BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Journal of Translational Medical Research
https://journal.bums.ac.ir

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.

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

مقاله مروری کوتاه

پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده در درمان دیس‌لیپیدمی: رویکردهای نوین و آینده‌نگر برای بهبود نتایج بالینی

فرزانه وفائی[۱و۲]، ابراهیم میری‌مقدم[۱،۳*]

چکیده

پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده، تحولی بزرگ در مدیریت دیس‌لیپیدمی ایجاد کرده است. این رویکرد با در نظر گرفتن ویژگی‌های منحصربه‌فرد هر بیمار، امکان ارائه درمان‌های هدفمند، کاهش عوارض جانبی و بهبود کیفیت زندگی را فراهم می‌کند. توسعه و گسترش این رویکردها می‌تواند به کاهش بار بیماری‌های قلبی-عروقی و افزایش طول عمر و سلامت جامعه کمک شایانی نماید. از جمله ابزارهای کلیدی این رویکرد می‌توان به فناوری‌های اُمیکس مانند ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و فارماکوژنومیکس اشاره کرد که به شناسایی واریانت‌های ژنتیکی، پروفایل‌های پروتئینی و پیش‌بینی پاسخ به دارو کمک می‌کنند. تحلیل داده‌های بزرگ و هوش مصنوعی، از جمله یادگیری ماشین (Machine learning)، با بررسی سوابق بالینی و ادغام داده‌های ژنومی، محیطی و اجتماعی، پیش‌بینی ریسک و بهینه‌سازی درمان را بهبود می‌بخشند. جهش‌ها و واریانت‌های ژنتیکی متعددی در دیس‌لیپیدمی نقش دارند که علاوه بر ژن‌های شناخته شده‌ای مانند *LDLR* (Low-Density Lipoprotein Receptor)، *APOB* (Apolipoprotein B) و *PCSK9* (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9)، شامل لوکوس‌های متعددی نیز می‌شوند که در مطالعات گسترده ژنومی (Genome-Wide Association Study) شناسایی شده‌اند. با شناسایی این جهش‌ها از طریق تست‌های ژنتیکی، پزشکان قادرند درمان‌های هدفمندتری مانند انتخاب نوع دارو، دوز مناسب و حتی استفاده از داروهای نوین مانند مهارکننده‌های PCSK9 یا درمان‌های RNA محور را برای هر بیمار طراحی کنند. ترکیب شناخت عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی، زمینه‌ساز پزشکی دقیق می‌شود و امکان طراحی درمان‌هایی کاملاً متناسب با ویژگی‌های منحصر به فرد هر فرد را فراهم می‌آورد.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌های قلبی عروقی، دیس‌لیپیدمی، واریانت‌های ژنتیکی، پزشکی شخصی‌سازی 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 بیماری‌های 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 بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول: ابراهیم میری‌مقدم**

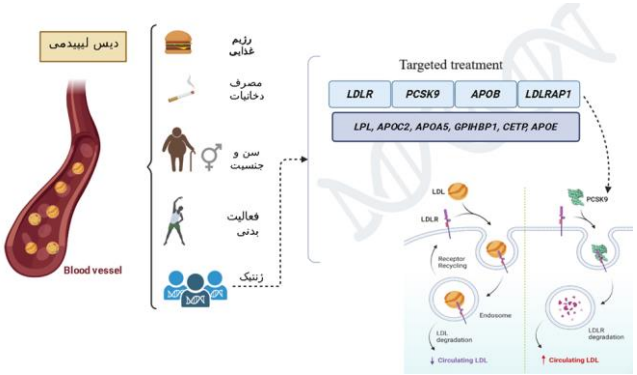
آدرس: بیرجند- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی- گروه پزشکی مولکولی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۲۳۰ پست الکترونیکی: miri4@bums.ac.ir ،moghaddam4@yahoo.com

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

مقدمه

پزشکی دقیق[1] و شخصی‌سازی‌شده[2] 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[3]، تری‌گلیسرید و کاهش HDL[4] است و یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی به شمار می‌رود. مدیریت صحیح و به موقع این اختلالات نقش حیاتی در پیشگیری از سکته‌های 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 لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDLR)[5]

شایع‌ترین ژن مرتبط با هیپرکلسترولمی خانوادگی[6] 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 پیش ساز آن).

کلاس ۲: منجر به اختلال در پردازش پس از ترجمه و انتقال گیرنده از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی می شوند و گیرنده به درستی شکل نمی‌گیرد یا در ER[7] گیر می‌افتد.

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

کلاس ۴: مانع از اندوسیتوز کمپلکس گیرنده LDL-می شوند؛ 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.

[1] Precision Medicine
[2] Personalized Medicine
[3] Low-Density Lipoprotein
[4] High-Density Lipoprotein
[5] Low-Density Lipoprotein Receptor
[6] Familial Hypercholesterolemia
[7] Endoplasmic Reticulum

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

آپولیپوپروتئین B۱۰۰ (ApoB100) 1[1]

حدود ۱ تا ۵ درصد موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی به جهش در این ژن مربوط است. این پروتئین نقش اتصال LDL به گیرنده LDLRرا دارد و جهش‌های آن باعث کاهش برداشت LDL از خون می‌شوند.

پروپروتئین کانورتاز سوبتیلیسین/ککسین نوع ۹ (PCSK9)[2]

کمتر از ۳ درصد موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی ناشی از جهش‌های کسب عملکرد[3] در این ژن است که باعث افزایش تخریب LDLR و در نتیجه افزایش سطح LDL-C می‌شود.

پروتئین آداپتور گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم ۱ (LDLRAP1)[4]

جهش در این ژن باعث نوع اتوزومال مغلوب هیپرکلسترولمی [5] می‌شود که نادرتر است و سطح LDL-C در این بیماران بین هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت و هموزیگوت قرار دارد (۶).

علاوه بر جهش‌های مونوژنتیک، اثرات پلی‌ژنتیک نیز در هیپرکلسترولمی نقش مهمی دارند و بیش از ۹۰۰ لوکوس ژنتیکی مرتبط با لیپیدها در مطالعات گسترده ژنومی شناسایی شده‌اند. در این زمینه، نمره خطر پلی‌ژنتیک (PRS)[6] به عنوان ابزاری قدرتمند برای پیش‌بینی استعداد فردی به دیس لیپیدمی و هیپرکلسترولمی مطرح شده‌اند. این نمرات با جمع بندی اثرات هزاران تا میلیون‌ها واریانت ژنتیکی کوچک، یک شاخص کلی از خطر ژنتیکی فرد ارائه می‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از PRS می‌تواند به شناسایی بهتر بیماران با خطر بالای بیماری‌های قلبی–عروقی کمک کند و اطلاعات ارزشمندی برای تصمیم‌گیری‌های درمانی فراهم آورد. به‌طور خاص PRS ارتباط قوی با غلظت LDL-C، تری‌گلیسرید و APOB دارد و با هیپرلیپیدمی ترکیبی و خطر بیماری‌های عروقی مرتبط است لذا می‌تواند در مدل‌های پیش‌بینی بالینی و طراحی برنامه‌های درمانی اختصاصی مورد استفاده قرار گیرد (۷) (جدول ۱).

استفاده از تست‌های ژنتیکی برای شناسایی نوع دقیق اختلال چربی و تعیین بهترین گزینه درمانی، به عنوان بخشی از پزشکی شخصی‌سازی شده مورد تأکید قرار گرفته است. این رویکرد باعث افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی می‌شود و امکان انتخاب درمان هدفمند متناسب با جهش‌ها و ویژگی‌های مولکولی هر بیمار را فراهم می‌آورد.

جهش در ژن *LDLR*

برای بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی که جهش در ژن *LDLR* دارند، درمان‌های نوین مبتنی بر پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند: درمان‌های وابسته به عملکرد باقی‌مانده LDLR و درمان‌های مستقل از LDLR.

درمان‌های وابسته به *LDLR*

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

مهارکننده‌های PCSK9 مانند اوولوکومب (Evolocumab) و آلیروکومب (Alirocumab) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که PCSK9 را مهار می‌کنند و باعث افزایش تعداد LDLR روی سطح سلول‌های کبدی می‌شوند (شکل ۲).

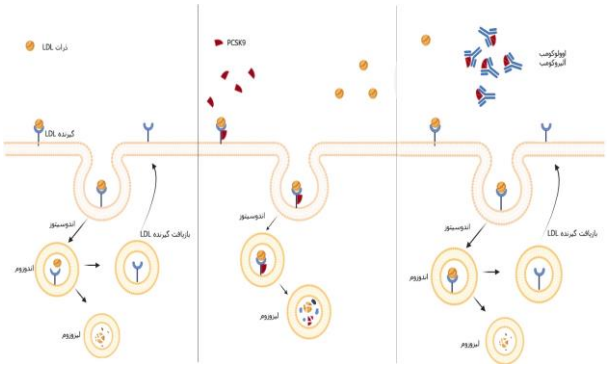
این داروها کاهش قابل توجهی در LDL-C ایجاد می‌کنند اما اثربخشی آن‌ها به عملکرد باقی‌مانده LDLR بستگی دارد. داروی siRNA[7] اینکلیسیران[8] نیز با مهار PCSK9 باعث کاهش LDL-Cمی‌شود، اما در بیماران با جهش شدید LDLR، اثر آن محدودتر است (۱۰–۸)(شکل ۳).

[1] Apolipoprotein B۱۰۰
[2] Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
[3] gain-of-function
[4] Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1
[5] Autosomal Recessive Hypercholesterolemia
[6] Polygenic Risk Scores
[7] Small interfering RNA
[8] Inclisiran

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

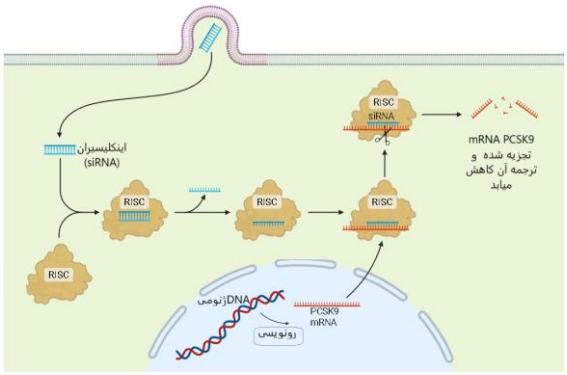
جدول ۱- سایر ژن‌های مهم دخیل در هیپرلیپیدمی (۱۱, ۱۲).

ژن	نوع دیس‌لیپیدمی مرتبط	تأثیر جهش	توضیحات
LPL	سندرم شیلومیکرونمی خانوادگی (نوع ۱)	کاهش هیدرولیز تری‌گلیسرید	هیپرتری گلیسریدمی شدید
APOC2	سندرم شیلومیکرونمی خانوادگی (نوع ۱)	کمبود کوفاکتور آنزیم LPL	اختلال درتجزیه تری‌گلیسرید
APOA5	هیپرتری گلیسیریدمی	افزایش فعالیتLPL	هیپرتری گلیسیریدمی پلی‌ژنتیک
GPIHBP1	سندرم شیلومیکرونمی خانوادگی (نوع ۱)	اختلال دراتصال LPL به اندوتلیوم	افزایش شدید تری‌گلیسرید
CETP	دیس‌لیپیدمی با تغییر در کلسترولHDL	تأثیر بر متابولیسم کلسترول HDL	تغییر سطح HDL
APOE	دیس‌لیپیدمی خانوادگی نوع بتا	تأثیر واریانت‌ها بر پاکسازی باقی‌مانده‌های شیلومیکرون و VLDL[1]	در افراد هموزیگوت e2/e2 دیده می‌شود



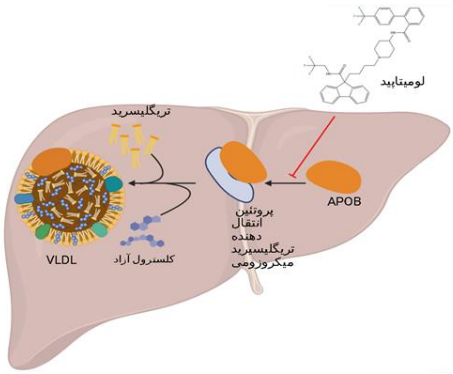
شکل ۲- مکانیسم اثر داروهای مهارکننده PCSK9 شامل اوولوکومب (Evolocumab) و آلیروکومب (Alirocumab).

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.



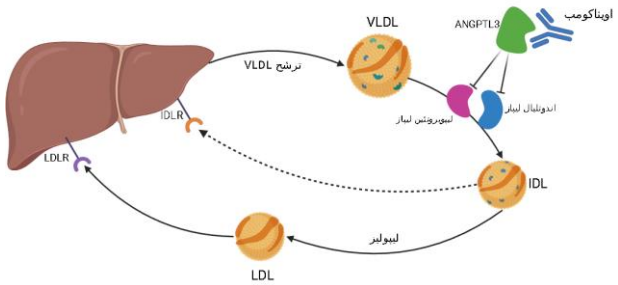
شکل ۳- مکانیسم اثر اینکلیسیران در مهار بیان ژن PCSK9.

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.



شکل ٤- مکانیسم اثر لومیتاپید در مهار پروتئین انتقال تری‌گلیسیرید میکروزومی (MTP)

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



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

اِویناکومب 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.

[1] VLDL is Very Low-Density Lipoprotein

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

درمان‌های مستقل از LDLR

این روش‌ها برای بیماران با جهش‌های شدید یا فقدان عملکرد LDLR (مانند هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت) بسیار مهم هستند.

لومیتاپید (Lomitapide): دارویی خوراکی است که با مهار پروتئین انتقال‌دهنده میکروزومال تری‌گلیسیرید[1]، تولید VLDL و در نهایت LDL را کاهش می‌دهد. اثربخشی آن مستقل از عملکرد LDLR است و می‌تواند LDL-C را تا ٪۵۰-۶۰ کاهش دهد (شکل ۴).

اویناکومب (Evinacumab): آنتی‌بادی مونوکلونال هدفمند علیه فاکتور شبه آنژیوپوئتین۳ (ANGPTL3)[2] است که کاهش LDL-C را بدون توجه به عملکرد LDLR فراهم می‌کند و در بیماران هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت بسیار مؤثر است (شکل ۵).

ویرایش ژن[3]: روش‌های نوین مانند درمان YOLT-101 که با ویرایش ژن *PCSK9* در کبد، سطح PCSK9 را کاهش داده LDL-C را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهند. 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. درمان‌های ویرایش ژن و RNA-محور در حال ورود به فازهای بالینی و نویدبخش درمان‌های بلندمدت و پایدار هستند (۱۳, ۱۴).

جهش در ژن *ApoB* 100

برای بیماران با جهش در پروتئین ApoB که منجر به هیپرکلسترولمی خانوادگی یا دیس‌لیپیدمی می شود، درمان‌های نوین مبتنی بر پزشکی دقیق و شخصی‌سازی‌شده به شرح زیر است:

هدف‌گیری کاهش سطح ApoB100 به عنوان شاخص کلیدی

مطالعات نشان داده‌اند که کاهش سطح ApoB100 در خون، ارتباط قوی‌تری با کاهش خطر رویدادهای عمده قلبی-عروقی[4] نسبت به LDL-C دارد. بنابراین، درمان‌هایی که سطح ApoB را کاهش می دهند، اولویت دارند (۱۵, ۱۶).

درمان‌های RNA-محور و مهار PCSK9

اینکلیسیران داروی siRNA که تولید PCSK9 را مهار می‌کند و به‌طور غیرمستقیم باعث کاهش ApoB و LDL-C می‌شود. این دارو با کاهش PCSK9، تعداد گیرنده‌های LDLR را افزایش می‌دهد و به پاک‌سازی LDL و ApoB از خون کمک می‌کند. مهارکننده‌های PCSK9 مانند آلیروکومب و اوولوکومب نیز در کاهش سطح ApoB مؤثرند و در بیماران با جهش ApoB می‌توانند به کاهش کلسترول کمک کنند (۱۷).

درمان‌های هدفمند جدید بر اساس ساختار ApoB

مطالعات ساختاری پیشرفته ApoB100 با فناوری‌هایی مانند کرایو-الکترون میکروسکوپی و دانش بیوانفورماتیک (AlphaFold) نشان داده‌اند که جهش‌های شایع مانند R3527Q در ناحیه اتصال ApoB به LDLR باعث کاهش اتصال و برداشت LDL می‌شوند. این دانش ساختاری امکان طراحی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا داروهای هدفمند جدید برای مهار LDL و ApoB را فراهم کرده است که می‌توانند به‌طور مستقیم ذرات LDL را هدف قرار دهند و درمان‌های دقیق‌تر با عوارض کمتر ارائه دهند (۱۸).

با توجه به شدت بیماری و سطح ApoB، ترکیب استاتین‌ها با داروهای نوین مانند اینکلیسیران یا مهارکننده‌های PCSK9 توصیه می‌شود. در بیماران با خطر بالای قلبی-عروقی، درمان ترکیبی باعث کاهش قوی‌تر ApoB و بهبود نتایج بالینی می‌شود. 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

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

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 به‌طور خاص زیرکلاس‌های LDL حاوی ApoB را نشانه‌گیری می‌کنند، در حال توسعه است (۱۶, ۱۹, ۲۰).

جهش در ژن *PCSK9*

مهار PCSK9 به‌عنوان یک رویکرد مؤثر در کاهش سطح LDL کلسترول، به‌ویژه 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 هتروزیگوت و هوموزیگوت 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).

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 به‌صورت 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[1] 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

[1] Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

کبدی (هپاتوسیت‌ها) قرار دارد و نقش کلیدی در انتقال استاتین‌ها، مانند سیمواستاتین، از جریان خون به داخل کبد برای متابولیسم و دفع آن‌ها ایفا می‌کند. عملکرد صحیح OATP1B1 باعث کاهش غلظت پلاسمایی استاتین‌ها شده و از عوارض جانبی عضلانی جلوگیری می‌کند. به عنوان مثال، واریانت c.521T>C (rs4149056) یکی از شناخته‌شده‌ترین 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*[1] را هدف قرار می‌دهند. این ژن‌ها نقش مهمی در تنظیم سطح LDL، تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین a دارند که از عوامل خطرزای شناخته‌شده بیماری‌های قلبی–عروقی محسوب می‌شوند. 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 شده‌اند. این روش امکان ایجاد تغییرات ژنتیکی پایدار و طولانی‌مدت را با یک یا چند دوز فراهم می‌کند. 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 می‌شود. این پیشرفت‌ها نویدبخش رویکردهای درمانی جدید و مؤثر برای کنترل دیس لیپیدمی و کاهش خطر بیماری‌های قلبی–عروقی هستند (۲۸, ۲۹).

نتیجه‌گیری

در مدیریت دیس‌لیپیدمی، پزشکی دقیق با دید آینده‌نگر به معنای بهره‌گیری از فناوری‌های نوین و دانش روز برای طراحی درمان‌های کاملاً شخصی‌سازی شده است که ویژگی‌های ژنتیکی، زیستی و محیطی هر بیمار را در نظر می‌گیرد تا اثربخشی درمان را به حداکثر و عوارض جانبی را به حداقل برساند. پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه چند–اومیکس، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین امکان پیش‌بینی دقیق‌تر خطر قلبی–عروقی و بهینه‌سازی طرح‌های درمانی را فراهم کرده‌اند. علاوه بر این، فناوری‌های نوین ویرایش ژن مانند CRISPR و درمان‌های مبتنی بر RNA راه را برای اصلاح هدفمند جهش‌های ژنتیکی مرتبط با دیس‌لیپیدمی هموار ساخته‌اند. 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 چالش‌هایی همچون هزینه و محدودیت‌های دسترسی باقی مانده‌اند. به‌طور کلی، مدیریت دیس‌لیپیدمی با رویکرد پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده، همراه با بهره‌گیری از فناوری‌های پیشرفته ژنتیکی، مولکولی و داده‌های اطلاعاتی، تحولی اساسی در ارائه درمان‌های هدفمند و مؤثر ایجاد کرده است. شناسایی و تحلیل واریانت‌های ژنتیکی کلیدی در ژن‌های LDLR، APOB و PCSK9 امکان تشخیص و پیش‌بینی دقیق‌تر خطر بیماری‌های قلبی–عروقی را فراهم ساخته است. ترکیب درمان‌های نوین دارویی با اصلاح سبک زندگی متناسب با ویژگی‌های فردی، پایه‌های پزشکی دقیق را تقویت کرده و چشم‌انداز آینده‌ای روشن برای بهبود نتایج بیماران دیس لیپیدمیک را نوید می‌دهد. اگرچه چالش‌هایی مانند هزینه و محدودیت‌های دسترسی هنوز وجود دارد، پیشرفت‌های علمی و فناوری امکان دستیابی به درمان‌هایی با کارایی بالاتر و شخصی‌سازی‌شده‌تر را فراهم کرده‌اند که می‌توانند بار بیماری‌های قلبی–عروقی را به‌طور قابل توجهی کاهش دهند.

تقدیر و تشکّر

بدین‌وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از حمایت‌های ارزشمند مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و همکاری کلیه همکاران گرامی اعلام می‌داریم.

[1] Lipoprotein(A)

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

حمایت مالی

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

مشارکت نویسندگان

فرزانه وفائی: تجزیه و تحلیل داده‌ها، نگارش و اصلاح نسخه اصلی مقاله.

ابراهیم میری‌مقدم: مکاتبات علمی و بازبینی نهایی مقاله.

تضاد منافع

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

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
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/

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

12. Abedi A, Yildirim Şimşir 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, Etxebarria 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 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. C 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 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/S0022227521001437

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

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]

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/

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.185]