایی است که بتواند بر اساس ژنتیک، محیط و شیوه زندگی بیماران مؤثر واقع شود. فارماکوژنومیک بخشی از این علم است که به مطالعه چگونگی تأثیر ژن‌های یک فرد در پاسخ به یک داروی ویژه می‌پردازد. این قلمروی نسبتاً پیچیده که ترکیبی از فارماکولوژی (علم دارو شناسی) و ژنومیک (مطالعه ژن‌ها و کارکردشان) است به توسعه داروهای مؤثر و ایمن بر طبق واریانت ژن‌های افراد می‌پردازد (۸-۶). در این خصوص در مورد برخی بیماری‌ها تحقیقاتی صورت گرفته است، اما در حوزه بیماری‌های دهان، پدیده چند عاملی (multifactorial) بودن این بیماری‌ها بیشتر مورد توجه بوده است، به طوری که برای اغلب این بیماری‌ها مجموعه‌ای از عوامل نژادی، ژنتیکی، بیولوژیکی، رفتار بالینی، محیطی و سایر عوامل مطرح گردیده است (۹،۱۰). در حوزه تخصصی دندانپزشکی، استفاده از پزشکی مبتنی بر فرد، به‌ویژه در حوزه بیماری‌های لثه (Periodontology) بسیار مورد توجه واقع شده و در مواردی نیز حتی در ملاحظات درمانی بیماران نیز وارد شده است. در این راستا عوامل متعددی از جمله سلول‌های ایمنی افراد، فلور میکروبی نرمال هر فرد و ساختار ژنوم بیماران در اختصاصی نمودن درمان‌های دندانپزشکی مورد بررسی قرار گرفته است و بیان شده است که هر کدام از این عوامل بسته به شرایط بیمار می‌تواند پتانسیل ابتلا به بیماری، روند پیشرفت بیماری و تأثیر روش‌های درمانی و حتی بقای بیمار را پس از درمان، تحت تأثیر قرار دهند (۱۳-۱۱) همچنین به بررسی عوامل تأثیرگذار در پاسخ‌های فردی به درمان‌های دارویی بر اساس ژنتیک، آستانه درد و تحریک، استرس و شرایط روحی نیز اشاراتی گردیده است. با توجه به اهمیت موضوع و خلاء اطلاعاتی موجود، مطالعه حاضر با هدف بررسی مزایا و چالش‌های این روش درمانی در دندانپزشکی پی‌ریزی و مقالات مرتبط بررسی و نتایج جمع بندی گردید.

جدول ۱- مقالات بررسی شده در خصوص دندانپزشکی مبتنی بر هدف

ردیف	نویسنده و سال انتشار	نوع مطالعه	نتیجه‌گیری
۱	Yu JC و همکاران ۲۰۱۹ (۱۱)	مروری نظام‌مند	توجه به فاکتورهای ایمنولوژیک، میکروبیولوژیک و ژنتیک می‌تواند درمان بیماری‌های دهان را هدفمند ساخته و به مزایای بیشتری در درمان دست یافت.
۲	Pudakalkatti و همکاران ۲۰۱۷ (۱۲)	مروری	با توجه ژنتیک و فاکتورهای التهابی و میکروبی هر بیمار می‌تواند درمان‌های دندانپزشکی به ویژه بیماری‌های پرودنتال را برای هر بیمار اختصاصی گرداند.
۳	Garcia و همکاران ۲۰۱۳ (۹)	مروری	در این مطالعه به ژنتیک، پروفایل بالینی و تأثیرات محیط بر اختصاصی شدن درمان‌های دندانپزشکی برای هر فرد تأکید شده است.
۴	Kornman KS و همکاران ۲۰۱۲ (۳)	نامه به سردبیر	نویسندگان این مقاله، ورود پزشکی مبتنی بر فرد را در دندانپزشکی، بیشتر در حیطه انکولوژی دانسته‌اند و ورود آن به درمان‌های بیماری‌های دهان را منوط به تقاضای بیماران و فرگیر شدن آن بین دندانپزشکان نتیجه‌گیری کردند.
۵	Giannobile WV و همکاران ۲۰۱۳ (۱۳)	مروری	پزشکی مبتنی بر فرد با در نظر گرفتن ترکیب بیومارکرها و ریسک فاکتورهای معمول می‌تواند در دندانپزشکی پیشگیری برای بیماران مفید باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

مهم‌ترین رویکرد پزشکی مبتنی بر فرد، ترکیب اطلاعات ژنتیکی بیماران با اطلاعات حاصل از معاینات بالینی می‌باشد. DNA همه انسان‌ها در سطح توالی، متفاوت هستند و متخصصین ژنتیک برای درک تأثیر این تفاوت‌ها تلاش‌های گسترده‌ای انجام داده‌اند. یکی از نتایج مهم بررسی ژنتیکی انسان‌ها، رابطه آن با تاریخ تکامل زیستی انسانی بوده است. اما در واقع اهمیت بیشتر مربوط به تنوعات ژنتیکی انسان، برای درک اساس بیماری‌های گوناگون و چگونگی پاسخ به درمان هم در سطح فردی و هم در سطح جامعه بوده است. این پیچیدگی، شناسایی ارتباط بین فارماکوژنتیک و نژاد را بسیار دشوارتر می‌کند و ممکن است سابقه ژنتیکی، تعیین کننده نوع پاسخ بیمار به دارو و تأثیر درمانی باشد که بیمار دریافت می‌کند (۱۴).

تحقیقات نشان داده‌اند که مسیرهای متابولیک زنجیره واکنش‌های شیمیایی که در هر سلول از بدن رخ می‌دهد، تحت تأثیر مقدار گسترده‌ای از جهش‌های DNA شامل چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) حذف ژنی، مضاعف سازی‌ها، درج‌ها، جهش در نقاط تنظیمی ژن‌ها و واریانت تعداد نسخه ژنی قرار دارد (۱۵). همچنین

تفاوت‌های ژنتیکی والدین ممکن است واریانت‌های ژنتیکی را به وجود آورد که توانایی تغییر اثربخشی درمان را دارد (۱۶). شناسایی‌های ژنی (آلل‌ها) که بر روی متابولیسم داروها اثر می‌گذارند یکی از اهداف فارماکوژنتیک است، که بر روی فهم اساس ژنتیکی پاسخ افراد به داروها تمرکز دارد و برای توسعه درمان‌های مبتنی بر فرد برای افراد در گروه‌های متفاوت نژادی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۷) به ویژه برای پزشکانی که برای تجویز درمان، تاریخچه خانوادگی بیمار و شیوه زندگی او را مد نظر قرار می‌دهند. دسترسی به اطلاعاتی در مورد ساختار ژنتیکی یک فرد می‌تواند منبع دیگری از داده‌ها باشد که پزشکان را قادر می‌سازد ماهیت یک بیماری را به نحو صحیح‌تری درک کرده و بتوانند درمان مؤثرتری برای یک بیمار خاص بیابند. به کمک مطالعات فارماکوژنتیک، پزشکان قادر به ارائه رژیم‌های درمانی مبتنی بر فرد و متناسب با ساختار ژنتیکی افراد خواهند بود. بر این اساس، دو فرد مبتلا به یک بیماری ممکن است درمان‌های متفاوت و یا دوز متفاوتی از یک داروی یکسان را دریافت کنند. که ممکن است به نوبه خود به کاهش هزینه‌های مراقبت درمانی بیانجامد. برای مثال کدئین یکی از داروهایی است که متابولیسم آن تا حد زیادی تحت

سرطان‌های دهان و اورو فارنژیال، دردهای مزمن اوروفاسیال و شکاف لب و کام توسط مجموعه‌ای از عوامل ژنتیک، بیولوژیک، رفتاری و فاکتورهای محیطی شکل می‌گیرد و حتی در مواردی نقش ژنتیک در آستانه تحمل درد حین انجام و بعد از درمان‌های دندانپزشکی و همین‌طور در آلرژی به مواد دندانی نیز در مطالعات ذکر گردیده است (۱۹).

بر اساس دانش ما از مسیرهای ایجاد بیماری، تداخلات ژنومیک و بیومارکرهای دهانی رو به افزایش هستند، در نتیجه استفاده از رویکرد "omic"ها شامل شناخت Genome، Microbiome، Exposome، Proteome برای محاسبه ریسک ابتلا به بیماری، پیشگیری و انتخاب روش درمانی مناسب بیماری‌های دهان اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس، یافتن مولکول‌های هدف و ارائه روش‌های مبتنی بر هدف در درمان، (Personalized therapy) مطرح گردیده است که این رویکرد در چند بیماری اوروفاسیال مهم به شرح زیر بررسی گردیده:

– کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن (HNSCC)

این بیماری با تغییرات ژنی متعدد به صورت خاموش شدن یا فعال شدن سیگنال‌های تنظیم کننده رشد سلول‌ها و ایجاد تومور همراه می‌باشد. روش‌های درمانی موجود شامل جراحی و شیمی درمانی است که اغلب باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران پس از درمان می‌گردد (۲۰،۲۱) درمان سرطان برای سال‌های طولانی بر اساس stage بالینی، grade هستولوژیکی استوار بوده است (۲۲). اما امروزه دانسته‌های بیشتر از ژنومیک، باعث طبقه‌بندی جدید تومورها بر اساس مسیرهای سیگنالینگ گردیده است که هر کدام می‌تواند هدفی برای درمان اختصاصی‌تر و دقیق‌تر بیماری باشد. یافته‌های اخیر، امکان طبقه‌بندی این سرطان را بر اساس یافته‌های مولکولی میسر نموده است. تکنیک‌های مولکولی امکان پیش‌بینی تبدیل به بدخیمی برای ضایعات دهانی را با شناخت پروتئین‌ها و فاکتورهای ترنسکرپشن مشارکت کننده در عمل متقابل اپی تلیال-مزانسیم در HNSCC فراهم ساخته است (۲۳) که می‌توان آن‌ها را در سلول‌های اپی تلیالی مخاط دهان شناسایی و مورد مطالعه قرار داد.

از سوی دیگر، درمان‌های مولکولی هدفمند نیز در HNSCC هم‌زمان با سرطان‌های دیگر مورد آزمایش قرار گرفته است. برای مثال، داروهای EGFR-directed molecularly targeted therapies

تأثیر ژنتیک افراد قرار دارد. برای اینکه کدئین اثر گذار باشد، ابتدا باید توسط آنزیم‌ها به مرفین تبدیل شود (۱۶). این واکنش شیمیایی در کبد رخ دهد و به وسیله P450 آنزیم سیتوکروم (ژن CYP2D6) کاتالیز شود. با این حال، ۱۰ درصد افراد با نژاد قفقازی و کمتر از ۱ درصد افراد با نژاد آسیایی دارای جهش در این ژن هستند که فعالیت آنزیم مربوطه را مختل می‌کند (۱۷). بنابراین کدئین، ممکن است تأثیر بسیار اندکی بر روی بیمار داشته یا اساساً اثری نداشته و یا به بروز اثرات جانبی در بیمار منجر گردد. افراد دارای این جهش نمی‌توانند کدئین را به مرفین تبدیل کنند و بنابراین نمی‌توانند از اثرات ضد درد دارو استفاده کنند. شناسایی جهش CYP2D6 می‌تواند به پزشکان برای تجویز یک داروی ضد درد متفاوت کمک کند (۱۵).

در خصوص واریانت‌های ژنتیکی رایج تأثیرگذار در خطر ابتلا به بیماری و تنوع پاسخ به داروها، حتی در میان واریانت‌های رایج، برخی از آن‌ها فراوانی نسبتاً بالاتری در میان گروه می‌های متفاوت جمعیتی نشان می‌دهند که علت آن می‌تواند رانش ژنتیکی یا انتخاب همراه با پیامد بالینی در سطح جمعیت باشد. به عنوان مثال، یکی از شناخته شده‌ترین بیماری واریانت‌ها، نوع رایجی است که هم به حذف خود به خودی عوامل عفونت‌زای ویروس هپاتیت C و هم تعیین کننده پاسخ به درمان آن می‌انجامد. در برخی تحقیقات به خوبی مشخص شده است که افراد با اجداد آفریقایی نسبت به افرادی که اجداد قفقازی یا آسیایی دارند، پاسخ ضعیف‌تری به داروهای ضد ویروسی هپاتیت C می‌دهند. در سال ۲۰۰۹ در خلال یک پروژه تحقیقاتی یک SNP در جایگاه IL28B شناسایی شد که نقش مهمی در پاسخ دهی به این درمان ضد ویروسی دارد. فراوانی آلی چند شکلی IL28B در میان گروه‌های نژادی مختلف، متفاوت است و همین امر می‌تواند توضیح دهنده تفاوت در نرخ موفقیت درمان در بین جمعیت‌های مختلف باشد (۱۸).

بر این اساس، Electronic Medical Record and Genomic (EMRG) یا شبکه الکترونیکی ثبت داده‌های پزشکی و ژنتیکی، در پی جستجو و تشکیل و به‌کارگیری تولید منابعی برای آنالیز ژنومیک بیماری‌ها و پی آمدهای درمان‌های روتین و تأثیر درمان‌های دارویی می‌باشد. اما متأسفانه فنوتیپ بیماری‌های دهان، دندان و کرانیوفاسیال هنوز در این سیستم ثبت نشده است. این در حالی است که اغلب بیماری‌هایی همچون پوسیدگی دندان، بیماری‌های پریدونتال و

– بیماری‌های عفونی دهان

رویکرد مبتنی بر فرد در درمان عفونت‌های دهان به سرعت در حال گسترش است و اخیراً موضوع قابل توجه در تحقیقات مرتبط بوده است. یکی از نکات مهم، توجه به سکانس ژنوم در پاتوژن‌های بیماری‌های دهان از قبیل پوسیدگی و بیماری‌های پریودنتال بوده است (۲۶). در خصوص این پاتوژن‌ها، محققین دریافته‌اند که چگونه سلول‌های باکتری‌های دهانی به بیوفیلم دندان‌ی و به سطح دندان می‌چسبند (۲۹-۲۷) و بر این اساس، استراتژی درمان مبتنی بر هدف، امروزه متکی بر تولید مولکول‌های کوچک با هدف مسدود کردن یا تضعیف آنزیم‌هایی است که باکتری‌ها را قادر به تولید بیوفیلم و چسبیدن به سطح دندان و فعال‌سازی مدياتورهای چربی می‌کنند که باعث تسهیل روند التهاب در بیماری‌های پریودنتال می‌شود (۳۰).

همچنین، تحقیقات جدید بر پایه تصویربرداری فلورسنت سه بعدی، گونه‌های مختلف در جمعیت میکروبی بیوفیلم‌ها را مشخص می‌کنند. در نتیجه دندانپزشکان را قادر به درمان‌های اختصاصی و با تهاجم کمتر می‌سازد.

– بیومارکرهای دهانی

اصولاً بیومارکرها، شاخص‌های اندازه‌گیری پروسه‌های بیولوژیکی نرمال و پاتولوژیک و همین‌طور پاسخ به مداخلات درمانی دارویی هستند. بر اساس مطالعات، این پروتئین‌ها در بزاق و بافت‌های دهانی وجود داشته و انواعی از آن‌ها در سرطان‌های دهان، سندرم شوگرن و بیماری‌های پریودنتال معرفی شده‌اند. علاوه بر این، بیومارکرهای دیگری از جمله مسیرهای سیگنالینگ، آنزیم‌ها و سایتوکاین‌ها نیز وجود دارند که شناخت بیشتر آن‌ها می‌تواند به اتخاذ رویکردهای درمانی دقیق‌تر و روش‌های جدید مونتورینگ پاسخ به درمان گردد که می‌تواند به عنوان یکی از مزایای پزشکی مبتنی بر فرد و به ویژه در این محبت، دندانپزشکی مبتنی بر فرد تلقی گردد (۳۱).

در بررسی همه جانبه موارد ذکر شده، دندانپزشکی مبتنی بر فرد فواید بسیاری برای مراقبت‌های سلامت دهان ارائه می‌دهد اما پیشرفت‌های بسیاری جهت استفاده روتین از آن در مراقبت‌های سلامت دهان و همین‌طور درمان بیماری‌های دهان ضروری است. از جمله خلاءهای علمی و تکنولوژیک موجود می‌توان به عدم شناخت ارتباط دقیق بین

قبیل EGFR tyrosine kinase و داروهای مهارکننده EGFR مانند gefitinib و erlotinib، lapatinib، در مطالعات کارآزمایی بالینی در حال بررسی هستند. با تمام پیشرفت‌ها و موفقیت‌های درمان‌های هدفمند، (targeted therapies)، این درمان‌ها فاقد عوارض جانبی نیستند و حتی گاهی مقاومت به درمان و حتی سمیت سلولی بیش از حد انتظار در آن‌ها گزارش شده است (۲۴).

– دردهای مزمن و حاد اورو فاسیال

تأثیر بیشتر و مطمئن‌تر فارماکوژنومیک‌ها در برخی بیماری‌ها، استفاده از آن‌ها را در بیماری‌های دهان از جمله دردهای مزمن اوروفاسیال مورد توجه قرار داده است. همانطور که پیشتر اشاره شد، در برخی تحقیقات، مستنداتی مبنی بر وارپاسیون‌های ژنتیکی در آنزیم سیتوکروم P (CYP450) که در متابولیسم و فعال‌سازی نیمی از داروها مشارکت دارند، ارائه شده است. برای مثال، افرادی که در ژن CYP2D6 دارای وارپاسیون هستند قادر به تبدیل کدئین به مورفین نیستند و بی‌دردی کامل را در استفاده از دارو تجربه نمی‌کنند.

شناخت و مونتورینگ وارپاسیون‌های ژنتیکی فردی ممکن است دندانپزشکان را در کنترل درد قبل و بعد از درمان یاری کند. وارپاسیون‌های ژنتیکی همچنین نقش مهمی در درک افراد از درد به ویژه دردهای مزمن اوروفاسیال مانند آنچه در اختلالات مفصل گیجگاهی فکی TMD رخ می‌دهد، دارند. در این راستا، نتایج اولیه تحقیقات نشان داده است که TMD با عملکرد اتونومیک، ادراک درد و همین‌طور فاکتورهای ژنتیک بیمار در ارتباط است. یافته‌ها ارتباط بین ژن ۲ HTR2A و COMT و ریسک فاکتورهای جدید از قبیل NR3C1 و CAMK4 بر پاسخ به استرس، حالت سایکولوژیک و التهاب تأیید می‌کنند (۲۵) مجموعه این تغییرات ژنی، مارکرهای مهم ریسک ابتلا به TMD و موفقیت درمان TMD را مشخص می‌کند.

بر این اساس، مطالعات ترکیبی ژنتیک، سایکوسوشیال و مسیریهای تشدید درد، باعث شناخت مجموعه‌ای از متغیرها گردیده است که درمانگرها می‌توانند در پرسشنامه تاریخچه بیماری بگنجانند. این امر باعث شناخت بیمارانی که حساسیت‌های غیر نرمال درد و پروفایل‌های سایکوسوشیال خاص دارند، می‌گردد که منجر به درمان‌های هدفمند مبتنی بر فرد و با کارایی بیشتر می‌گردد.

و ریسک‌های سکانسینگ ژنوم بیان نمود.

به نظر می‌رسد، با توجه به وجود دانش‌های تخصصی و ابزارهای تشخیصی اختصاصی بیماری‌های دهان، استفاده از فواید به‌کارگیری دندانپزشکی مبتنی بر فرد می‌تواند اختصاصیت درمان را برای بیماران بالاتر برده و از مضرات جانبی (Side effects) درمان‌های معمول بکاهد و نیز به عنوان گام مؤثری بر اثر بخشی بیشتر درمان‌ها معرفی گردد. هرچند تحقیقات بیشتری در خصوص آماده سازی بسترهای لازم برای موفقیت آن ضروری به نظر می‌رسد.

بیومارکرها و ژنوتیپ‌ها و پیامدهای بالینی و همینطور عدم ثبت الکترونیک رکوردهای سلامت دهان اشاره کرد. از سوی دیگر بر اساس گزارشات، FDA، نگرانی خود را در رابطه با سوء استفاده از اطلاعات ژنتیکی گزارش شده به علت مدیریت نادرست اعلام کرده است. به عنوان مثال، بیماران ممکن است تصمیمات درمانی مانند برداشت پستان، شیمی درمانی‌های پیشگیرانه یا دریافت مراقبت‌های ناصحیح بگیرند (۳۲-۳۴). نهایتاً، جزء مهم و حیاتی در موفقیت دندانپزشکی مبتنی بر هدف را می‌توان، آگاهی عمومی و پذیرش منافع

منابع:

- 1- Sugeir S, Naylor S. Critical Care and Personalized or Precision Medicine: Who needs whom? *J Crit Care*. 2018;43:401-5.
- 2- Schork NJ. Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature*. 2015;520(7549):609-11.
- 3- Kornman KS, Duff GW. Personalized medicine: Will dentistry ride the wave or watch from the beach? *J Dent Res*. 2012;91(7_suppl):S8-11.
- 4- Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952-63.
- 5- Wong SHY. Pharmacogenomics and personalized medicine, *Handbook of Drug Monitoring Methods*. 2019;29(1):1-7.
- 6- Khoury MJ. The shift from personalized medicine to precision medicine and precision public health: Words matter. *CDC Blogs*, 2016.
- 7- Hill L. What is the difference between precision medicine and personalized medicine? *What about pharmacogenomics?* 2018.
- 8- Noori Dalooi MR. *Medical molecular genetics in the third millennium*. Tehran: Samer Publication, 2012.
- 9- Garcia I, Kuska R, Somerman MJ. Expanding the foundation for personalized medicine: Implications and challenges for dentistry. *J Dent Res*. 2013;92(7_suppl):S3-10.
- 10- Fackler JL, McGuire AL. Paving the way to personalized genomic medicine: Steps to successful implementation. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2009;7(2):125-32.
- 11- Yu JC, Khodadadi H, Baban B. Innate immunity and oral microbiome: a personalized, predictive, and preventive approach to the management of oral diseases. *EPMA J*. 2019;10(1):43-50.
- 12- Pudakalkatti PS, Baheti AS, Hattarki SA, Kambali SS. Personalized medicine in dentistry. *J Orofac Sci*. 2017;9(1):3.
- 13- Giannobile WV, Braun TM, Caplis AK, Doucette-Stamm L, Duff GW, Kornman KS. Patient stratification for preventive care in dentistry. *J Dent Res*. 2013;92(8):694-701.
- 14- Lu YF, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G. Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a008581.
- 15- Hunt S. Pharmacogenetics, personalized medicine, and race. *Nature Educat*. 2008;1(1):12.
- 16- Ortega VE, Meyers DA. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):16-26.
- 17- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369(1):23-37.
- 18- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
- 19- McCarty CA, Chisholm RL, Chute CG, Kullo IJ, Jarvik GP, Larson EB, eMERGE Team, et al. The eMERGE Network: a consortium of biorepositories linked to electronic medical records data for conducting genomic studies. *BMC Med Genomics*. 2011;4(1):13.
- 20- Elferink LA, Resto VA. Receptor-tyrosinekinase-targeted therapies for head and neck cancer. *J Sig Transduct*. 2011;982870.
- 21- Sadri D, Azizi A, Farhadi S, Shokrgozar H, Entezari N. Head and neck metastatic tumors: a retrospective survey of Iranian patients. *J Dent (Shiraz)*. 2015;16(1):17-21.
- 22- Braakhuis BJ, Bloemena E, Leemans CR, Brakenhoff RH. Molecular analysis of surgical margins in head and neck cancer: More than a marginal issue. *Oral Oncol*. 2010;46(7):485-91.
- 23- Scanlon CS, Van Tubergen EA, Inglehart RC, D'Silva NJ (2013). Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res*. 2013;92(2):114-21.
- 24- Cassell A, Grandis JR. Investigational EGFR-targeted therapies in HNSCC. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(6):709-22.
- 25- Maixner W, Greenspan JD, Dubner R, Bair E, Mulkey F, Miller V, et al. Potential autonomic risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPIERA case-control study. *J Pain*. 2011;12(11):T75-91.
- 26- Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7(1):3.
- 27- Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Egland PG, Foster JS, Palmer RJ Jr. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002;66(3):486-505.
- 28- Liu C, Worthington RJ, Melander C, Wu H. A new small molecule specifically inhibits the cariogenic bacterium

- Streptococcus mutans in multispecies biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2679-87.
- 29-** Wang X, Shaffer JR, Weyant RJ, Cuenco KT, DeSensi RS, Crout R, et al. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions. *Caries Res.* 2010;44(3):277-84.
- 30-** Recchiuti A, Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators (SPMs) and their actions in regulating miRNA in novel resolution circuits in inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:298.
- 31-** Weigum SE, Floriano PN, Redding SW, Yeh CK, Westbrook SD, McGuff HS, et al. Nano-Bio-Chip sensor platform for examination of oral exfoliative cytology. *Cancer Prev Res.* 2010;3(4):518-28.
- 32-** Imai K, Kricka LJ, Fortina P. Concordance study of 3 direct-to-consumer genetic-testing services. *Clin Chem.* 2011;57(3):518-21.
- 33-** Noori-Dalooi MR, Zafari N. The personalized medicine: today and tomorrow. *Med Sci.* 2019;29(1):1-17.
- 34-** Noori-Dalooi MR, Tabarestani S. Molecular Genetics and gene therapy in breast cancer. *J Sabzevar Univ Med Sci.* 2010;17:74-87.