

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: BRG5080025

ชื่อโครงการ: อนุไวรัสวิทยาและความสำคัญทางคลินิกของการติดเชื้อแบบแฝงและการติดเชื้อร่วมกับไวรัสอื่นของไวรัสตับอักเสบบี: บทบาทของซีซีซีดีเอนเอ สายพันธุ์และการกลายพันธุ์

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: pisittkvn@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 31 กรกฎาคม 2550-30 กรกฎาคม 2552

โครงการวิจัย:

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุสำคัญของเกิดโรคตับอักเสบนานเรื้อรัง ซึ่งอาจมีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ ปัจจุบันเชื่อว่าปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเช่นความแตกต่างของสายพันธุ์ การเกิดสายพันธุ์ผสม การกลายพันธุ์ของยีนในบางตำแหน่ง รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของระดับของซีซีซีดีเอนเอในตับ มีความสำคัญต่อการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน จุดมุ่งหมายของโครงการนี้เพื่อศึกษาความชุกและความสำคัญทางคลินิกของปัจจัยต่างๆดังกล่าวในกลุ่มประชากรที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ผลการศึกษาในเชิงระบาดวิทยาพบว่าเชื้อไวรัสสายพันธุ์ซี (genotype/subtype C/adr) เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในประเทศไทยและประเทศเพื่อนบ้าน การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 'a' determinant พบได้ค่อนข้างบ่อยในกลุ่มประชากรของประเทศเพื่อนบ้านเมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรไทย ซึ่งการกลายพันธุ์นี้ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับการกดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้ยังพบว่าการกลายพันธุ์บริเวณ pre-S โดยเฉพาะ pre-S2 deletions และ pre-S2 start codon mutation พบได้บ่อยในกลุ่มประชากรไทยและประเทศเพื่อนบ้าน การศึกษาแบบ case-control พบว่าการกลายพันธุ์แบบ A1762T/G1764A และ G1899A ในกลุ่มประชากรที่เป็นตับอักเสบบีเรื้อรังมีส่วนสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีการกลายพันธุ์แบบ A1762T/G1764A และบริเวณ pre-S มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดเพคอินเตอร์เฟอรอน การวัดระดับของ HBsAg และ HBeAg ในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับของซีซีซีดีเอนเอในตับ ซึ่งสามารถทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเพคอินเตอร์เฟอรอนได้เป็นอย่างดี ผลวิจัยจากโครงการนี้จะประโยชน์ทางระบาดวิทยาและช่วยอธิบายกลไกการดำเนินของโรค ตลอดจนการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากเกิดจากไวรัสตับอักเสบบี ส่วนการศึกษาทางอนุไวรัสวิทยาและทางคลินิกของการติดเชื้อแบบแฝงและการติดเชื้อร่วมกับไวรัสเอชไอวีของโครงการนี้ กำลังอยู่ในระหว่างการดำเนินการ

ABSTRACT

Project Code: BRG5080025

Project Title: Molecular virology and clinical aspects of occult and co-infections of viral hepatitis B: roles of cccDNA, genotypes and mutations

Investigator: Associate Professor Pisit Tangkijvanich, M.D.

E-mail Address: pisittkvn@yahoo.com

Project Period: 31 July 2007-30 July 2009

Project Description:

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health problem in Thailand and worldwide. Chronic HBV infection is associated with a high lifetime risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Several molecular virological factors appear to strongly influence outcome in chronic infection including HBV genotypes, intergenotype recombinations, specific viral mutations and intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA) levels over time. This project was aimed at studying the prevalence and clinical significance of these viral factors in diverse groups of HBV-infected individuals. In epidemiological studies, our data showed that genotype/subtype C/adr was the predominant strain circulating in Thai populations and migrant workers originated from neighboring countries. We also showed that 'a' determinant variants were more common in migrant workers than in Thai HBV carriers, and might not be attributed to vaccine-induced mutation. In addition, natural occurring pre-S mutations, especially pre-S2 deletions and pre-S2 start codon mutations were rather common in Thai and neighboring populations. In a case-control study, our data showed that A1762T/G1764A and G1899A mutations were independent viral factors associated with the risk of developing HCC in Thai patients. Regarding antiviral therapy, our data suggested that A1762T/G1764A mutations and pre-S mutations were associated with a high rate of response to PEG-IFN treatment. In addition, quantitative HBsAg and HBeAg determination, which reflected cccDNA levels in the liver, were valuable viral markers for predicting and monitoring the response to PEG-IFN therapy. These data provide useful information regarding the epidemiology and clinical importance of HBV genetic variability in patients chronically infected with the virus. The molecular virological and clinical aspects of HBV in occult and co-infections with HIV are under active investigation.