

Mini review

Precision and personalized medicine in dyslipidemia management: Innovative and forward-Looking approaches to enhance clinical outcomes

Farzane Vafaeie^{1, 2} , Ebrahim Miri-Moghaddam^{1,3*} 

¹ Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ Department of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

*Corresponding author: Ebrahim Miri-Moghaddam

Tel: +98-56-32381230. E-mail: miri4@bums.ac.ir; moghaddam4@yahoo.com

ABSTRACT

Precision and personalized medicine have brought a significant transformation in the management of dyslipidemia. This approach, by considering the unique characteristics of each patient, enables targeted treatments, reduces side effects, and improves quality of life. The development and expansion of these approaches can significantly contribute to reducing the burden of cardiovascular diseases and increasing the lifespan and health of the community. Key tools include omics technologies, such as genomics, proteomics, metabolomics, and pharmacogenomics, which help identify genetic variants, protein profiles, and predict drug responses. Big data analytics and artificial intelligence, including machine learning, enhance risk prediction and treatment optimization by analyzing clinical records and integrating genomic, environmental, and social data. Numerous genetic mutations and variants play a role in dyslipidemia; beyond such well-known genes as *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9*, multiple loci identified through large-scale genome-wide association studies are involved. By identifying these mutations through genetic testing, physicians can design more targeted therapies, such as selecting the appropriate drug type and optimal dosage, and even utilizing novel treatments, including PCSK9 inhibitors or RNA-based therapies tailored to each patient. Integrating knowledge of genetic, environmental, and lifestyle factors lays the foundation for precision medicine, enabling the design of treatments perfectly tailored to the unique characteristics of every individual.

Keywords: Cardiovascular disease, Dyslipidemia, Genetic variants, Personalized medicine, Precision medicine, Targeted treatment



Citation: Vafaeie F, Miri-Moghaddam E. [Precision and personalized medicine in dyslipidemia management: Innovative and forward-Looking approaches to enhance clinical outcomes]. Journal of Translational Medical Research. 2025; 32(3): 189-199. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.61186/JBUMS.32.3.185>

Received: June 21, 2025

Accepted: September 10, 2025



Copyright © 2025, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

پزشکی دقیق و شخصی سازی شده در درمان دیس لیپیدمی: رویکردهای نوین و آینده نگر برای بهبود نتایج بالینی

فرزانه وفائی^۱، ابراهیم میری مقدم^{۲*}

چکیده

پزشکی دقیق و شخصی سازی شده، تحولی بزرگ در مدیریت دیس لیپیدمی ایجاد کرده است. این رویکرد با در نظر گرفتن ویژگی های منحصر به فرد هر بیمار، امکان ارائه درمان های هدفمند، کاهش عوارض جانبی و بهبود کیفیت زندگی را فراهم می کند. توسعه و گسترش این رویکردها می تواند به کاهش بار بیماری های قلبی-عروقی و افزایش طول عمر و سلامت جامعه کمک شایانی نماید. از جمله ابزارهای کلیدی این رویکرد می توان به فناوری های اُمیکس مانند ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و فارماکوژنومیکس اشاره کرد که به شناسایی واریانت های ژنتیکی، پروفایل های پروتئینی و پیش بینی پاسخ به دارو کمک می کنند. تحلیل داده های بزرگ و هوش مصنوعی، از جمله یادگیری ماشین (Machine learning)، با بررسی سوابق بالینی و ادغام داده های ژنومی، محیطی و اجتماعی، پیش بینی ریسک و بهینه سازی درمان را بهبود می بخشد. جهش ها و واریانت های ژنتیکی متعددی در دیس لیپیدمی نقش دارند که علاوه بر ژن های شناخته شده ای مانند *LDLR* (Low-Density Lipoprotein Receptor)، *PCSK9* (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) و *APOB* (Apolipoprotein B) شامل لوکوس های متعددی نیز می شوند که در مطالعات گسترده ژنومی (Genome-Wide Association Study) شناسایی شده اند. با شناسایی این جهش ها از طریق تست های ژنتیکی، پزشکان قادرند درمان های هدفمندتری مانند انتخاب نوع دارو، دوز مناسب و حتی استفاده از داروهای نوین مانند مهارکننده های *PCSK9* یا درمان های RNA محور را برای هر بیمار طراحی کنند. ترکیب شناخت عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی، زمینه ساز پزشکی دقیق می شود و امکان طراحی درمان هایی کاملاً متناسب با ویژگی های منحصر به فرد هر فرد را فراهم می آورد.

واژه های کلیدی: بیماری های قلبی عروقی، دیس لیپیدمی، واریانت های ژنتیکی، پزشکی شخصی سازی شده، پزشکی دقیق، درمان هدفمند

مجله "تحقیقات پزشکی ترجمانی". ۱۴۰۴؛ ۳۲(۳): ۱۹۹-۱۸۹.

دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۳۱ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۹

^۱ مرکز تحقیقات بیماری های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۳ گروه پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

*نویسنده مسئول: ابراهیم میری مقدم

آدرس: بیرجند- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی - گروه پزشکی مولکولی

تلفن: ۰۵۶۳۳۸۱۲۳۰ پست الکترونیکی: miri4@bums.ac.ir, moghaddam4@yahoo.com

مقدمه

می‌رود. مدیریت صحیح و به موقع این اختلالات نقش حیاتی در پیشگیری از سکت‌های قلبی و مغزی دارد. در سال‌های اخیر، با پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه ژنتیک، بیوانفورماتیک و فناوری‌های نوین دارویی، رویکردهای پزشکی دقیق و پزشکی شخصی‌سازی شده به‌عنوان راهکارهای نوین و مؤثر در درمان دیس‌لیپیدمی مطرح شده‌اند (۳، ۴).

ژن‌های اصلی مرتبط با هیپرلیپیدمی و هیپرکلسترولمی گیرنده لیوپروتئین با چگالی پایین (LDLR)^۵

شایع‌ترین ژن مرتبط با هیپرکلسترولمی خانوادگی^۶ است. حدود ۶۰ تا ۷۵ درصد موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی به جهش در این ژن نسبت داده شده است. جهش‌های ژن LDLR بر اساس تأثیر آن‌ها بر عملکرد گیرنده LDL به شش کلاس اصلی تقسیم می‌شوند:

کلاس ۱: باعث عدم سنتز یا تولید گیرنده می‌شوند (عدم وجود پروتئین یا پیش‌ساز آن).

کلاس ۲: منجر به اختلال در پردازش پس از ترجمه و انتقال گیرنده از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی می‌شوند و گیرنده به درستی شکل نمی‌گیرد یا در ER^۷ گیر می‌افتد.

کلاس ۳: باعث نقص در اتصال LDL به گیرنده می‌شوند.

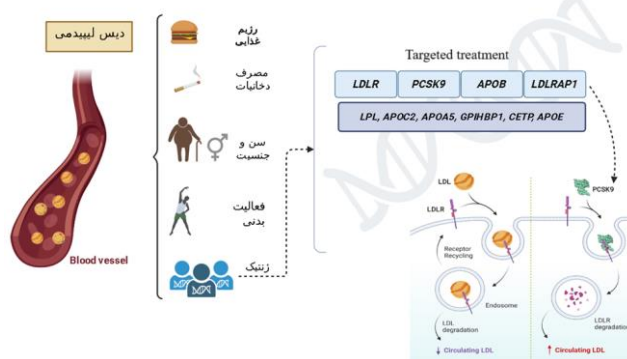
کلاس ۴: مانع از اندوسیتوز کمپلکس گیرنده LDL-می‌شوند؛ گیرنده به سطح سلول می‌رسد؛ ولی نمی‌تواند LDL را وارد سلول کند.

کلاس ۵: باعث اختلال در بازیافت و بازچرخش گیرنده به سطح سلول می‌شوند و گیرنده به سرعت تخریب می‌شود.

کلاس ۶: مانع از هدف‌گیری گیرنده به غشای پایه-جانبی سلول‌های کبدی می‌شوند و گیرنده به درستی به محل عملکرد خود نمی‌رسد (۵).

این دسته‌بندی‌ها به درک بهتر اثرات جهش‌ها و طراحی درمان‌های هدفمند کمک می‌کنند.

پزشکی دقیق^۱ و شخصی‌سازی‌شده^۲ تحولی اساسی در حوزه سلامت است که از مدل سنتی «یک نسخه برای همه» فاصله گرفته و با بهره‌گیری از اطلاعات ژنتیکی، پروتئینی، محیطی و سبک زندگی هر فرد، تصمیمات پزشکی را هدایت و نتایج درمانی را بهینه می‌کند (۱). در پزشکی دقیق، با استفاده از فناوری‌های پیشرفته مانند توالی‌یابی ژنومی، تشخیص‌های مولکولی و تحلیل داده‌های بزرگ، واریانت‌های ژنتیکی، نشانگرهای زیستی و پروفایل‌های مولکولی مؤثر بر خطر بیماری و پاسخ به درمان شناسایی می‌شوند. این رویکرد امکان دسته‌بندی دقیق‌تر عوامل خطر، تشخیص زودهنگام و انتخاب درمان‌های هدفمند با بیشترین اثربخشی و حداقل عوارض جانبی را فراهم می‌آورد (شکل ۱). پیشرفت‌های حوزه ژنومیک، پروتئومیک و انفورماتیک پذیرش پزشکی دقیق را تسریع کرده و به توسعه تشخیص‌ها و درمان‌های شخصی‌سازی شده کمک کرده است. هدف نهایی این رویکرد، بهبود کیفیت زندگی بیماران، افزایش اثربخشی درمان، کاهش عوارض جانبی غیرضروری و ارائه مراقبت‌های مقرون به‌صرفه و کارآمدتر است (۲).



شکل ۱- عوامل محیطی و ژنتیکی مؤثر بر سطح LDL خون

دیس‌لیپیدمی یا اختلالات چربی خون، افزایش غیرطبیعی کلسترول LDL^۳، تری‌گلیسیرید و کاهش HDL^۴ است و یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی به شمار

^۱ Precision Medicine

^۲ Personalized Medicine

^۳ Low-Density Lipoprotein

^۴ High-Density Lipoprotein

^۵ Low-Density Lipoprotein Receptor

^۶ Familial Hypercholesterolemia

^۷ Endoplasmic Reticulum

آپولیپوپروتئین B^{۱۰۰} (ApoB100) 1

حدود ۱ تا ۵ درصد موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی به جهش در این ژن مربوط است. این پروتئین نقش اتصال LDL به گیرنده LDLR را دارد و جهش های آن باعث کاهش برداشت LDL از خون می شوند.

پروپروتئین کانورتاز سوبتیلیسین/ککسین نوع ۹^۲ (PCSK9)

کمتر از ۳ درصد موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی ناشی از جهش های کسب عملکرد^۳ در این ژن است که باعث افزایش تخریب LDLR و در نتیجه افزایش سطح LDL-C می شود.

پروتئین آداپتور گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم^۴ (LDLRAP1) ۱

جهش در این ژن باعث نوع اتوزومال مغلوب هیپرکلسترولمی^۵ می شود که نادرتر است و سطح LDL-C در این بیماران بین هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزایگوت و هموزایگوت قرار دارد (۶). علاوه بر جهش های مونوژنتیک، اثرات پلی ژنتیک نیز در هیپرکلسترولمی نقش مهمی دارند و بیش از ۹۰۰ لوکوس ژنتیکی مرتبط با لیپیدها در مطالعات گسترده ژنومی شناسایی شده اند. در این زمینه، نمره خطر پلی ژنتیک (PRS)^۶ به عنوان ابزاری قدرتمند برای پیش بینی استعداد فردی به دیس لیپیدمی و هیپرکلسترولمی مطرح شده اند. این نمرات با جمع بندی اثرات هزاران تا میلیون ها واریانت ژنتیکی کوچک، یک شاخص کلی از خطر ژنتیکی فرد ارائه می دهند. مطالعات نشان داده اند که استفاده از PRS می تواند به شناسایی بهتر بیماران با خطر بالای بیماری های قلبی-عروقی کمک کند و اطلاعات ارزشمندی برای تصمیم گیری های درمانی فراهم آورد. به طور خاص PRS ارتباط قوی با غلظت LDL-C، تری گلیسیرید و

APOB دارد و با هیپرلیپیدمی ترکیبی و خطر بیماری های عروقی مرتبط است لذا می تواند در مدل های پیش بینی بالینی و طراحی برنامه های درمانی اختصاصی مورد استفاده قرار گیرد (۷) (جدول ۱). استفاده از تست های ژنتیکی برای شناسایی نوع دقیق اختلال چربی و تعیین بهترین گزینه درمانی، به عنوان بخشی از پزشکی شخصی سازی شده مورد تأکید قرار گرفته است. این رویکرد باعث افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی می شود و امکان انتخاب درمان هدفمند متناسب با جهش ها و ویژگی های مولکولی هر بیمار را فراهم می آورد.

جهش در ژن LDLR

برای بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی که جهش در ژن LDLR دارند، درمان های نوین مبتنی بر پزشکی دقیق و شخصی سازی شده به دو دسته کلی تقسیم می شوند: درمان های وابسته به عملکرد باقی مانده LDLR و درمان های مستقل از LDLR.

درمان های وابسته به LDLR

این درمان ها زمانی مؤثرترند که عملکردی از گیرنده LDLR باقی مانده باشد.

مهارکننده های PCSK9 مانند اوولوکومب (Evolocumab) و آلیروکومب (Alirocumab) آنتی بادی های مونوکلونال هستند که PCSK9 را مهار می کنند و باعث افزایش تعداد LDLR روی سطح سلول های کبدی می شوند (شکل ۲).

این داروها کاهش قابل توجهی در LDL-C ایجاد می کنند اما اثربخشی آن ها به عملکرد باقی مانده LDLR بستگی دارد. داروی siRNA^۷ اینکلیسیران^۸ نیز با مهار PCSK9 باعث کاهش LDL-C می شود، اما در بیماران با جهش شدید LDLR، اثر آن محدودتر است (۱۰-۸) (شکل ۳).

^۱ Apolipoprotein B^{۱۰۰}

^۲ Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9

^۳ gain-of-function

^۴ Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1

^۵ Autosomal Recessive Hypercholesterolemia

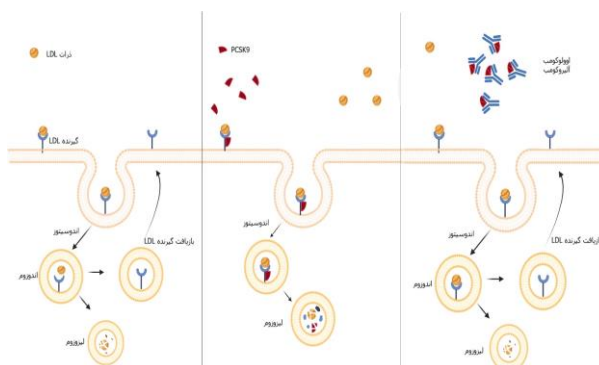
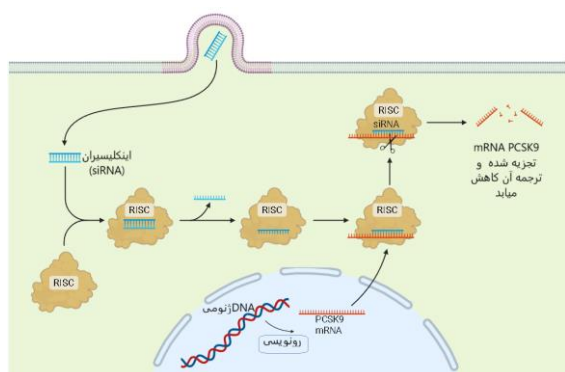
^۶ Polygenic Risk Scores

^۷ Small interfering RNA

^۸ Inclisiran

جدول ۱- سایر ژن‌های مهم دخیل در هیپرلیپیدمی (۱۱، ۱۲).

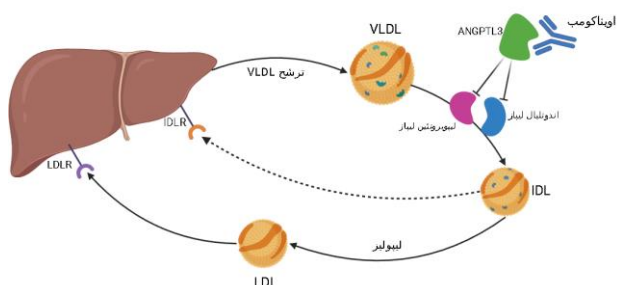
ژن	نوع دیس لیپیدمی مرتبط	تأثیر جهش	توضیحات
LPL	سندرم شیلومیکرونی خانوادگی (نوع ۱)	کاهش هیدرولیز تری گلیسیرید	هیپرتری گلیسیریدمی شدید
APOC2	سندرم شیلومیکرونی خانوادگی (نوع ۱)	کمبود کوفاکتور آنزیم LPL	اختلال در تجزیه تری گلیسیرید
APOA5	هیپرتری گلیسیریدمی	افزایش فعالیت LPL	هیپرتری گلیسیریدمی پلی ژنتیک
GPIHBP1	سندرم شیلومیکرونی خانوادگی (نوع ۱)	اختلال در اتصال LPL به اندوتلیوم	افزایش شدید تری گلیسیرید
CETP	دیس لیپیدمی با تغییر در کلسترول HDL	تأثیر بر متابولیسم کلسترول HDL	تغییر سطح HDL
APOE	دیس لیپیدمی خانوادگی نوع بتا	تأثیر واریانت‌ها بر پاکسازی باقی‌مانده‌های شیلومیکرون و LDL^1	در افراد هموزیگوت e2/e2 دیده می‌شود



شکل ۲- مکانیسم اثر داروهای مهارکننده PCSK9 شامل اوولوکومب (Evolocumab) و آلیروکومب (Alirocumab).

شکل ۳- مکانیسم اثر اینکلیسیران در مهار بیان ژن PCSK9. اینکلیسیران وارد سلول شده و با اتصال به کمپلکس RISC، موجب اتصال به mRNA PCSK9 شده و آن را تخریب می‌کند، در نتیجه ترجمه PCSK9 کاهش یافته و سطح این پروتئین تنظیم می‌شود.

اوولوکومب و آلیروکومب با اتصال به PCSK9 از تخریب گیرنده‌های LDL جلوگیری کرده و باعث افزایش بازیافت LDLR و کاهش سطح LDL در خون می‌شوند.

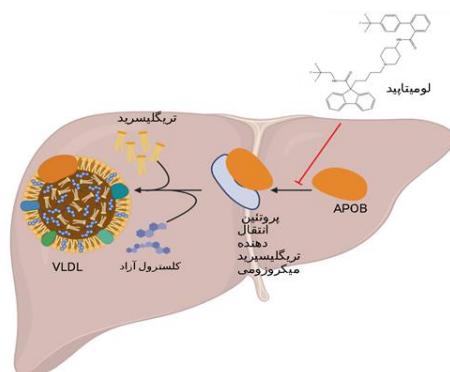


شکل ۵- اویناکومب: آنتی‌بادی منوکلونال مهارکننده ANGPTL3 برای درمان هایپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت.

اویناکومب آنتی‌بادی منوکلونال مهارکننده ANGPTL3 است که با افزایش تجزیه لیپوپروتئین‌های بسیار کم‌چگالی، باعث کاهش کلسترول LDL می‌شود. این دارو برای درمان هایپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت کاربرد دارد.

شکل ۴- مکانیسم اثر لومیتاپید در مهار پروتئین انتقال تری گلیسیرید میکروزومی (MTP)

این دارو با مهار MTP در روده، از ساخت و ترشح لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپروتئین B جلوگیری می‌کند و به این طریق باعث کاهش چشمگیر سطح کلسترول LDL خون می‌شود.



¹ VLDL is Very Low-Density Lipoprotein

درمان های مستقل از LDLR

این روش ها برای بیماران با جهش های شدید یا فقدان عملکرد LDLR (مانند هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت) بسیار مهم هستند.

لومیتاپید (Lomitapide): دارویی خوراکی است که با مهار پروتئین انتقال دهنده میکروزومال تری گلیسیرید^۱، تولید VLDL و در نهایت LDL را کاهش می دهد. اثربخشی آن مستقل از عملکرد LDLR است و می تواند LDL-C را تا ۵۰-۶۰٪ کاهش دهد (شکل ۴).

اویناکومب (Evinacumab): آنتی بادی مونوکلونال هدفمند علیه فاکتور شبه آنژیوپوئتین ۳ (ANGPTL3)^۲ است که کاهش LDL-C را بدون توجه به عملکرد LDLR فراهم می کند و در بیماران هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت بسیار مؤثر است (شکل ۵).

ویرایش ژن^۳: روش های نوین مانند درمان YOLT-101 که با ویرایش ژن PCSK9 در کبد، سطح PCSK9 را کاهش داده LDL-C را به طور قابل توجهی کاهش می دهند. این روش با استفاده از نانوذرات لیپیدی و هدفگیری مسیرهای LDLR غیر وابسته، حتی در بیماران با جهش LDLR نیز مؤثر است و کاهش LDL-C تا ۵۰٪ گزارش شده است. درمان های ویرایش ژن و RNA-محور در حال ورود به فازهای بالینی و نویدبخش درمان های بلندمدت و پایدار هستند (۱۳، ۱۴).

جهش در ژن ApoB 100

برای بیماران با جهش در پروتئین ApoB که منجر به هیپرکلسترولمی خانوادگی یا دیس لیپیدمی می شود، درمان های نوین مبتنی بر پزشکی دقیق و شخصی سازی شده به شرح زیر است:

هدف گیری کاهش سطح ApoB100 به عنوان شاخص

کلیدی

مطالعات نشان داده اند که کاهش سطح ApoB100 در خون، ارتباط قوی تری با کاهش خطر رویدادهای عمده قلبی-عروقی^۴ نسبت به LDL-C دارد. بنابراین، درمان هایی که سطح ApoB را کاهش می دهند، اولویت دارند (۱۵، ۱۶).

درمان های RNA-محور و مهار PCSK9

اینکلیسیران داروی siRNA که تولید PCSK9 را مهار می کند و به طور غیرمستقیم باعث کاهش ApoB و LDL-C می شود. این دارو با کاهش PCSK9، تعداد گیرنده های LDLR را افزایش می دهد و به پاک سازی LDL و ApoB از خون کمک می کند. مهارکننده های PCSK9 مانند آلیروکومب و اوولوکومب نیز در کاهش سطح ApoB مؤثرند و در بیماران با جهش ApoB می توانند به کاهش کلسترول کمک کنند (۱۷).

درمان های هدفمند جدید بر اساس ساختار ApoB

مطالعات ساختاری پیشرفته ApoB100 با فناوری هایی مانند کرایو-الکترون میکروسکوپی و دانش بیوانفورماتیک (AlphaFold) نشان داده اند که جهش های شایع مانند R3527Q در ناحیه اتصال ApoB به LDLR باعث کاهش اتصال و برداشت LDL می شوند. این دانش ساختاری امکان طراحی آنتی بادی های مونوکلونال یا داروهای هدفمند جدید برای مهار LDL و ApoB را فراهم کرده است که می توانند به طور مستقیم ذرات LDL را هدف قرار دهند و درمان های دقیق تر با عوارض کمتر ارائه دهند (۱۸).

با توجه به شدت بیماری و سطح ApoB، ترکیب استاتین ها با داروهای نوین مانند اینکلیسیران یا مهارکننده های PCSK9 توصیه می شود. در بیماران با خطر بالای قلبی-عروقی، درمان ترکیبی باعث کاهش قوی تر ApoB و بهبود نتایج بالینی می شود. انتخاب دارو و دوز بر اساس پروفایل ژنتیکی، سطح ApoB پایه و

¹ Microsomal Triglyceride Transfer Protein

² Angiopoietin-Like 3

³ Gene Editing

⁴ Major Adverse Cardiovascular Events

<https://journal.bums.ac.ir>

جهش در ژن *LDLRAP1*

بیماران مبتلا به جهش در ژن *LDLRAP1* که منجر به دیس لیپیدمی یا هیپرکلسترولمی می‌شود، معمولاً به درمان‌های معمول مانند استاتین‌ها و ازتیمیب پاسخ کافی نمی‌دهند و در بسیاری از موارد سطح کلسترول همچنان بالا باقی می‌ماند. مهارکننده‌های PCSK9 نیز به دلیل وابستگی به عملکرد گیرنده LDL، اثربخشی محدودی در این بیماران دارند و حتی در برخی موارد ممکن است سطح LDL-C افزایش یابد. داروهایی مانند لومیتاپید که با مهار سنتز VLDL در کبد عمل می‌کنند و مستقل از مسیر LDLR هستند، می‌توانند کاهش قابل توجهی در LDL-C ایجاد کنند و گزینه مناسبی برای بیماران مقاوم به درمان‌های استاندارد محسوب می‌شوند. همچنین داروی اوناکومب که با مهار ANGPTL3 به صورت مستقل از گیرنده LDL عمل می‌کند، در کارآزمایی‌ها کاهش ۴۹٪ در LDL-C را نشان داده است. در موارد شدید و مقاوم به درمان، آفرزیس LDL (خون‌گیری و تفکیک LDL خون) به عنوان روشی تهاجمی برای حذف LDL از خون و کاهش سریع سطح کلسترول توصیه می‌شود. علاوه بر این، رویکردهای نوین مانند ویرایش ژن (CRISPR/Cas9) و پیوند کبد در حال بررسی برای درمان قطعی‌تر این بیماران هستند، هرچند هنوز در مراحل تحقیقاتی قرار دارند. مدیریت جامع این بیماران شامل پایش منظم سطوح LDL-C، ارزیابی عوارض عروقی، اصلاح سبک زندگی و درمان بیماری‌های همراه است. به دلیل مقاومت به درمان‌های رایج، همکاری با مراکز تخصصی لیپید و مشارکت در کارآزمایی‌های بالینی برای دسترسی به درمان‌های پیشرفته توصیه می‌شود (۲۴، ۲۵).

یکی از مکانیسم‌های مهم ایجاد عوارض عضلانی ناشی از استاتین‌ها، کاهش سطح کوآنزیم Q10 در عضلات است که باعث اختلال در تولید انرژی سلولی و آسیب عضلانی می‌شود. همچنین، جهش‌ها یا واریانت‌های ژنی در ژن *SLCO1B1* که کدکننده پروتئین OATP1B1^۱ است، می‌تواند منجر به کاهش انتقال استاتین‌ها به کبد و در نتیجه تجمع دارو در عضلات شود که خطر میوپاتی را افزایش می‌دهد. این پروتئین در سطح پایه‌ای سلول‌های

تحمل دارو توسط بیمار انجام می‌گیرد. با پیشرفت در فناوری‌های ویرایش ژن و RNA درمانی، امکان اصلاح جهش‌های ApoB و بهبود عملکرد پروتئین در آینده نزدیک وجود دارد. همچنین طراحی داروهای مونوکلونال هدفمند که به طور خاص زیرکلاس‌های LDL حاوی ApoB را نشانه‌گیری می‌کنند، در حال توسعه است (۱۶، ۱۹، ۲۰).

جهش در ژن *PCSK9*

مهار PCSK9 به عنوان یک رویکرد مؤثر در کاهش سطح LDL کلسترول، به ویژه در افرادی که دارای جهش‌های کسب عملکرد در ژن *PCSK9* هستند و در نتیجه سطح LDL-C بالایی دارند، شناخته شده است. علاوه بر مهارکننده‌های تزریقی مانند آلیروکوماب و اولوکوماب، داروهای خوراکی جدیدی مانند AZD0780 از شرکت AstraZeneca نیز در کارآزمایی‌های بالینی کاهش قابل توجه LDL-C را نشان داده‌اند. همچنین درمان‌های نوینی مبتنی بر ویرایش ژن مانند VERVE-102 با یک دوز تزریقی قادر به خاموش کردن ژن *PCSK9* در کبد هستند و کاهش پایدار LDL-C را برای سال‌ها فراهم می‌کنند. داروی اینکلیسیران نیز با مکانیسم مهار سنتز PCSK9 و دوزهای زیرجلدی طولانی اثر، در انواع هتروزایگوت و هوموزایگوت هیپرکلسترولمی خانوادگی کاربرد دارد. درمان‌های پایه مانند استاتین‌ها و رزین‌های جذب کننده اسید صفراوی معمولاً به تنهایی کافی نیستند و به عنوان مکمل در کنار این روش‌ها استفاده می‌شوند. علاوه بر این، فناوری‌های پیشرفته ویرایش ژن مانند CRISPR/Cas9 در حال توسعه هستند تا با اصلاح دائمی ژن *PCSK9*، کاهش طولانی مدت LDL-C را فراهم کنند، هرچند این روش‌ها هنوز در مراحل تحقیقاتی قرار دارند. بنابراین، ترکیب درمان‌های مهار PCSK9 با روش‌های مکمل و فناوری‌های نوین، رویکردی جامع و کارآمد برای مدیریت بیماران مبتلا به جهش‌های PCSK9 و هیپرکلسترولمی خانوادگی محسوب می‌شود (۲۱-۲۳).

¹ Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1

<https://journal.bums.ac.ir>

کبدی (هپاتوسیتها) قرار دارد و نقش کلیدی در انتقال استاتینها، مانند سیمواستاتین، از جریان خون به داخل کبد برای متابولیسم و دفع آنها ایفا می کند. عملکرد صحیح OATP1B1 باعث کاهش غلظت پلاسمایی استاتینها شده و از عوارض جانبی عضلانی جلوگیری می کند. به عنوان مثال، واریانت c.521T>C (rs4149056) یکی از شناخته شده ترین جهشها است که با افزایش عوارض عضلانی استاتینها مرتبط است (۲۶، ۲۷).

علاوه بر ژنهای شناخته شده مرتبط با هیپرکلسترولمی و روشهای درمانی جدید، ژنهای دیگری نیز وجود دارند که در ارتباط با دیس لیپیدمی بوده و تحت مطالعه برای درمانهای نوین قرار دارند. شرکت CRISPR Therapeutics در حال پیشبرد فاز یک کارآزماییهای بالینی CTX310 و CTX320 است که به ترتیب ژنهای *ANGPTL3* و *LPA*^۱ را هدف قرار می دهند. این ژنها نقش مهمی در تنظیم سطح LDL، تری گلیسیرید و لیپوپروتئین a دارند که از عوامل خطرزای شناخته شده بیماریهای قلبی-عروقی محسوب می شوند. نتایج اولیه فاز یک CTX310 نشان داده است که این درمان موجب کاهش قابل توجهی در تری گلیسیرید (تا ۸۲٪) و LDL (تا ۸۱٪) در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی و هیپرتری گلیسیریدمی شدید شده است. این درمانها مبتنی بر فناوری ویرایش ژن *in vivo* با استفاده از نانوذرات لیپیدی برای تحویل مستقیم به کبد طراحی شده اند. این روش امکان ایجاد تغییرات ژنتیکی پایدار و طولانی مدت را با یک یا چند دوز فراهم می کند. همچنین، هدفگیری ژن *ANGPTL3* با درمانهای مبتنی بر siRNA مانند ووتریسیران (vutrisiran)، منجر به کاهش سطح تری گلیسیرید تا ۷۲ درصد و LDL-C تا ۵۰ درصد می شود. این پیشرفت ها نویدبخش رویکردهای درمانی جدید و مؤثر برای کنترل دیس لیپیدمی و کاهش خطر بیماریهای قلبی-عروقی هستند (۲۸، ۲۹).

نتیجه گیری

در مدیریت دیس لیپیدمی، پزشکی دقیق با دید آینده نگر به

معنای بهره گیری از فناوریهای نوین و دانش روز برای طراحی درمانهای کاملاً شخصی سازی شده است که ویژگیهای ژنتیکی، زیستی و محیطی هر بیمار را در نظر می گیرد تا اثربخشی درمان را به حداکثر و عوارض جانبی را به حداقل برساند. پیشرفت های چشمگیر در حوزه چند-اومیکس، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین امکان پیش بینی دقیق تر خطر قلبی-عروقی و بهینه سازی طرحهای درمانی را فراهم کرده اند. علاوه بر این، فناوریهای نوین ویرایش ژن مانند CRISPR و درمانهای مبتنی بر RNA راه را برای اصلاح هدفمند جهشهای ژنتیکی مرتبط با دیس لیپیدمی هموار ساخته اند. توسعه داروهای مونوکلونال هدفمند و نانوذرات چندهدفه نیز اثربخشی درمانها را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش داده است. این تحولات نویدبخش بهبود نتایج بالینی بلندمدت و تغییرات بنیادین در مدیریت دیس لیپیدمی هستند، هرچند چالش هایی همچون هزینه و محدودیت های دسترسی باقی مانده اند. به طور کلی، مدیریت دیس لیپیدمی با رویکرد پزشکی دقیق و شخصی سازی شده، همراه با بهره گیری از فناوریهای پیشرفته ژنتیکی، مولکولی و داده های اطلاعاتی، تحولی اساسی در ارائه درمانهای هدفمند و مؤثر ایجاد کرده است. شناسایی و تحلیل واریانت های ژنتیکی کلیدی در ژنهای *LDLR*، *APOB* و *PCSK9* امکان تشخیص و پیش بینی دقیق تر خطر بیماریهای قلبی-عروقی را فراهم ساخته است. ترکیب درمانهای نوین دارویی با اصلاح سبک زندگی متناسب با ویژگیهای فردی، پایه های پزشکی دقیق را تقویت کرده و چشم انداز آینده ای روشن برای بهبود نتایج بیماران دیس لیپیدمیک را نوید می دهد. اگرچه چالش هایی مانند هزینه و محدودیت های دسترسی هنوز وجود دارد، پیشرفت های علمی و فناوری امکان دستیابی به درمان هایی با کارایی بالاتر و شخصی سازی شده تر را فراهم کرده اند که می توانند بار بیماریهای قلبی-عروقی را به طور قابل توجهی کاهش دهند.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از حمایت های ارزشمند مرکز تحقیقات بیماریهای قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و همکاری کلیه همکاران گرامی اعلام می داریم.

¹ Lipoprotein(A)

حمایت مالی

هیچ گونه حمایت مالی مستقیم یا غیرمستقیم در ارتباط با این تحقیق دریافت نشده است.

اصلی مقاله.

ابراهیم میری مقدم: مکاتبات علمی و بازبینی نهایی مقاله.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

فرزانه وفائی: تجزیه و تحلیل داده‌ها، نگارش و اصلاح نسخه

منابع

1. Hodson R. Precision medicine. *Nature*. 2016;537(7619):S49-S. <https://www.nature.com/articles/537S49a>
2. Gavriilaki E, Brodsky -RA. Complementopathies and precision medicine. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2152-63. <https://www.jci.org/articles/view/136094>
3. Banach M, Surma S, Reiner Z, Katsiki N, Penson PE, Fras Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes—it is time for a new approach. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):263. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12933-022-01684-5>
4. Vafaeie F, Farkhondeh T, Samarghandian S, Miri-Moghaddam E. Protective Effect of Curcumin on Metabolic Syndrome Components through the Microbiota. *Curr Med Chem*. 2025; 32(39). <https://www.benthamdirect.com/content/journals/cmc/10.2174/0109298673371503250210092741> DOI:10.2174/0109298673371503250210092741
5. Graça R, Alves AC, Zimon M, Pepperkok R, Bourbon M. Functional profiling of LDLR variants: Important evidence for variant classification: Functional profiling of LDLR variants. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):516-24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287422000757>
6. Parsamanesh N, Kooshkaki O, Siami H, Santos RD, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Gene and cell therapy approaches for familial hypercholesterolemia: An update. *Drug Discov Today*. 2023;28(3):103470. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622004639> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36572377/>
7. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219-24. <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0183-z>
8. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40. [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(15\)01953-9/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(15)01953-9/fulltext)
9. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(6):641-53q. <https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2016.22.6.641> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27231792/>
10. Arnold N, Koenig W. PCSK9 inhibitor wars: how does inclisiran fit in with current monoclonal antibody inhibitor therapy? Considerations for patient selection. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1657-67. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-022-01782-6> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36087240/>
11. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2012;272(2):185-96. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.2012.02516.x> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22239554/>

12. Abedi A, Yildirim Şimsir I, Bayram F, Onay H, Ozgur S, McIntyre A, et al. Genetic variants associated with severe hypertriglyceridemia: LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1, and APOE. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2023; 51(1): 10-21. https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA-98544-ORIGINAL_ARTICLE-YILDIRIM_SIMSIR.pdf
13. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Kastelein JJ, Rubba P, Duell PB, et al. The long-term efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *JACC Adv.* 2023;2(9):100648. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacadv.2023.100648> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38938723/>
14. Wan P, Tang S, Lin D, Lu Y, Long M, Xiao L, et al. Base Editing Gene Therapy for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *medRxiv.* 2025:2025.04.17.25325983. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.04.17.25325983.abstract> DOI: 10.1101/2025.04.17.25325983
15. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):193-201. <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2015.10.055>
16. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):337-45. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247>
17. Seidah NG. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(1):19-28. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728220802600715>
18. Alves AC, Etchebarria A, Soutar AK, Martin C, Bourbon M. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet.* 2014;23(7):1817-28. <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/23/7/1817/653825>
19. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(2):e157-e74. https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/fulltext/2021/08000/Inclisiran__A_Novel_Agent_for_Lowering.1.aspx?context=LatestArticles <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990512/>
20. Sahebkar A, Watts GF. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(6):559-67. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-013-6479-4>
21. Vega R, Garkaviy P, Knöchel J, Barbour A, Rudvik A, Laru J, et al. AZD0780, the first oral small molecule PCSK9 inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia: Results from a randomized, single-blind, placebo-controlled phase 1 trial. *Atherosclerosis.* 2024;395. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(24\)01081-5/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(24)01081-5/abstract) DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118514
22. Vafai S, Karsten V, Jensen C, Falzone R, Lister T, Stolz L, et al. Design of Heart-2: a phase 1b clinical trial of VERVE-102, an in vivo base editing medicine delivered by a GalNAc-LNP and targeting PCSK9 to durably lower LDL cholesterol. *Circulation.* 2024;150(Suppl_1):A4139206-A. https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.150.suppl_1.4139206 DOI:10.1161/circ.150.suppl_1.4139206
23. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng S-L, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res.* 2014;115(5):488-92. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.115.304351>
24. Vogt A. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia caused by LDLRAP 1—first data of 2 unrelated cases. *Atherosclerosis.* 2024;395. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(24\)00724-X/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(24)00724-X/abstract) DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118157
25. Lucero D, Dikilitas O, Mendelson MM, Aligabi Z, Islam P, Neufeld EB, et al. Transgelin: a new gene involved in LDL endocytosis identified by a genome-wide CRISPR-Cas9 screen. *J J Lipid Res.* 2022;63(1):100160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002227521001437>
26. Nedeljković E. The frequency of SLCO1B1 c. 388A> G and SLCO1B1 c. 521T> C polymorphisms in the Croatian population: University of Rijeka. Faculty of Biotechnology and Drug Development; 2024. <https://repository.biotech.uniri.hr/islandora/object/biotechri:1075> <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:605695>

27. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289(13):1681-90. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/196305> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12672737/>
28. Abramson A, Frederiksen MR, Vegge A, Jensen B, Poulsen M, Mouridsen B, et al. Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors. Nat Biotechnol. 2022;40(1):103-9. <https://www.nature.com/articles/s41587-021-01024-0>
29. Nie T, Heo Y-A, Shirley M. Vutrisiran: a review in polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Drugs. 2023;83(15):1425-32. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01943-z> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37728865/>