

เภสัชพันธุศาสตร์ ศาสตร์ใหม่ในการรักษาโรค (Pharmacogenetics and Pharmacogenomics)

อาจารย์ ดร.ภก.อนันต์ชัย อัศวเมฆิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

จากโครงการศึกษาจีโนมมนุษย์ (human genome project) ที่สิ้นสุดลงในปี ค.ศ. 2003 ทำให้ความรู้เรื่องยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดระดับโมเลกุล (molecular pathogenesis) และยีนก่อความเสี่ยงต่อโรค (predisposing genes) มีมากขึ้น ความรู้ดังกล่าวจะเป็นประโยชน์โดยตรงต่อการรักษาโรคในเวชปฏิบัติและนำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาโรคที่จำเพาะตามพื้นฐานทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคล (individualized medicine หรือ personalized medicine) ข้อมูลความรู้จำนวนมากที่ได้จากโครงการศึกษาจีโนมมนุษย์ ทำให้เกิดศาสตร์ใหม่ขึ้นที่มีชื่อลงท้ายด้วย “-OMICS” เช่น transcriptomics, proteomics, metabolomic, phenomics, bioinformatics, pharmacogenomics เป็นต้น เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics หรือ pharmacogenomics) เป็นศาสตร์แขนงหนึ่งที่มีความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน เป็นการศึกษาลักษณะของยีนมนุษย์ที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ ในร่างกาย ซึ่งจะช่วยพยากรณ์ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในแต่ละบุคคล การป้องกันโรค การตอบสนองต่อยา การเลือกใช้ยาและขนาดยาที่เหมาะสม การค้นหายาใหม่ การพัฒนายาใหม่ และการค้นหาชานาใหม่ที่เหมาะสมเฉพาะกลุ่มประชากร ซึ่งสิ่งเหล่านี้มาจากองค์ความรู้พื้นฐานว่า มนุษย์แต่ละคนมีความแตกต่างของรหัสดีเอ็นเอในยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ยีนที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาหรือเภสัชพลศาสตร์ และยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ การทราบความแตกต่างเหล่านี้โดยละเอียดย่อมจะนำไปสู่การเลือกใช้ยาตามความเหมาะสมกับโรค สาเหตุของโรค การเลือกขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาสูงสุด และ ลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับผู้ป่วยแต่ละราย ไม่เพียงแพทย์เท่านั้นที่ต้องมีการปรับตัวให้ทันกับความก้าวหน้าที่เกิดขึ้น บุคลากรอื่นๆ ทางสาธารณสุข นักวิจัยสาขาต่างๆ จำเป็นต้องอาศัยความรู้บูรณาการในศาสตร์แต่ละแขนง มาประยุกต์ใช้ในงานด้านต่างๆ ในการดูแลผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ เพื่อให้ได้มาซึ่งองค์ความรู้ที่จำเพาะของลักษณะทางพันธุกรรมในเชิงลึกจนนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ในผู้ป่วยแต่ละรายได้

ความหลากหลายทางพันธุกรรมระหว่างปัจเจกบุคคล (genetic polymorphisms)

โครงการศึกษาจีโนมมนุษย์เป็นโครงการที่เกิดขึ้นโดยอาศัยความร่วมมือของหลายประเทศ เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับแผนที่ยีนหรือจีโนมมนุษย์ (genomic map) โดยหวังว่าความรู้ดังกล่าวจะนำไปสู่ความเข้าใจถึงผลของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคทางพันธุกรรมในแบบโรคยีนเดี่ยว (single gene disorder), โรคพันธุกรรมชนิดพหุปัจจัย (multi-factorial genetic diseases) รวมถึงปฏิกิริยาตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน มนุษย์ไม่ว่าจะเป็นเชื้อชาติไหนก็ตามย่อมมีรหัสแห่งชีวิตที่เป็นลำดับเบสในดีเอ็นเอเหมือนกันทุกคน จะ

แตกต่างกันบ้างก็เพียงร้อยละ 0.1 ของลำดับเบสทั้งหมดในจีโนมเท่านั้น อย่างไรก็ตาม เมื่อคิดเป็นตัวเลขแล้วจำนวนที่แตกต่างนี้นับว่ามหาศาลกล่าวคือเป็นล้านเบส ความแตกต่างทางพันธุกรรมนี้เองที่ทำให้มนุษย์ทุกคนมีเอกลักษณ์ที่เป็นของตนเอง ไม่มีทางเหมือนกับมนุษย์คนใดในโลก ยกเว้นแต่ว่าผู้นั้นจะมีฝาแฝดที่เป็นไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twin) ความแตกต่างในลำดับเบสภายในยีนเพียงหนึ่งตำแหน่งอาจส่งผลถึงการแสดงออกของยีน ปริมาณและการทำงานของโปรตีน ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา

พันธุกรรมกับความแตกต่างของปัจจัยทางเภสัชศาสตร์

การศึกษาเกี่ยวกับความแตกต่างหลากหลายของยีนในเวชปฏิบัติจะเน้นเกี่ยวกับการศึกษาผลต่อการเกิดโรค และต่อการออกฤทธิ์ของยา ขณะนี้เป็นที่ทราบแน่ชัดแล้วว่าความแตกต่างทางเภสัชพันธุศาสตร์ทั้งหมดเป็นผลประกอบขึ้นจากยีนเดี่ยว (monogenic) หรือยีนหลายยีน (ที่เรียกว่า polygenic) หรือยีนกับสิ่งแวดล้อม (ที่เรียกว่า multifactorial) กล่าวได้ว่ายีนเกือบทุกยีนในจีโนมมนุษย์เกี่ยวข้องกับยา โดยที่ยาและเมตาบอลิซึมของยาสามารถมีปฏิสัมพันธ์กับผลผลิตของกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทางเภสัชศาสตร์ ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

- ความแปรผันหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่กำหนดปัจจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ยีนที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมยา ยีนของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำลายยา ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา ส่งผลให้มีระดับยาสูงหรือต่ำในเลือดแตกต่างกันในแต่ละบุคคล
- ความแปรผันหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่กำหนดปัจจัยทางด้านเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ยีนที่เป็นรหัสของโปรตีนตัวรับ (receptors) ทำให้เกิดความแตกต่างในการตอบสนองต่อยา การดื้อยา การแพ้ยา การพยากรณ์โรค (prognosis) ส่งผลให้การตอบสนองต่อยาหรืออาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยในแต่ละรายไม่เหมือนกัน

รูปแบบของการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์นั้นคือการศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยาและความโน้มเอียงต่อการเกิดโรค ทั้งที่เป็นแบบยีนเดี่ยวหรือหลายยีนร่วมกัน ซึ่งมีรูปแบบได้หลายรูปแบบ

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนในวิถีเมตาบอลิซึมของยา

จุดประสงค์ของการให้ยาสำหรับรักษาผู้ป่วยก็คือ ให้ยาอยู่ในเลือดในระดับที่พอเหมาะ ถ้าระดับยาดำไปการรักษา ก็จะล้มเหลว แต่ถ้าสูงไปก็อาจเป็นพิษ และเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาได้ ยาจะให้ผลการตอบสนองเมื่อไปถึงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ซึ่งขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยา ได้แก่ ขนาดโมเลกุล อัตราการแตกตัว และคุณสมบัติการละลายของยา ที่จะส่งผลต่อการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด การกระจายตัวไปยังตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ในขณะที่เดียวกันยาจะถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลด้วยระบบเอนไซม์ในตับ ซึ่งจะทำให้ยาถูกเปลี่ยนแปลงได้เป็น 3 แบบ คือ

1. ยาที่มีฤทธิ์แรงขึ้น หรือการเปลี่ยนยาในรูปแบบ prodrug ให้เป็น active drug
 2. ทำให้ยาหมดฤทธิ์ (inactive metabolites) และ
 3. ยาเปลี่ยนอยู่ในรูปเป็นสารที่ละลายน้ำได้ง่าย และสะดวกในการขบถ่ายยาออกทางไต
- ดังนั้นหากมนุษย์มียีนในการสร้างเอ็นไซม์ที่ตับแตกต่างกัน ฤทธิ์ของยาตัวเดียวกันจึงอาจให้ผลที่ไม่เท่ากันในแต่ละบุคคลได้

เภสัชพันธุศาสตร์กับรูปแบบการรักษาโรคในอนาคต

ความรู้เรื่องเภสัชพันธุศาสตร์ช่วยให้ตระหนักว่าการใช้ยาอย่างเหมาะสมและปลอดภัยและให้ผลการรักษาที่ดีนั้น ต้องคำนึงถึงปัจจัยทางพันธุกรรมในการตอบสนองต่อยาด้วย การศึกษาด้านเภสัชพันธุศาสตร์นำไปสู่การค้นพบยาใหม่และช่วยในการออกแบบยาใหม่เพื่อป้องกันปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ เป็นที่คาดกันว่าในที่สุดแล้ว การกำหนดขนาดยาที่ใช้ และความถี่ของการให้ยา อาจจะต้องอาศัยการตรวจทางพันธุศาสตร์ของผู้ป่วยมากกว่าการติดตามตรวจระดับยาในเลือดหรือต้องรอให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากยาขึ้นเสียก่อน ความรู้เรื่องเภสัชพันธุศาสตร์นี้อำนวยให้มีความเป็นไปได้ในการใช้ยาอย่างจำเพาะเจาะจง และให้เหมาะกับลักษณะทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคล สำหรับในประเทศไทยนั้นการใช้เภสัชพันธุศาสตร์ในการให้ยายังคงเป็นของใหม่และต้องระมัดระวังเพราะข้อมูลการตอบสนองของยาเป็นการศึกษาในกลุ่มประเทศตะวันตกซึ่งเป็นคนละชาติพันธุ์กับคนไทยหรือคนเอเชีย พบว่ารายการของยาที่ได้รับการอนุมัติก่อนหน้านี้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) นั้นไม่สามารถใช้ได้ในพื้นที่ในบางประเทศ ซึ่งต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาในชาติพันธุ์นั้นๆ นอกจากนี้ควรตระหนักถึงผลกระทบทางจริยธรรม กฎหมาย และสังคมที่อาจเกิดขึ้นอย่างระมัดระวัง ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการกำหนดแนวทางในการปฏิบัติอย่างรัดกุมเนื่องจากการตรวจทางพันธุศาสตร์เป็นการทราบข้อมูลที่เป็นส่วนตัวของผู้ป่วย

เวชปฏิบัติแนวใหม่ที่เกิดจากความก้าวหน้าทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ได้เปลี่ยนแปลงรูปแบบการรักษาโรคในเวชปฏิบัติที่เกิดขึ้นแล้วในต่างประเทศและในประเทศไทย มีตัวอย่างดังนี้ คือ

1. มีการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อประเมินผลดีและผลเสีย ก่อนจะพิจารณาให้ยากับผู้ป่วย โดยใช้ชุดตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของเอ็นไซม์ Cytochrome P450 เพื่อลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ก่อนผู้ป่วยจะได้รับยา
2. มีการฝึกอบรมบุคลากรทางการแพทย์ให้มีความชำนาญเฉพาะในสาขาเภสัชพันธุศาสตร์ และ มีการพัฒนางานวิจัยพันธุศาสตร์คลินิกที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ของอัลลีลของยีนที่ส่งผลถึงการให้ยา (genetic association study) และการวิจัยวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางด้านพันธุศาสตร์มากขึ้น
3. มีการผลิตยาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น โดยอาศัยองค์ความรู้ทางด้านพันธุกรรมที่จำเพาะกับผู้มีลักษณะพันธุกรรมอย่างใดอย่างหนึ่ง

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. **Robertson J.A., Brody B., Buchanan A., Kahn J., McPherson E.** Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Affairs* 2002;21:155-67.
2. **Schillevoort I., de Boer A., van der Weide J., Steijns L.S., Roos R.A., Jansen P.A., et al.** Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics* 2002;12:235-40.
3. **Steimer W., Potter J.M.** Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clinica Chimica Acta* 2002;315:137-55.
4. **Sundberg M.I., Oscarson M., Mclellan R.A.** Polymorphism human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *TiPs* 1999;20:342-9.
5. **Tassaneeyakul W., Tawalee A., Tassaneeyakul W., Kukongviriyapan V., Blaisdell J., Goldstein J.A., et al.** Analysis of the CYP2C19 polymorphism in a North-eastern Thai population. *Pharmacogenetics* 2002;12:221-5.
6. **Wolf C.R., Smith G.** Pharmacogenetics. *British Medical Bulletin* 1999;55:366-86