

## เภสัชพันธุศาสตร์

วิจิตรา ทศนียกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Pharmacogenomics

Wichitra Tassaneeyakul

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand.

### “लगเนื้อชอบलगยา”

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าการใช้ยาเพื่อรักษาโรคในผู้ป่วยแต่ละรายถึงแม้จะเป็นชนิดเดียวกันแต่อาจให้ผลในการรักษาที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยอาจเป็นผลมาจากปัจจัยต่างๆ หลายปัจจัย เช่น พยาธิสรีรวิทยา สิ่งแวดล้อมของผู้ป่วย (เช่น อาหาร การสูบบุหรี่) รวมทั้งลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วย เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (metabolism) หรือความผิดปกติของความไว (sensitivity) ในการตอบสนองต่อยาซึ่งศาสตร์ที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างองค์ประกอบทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยาหรือการเกิดพิษของยานี้เรียกว่า **เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics หรือ pharmacogenomics)** ซึ่งปัจจุบันนี้เภสัชพันธุศาสตร์เป็นศาสตร์แขนงหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจอย่างมาก โดยเภสัชพันธุศาสตร์นี้เป็น การศึกษา ความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม (genetic polymorphisms) ในจีโนมมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ โดยครอบคลุมตั้งแต่การนำความรู้ทางด้านพันธุศาสตร์ มาใช้ ในการทำนายการตอบสนองต่อยา การเลือกใช้ยา และขนาดยาที่เหมาะสม การค้นหา และการพัฒนายาใหม่ที่เหมาะสมเฉพาะกลุ่มประชากรซึ่งสิ่งเหล่านี้มาจากองค์ความรู้ พื้นฐานว่ามนุษย์แต่ละคนมีความแตกต่างของรหัสดีเอ็นเอ ในยีนที่เกี่ยวข้องกับวิถีพยาธิกำเนิดของโรค (pathogenesis pathways) ยีนที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาหรือเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) และยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) การทราบความแตกต่างเหล่านี้โดยละเอียด ย่อมจะนำไปสู่องค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุของโรค การเลือกใช้ยาตามความเหมาะสมกับโรค การเลือกขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาสูงสุด และลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ ในเวชปฏิบัติ มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับอิทธิพลของยีนที่ทำให้เกิดลักษณะทางคลินิกและการตอบสนองต่อยา ในแง่ของความจำเพาะของความแปรผันทางพันธุกรรมในแต่ละเชื้อชาติ ไม่เพียงแพทย์เท่านั้นที่ต้องมีการปรับตัวให้ทันกับความก้าวหน้าที่เกิดขึ้น บุคลากรอื่นๆ ทางสาธารณสุข รวมถึงนักวิจัยสาขาต่างๆ จำเป็นต้องอาศัยความรู้บูรณาการในศาสตร์แต่ละแขนง เช่น การใช้ความรู้ทางชีวสารสนเทศ (bioinformatics) มาจัดเก็บ รวบรวม เปรียบเทียบ สืบค้น วิเคราะห์ข้อมูลทางชีววิทยาอย่างเป็นระบบ การศึกษาการแสดงออกของยีนในระดับ mRNA ภายในเซลล์ (transcriptomics) การศึกษาโปรตีโอมิกส์ (proteomics) ในด้านโครงสร้าง ประเภท ปริมาณ และหน้าที่ของโปรตีนที่แต่ละเซลล์สร้างขึ้น ร่วมกับศาสตร์สาขาอื่นๆ อีกจำนวนมาก เช่น metabolomics, phenomics, infectomics เป็นต้น เพื่อให้ได้มาซึ่งองค์ความรู้ที่จำเพาะของลักษณะทางพันธุกรรมในเชิงลึกจนนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติได้

### ความแตกต่างของลำดับเบสของดีเอ็นเอในมนุษย์ (Variation in human DNA sequence)

จีโนมของมนุษย์ประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์จำนวนถึง  $3.3 \times 10^9$  นิวคลีโอไทด์ด้วยกันซึ่งลำดับของนิวคลีโอไทด์ในจีโนมของแต่ละบุคคลอาจจะแตกต่างกันได้ โดยที่ความแตกต่างนี้อาจเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ (mutation) การขาดหายไป (deletion) การแทรก (insertion) ของนิวคลีโอไทด์ หรือการเพิ่มจำนวนของยีนที่มากกว่าปกติ (gene duplication) อย่างไรก็ตามความแตกต่างของดีเอ็นเอที่พบมากที่สุด ในจีโนมของมนุษย์จะเป็นผลเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งบนสายดีเอ็นเอ (single nucleotide polymorphisms; SNPs) จากข้อมูลที่ได้จาก

โครงการจีโนมของมนุษย์พบว่าจะมี SNP เกิดขึ้นบนสาย ดีเอ็นเอโดยเฉลี่ยประมาณทุกๆ 1000 นิวคลีโอไทด์ โดยจะพบ SNP ได้หนึ่ง SNP โดย SNP นี้จะพบได้ทั้งในส่วนของยีนที่ไม่เกี่ยวกับการถอดรหัสโปรตีน (untranslated region) หรือ ส่วนที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสโปรตีน (coding region) SNP ที่ได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์เป็นอย่างมาก ได้แก่ SNP ที่พบในส่วนของยีนที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสโปรตีน หรือที่เรียกว่า cSNP โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cSNP ที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน (non-synonymous) ทั้งนี้เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนในอามีผลต่อการทำงานของโปรตีนหรือเอนไซม์ที่ยีนนั้นๆ สังเคราะห์ขึ้นมา

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าข้อมูลแบบแผนของ SNP (SNP map) นี้จะสามารถนำไปใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อยา หรือการเกิดพิษของยาในผู้ป่วยได้ ข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้แพทย์สามารถวางแผนการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยเป็นรายบุคคล ตามลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยได้ (personalized medicine) ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการตรวจวินิจฉัยความผิดปกติทางพันธุกรรมที่สามารถตรวจได้ครั้งละหลายพัน SNP โดยอาศัยเทคโนโลยีสมัยใหม่ เช่น DNA microarray นักวิทยาศาสตร์คาดกันว่าในอนาคตอันใกล้นี้แพทย์อาจจะจำเป็นต้องสั่งตรวจวินิจฉัยยีนเพื่อหาแบบแผนของ SNP ที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์หรือการเกิดพิษของยาก่อนที่จะสั่งจ่ายยาในผู้ป่วย ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัยสูงสุด

**เภสัชพันธุศาสตร์ที่มีความสำคัญทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา<sup>1</sup>**

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนอง และการเกิดพิษวิทยาของยา อาจแบ่งได้ดังนี้คือ

**1. เภสัชพันธุศาสตร์ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา** ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา ชนิดนี้จะมีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา ซึ่งโดยทั่วไปเป็นผลมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (drug metabolizing enzyme) เช่น ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ cytochromes P450 (CYP) ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ thiopurine S-methyltransferase (TPMT) เป็นผลให้ระดับของเมแทบอลิต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ (active metabolite) หรือรูปที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) ในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดความแตกต่างกันในการตอบสนองหรือการเกิดพิษของยาในผู้ป่วย

**2. เภสัชพันธุศาสตร์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา** ความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดนี้จะมีผลต่อการตอบสนองหรือการเกิดพิษของยา โดยที่ไม่มีผลต่อกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ตัวอย่างเช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา หรือโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ การดูดซึมยาผ่านผนังลำไส้หรือการขนส่งยาเข้าสู่สมอง หรือเนื้อเยื่อต่างๆ

**เภสัชพันธุศาสตร์ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา<sup>1</sup>**

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาส่วนใหญ่จะเป็นผลเนื่องมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes) ซึ่งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยามีอยู่หลายชนิดด้วยกัน เช่น cytochromes P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferases (UGT), N-acetyltransferases, thiopurine S-methyltransferase เป็นต้น

อย่างไรก็ตามเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญที่สุดในการเปลี่ยนแปลงยา ได้แก่ เอนไซม์ในกลุ่มของ cytochromes P450 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาจะมีผลต่อการใช้ยาทางคลินิกหรือไม่ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาเหล่านั้น ซึ่งได้แก่

**1. วิธีการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย:** ถ้าเอนไซม์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นเอนไซม์หลักที่สำคัญในการกำจัดยาออกจากร่างกาย การที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์นั้นๆ ย่อมส่งผลอย่างมากต่อระดับของยาหรือเมแทบอลิต์ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์นี้จึงมีโอกาสที่จะมีระดับยาในร่างกายสูงกว่าปกติและมีโอกาสเกิดพิษจากยาเพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้ามถ้ายานั้นถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยอาศัยเอนไซม์หลายชนิด เช่น CYP3A4, CYP2C19 และ CYP2D6 และการเปลี่ยนแปลงของยานี้โดยเอนไซม์ CYP ชนิดที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม เป็นเพียงวิธีรองเท่านั้น ถึงแม้ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนนั้นๆ ก็จะไม่มีการกระทบต่อการกำจัดยาออกจากร่างกายมากเท่าใดนัก ทั้งนี้เนื่องจากร่างกายสามารถกำจัดยาออกได้โดยอาศัย CYP ชนิดอื่นได้

**2. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเมแทบอลิต์:** จะต้องพิจารณาว่า เอนไซม์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมมีบทบาทในการสังเคราะห์หรือกำจัดเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือไม่ นอกจากนี้ยังต้องคำนึงด้วยว่าเมแทบอลิต์เหล่านั้นมีความแรง (potency) มากหรือน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดิม (parent drug) ตัวอย่างเช่น codeine ที่ให้เข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น morphine ซึ่งมีฤทธิ์แก้ปวดได้โดยอาศัย

การทำงานของ CYP2D6 ดังนั้นผู้ที่มีการทำงานของ CYP2D6 บกพร่องจะไม่สามารถเปลี่ยน codeine ให้อยู่ในรูป morphine ได้ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ได้รับฤทธิ์แก้ปวดของ codeine

**3. Therapeutic range:** ถ้าช่วงความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่ให้ผลในการรักษา (therapeutic range) กว้างมาก ความแตกต่างของระดับยาที่เกิดขึ้นที่เป็นผลจากการทำงานของ เอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาอาจจะมีผลกระทบต่อการรักษาเท่าใดนัก ในทางตรงกันข้ามถ้ายามี therapeutic range ที่แคบ ความแตกต่างของระดับยาในกระแสเลือดอาจจะมีผลอย่างมากต่อการรักษาหรือการเกิดพิษของยาเหล่านั้น

เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีความสำคัญทางคลินิกมีอยู่หลายชนิด (ตารางที่ 1)

**ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ Cytochromes P450 ที่มีความสำคัญทางคลินิก**

**CYP2D6 polymorphism**

CYP2D6 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาหลายชนิด (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการทำงานของ CYP2D6 (Poor metabolizer, PM) จะมีระดับของยาเหล่านี้ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติและมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาเหล่านี้เพิ่มขึ้น ซึ่งบางครั้งอาจถึงขั้นทำให้เกิดพิษได้ ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์นี้สูงกว่าปกติ (Ultra rapid metabolizer, UM) จะมีระดับยาเหล่านี้ต่ำกว่าปกติ มีโอกาสทำให้การตอบสนองต่อยาต่ำกว่าปกติในกรณีที่ได้รับยาเองเป็นตัวออกฤทธิ์ แต่ในกรณีที่เมแทบอลิต์ที่เกิดขึ้นนั้นมีฤทธิ์ในการรักษามากกว่าตัวยาเดิม (parent drug) ก็อาจจะทำให้ผู้ที่ เป็น UM โอกาสได้รับพิษเพิ่มขึ้นด้วย

**ตารางที่ 1** ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความสำคัญทางคลินิก<sup>1</sup>

Designation	Prevalence of poor metabolizer		Drug substrates
CYP2D6 polymorphism	Caucasians	5-10%	Debrisoquine
	Asians	~1%	Sparteine
	Thais	~1%	Bufuralol Dextromethorphan β-Adrenergic receptor antagonists Antiarrhythmics Antidepressants Neuroleptics, etc
CYP2C9 polymorphism	Caucasians	< 1%	Tolbutamide
	Asians	< 0-1%	(S)-warfarin Phenytoin Non-steroidal antiinflammatory drugs
CYP2C19 polymorphism	Caucasians	2-5%	Mephenytoin
	Thais	7-10%	Mephobarbital
	Other Asians	12-23%	Hexobarbital Diazepam Omeprazole Proguanil
N-acetyltransferase 2 polymorphism	Caucasians	40-70%	Isoniazid
	Asians	10-20%	Hydralazine Procainamide Sulfamethazine Sulfapyridine Amonafide
Thiopurine S-methyltransferase polymorphism	Caucasians and Thais	0.3%	6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Azathioprine

**ตารางที่ 2** ตัวอย่างรายชื่อยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2D6<sup>1,2</sup>

<b>Antiarrhythmic drugs</b>	<b>Antipsychotics</b>
Encainide	Aripiprazole
Flecainide	Haloperidol
Perhexiline	Perphenazine
Propafenone	Olanzapine
Sparteine	Thioridazine
	Zuclopenthixol
<b>Antidepressants</b>	<b>Antiemetics</b>
Amitriptyline	Ondansetron
Clomipramine	Tropisetron
Desipramine	
Doxepin	<b>Miscellaneous</b>
Fluoxetine	Codeine
Fluvoxamine	Debrisoquine
Maprotiline	Dextromethophan
Mianserin	Dexfenfluramine
Nortriptyline	Phenformin
Paroxetine	Tramadol
Valafaxine	
<b><math>\beta</math>-Adrenoceptor antagonists</b>	
Aprelolol	
Bupranolol	
Carvedilol	
Metoprolol	
Propranolol	
Timolol	

ยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ CYP2D6 จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 โดยยีนนี้จะมีขนาดประมาณ 7 Kb ประกอบด้วย 9 exon ปัจจุบันพบว่ายีน CYP2D6 นี้มีไม่น้อยกว่า 75 allele ด้วยกัน (ตารางที่ 3) โดยบาง allele จะเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์หรือการเกิด frame shift รวมทั้งเกิดจากการขาดหายไป (deletion) ของยีน CYP2D6 ทั้งยีน เป็นผลให้เอนไซม์ที่สังเคราะห์ขึ้นมาไม่เสถียรหรือมีความสามารถในการทำงานที่ต่ำกว่าปกติ หรือไม่มีการสังเคราะห์เอนไซม์ขึ้นมาเลย ซึ่งบุคคลที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2D6 แบบดังกล่าวจะจัดเป็น PM ส่วนกรณีที่บุคคลบางคนอาจจะมีเอนไซม์ CYP2D6 ที่มีความสามารถในการทำงานที่สูงกว่าปกติ ทั้งนี้เนื่องจากบุคคลกลุ่มนี้มีจำนวนยีน CYP2D6 มากกว่า 1 ชุด (copy) เช่น มี CYP2D6\*2 2 ชุด หรือ 13 ชุด ดังนั้นบุคคลกลุ่มนี้จะเปลี่ยนแปลงยาที่เป็น substrate ของ CYP2D6 ได้อย่างรวดเร็ว โดยอาจจะเรียกคนกลุ่มนี้ว่า UM

จากรายงานการวิจัยพบว่าความถี่ของยีน CYP2D6 allele ที่พบทั่วไปในประชากรแต่ละเชื้อชาติจะแตกต่างกัน (ตารางที่ 3)

**CYP2C9 polymorphism**

CYP2C9 เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ทางคลินิกหลายชนิด (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 3** CYP2D6 allele ที่สำคัญ<sup>3,4</sup>

CYP2D6 allele	Mutation	Consequence	% Allele Frequency			
			Caucasians	Asians	Thais	Africans
CYP2D6*2xn	Gene duplication/ amplification	Increased activity	1-5	0-2	3.6	10-16
*4	Defective splicing	Inactive enzyme	12-21	1	1.8	2
*5	Gene deletion	No enzyme synthesis	2-7	6	5.4	4
*10	P34S, S486T	Decreased activity	1-2	51	37.8	6
*17	T107I, R296C, S486T	Decreased activity	0	0	0.01	20-25

**ตารางที่ 4** ตัวอย่างรายชื่อยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยอาศัยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลัก<sup>1,5</sup>

<b>Oral hypoglycemic drugs</b>	<b>Miscellaneous</b>
Glipizide	Phenytoin
Tolbutamide	Warfarin (S-isomer)
	Irbesartan
<b>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</b>	Lorsartan
Diclofenac	Torsemide
Ibuprofen	
Mefenamic acid	
Naproxen	
Piroxicam	
Tenoxicam	

ยีน CYP2C9 จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 ประกอบด้วย 9 exon เท่าที่มีรายงานในปัจจุบันพบว่ายีน CYP2C9 จะมีอยู่มากกว่า 5 allele ด้วยกัน (ตารางที่ 5) โดย allele ที่พบมากที่สุดได้แก่ CYP2C9\*1, CYP2C9\*2 และ CYP2C9\*3 โดยจะพบ CYP2C9\*2 เฉพาะในประชากรชาวคอเคเซียนเท่านั้น แต่จะไม่พบ allele นี้ในประชากรชาวเอเชีย ส่วน CYP2C9\*3 จะพบทั้งในประชากรชาวคอเคเซียนและชาวเอเชีย

ตารางที่ 5 CYP2C9 allele ที่สำคัญ<sup>4,5</sup>

CYP2C9 allele	Mutation	Protein variation	% Allele Frequency				
			Consequence	Caucasians	Asians	Thais	Africans
*2	430C>T	R144C	Decrease activity	11	0	0	4
*3	1705A>C	I359L	Decrease activity	7	3	4.6	2
*4	1706T>C	I359T	?	0	?	?	0
*5	1080C>G	D360E	Decrease activity	0	?	?	1.8
*6	818delA	Frame shift	No enzyme synthesis	0	?	?	0.6
*11	1003C>T	R335W	Decrease activity	0.4	?	?	2.7

CYP2C19 polymorphism (S-mephenytoin hydroxylase polymorphism)

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C19 เดิมรู้จักกันในนาม mephenytoin hydroxylation polymorphism เนื่องจากมีอาสาสมัครหนึ่งรายที่มีอาการง่วงนอนอย่างมาก ภายหลังจากได้รับยาและเมื่อตรวจวัดระดับยาในปัสสาวะของอาสาสมัครรายนี้พบว่ามีปริมาณเมแทบอไลต์ของยา คือ 4-hydroxymephenytoin น้อยมาก ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากการที่อาสาสมัครรายนี้มีความบกพร่องของปฏิกิริยา hydroxylation ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน mephenytoin ให้อยู่ในรูป hydroxy metabolite ได้ จากการศึกษาต่อมาพบว่าความบกพร่องของปฏิกิริยา hydroxylation ชนิดนี้มีผลเฉพาะ mephenytoin ที่อยู่ในรูป S-enantiomer เท่านั้น ไม่มีผลต่อ R-enantiomer นอกจากนี้ยังพบว่าความบกพร่องชนิดนี้มีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive trait ผู้ที่มีความบกพร่องของปฏิกิริยา S-mephenytoin hydroxylation จัดเป็น PM ของ mephenytoin hydroxylation<sup>6</sup> ความชุกของประชากร PM ในแต่ละเชื้อชาติจะแตกต่างกัน โดยจะพบ PM ประมาณ 2-6% ในประชากรชาวคอเคเซียน และประมาณ 9-23% ในประชากรชาวเอเชีย<sup>7,8</sup>

นอกจากจะทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา mephenytoin แล้ว CYP2C19 นี้ยังเป็นเอนไซม์สำคัญที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ในปัจจุบันอีกหลายชนิด (ตารางที่ 6) ดังนั้นความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์นี้ย่อมส่งผลกระทบต่อ การตอบสนองในการรักษา หรือการเกิดอาการข้างเคียง/อาการพิษจากยา เหล่านี้ด้วย

ตารางที่ 7 รายละเอียดของ CYP2C19 alleles ที่สำคัญ

CYP2C19 allele	Major Mutation	Consequence
*1	Wild type	Normal
*2	681G>A	splicing defect No enzyme activity
*3	636G>A, 991A>G	W212X; I331V No enzyme activity

ตารางที่ 6 ตัวอย่างยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยเอนไซม์ CYP2C19<sup>7,8</sup>

Carisopodal	Moclobemide
Citalopram	Nirvanol
Clomipramine	Proguanil
Diazepam	Propranolol
Desmethyldiazepam	Omeprazole
Hexobarbitone	Lansoprazole
Imipramine	Rabeprazole
Mephobarbitone	

ยีน CYP2C19 จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 ประกอบด้วย 9 exon จากการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ในอาสาสมัครที่เป็น PM พบว่ามี การกลายพันธุ์เกิดขึ้นบนตำแหน่งต่างๆ ของยีน ทำให้ไม่มีการสร้างเอนไซม์ หรือเอนไซม์ CYP2C19 ที่สร้างขึ้นมีความผิดปกติไม่สามารถทำงานได้ดีเท่าที่ควรจากรายงานในปัจจุบันพบว่ายีน CYP2C19 มีอยู่ไม่น้อยกว่า 22 allele ด้วยกัน โดย CYP allele ที่สำคัญได้แสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบความถี่ของ PM และความถี่ ของ alleles ของ CYP2C19 ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ<sup>7,8</sup>

Population	PM	% Allele frequency		
		*1	*2	*3
Thais	9.2	68	29	3
Chinese-Han	19.8	56	37	7
Filipinos	22.6	54	39	7
Indonesians	15.4	nd	nd	nd
Japanese	18.8	58	29	13
Korean	12.6	68	21	11
European	2.0	87	13	0
American	6.0	75	25	0
African-American	2.0	85	13	0

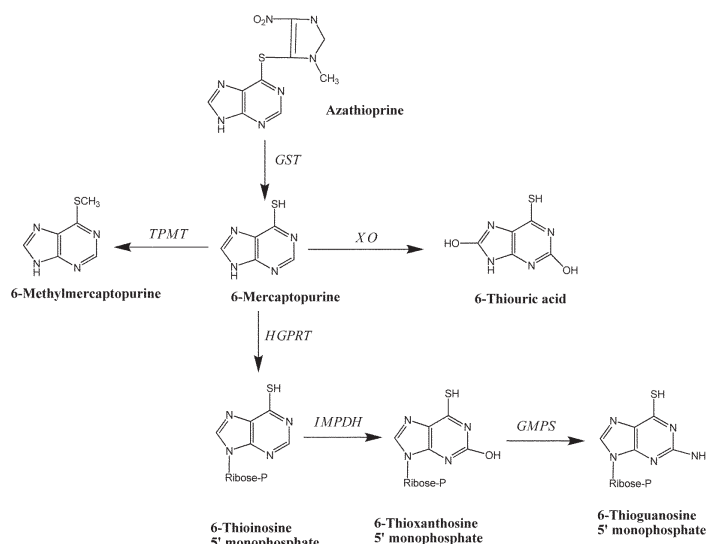
สำหรับในชาวเอเชียพบว่ามีร้อยละ 75-80 ของประชากรที่เป็น PM เป็นผลจากการมียีนเป็นแบบ CYP2C19\*2 ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 20-25 เป็นผลจากการมียีนแบบ CYP2C19\*3 แต่สำหรับประชากรชาวคอเคเซียนที่เป็น PM จะพบ allele ทั้งสองแบบนี้เพียงร้อยละ 86-87 เท่านั้น จากรายงานการวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ยังพบว่าความถี่ของ CYP2C19 PM และ CYP2C19\*2 และ CYP2C19\*3 variant allele ในประชากรชาวไทยมีค่าต่ำกว่าประชากรเอเชียอื่นๆ มาก (ตารางที่ 8)

**ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ Thiopurine S-methyltransferase polymorphism**

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในไซโตพลาสซึม ทำหน้าที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม thiopurine หลายชนิด เช่น 6-mercaptopurine (6-MP) และ 6-thioguanine (ซึ่งยาที่นิยมใช้ในการรักษาโรคมะเร็งบางชนิด เช่น acute lymphoblastic leukemia) รวมทั้ง azathioprine ซึ่ง

เป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disease) และโรคทางเดินอาหารอักเสบ (inflammatory bowel diseases) นอกจากนี้ยังนิยมใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>9, 10</sup>

ยาในกลุ่ม thiopurine เมื่อให้เข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์หลัก ได้แก่ hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT), thiopurine S-methyltransferase (TPMT) และ xanthine oxidase (รูปที่ 1) โดยเอนไซม์ HGPRT จะทำหน้าที่เปลี่ยน thiopurine ให้อยู่ในรูป thioguanine nucleotide (TGN) ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ของเซลล์ ในทางตรงกันข้ามเอนไซม์ TPMT และเอนไซม์ xanthine oxidase จะทำหน้าที่เปลี่ยน thiopurine ให้อยู่ในรูปเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ถึงแม้ว่ายาเหล่านี้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่จะต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเพราะเป็นยาที่มีดัชนีความปลอดภัย (therapeutic index) ต่ำ ซึ่งอาการ



รูปที่ 1 วิธีการเปลี่ยนแปลงและกลไกการออกฤทธิ์ของ azathioprine และ 6-mercaptopurine ในร่างกาย

ไม่พึงประสงค์หรืออาการพิษที่สำคัญ คือฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูกที่อาจรุนแรงถึงขั้นถึงแก่ชีวิตได้โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำ ทั้งนี้เนื่องจากเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic tissues) จะไม่มีเอนไซม์ xanthine oxidase ดังนั้น TPMT จึงเป็นเอนไซม์หลักเพียงเอนไซม์เดียวที่ทำหน้าที่กำจัดยาเหล่านี้ออกจากร่างกาย ดังนั้นผู้ที่มีความสามารถการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำจึงมีโอกาสได้รับพิษจากการกดการทำงานของไขกระดูกของยากลุ่มนี้สูงกว่าปกติ<sup>9, 10</sup>

จากการศึกษาในประชากรชาวคอเคเซียนกลุ่มใหญ่พบว่า ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในเม็ดเลือดแดงในอาสาสมัครแต่ละคนจะแตกต่างกัน โดยมีโค้งของการกระจายแบบ trimodal distribution โดยอาจแบ่งประชากรออกได้ 3 กลุ่มดังนี้ คือ ประมาณร้อยละ 89 ของประชากรจะเป็นกลุ่มที่มีการทำงานของเอนไซม์ที่ค่อนข้างสูง (>9.5 U/ml RBC) ประมาณร้อยละ 10.7 ของประชากรจะเป็นกลุ่มที่มีการทำงานของเอนไซม์ปานกลาง (6-9.5 U/ml) RBC ส่วนที่เหลือประมาณร้อยละ 0.3 จะมีการทำงานของเอนไซม์ที่ต่ำมาก

ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ TPMT จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 มีขนาดประมาณ 34 kb ประกอบด้วย 10 exon แต่มีเพียง 8 exon เท่านั้นที่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีน จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่ายีน TPMT จะอยู่มากกว่า 25 allele ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ของนิวคลีโอไทด์ในส่วนของยีนที่เป็น coding region นอกจากนี้ยังพบว่ามีความผิดปกติของยีน TPMT เกิดขึ้นในส่วนของ intron และ promoter อีกด้วย สำหรับ mutant allele ที่พบมากที่สุดในการศึกษาชาวคอเคเซียน ได้แก่ TPMT \*3A จะมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นใน exon 7 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 154 จาก alanine เป็น threonine และ exon ที่ 10 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 240 จาก tyrosine เป็น cysteine ในทางตรงกันข้ามประชากรเอเชียจะไม่พบ TPMT 3A

แต่จะพบเฉพาะ TPMT\*3C โดย allele นี้คล้ายคลึงกับ TPMT\*3A แต่จะมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นใน exon 10 เท่านั้น เอนไซม์ที่สังเคราะห์จาก TPMT\*3A และ TPMT\*3C นี้จะถูกทำลายในร่างกายด้วยอัตราที่เร็วกว่าปกติ รวมทั้งมีความสามารถในการทำงานที่ลดลงกว่าปกติ ความถี่ของยีน TPMT ชนิดต่างๆ ในประชากรแต่ละเชื้อชาติจะแตกต่างกัน (ตารางที่ 9)

**ความสำคัญทางคลินิก<sup>9, 10</sup>**

6-MP และ 6-thioguanine เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น acute lymphoblastic leukemia (ALL) ส่วน azathioprine จะนิยมใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disorders) เช่น lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, chronic active hepatitis, ulcerative colitis และ Crohn's disease จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ TPMT ที่มีความสามารถในการทำงานที่ต่ำ ถ้าได้รับยาในกลุ่ม thiopurine ในขนาดปกติจะมีโอกาสเกิดพิษของยากลุ่มนี้ที่ค่อนข้างรุนแรง โดยเฉพาะผลกดการทำงานของไขกระดูกซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ที่สูง ถ้าได้รับยาในกลุ่ม thiopurine ในขนาดปกติจะทำให้ผลในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ทั้งนี้เนื่องจากมีระดับยาในร่างกายที่ต่ำเกินไป ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่ม thiopurine อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยสูงสุด แพทย์ควรจะต้องทำการตรวจความสามารถในการทำงานของเอนไซม์นี้ก่อนที่จะสั่งจ่ายยาให้ผู้ป่วย โดยอาจทำได้โดยการตรวจความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (phenotype) หรือตรวจลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของยีน TPMT ของผู้ป่วย และถ้าพบว่าผู้ป่วยมีเอนไซม์ TPMT ที่ความสามารถในการทำงานที่ต่ำมาก หรือมีลักษณะทางพันธุกรรมของยีน TPMT เป็นแบบ homozygous mutant allele ควรปรับลดขนาดของยาให้เหมาะสมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

**ตารางที่ 9** ความถี่ของยีน TPMT ชนิดต่างๆ ในประชากรแต่ละเชื้อชาติ<sup>11</sup>

Ethnic	N	% Allele frequency			
		*1	*2	*3A	*3C
Thais	400	95.0	0	0	5.0
Chinese	384	97.7	0	0	2.3
Japanese	1044	98.4	0	0	1.6
South-West Asians	198	99.0	0	1.0	0
American Caucasians	564	96.4	0.2	0.32	0.2
British Caucasians	398	94.7	0.5	4.5	0.3

N : number of observed alleles

**เอกสารอ้างอิง**

1. วิจิตรา ทศนียกุล, อนันต์ชัย อัศวเมฆิน, วรารัตน์ กิตติกุลสุทธิ, จุฑามณี สุทธิสีสังข์, บรรณาทิการ. Pharmacogenomics : A Present and Future of Steps toward individualized Medicine, กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ไทยพิมพ์, 2548.
2. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. Eur J Clin Invest 2003; 33:17-22.
3. Sistonena J, Sajantilaa A, Laoc O, Coranderb J, Barbujanid G and Fusellia S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. Pharmacogenetics and Genomics 2007; 17:93-101.
4. Tassaneeyakul W. Genetic Polymorphism of Drug Metabolizing Enzymes in Thais. Proceeding of the 2<sup>nd</sup> Asian Pacific ISSX Regional Meeting; 2008 May 11-13, Shanghai, China, International Society for the Study of Xenobiotics, Washington, DC, USA, p.13.
5. Kirchheiner J, Brockmüller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2005; 77:1-16.
6. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. Biochem Biophys Acta 2007; 1770:489-94.
7. Tassaneeyakul W, Tawalee A, Tassaneeyakul W, Kukongviriyapan V, Blaisdell J, Goldstein JA, Gaysornsiri D. Analysis of the CYP2C19 polymorphism in a North-eastern Thai population. Pharmacogenetics 2002; 12:221-5.
8. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 Genetic Polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. Drug Metab. Pharmacokinet 2006; 21:286-90.
9. Weinshilboum RD. Pharmacogenomics: Catechol O-methyltransferase to Thiopurine S-methyltransferase. Cell Mol Neurobiol 2006; 26: 539-61.
10. Song DK, Zhao J, Zhang LR. TPMT genotype and its clinical implication in renal transplant recipients with azathioprine treatment. J Clin Pharm Ther 2006; 31:627-35.
11. Srimartpirom S, Tassaneeyakul W, Kukongviriyapan V, Tassaneeyakul W. Thiopurine S-methyltransferase genetic polymorphism in the Thai population. Br J Clin Pharmacol 2004; 58:66-70.

