

## Investigation of NUDT15 Allele Frequency in a Group of Iranian Population

Negar Sarhangi<sup>1</sup>, Mandana Hasanzad<sup>\*2</sup>, Fatemeh Rouhollah<sup>1</sup>, Shekoufeh Nikfar<sup>3</sup>, Farshad Sharifi<sup>4</sup>,  
Negar Niknam<sup>5,6</sup>

1. Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Department of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Administration, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. LifeandMe, Inc., Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Pharmacogenomics (PGx), as a growing field of personalized medicine, aims to optimize the efficacy and safety of medications by studying the association between germline genetic variations and drug responses. The present cross-sectional study aims to evaluate the allele frequency of the *NUDT15* genetic variant in the Iranian population to provide insights into personalized treatment decisions in the Iranian population.

**Methods:** A representative sample set of 1142 unrelated healthy Iranian individuals aged 18 and older genotyped using the Infinium Global Screening Array-24 BeadChip.

**Results:** We identified a pharmacogenetic variant with minor allele frequency (MAF)  $\geq 1\%$  among the present studied population which may explain the substantial variability in drug response phenotypes among different populations

**Conclusion:** The results of our study revealed significant genetic variation among Iranian populations that could significantly influence clinical decision-making. This study shows the frequency pattern of the effective variant of *NUDT15* in determining the phenotype in Iranian population.

**Keywords:** Personalized Medicine, Precision Medicine, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genetic Variation, Allele Frequency, Iran

### Please cite this article as:

Sarhangi N, Hasanzad M, Rouhollah F, Nikfar Sh, Sharifi F, Niknam N. Investigation of allele frequency of NUDT15 gene in a group of Iranian population. *ijld*. 2025; 25(2):163-170.

\*Corresponding Author: Mandana Hasanzad, Email: mandanahasanzad@yahoo.com,

No.10- Jalal -e-Ale-Ahmad Street, Chamran Highway, Tehran, Iran, Postal Code: 1411713119, Tel: +982188220091, Fax: +982188220052

## بررسی فراوانی آللی ژن NUDT15 در یک گروه از جمعیت ایرانی

نگار سرهنگی<sup>۱</sup>، ماندانا حسن زاد<sup>۲\*</sup>، فاطمه روح الله<sup>۱</sup>، شکوفه نیک فر<sup>۳</sup>، فرشاد شریفی<sup>۴</sup>، نگار نیکنام<sup>۵،۶</sup>

- ۱- مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۵- گروه اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۶- شرکت لایف اند می، تهران، ایران

## چکیده

مقدمه: فارماکوژنومیکس (PGx) به مطالعه ارتباط بین تغییرات ژنتیکی و پاسخ‌های دارویی می‌پردازد. مطالعه مقطعی حاضر با هدف بررسی فراوانی آللی واریانت ژنتیکی شایع در ژن *NUDT15* در جامعه ایرانی انجام شد. روش‌ها: در مجموع ۱۱۴۲ نمونه فرد سالم ایرانی با استفاده از روش میکروآرای تعیین ژنوتیپ شدند. یافته‌ها: ۱۹ نفر: واریانت مورد مطالعه با فراوانی آلل جزئی بالاتر از ۱ درصد در میان جمعیت مورد مطالعه حاضر شناسایی شد که ممکن است تنوع قابل توجه در فنوتیپ‌های پاسخ دارویی در میان جمعیت‌های مختلف را توضیح دهد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تنوع ژنتیکی قابل توجهی در ژن *NUDT15* در بین جمعیت‌های ایرانی وجود دارد که می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر تصمیم‌گیری‌های بالینی تأثیر بگذارد. این مطالعه الگوی فراوانی واریانت مؤثر در تعیین فنوتیپ ژن *NUDT15* در جمعیت ایران را نشان داد.

واژگان کلیدی: پزشکی فرد محور، فارماکوژنومیک، فارماکوژنتیک، واریانت ژنتیکی، فراوانی آللی

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۹

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Sarhangi N, Hasanzad M, Rouhollah F, Nikfar Sh, Sharifi F, Niknam N. Investigation of allele frequency of NUDT15 gene in a group of Iranian population. *ijld*. 2025; 25(2):163-170.

\* نویسنده مسئول: ماندانا حسن زاد، آدرس: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۲۱۸۸۲۲۰۰۹۱، کد پستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۱۹، پست الکترونیک: mandanahasanzad@yahoo.com

## مقدمه

بیماران با تشخیص یکسان اغلب پاسخ‌های متفاوتی به یک دارو نشان می‌دهند که می‌تواند بر اثربخشی و ایمنی آن تأثیر بگذارد [۱]. این پاسخ متفاوت می‌تواند تا حد زیادی تحت تأثیر تفاوت‌های ژنتیکی بین بیماران باشد [۲]. تغییرات ژرم‌لاین، به‌ویژه در ژن‌های مسئول آنزیم‌های متابولیک، ناقل‌ها، اهداف یا سایر پروتئین‌ها، می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر پاسخ دارویی تأثیر بگذارد. تقریباً ۹۷ تا ۹۸ درصد افراد حداقل یک واریانت ژنتیکی کاربردی در ژن‌های مرتبط با دارو دارند [۳].

فارماکوژنومیکس (PGx) به مطالعه ارتباط بین تغییرات ژنتیکی و پاسخ‌های دارویی جهت افزایش اثربخشی و کاهش اثرات جانبی داروها می‌پردازد [۴].

دستورالعمل‌های بالینی فارماکوژنومیک، مانند کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) [۵]، کارگروه فارماکوژنتیک هلند (DPWG) [۶]، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) [۷] و آژانس دارویی اروپا (EMA) [۸]، به اجرای بالینی فارماکوژنومیک کمک می‌کنند. که دستورالعمل فارماکوژنتیک ژن NUD15 نیز توسط این مجموعه‌ها منتشر شده است.

ژن Nudix hydrolase (NUDT15) انسانی بر روی کروموزوم 13q14.2 قرار دارد و آنزیمی را کُد می‌کند که متعلق به ابرخانواده هیدرولاز نوڈیکس (Nudix Hydrolase) است.

NUDT15 به‌طور مستقیم در متابولیسم تیوپورین‌ها دخالت دارد. تیوپورین‌ها به‌عنوان داروهای ضد سرطان سرکوب‌کننده‌های ایمنی در بیماری‌های التهابی روده، آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های خود ایمنی استفاده می‌شوند. سه تیوپورین از نظر بالینی شامل تیوگوانین، مرکاپتوپورین و آزاتیوپرین (پیش دارو برای مرکاپتوپورین) که در لیست داروهای ایران (IDL) آبان ماه سال ۱۴۰۳ موجود هستند. هر سه دارو اثرات مشابهی دارند اما معمولاً برای بیماری‌های مختلف استفاده می‌شوند. تیوپورین‌ها تبدیل متابولیت‌های فعال (TdGTP) به متابولیت‌های کمتر سمی (TdGMP) را کاتالیز می‌کنند و از الحاق متابولیت‌های سمی به DNA جلوگیری می‌کند [۹]. در افراد با فعالیت NUDT15 کاهش یافته یا فاقد عملکرد (متابولیزکننده‌های متوسط یا ضعیف)، کاهش تخریب TdGTP با واسطه NUDT15 منجر به افزایش TdGTP برای ادغام در DNA می‌شود که منجر به افزایش آسیب DNA و مرگ سلولی می‌شود. این افراد متعاقباً حساسیت بیشتری نسبت به تیوپورین‌ها در دوزهای استاندارد دارند [۱۰].

ژن NUDT15 پلی‌مورفیک است که در حال حاضر کنسرسیوم واریانت‌های فارماکوژن (PharmVar) ۲۰ آلل را فهرست‌بندی کرده است. با این حال، بیشتر واریانت‌ها نادر هستند و اهمیت بالینی بسیاری از آلل‌های آن NUDT15 در حال حاضر نامشخص است.

واریانت c.415C>T اولین واریانت NUDT15 بود که با سمیت تیوپورین مرتبط است که در هر دو هاپلوتیپ NUDT15\*2 و NUDT15\*3 وجود دارد. این تغییر اسید آمینه منجر به ایجاد پروتئینی ناپایدار و تقریباً بدون فعالیت آنزیمی می‌شود [۱۰].

با گسترش بیشتر تست‌های فارماکوژنتیک در بالین، بررسی الگوی فارماکوژنومیک جمعیت ایران، به‌ویژه در تعیین فراوانی واریانت‌های NUDT15 به‌دلیل تأثیر قابل توجه ژنوتیپ‌های NUDT15 بر فنوتیپ ضروری است. با این حال، اطلاعات محدودی در مورد ژنوتیپ‌ها و فراوانی آلل‌های NUDT15 به‌طور خاص در جمعیت‌های ایرانی وجود دارد.

در این مطالعه به بررسی فراوانی واریانت ژنتیکی c.415C>T در ژن NUDT15 پرداخته شد. این یافته‌ها اطلاعات قابل توجهی را برای انتخاب نوع واریانت در انجام تست‌های فارماکوژنتیک می‌نماید. علاوه بر این، توزیع این فراوانی با سایر قومیت‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

## روش‌ها

## افراد مورد مطالعه

جامعه مورد مطالعه شامل ۱۱۴۲ فرد بالغ سالم بود که بین سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۲ از بیمارستان‌ها، مراکز پزشکی، مراکز تحقیقاتی و آزمایشگاه‌های مختلف در سراسر کشور انتخاب شدند. نمونه‌گیری به‌صورت تصادفی بدون توجه به شرایط بیماری در بین اقوام مختلف ایرانی انجام شد. افراد مورد مطالعه شامل هر دو جنس (زن و مرد) بالای ۱۸ سال بودند. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان پس از توضیح مختصری از اهداف و پروتکل‌های مطالعه اخذ شد. حجم نمونه براساس مطالعاتی که میزان شیوع یک صفت را تعیین می‌کند، با در نظر گرفتن خطای نوع یک ۰/۰۵ و دقت ۵ درصد، حداقل ۳۸۴ نفر برآورد شد.

کمیته اخلاق پژوهش پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران (IR.TUMS.EMRI.REC.1401.131) مطالعه حاضر را تأیید کرد.

## تعیین ژنوتیپ

پس از ثبت نام شرکت‌کنندگان، DNA ژنومی از نمونه‌های بزاق با استفاده از یک کیت استاندارد استخراج شد. تمام آنالیزهای ژنتیکی با استفاده از Infinium Global Screening Array-24 BeadChip انجام شد.

سنجش غربالگری با توان بالای Illumina Infinium (HTS) برای به حداکثر رساندن انعطاف‌پذیری محتوا با ظرفیت HTS برای ژنوتیپ و تجزیه و تحلیل تنوع تعداد کپی (CNV) طراحی شده است. Infinium Global Screening Array-24 BeadChip محتوای ژنوم چند قومیتی، واریانت‌های تحقیقات بالینی انتخاب شده و نشانگرهای کنترل کیفیت (QC) را ادغام می‌کند و آن را برای تحقیقات پزشکی دقیق مناسب می‌کند. با طرح‌های کاوشگر Infinium I و Infinium II و رویکرد کانال رنگی دوگانه، سنجش Infinium HTS امکان تجزیه و تحلیل حداکثر ۶۵۴۰۰۰ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) و نشانگرهای CNV را در هر نمونه فراهم می‌کند.

آزمایشگاه‌های بالینی معمولاً نتایج سنجش ژنوتیپ NUDT15 را برای آلل‌های شایع‌تر، با استفاده از نام‌گذاری آلل ستاره (\*) گزارش می‌کنند. هر آلل ستاره‌ای (\*) با یک یا چند پلی مورفیسم خاص مشخص می‌شود.

از بین آلل‌های مشروح شده توسط دستورالعمل‌های فارماکوژنومیک، آلل‌های ستاره‌دار NUDT15\*2 و NUDT15\*3 که در پلی مورفیسم‌های متناسب‌شده در چیپ میکروارری در دسترس بودند، برای تجزیه و تحلیل فراوانی آللی در مجموعه نمونه مورد مطالعه انتخاب شدند. آلل‌های ستاره‌دار NUDT15\*2 و NUDT15\*3 توسط c.415C>T (7973C>T) و p.R139C واریانت تک نوکلئوتیدی تأثیرگذار در NUDT15 ارزیابی شد که با پاسخ تیوپورین همان‌طور که توسط دستورالعمل CPIC توضیح داده شده است، مرتبط است [۱۱]. از راهنمای بالینی CPIC برای تعیین «ژنوتیپ قابل عمل» و فنوتیپ پیروی شد. اصطلاح «قابل عمل بالینی» به ژنوتیپ‌هایی اطلاق می‌شود که دارای شواهد قوی از تغییرات در عملکرد بالینی هستند.

در این مطالعه همچنین یک تحلیل مقایسه‌ای از فراوانی‌های آللی در NUDT15 در میان گروه‌های قومی مهم جهان که در پایگاه داده gnomAD در دسترس است انجام شد [۱۲].

## تعیین فنوتیپ

واریانت‌های ژنتیکی NUDT15، آلل‌های ستاره‌ای مرتبط و دیپلویتیب‌ها از جداول عملکردی آلل نام‌گذاری آلل‌های NUDT15 استخراج شدند. آلل‌های NUDT15 با تغییرات توالی تعیین‌کننده آلل خاص که توسط جدول تعریف آلل در دستورالعمل‌های PGx فارماکوژنومیک توضیح داده شده است، شناسایی شدند [۱۳، ۱۱]؛ هنگامی که هیچ‌گونه تغییرات توالی تعیین‌کننده آلل شناسایی نشد، NUDT15\*1 به‌عنوان آلل وحشی (مرجع) اختصاص داده شد. آلل‌های ستاره‌دار NUDT15\*2 و NUDT15\*3 مورد ارزیابی در این مطالعه براساس جدول تعریف آلل در دستورالعمل‌های فارماکوژنومیک فاقد عملکرد (no function) هستند.

وضعیت متابولیک پیش‌بینی شده براساس ژنوتیپ با استفاده از معیارهای زیر تعیین شد که با عملکرد آنزیمی مورد انتظار آلل‌ها مطابقت دارد، همانطور که در حاشیه‌نویسی دستورالعمل‌های بالینی مشخص شده است [۱۱]:

۱- متابولیسم نرمال (NM)، افراد حامل دو آلل با رفرنس (با عملکرد نرمال) (مانند NUDT15\*1).

۲- متابولیسم متوسط (IM)، افرادی که دارای یک آلل رفرنس (مانند NUDT15\*1) به‌علاوه یک آلل بدون عملکرد (مانند NUDT15\*2 یا NUDT15\*3) هستند.

۳- متابولیسم متوسط احتمالی، افرادی که حامل یک آلل با عملکرد نامشخص (uncertain function) به‌علاوه یک آلل بدون عملکرد (no function) هستند.

۴- متابولیسم ضعیف (PM)، افراد دارای دو آلل بدون عملکرد (مانند NUDT15\*2 یا NUDT15\*3).

۵- منقطع (Interminate)، افرادی که دارای دو آلل عملکرد نامشخص (مانند NUDT15\*4 یا NUDT15\*5) یا یک آلل با عملکرد طبیعی به اضافه یک آلل با عملکرد نامشخص هستند.

## تجزیه و تحلیل آماری

همه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از Stata نسخه ۱۲ و بسته R نسخه ۴.۲.۲ (بنیاد R برای پلتفرم محاسبات آماری، ۲۰۲۲) انجام شد. ژنوتیپ‌ها با استفاده از PLINK v1.9 شناسایی شدند. فراوانی ژنوتیپ به‌صورت نسبی از افراد با تعداد ژنوتیپ مشخص شده تقسیم بر تعداد شرکت‌کنندگان نشان داده شد. فراوانی آلل‌های نادر با استفاده از فرمول  $(2a+a)/(2a+ab+2b)$  محاسبه شد.

شرکت‌کنندگان در شروع مطالعه ۴۰/۲ سال بود (انحراف معیار: ۱۲±/۶۶). شرکت‌کنندگان در این مطالعه از ۲۸ استان مختلف ایران وارد مطالعه شدند و اکثریت براساس گزارش خود افراد از تهران (۷۱۳ نفر، ۶۲/۴۳ درصد)، اصفهان (۵۶ نفر، ۴/۹۰ درصد) و مازندران (۵۶ نفر، ۴/۴۶ درصد)، البرز (۴۴ نفر، ۳/۸۵ درصد)، فارس (۴۳ نفر، ۳/۷۶ درصد)، خراسان رضوی (۳۱ نفر، ۲/۷۱ درصد) و هرمزگان (۲۳ نفر، ۲/۰۱ درصد) بودند. برخی از استان‌های کشور به دلیل حجم نمونه کوچک که با رنگ خاکستری در شکل‌ها نشان داده شده است از تجزیه و تحلیل مطالعه حذف شدند.

از بین ۱۷ واریانت ژنتیکی موجود در ژن NUDT15 که توسط راهنماهای بالینی معرفی شده است، واریانت rs116855232 که مهم‌ترین واریانت NUDT15 است، در جمعیت مورد مطالعه تعیین ژنوتیپ و فنوتیپ شد که اطلاعات آن در جدول ۱ لیست شده است.

تعادل هاردی واینبرگ (HWE) برای همه ژنوتیپ‌ها برای ارزیابی اینکه آیا یک نمونه نماینده جمعیت است یا خیر، آزمایش شد. این تأیید می‌کند که فراوانی‌های آلل و ژنوتیپ در نمونه‌های مورد مطالعه با موارد مورد انتظار در یک جمعیت تصادفی بدون تأثیرات تکاملی مطابقت دارد. انحراف از HWE ممکن است نشان دهد که نمونه احتمالاً به دلیل سوگیری نمونه‌گیری نماینده جامعه نیست.

برای مقایسه فراوانی آللی بین جمعیت ایرانی و سایر جمعیت‌ها از آزمون کای دو استفاده شد. فراوانی آلل تعدیل شده بر جمعیت ایرانی با استفاده از وزن جمعیت هر استان محاسبه شد (وزن هر استان از تقسیم تعداد جمعیت‌های ساکن در هر استان براساس سرشماری سال ۱۳۹۶ بر تعدادی نمونه محاسبه شد).

## یافته‌ها

این مطالعه شامل ۴۴۵ زن (۳۸/۹۶ درصد) بود و میانگین سنی

جدول ۱- آلل‌های NUDT15 و نمره فعالیت مرتبط

نمره فعالیت	عملکرد آللی CPIC (DPWG)	تغییرات نوکلئوتیدی	واریانت ژنتیکی
N/A	عملکرد طبیعی: NUDT15*1->C بدون عملکرد: NUDT15*2->T	c.415C>T	rs116855232
N/A	عملکرد طبیعی: NUDT15*1->C بدون عملکرد: NUDT15*3->T	7973C>T; p.R139C	

واریانت شایع در جمعیت مورد مطالعه یافت شد. مقایسه این واریانت شایع مورد بررسی در جمعیت ایرانی با سایر جمعیت‌های اصلی جهان بر اساس پایگاه داده gnomAD در جدول ۲ نشان داده شده است.

واریانت (rs116855232 NUDT15\*2 and NUDT15\*3) دارای بیشترین شواهدی بود که نشان می‌دهد این واریانت منجر به یک آنزیم کاملاً ناکارآمد می‌شود. در مطالعه حاضر، واریانت rs116855232 با فراوانی آللی ۱/۵ به‌عنوان

جدول ۲- شباهت فراوانی آلل‌های شایع NUDT15 جمعیت ایران با سایر جمعیت‌های جهان

واریانت ژنتیکی	نوع واریانت	فراوانی آللی در جمعیت ایران			ایرانوم	مشابهت با جمعیت‌های مهم جهان (فراوانی)
		Proportion	[95% conf. interval]			
c.415C>T	7973C>T (NUDT15*2; NUDT15*3)	1.5%	0.63%	1.94%	0.43%	Amish (0%), ME (0.3%), SAS (7.1%), AMR (3.5%), EAS (10%), NFE (0.2%), FE (2.1%), AJ (0.31%), and AFR (0.009%)

ایرانوم حاوی کل داده‌های توالی اگزوم ۸۰۰ فرد از هشت گروه قومی اصلی کشور است. دسترسی آنلاین در تاریخ ۱۵ جولای ۲۰۲۳ [۱۴]. (<http://www.iranome.ir>)

پروژه gnomAD شامل جمعیت‌های عمده جهان مانند ژنوم اروپایی غیرفلاندی (NFE)، اروپایی فلاندی (FE)، یهودی اشکانزی (AJ)، آفریقایی (AFR)، آمریکای لاتین/آمریکایی (AMR)، خاورمیانه (ME)، شرق آسیا (EAS)، آمیش و ژنوم آسیای جنوبی (SAS). دسترسی آنلاین در تاریخ ۱۵ جولای [۱۲]. (<https://gnomad.broadinstitute.org>)

شیوع مشاهده شده واریانت‌های  $c.415C>T$  تقریباً مشابه با موارد گزارش شده برای اروپایی (فنلاندی) (۲/۱ درصد) بود. تجزیه و تحلیل مستقل فراوانی واریانت شایع در استان‌های مختلف ایران نشان داد که فراوانی آللی در استان‌های چهار محال بختیاری و مرکزی بیشتر از سایر استان‌های کشور بیشتر است. جدول ۳ فعالیت آنزیمی مورد انتظار برای آلل‌های NUDT15 و فنوتیپ متابولیسم پیش‌بینی شده در پاسخ به داروهای تیوپورین‌ها براساس ژنوتیپ‌های NUDT15 را خلاصه می‌کند. واریانت مورد مطالعه rs116855232 ( $rs116855232>T$ )؛

شروع مشاهده شده واریانت‌های  $c.415C>T$  تقریباً مشابه با موارد گزارش شده برای اروپایی (فنلاندی) (۲/۱ درصد) بود. تجزیه و تحلیل مستقل فراوانی واریانت شایع در استان‌های مختلف ایران نشان داد که فراوانی آللی در استان‌های چهار محال بختیاری و مرکزی بیشتر از سایر استان‌های کشور بیشتر است. جدول ۳ فعالیت آنزیمی مورد انتظار برای آلل‌های NUDT15 و فنوتیپ متابولیسم پیش‌بینی شده در پاسخ به داروهای تیوپورین‌ها براساس ژنوتیپ‌های NUDT15 را خلاصه می‌کند. واریانت مورد مطالعه rs116855232 ( $rs116855232>T$ )؛

جدول ۳- فعالیت آنزیمی مورد انتظار برای آلل‌های NUDT15 و فنوتیپ متابولیزه کننده پیش‌بینی شده بر اساس ژنوتیپ‌های NUDT15

فنوتیپ تیوپورین‌ها CPIC (DPWG)	دیپلو تیپ	عملکرد آللی CPIC (DPWG)	واریانت ژنتیکی
متابولیسم نرمال	NUDT15*1/ NUDT15*1	عملکرد طبیعی: $NUDT15*1>C$	rs116855232 c.415C>T
متابولیسم متوسط	NUDT15*1/ NUDT15*2	بدون عملکرد: $NUDT15*2>T$	
متابولیسم ضعیف	NUDT15*2/ NUDT15*2		
متابولیسم نرمال	NUDT15*1/ NUDT15*1	عملکرد طبیعی: $NUDT15*1>C$	
متابولیسم متوسط	NUDT15*1/ NUDT15*3	بدون عملکرد: $NUDT15*3>T$	
متابولیسم ضعیف	NUDT15*3/ NUDT15*3		

## بحث

دوز استاندارد یک درمان خاص ممکن است برای هر بیمار ایمن و مؤثر نباشد و تنوع در اثربخشی دارو در بین افراد، انگیزه حرکت به سمت رویکرد فارماکوژنومیک (درمان شخصی) است. هدف این رویکرد تجویز داروی مناسب، با دوز صحیح، برای بیمار مناسب است [۱۵]. تفاوت‌های نژادی و قومی قابل توجهی در فراوانی جمعیت واریانت‌های NUDT15 وجود دارد که به تفاوت‌های بین فردی در پروفایل‌های پاسخ دارویی و ایمنی داروهای تیوپورین کمک می‌کنند. به این ترتیب، آزمایش بالینی PGx برای واریانت‌های ژنتیکی در NUDT15 مرتبط با کاهش یا عدم فعالیت آنزیمی می‌تواند افرادی را که در معرض خطر سمیت دارویی نامطلوب هستند شناسایی کند. سهم NUDT15 در عوارض جانبی مرتبط با تیوپورین مانند لکوپنی تا ۲۲ درصد در بین تمام قومیت‌ها است. واریانت p.R139C ( $NUDT15*2$ ) و  $NUDT15*3$  اسپانیایی‌های آمریکایی، به‌ویژه آنهایی که اجداد بومی آمریکایی بالایی دارند، نیز شناسایی شده‌اند [۹]. برای آسیایی‌ها، آلل‌های خطر در NUDT15 بیشتر سرکوب‌های میلوکوپنی مرتبط با تیوپورین را توضیح می‌دهند [۱۶، ۱۷].

همان‌طور که در مطالعه حاضر واریانت p.R139C به‌عنوان واریانت شایع در جمعیت ایران شناسایی شد، آلل‌های حاوی p.R139C ( $NUDT15*2$  و  $NUDT15*3$ ) که علت کمبود NUDT15 است عمدتاً در میان آسیایی‌ها یافت می‌شوند، اما در اسپانیایی‌های آمریکایی، به‌ویژه آنهایی که اجداد بومی آمریکایی بالایی دارند، نیز شناسایی شده‌اند [۹]. برای آسیایی‌ها، آلل‌های خطر در NUDT15 بیشتر سرکوب‌های میلوکوپنی مرتبط با تیوپورین را توضیح می‌دهند [۱۶، ۱۷].

کمبود NUDT15 در میان افراد نژاد اروپایی یا آفریقایی نادر است (در کمتر از ۱ درصد یافت می‌شود). با این حال، کمبود NUDT15 در میان افراد با اصل و نسب آسیای شرقی (به‌عنوان مثال، کره، چین، ژاپن، ویتنام) ( $\sim 2$  درصد) شایع‌تر است. در

دوز استاندارد یک درمان خاص ممکن است برای هر بیمار ایمن و مؤثر نباشد و تنوع در اثربخشی دارو در بین افراد، انگیزه حرکت به سمت رویکرد فارماکوژنومیک (درمان شخصی) است. هدف این رویکرد تجویز داروی مناسب، با دوز صحیح، برای بیمار مناسب است [۱۵]. تفاوت‌های نژادی و قومی قابل توجهی در فراوانی جمعیت واریانت‌های NUDT15 وجود دارد که به تفاوت‌های بین فردی در پروفایل‌های پاسخ دارویی و ایمنی داروهای تیوپورین کمک می‌کنند. به این ترتیب، آزمایش بالینی PGx برای واریانت‌های ژنتیکی در NUDT15 مرتبط با کاهش یا عدم فعالیت آنزیمی می‌تواند افرادی را که در معرض خطر سمیت دارویی نامطلوب هستند شناسایی کند. سهم NUDT15 در عوارض جانبی مرتبط با تیوپورین مانند لکوپنی تا ۲۲ درصد در بین تمام قومیت‌ها است. واریانت p.R139C ( $NUDT15*2$ ) و  $NUDT15*3$  به‌طور گسترده در بیمارانی که درمان با تیوپورین دریافت می‌کنند مورد مطالعه قرار گرفته است، بنابراین قوی‌ترین شواهد برای اجرای بالینی ارائه می‌شود. مطالعات بعدی واریانت‌های دیگری را گزارش کردند که اکثر آنها نادر

استاندارد داروهای تیوپورین در معرض خطر سمیت نامطلوب دارویی هستند.

بسیاری از آزمایشگاه‌های که تعیین ژنوتیپ *NUDT15* را انجام می‌دهند، فقط واریانت (p.Arg139Cys) c.415C>T را که در هر دو *NUDT15*\*2 و \*3 وجود دارد را هدف قرار می‌دهند و ممکن است بین این دو آلل تمایز قائل نشوند زیرا بازخوانی *NUDT15*\*2 به وسیله واریانت خاص (c.50\_55dup, p.Gly17\_Val18dup, rs746071566) از نظر فنی چالش برانگیز است. با این حال، این تمایز از نظر بالینی مرتبط نیست زیرا هر دو *NUDT15*\*2 و \*3 آلل‌های بدون عملکرد هستند. بنابراین، ژنوتیپ PGx بالینی ممکن است به عنوان "*NUDT15*\*2" یا \*3" گزارش شود اگر فقط c.415C>T مورد هدف قرار گیرد، یا برخی از آزمایشگاه‌ها ممکن است به طور پیش فرض آن را به عنوان *NUDT15*\*3 گزارش کنند.

### نتیجه گیری

یافته‌ها نشان داد که آلل‌های مورد مطالعه، *NUDT15*\*2 و \*3 که توسط واریانت rs116855232 مشخص می‌شود، به عنوان آلل‌های شایع در جمعیت ایران در نظر گرفته می‌شوند. این واریانت، با پتانسیل خود برای توضیح تنوع قابل توجه در فنوتیپ‌های پاسخ دارویی در جمعیت ایران، جنبه‌ای مهم از فارماکوژنومیک را روشن می‌کند.

### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

### سپاسگزاری

نویسندگان مایلند از شرکت‌کنندگان در تحقیق و کارکنان Life & Me برای امکان‌پذیر کردن این پروژه تشکر کنند.

افراد با فعالیت *NUDT15* کاهش یافته یا بدون فعالیت (متابولیزه کننده‌های متوسط یا ضعیف)، کاهش تخریب TdGTP به واسطه *NUDT15* منجر به افزایش TdGTP برای ادغام در DNA می‌شود که منجر به افزایش آسیب DNA و مرگ سلولی می‌شود. این افراد متعاقباً حساسیت بیشتری نسبت به تیوپورین‌ها در دوزهای استاندارد دارند [۱۰].

راهنمای بالینی DPWG کاهش دوز خاصی را برای افرادی که فعالیت آنزیمی کم یا ناقص دارند (یعنی متابولیسم‌های متوسط و ضعیف *NUDT15*)، که توسط ژنوتیپ *NUDT15* پیش‌بینی شده است، توصیه می‌کند [۱۸].

CPIC استفاده از دوز شروع نرمال را برای متابولیسم‌های نرمال *NUDT15* (مانند *NUDT15* \*1/\*1، ۷۵ میلی‌گرم بر متر مربع در روز مرکاپتوپورین در ALL) و دوز کاهش یافته در متابولیسم‌های متوسط (مانند *NUDT15* \*1/\*3، ۸۰-۳۰ درصد دوز شروع طبیعی مرکاپتوپورین) پیشنهاد می‌کند و متابولیسم‌های ضعیف (مانند *NUDT15* \*3/\*3، ۷۵ میلی‌گرم بر متر مربع در روز مرکاپتوپورین در ALL) [۱۱].

سازمان غذا و داروی آمریکا توصیه می‌کند برای افرادی که به کمبود *NUDT15* مبتلا هستند، یک درمان جایگزین را در نظر بگیرید و برای افرادی که آلل بدون عملکرد دارند، دوز را کاهش دهید. FDA هشدار می‌دهد که ممکن است برای افرادی که متابولیسم ضعیف *NUDT15* هستند، کاهش دوز قابل توجهی لازم باشد [۱۹].

شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد آزمایش DNA برای *NUDT15* قبل از شروع درمان با تیوپورین از نظر بالینی مفید است. در حال حاضر، آزمایش *NUDT15* توسط FDA قبل از شروع درمان با هر تیوپورین (آزاتیوپرین، مرکاپتوپورین، یا تیوگوانین) مورد نیاز نیست. با این حال، هر دو ژن در جداول انجمن FDA اخیراً منتشر شده به عنوان انجمن‌های فارماکوژنتیک با داده‌هایی که از توصیه‌های مدیریت درمانی پشتیبانی می‌کنند، فهرست شده‌اند [۲۰]. در نتیجه، ژنوتیپ معمول برای پلی‌مورفیسم‌های *NUDT15* به‌طور جهانی مورد پذیرش قرار نگرفته است [۲۱]. آزمایش بالینی PGx برای واریانت‌های ژنتیکی در *NUDT15* مرتبط با کاهش یا عدم فعالیت آنزیمی می‌تواند افرادی را شناسایی کند که با دوزهای

## References

- Jørgensen JT. and Westergaard N. Predictive biomarkers and personalized pharmacotherapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2022; 22(10):919–922.
- Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for improved drug therapy—recent progress and future developments. *The AAPS journal*. 2018; 20:1-16.
- Ventola CL. Role of pharmacogenomic biomarkers in predicting and improving drug response: part 1: the clinical significance of pharmacogenetic variants. *PT*. 2013; 38(9):545-60.
- Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet*. 2023; 24(6):350-362.
- Relling M, Klein T. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 89(3):464-7.
- Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). <https://www.pharmgkb.org/page/dpwg> (Updated: 1 January 2024)
- Drozda K, Pacanowski MA, Grimstein C, Zineh I. Pharmacogenetic labeling of FDA-approved drugs: a regulatory retrospective. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018; 3(4):545-9.
- Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, Ingelman-Sundberg M, Papaluca-Amati M. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*. 2015; 15(3):201-10.
- Yang JJ, Landier W, Yang W, Liu C, Hageman L, Cheng C, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2015; 33(11):1235.
- Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nature genetics*. 2014; 46(9):1017-20.
- Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT 15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 105(5):1095-105.
- The Genome Aggregation Database (gnomAD). gnomAD v3.1 <https://gnomad.broadinstitute.org/> (Updated: 29 Oct 2020). Accessed: 2 July 2023.
- Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). General background text Pharmacogenetics - Nudixhydrolase 15 (NUDT15). [https://www.knmp.nl/sites/default/files/2023-11/NUDT15\\_English.pdf](https://www.knmp.nl/sites/default/files/2023-11/NUDT15_English.pdf).
- Iranome. <http://www.wiranome.com/> (Updated: 4 August 2018). Accessed: 15 July 2023.
- Ramos E, Doumatey A, Elkahoul A, Shriner D, Huang H, Chen G, et al. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. *The pharmacogenomics journal*. 2014; 14(3):217-22.
- Marinaki AM, Arenas-Hernandez M. Reducing risk in thiopurine therapy. *Xenobiotica*. 2020; 50(1):101-9.
- Huang P-W, Tseng YH, Tsai T-F. Predictive value of NUDT15 variants on neutropenia among Han Chinese patients with dermatologic diseases: a single-center observational study. *Dermatology and Therapy*. 2020; 10:263-71.
- Dean L. Azathioprine Therapy and TPMT and NUDT15 Genotype. 2012 Sep 20 [Updated 2020 Aug 5]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100661/>
- Azathioprine tablet [package insert]. Parsippany, NJ. Ascend; 2020. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo/cfm?setid=bc6dc4bd-2121-4613-9d90-4a504010c98a>
- Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenetic Associations. <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations> (Updated: 26 October 2022)
- Simeonidis S, Koutsilieri S, Vozikis A, Cooper DN, Mitropoulou C, Patrinos GP. Application of economic evaluation to assess feasibility for reimbursement of genomic testing as part of personalized medicine interventions. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10:830.