

دکتر عباس افراه
بورد تخصصی آزمایشگاه بالینی



کاربرد نمره ریسک پلی ژنیک (Polygenic Risk Score) در پیشگیری بیماری ها

محاسبه کنند که هر یک چقدر با پیدایش به بیماری مرتبط است. هر کدام از این گونه های خاص «وزنی» می گیرند که نشان می دهد آیا با بیماری مرتبط است یا در برابر آن محافظت می کند. با جمع سهم وزنی تمام گونه های ژنتیکی مرتبطی که یک فرد حمل می کند، خطر چندژنی، به دست می آید.

اگر الگوهای رایانش شده روی یک منحنی زنگوله ای قرار گیرد، بیشتر مردم در میانه منحنی هستند و اما افرادی هم در بالاترین و پایین ترین دسته های خطر پلی ژنیک قرار دارند. جایی که یک فرد روی آن منحنی قرار می گیرد، خطر پلی ژنیک او را برای یک بیماری خاص تعیین می کند. گاهی اوقات این خطر به صورت صدک بیان می شود؛ فردی که در صدک ۹۷ روی منحنی دیابت نوع ۲ قرار دارد، خطر ژنتیکی دیابت بالاتری نسبت به ۹۷ درصد از جمعیت دارد. گاهی اوقات این خطر به صورت دسته بندی تفسیر می شود؛ یعنی شما خطی رسم می کنید تا نشان دهید که سطح ریسک در کجای منحنی دو یا سه برابر میانگین می شود و همه افراد سمت راست آن را به عنوان افراد پرخطر طبقه بندی می کنید.

در اوایل دهه ۲۰۰۰، نسخه های نخست این امتیازها شامل شمار انگشت شماری از نشانگرهای ژنتیکی و بررسی ها شامل چند هزار نفر بود، که بیشتر آنها از نژاد اروپایی بودند. این امتیازها می توانست سطوح متوسطی از خطر را شناسایی کند، اما به اندازه کافی قدرتمند نبود تا افراد پرخطر را تشخیص دهد و حتی برای افراد با پیشینه غیر اروپایی، قدرت پیش بینی کمتری داشتند. اما در سال های اخیر، دسترسی به داده های ژنتیکی از شرکت کنندگان در پژوهش به شدت افزایش یافته است.

با پیشرفت روش های محاسباتی، گونه های ژنتیکی بیشتری مورد بررسی قرار گرفته اند. امتیازهای امروزی، داده ها

بسیاری از بیماری های رایج، برآیند ترکیبی از ژن ها و محیط است. یک بیمار ممکن است سابقه خانوادگی یا استعداد ژنتیکی نداشته باشد، اما سبک زندگی اش خطر را افزایش دهد. دیگری می تواند سبک زندگی نسبتاً سالمی داشته باشد، اما همچنان به دلیل استعداد ژنتیکی به یک بیماری مبتلا شود. بیمار دوم کمتر احتمال دارد که در طول ویزیت های مراقبت های معمول، علائم هشدار دهنده را نشان دهد و ممکن است فرصت های آزمایش و پایش را از دست بدهد. در دو دهه گذشته، پژوهشگران در پی یافتن فرمولی بودند که بتوان مشخص کنند که کدام بیماران دارای خطر ژنتیکی بالایی برای ابتلا به چه بیماری هایی هستند. یکی از این فرمول ها «نمره خطر پلی ژنیک» است که DNA فرد را بررسی می کند و استعداد ژنتیک بسیاری از بیماری ها (بیماری های قلبی، دیابت نوع ۲، آلزایمر و سرطان های رایج) محاسبه می کند. پس از توالی یابی اولیه ژنوم انسان که در اوایل دهه ۲۰۰۰ تکمیل شد، دانشمندان با داشتن نقشه ای از ۳ میلیارد جفت باز شیمیایی تشکیل دهنده DNA انسان، به شناسایی جهش های ژنتیک عامل شایع ترین بیماری و هموار شدن راه برای درمان هدفمند، خوشبین شدند. در بررسی های متنوع مشخص شد، تنها اندکی از بیماری های شایع وابسته به جهش تک ژن بوده و بیشتر بیماری ها «پلی ژنیک» است و توسط اثرات تجمعی هزاران تغییر کوچک در کد ژنتیکی که بین افراد متفاوت است، شکل می گیرد.

برای درک واقعی رابطه بین ژن ها و بیشتر بیماری ها، باید اثرات ظریف هر گونه ژنتیکی را تجزیه و تحلیل کنند. این گام نخست در ایجاد یک نمره خطر پلی ژنیک است. برای این کار محققان اطلاعات ژنتیکی دو گروه از افراد را مقایسه می کنند، گروهی که به یک بیماری خاص مبتلا شده اند و گروهی دیگر که نشده اند. آنها به فراوانی «گونه های خاص» در بین گروه ها نگاه می کنند تا

را از میلیون‌ها نشانگر در میان نمونه‌های میلیون‌ها نفر استخراج می‌کنند و در نتیجه، امتیازها بهبود یافته است.

در یک بررسی در سال ۲۰۱۸، ناتاراجان و دیگر محققان دانشکده پزشکی هاروارد (HMS) در بیمارستان عمومی ماساچوست برای بیماری عروق کرونر قلب، فیبریلاسیون دهلیزی، دیابت نوع ۲، بیماری التهابی روده و سرطان سینه، نمرات خطر پلی ژنیک ایجاد کردند که می‌تواند به اندازه وجود جهش‌های تک‌ژنی خاص در پیش‌بینی بیماری قدرتمند باشد.

ناتاراجان و دکتر آبیرو پاتل، متخصص قلب و مری در دانشکده پزشکی دانشگاه هاروارد و بیمارستان عمومی ماساچوست، در سال‌های اخیر به بررسی چالش‌های مرتبط با سوگیری در مدل‌های ارزیابی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی پرداخته‌اند. ایشان با بهره‌گیری از داده‌های حاصل از گروه‌های نژادی و قومی متنوع، تلاش کرده‌اند دقت این مدل‌ها را افزایش دهند. در سال ۲۰۲۳، آنان موفق به توسعه‌ی نمره‌ی خطری برای بیماری عروق کرونر قلب شدند که عملکرد آن در میان افراد با تبار اروپایی، آمریکای لاتین، جنوب آسیا و آفریقا، از تمامی مدل‌های منتشرشده‌ی پیشین برتر بود.

نمره‌های خطر بهبودیافته نشان داده‌اند که شمار قابل توجهی از افراد دارای زمینه‌ی ژنتیکی برای ابتلا به بیماری‌های شایع هستند. بر اساس یافته‌های ناتاراجان، تعداد زیادی از افراد در معرض خطر بسیار بالای ابتلا قرار دارند. پژوهش‌های وی حاکی از آن است که از هر پنج نفر، یک نفر دارای ریسک ژنتیکی ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب است که سه برابر میانگین جمعیت عمومی است. در کلینیک پیشگیری ژنومیک گرین — که غربالگری چندژنی برای دیابت نوع دوم، بیماری آلزایمر، بیماری عروق کرونر قلب و سرطان پستان یا پروستات را در قالب بسته‌ای جامع از آزمایش‌های ژنومی ارائه می‌دهد — تقریباً یک‌سوم افراد دارای ریسکی دو برابر میانگین برای حداقل یکی از این بیماری‌ها هستند.

این نسبت بسیار بیشتر از افرادی است که با یک جهش ژنی مرتبط با بیماری متولد می‌شود. جیسون واسی، دانشیار پزشکی HMS مستقر در سیستم مراقبت‌های بهداشتی VA بوستون، می‌گوید: «شاید ۲ یا ۳ درصد از جمعیت یک نوع بیماری‌زا در یک بیماری تک‌ژنی داشته باشند. بنابراین اگر نمرات پلی ژنیک پرخطر از نظر بالینی مفید باشد، پیامدهای بزرگی برای سلامت جمعیت خواهد داشت.»

ملاحظات اخلاقی و عملی

کاربرد نمره‌های خطر پلی ژنیک در ارزیابی ریسک بیماری‌های شایع، با چالش‌های اخلاقی و عملی قابل توجهی همراه است که باید در طراحی، تفسیر و پیاده‌سازی این ابزارها مورد توجه قرار گیرد.

یکی از مهم‌ترین دغدغه‌ها، تأثیر روانی اطلاع از ریسک ژنتیکی بالا بر بیماران است. آگاهی از قرارگیری در صدک‌های بالای خطر می‌تواند منجر به اضطراب، احساس ناتوانی یا تصمیم‌گیری‌های درمانی زودهنگام شود، به‌ویژه در غیاب علائم بالینی یا سابقه خانوادگی مشخص. بنابراین، اطلاع‌رسانی باید با مشاوره ژنتیک همراه باشد تا بیماران بتوانند اطلاعات را در زمینه‌ای علمی و حمایتی دریافت کنند.

از منظر حریم خصوصی و امنیت داده‌های ژنتیکی، اطلاعات ژنومی به شدت حساس و غیرقابل تغییر است. ذخیره‌سازی، تحلیل و اشتراک‌گذاری این داده‌ها باید تحت پروتکل‌های سخت‌گیرانه‌ی اخلاقی و قانونی انجام شود تا از سوءاستفاده‌های احتمالی، از جمله تبعیض بیمه‌ای یا شغلی، جلوگیری شود.

همچنین، خطر برچسب‌زنی ژنتیکی (Labeling Genetic) وجود دارد؛ به‌ویژه اگر نمره‌های خطر به صورت نادرست یا بدون زمینه‌سازی مناسب در تصمیم‌گیری‌های بالینی یا سیاست‌گذاری‌های سلامت عمومی مورد استفاده قرار گیرد. برای کاهش این خطر، لازم است چارچوب‌های نظارتی و استانداردهای بین‌المللی برای استفاده از نمره‌های پلی ژنیک تدوین و اجرا شود.

نمونه‌های رایج از برچسب‌زنی ژنتیکی

- **تبعیض بیمه‌ای** - شرکت‌های بیمه ممکن است از اطلاعات ژنتیکی برای تعیین حق بیمه یا رد پوشش استفاده کنند.
- **تبعیض شغلی** - کارفرمایان ممکن است از اطلاعات ژنتیکی برای ارزیابی توانایی یا ریسک سلامت کارکنان استفاده کنند.
- **تأثیر بر روابط اجتماعی و خانوادگی** - اطلاع از نمرات ریسک ژنتیکی بالا ممکن است باعث نگرانی یا فاصله‌گیری در روابط خانوادگی یا ازدواج شود.

ملاحظات قانونی و اخلاقی

در بسیاری از کشورها، قوانینی برای جلوگیری از تبعیض ژنتیکی تصویب شده‌است. برای مثال، در ایالات متحده قانون GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) استفاده از اطلاعات ژنتیکی در بیمه و استخدام را محدود می‌کند. با این حال، در بسیاری از نقاط جهان چنین حمایت‌هایی هنوز کامل نیستند.

منبع:

<https://magazine.hms.harvard.edu/articles/what-polygenic-risk-score-can-and-cant-tell-you>