

Abstract (บทคัดย่อ)

Project Code : MRG5480136

(รหัสโครงการ)

Project Title : การศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์และการแปลผล haplotype ของยีน CYP 2B6

(ชื่อโครงการ) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยาเอฟาวิเรนซ์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี
แบบที่ 1

Pharmacogenetics study and haplotype determination of CYP2B6
correlated with plasma efavirenz concentration in HIV-1 infection

Investigator : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาสกร ดร. ชลภัทร สุขเกษม

(ชื่อนักวิจัย) สาขาวิชาเภสัชพันธุศาสตร์และการแพทย์เฉพาะบุคคล ภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : chonlaphat.suk@mahidol.ac.th

Project Period : 2 ปี (15 มิถุนายน 2554 ถึง 15 มิถุนายน 2556)

(ระยะเวลาโครงการ)

CYP2B6 ควบคุมการสร้างเอนไซม์ CYP 2B6 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมของยาเอฟาวิเรนซ์ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของยีน CYP2B6 และความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน CYP2B6 กับระดับยาเอฟาวิเรนซ์ในกระแสเลือดกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อวัณโรคในประเทศไทย การศึกษานี้ได้ดำเนินการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน CYP2B6 แบบการเปลี่ยนแปลงเบสหนึ่งเบส (single nucleotide polymorphisms: SNP) 9 ตำแหน่ง ร่วมกับการวิเคราะห์ระดับยาเอฟาวิเรนซ์ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน CYP2B6 กับระดับยาเอฟาวิเรนซ์ในกระแสเลือด พบว่าผู้ป่วยที่มี SNP c.516G>T, c.785A>G และ g.21563C>T จะมีระดับยาเอฟาวิเรนซ์ในกระแสเลือดสูงกว่าคนทั่วไป และเกินกว่าระดับของ

การรักษา (Therapeutic level คือ 1,000-4000 ng/ml) ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะความเป็นพิษต่อระบบประสาท (CNS toxicity) ได้ ทั้งนี้พบว่าคนไทยมีการเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมของทั้ง 3 SNP (c.516G>T, c.785A>G และ g.21563C>T) ในอัตราร้อยละ 36%, 41% และ 35% ตามลำดับ ซึ่งแสดงถึงความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในคนไทยซึ่งเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีกรณีต้องได้รับการรักษาด้วยยาเอฟาวิเรนซีในขนาดมาตรฐาน (600 มก.ต่อวัน) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง g.18492T>C มีแนวโน้มต่อการเกิดระดับยาเอฟาวิเรนซีในกระแสเลือดต่ำกว่าการรักษาได้ (Sub-optimal level) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีซึ่งสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะดื้อยาได้ง่าย ทั้งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อวัณโรคในประเทศไทย

Efavirenz is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) which is mainly metabolized by hepatic cytochrome P450 2B6 (CYP2B6). The preferable mid-dosing plasma level of efavirenz is 1,000–4,000 ng/mL to allow for optimized antiretroviral potency and to minimize the risk for neuropsychiatric toxicity. This study aimed to examine the frequencies of CYP2B6 and the association between CYP2B6 polymorphisms and plasma efavirenz concentrations in HIV-1 infected patients and HIV/Tuberculosis Co-Infected Patients. Mid-dose plasma efavirenz concentration was determined following the initiation of an antiretroviral therapy (tenofovir, lamivudine and efavirenz) using HPLC/MS/MS. Candidate CYP2B6 polymorphisms were conducted by real-time PCR-based allelic discrimination. Our studies of CYP2B6 polymorphisms showed significant allelic variants (CYP2B6 c.516G>T and c.785A>G polymorphisms) which may decrease the clearance of efavirenz by reducing the activity of CYP2B6 enzyme and thereby increase plasma efavirenz concentration in HIV-1 infected patients and HIV/Tuberculosis Co-Infected Patients. Moreover, the median efavirenz concentration for patients with the g.18492 heterozygous variants or homozygous variants was significantly lower than those with the wild-type genotype. The information given by this single-SNP analysis may help to effectively identify HIV-infected individuals who may have a risk for treatment failure. Because the T allele in CYP2B6 g.18492C>T have high frequencies among HIV-infected population. Therefore, the impact of SNPs, which are correlated with high dose of efavirenz plasma concentrations, was found. The genetic configuration of SNPs, which are associated with plasma efavirenz levels, may be useful in optimizing the efavirenz dose that is used in HIV-1 infected patients.

Keywords: CYP2B6, Efavirenz, Polymorphism, Pharmacogenetics, SNP, Plasma drug concentration