



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ :

การวิจัยจากห้องปฏิบัติการสู่คลินิกเพื่อรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อเอดส์

โดย ศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

31 สิงหาคม 2557

ทุนเมธีวิจัยอาวุโส สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

Thailand Research Fund (TRF) Senior Research Scholar

ปี 2554-2557

การวิจัยจากห้องปฏิบัติการสู่คลินิกเพื่อรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อเอชไอวี

From bench to clinic to treat and prevent HIV infection

บทคัดย่อ

คณะผู้วิจัยประกอบด้วยทีมวิจัยวิทยาศาสตร์พื้นฐานจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และทีมวิจัยทางคลินิกจากศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย-ออสเตรเลีย-เนเธอร์แลนด์ในการศึกษาวิจัยด้านโรคเอดส์ ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

ในส่วนงานวิจัยวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ได้ครอบคลุมการศึกษาหลัก 4 เรื่องคือ biomarkers, HIV-specific T cell immunology, การพัฒนาวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ HIV mosaic DNA vaccine สำหรับเชื้อไวรัสที่พบในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ คณะผู้วิจัยได้ถ่ายทอดเทคโนโลยีชุดตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านเอดส์ให้กับบริษัทเอกชนชื่อ Pacific Biotec เพื่อต่อยอดการพัฒนาเป็นชุดทดสอบสำเร็จรูป (HIV-1 Pol-Gene drug resistance test kit) ซึ่งยังต้องมีการปรับปรุงอีกเล็กน้อยก่อนที่จะยื่นขออนุมัติจากองค์การอาหารและยาต่อไป คณะผู้วิจัยยังได้ค้นพบและตีพิมพ์ HIV-1 specific CD8 epitope ใหม่ [p24, (277)YSPVSILDI(285)] ที่จำเพาะกับ HLA Cw*0102 ส่วน HIV mosaic DNA vaccine สำหรับเชื้อไวรัสที่พบในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ก็พบว่าสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีในหนู ซึ่งทั้งส่วน gag และ env mosaic DNA vaccine สามารถชักนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ HIV-1 subtype AE และ B โดยดูจากความสามารถในการกระตุ้นการสร้าง IFN- γ จาก T cells

ในส่วนงานวิจัยทางคลินิก คณะผู้วิจัยสามารถตอบโจทย์งานวิจัยที่สำคัญต่อประเทศไทยและภูมิภาคดังนี้ 1) งานวิจัย PREDICT ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสหสถาบันระหว่างไทยกับสาธารณรัฐกัมพูชา เพื่อศึกษาเวลาที่ควรเริ่มยาต้านเอดส์ในเด็กที่ติดเชื้อ และพบว่าสามารถเริ่มยาต้านเอดส์เมื่อ CD4 <15% ได้โดยที่อัตราการเสียชีวิตและการดำเนินโรคจะเท่ากับการเริ่มยาต้านเอดส์เมื่อ CD4 >15% ซึ่งได้รับการกล่าวอ้างถึงจากทั้งองค์การอนามัยโลกและแนวทางการรักษาเด็กที่ติดเชื้อของไทย 2) งานวิจัย PEARL เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุม

แบบสูตรและเป็นสหสถาบันในเด็กติดเชื้อ 200 ราย ซึ่งพบว่าการลดขนาดของยา lopinavir (protease inhibitor ที่ใช้กันมากในแถบเอเชีย) ลง 30% ก็ยังสามารถกดปริมาณไวรัสในเลือดได้เหมือนกับการใช้ยาขนาดมาตรฐาน ซึ่งนอกจากจะลดค่าใช้จ่ายแล้วยังสามารถลดผลข้างเคียง dyslipidemia ได้ด้วย โดยที่การรักษานี้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014 3) งานวิจัย HIV-STAR เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสูตรและเป็นสหสถาบันในผู้ติดเชื้อ 200 รายเพื่อเลือกยาในกลุ่มที่สอง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า thymidine analog+3TC+NNRTI ที่ล้มเหลวจากยาสูตรแรก และ tenofovir+3TC+lopinavir/ritonavir (LPV/r) ใช้รักษาได้ดีกว่า LPV/r monotherapy ซึ่งผลการศึกษานี้ได้รับการยืนยันจากผลการศึกษาขนาดใหญ่อีก 2 การศึกษา ซึ่ง TDF/FTC หรือ 3TC/LPV/r ถูกแนะนำให้ใช้ในแนวทางการรักษาในสูตรที่สองของไทยในปี 2014 4) งานวิจัย LASA study เพื่อปรับลดขนาดของยา protease inhibitor ชนิด Atazanavir (ATV) (protease inhibitor ที่สำคัญแต่ราคาแพง) ลง 30% การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสหสถาบัน ซึ่งคาดว่าจะการประมวลผลการศึกษาจะแล้วเสร็จในกลางเดือนมกราคม 2015 หากผลการศึกษาดีเท่าขนาดยามาตรฐาน จะทำให้สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้หลายร้อยล้านบาทต่อปี ซึ่งจะมีผลกระทบโดยตรงต่อแนวทางการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีของไทย 5) การศึกษาอัตราการติดเชื้อดื้อยาต้านเอชไอวีในผู้ติดเชื้อ HIV รายใหม่ ได้ทำการการศึกษาในปี 2554-2555 พบอัตราการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาต้านเอชไอวีในผู้ติดเชื้อรายใหม่อยู่ที่ $\geq 5\%$ และ $< 15\%$ ซึ่งถือเป็น Intermediate resistance จึงยังไม่มีคามจำเป็นที่จะต้องตรวจหาเชื้อดื้อยาในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีใหม่ทุกราย

ABSTRACT

Our research teams compose of basic science researchers at the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University; and clinical researchers at the HIV-NAT, Thai Red Cross AIDS Research Center.

In HIV basic researches, we covered 4 major areas include biomarkers, specific T cell immunology, laboratory test development and HIV mosaic DNA vaccine for South-East Asia viral strains. We have transferred our technologies to a private company “the Pacific Biotech” to develop a HIV-1 Pol-Gene drug resistance test kit that under further improvement before a submission for the Thai FDA approval. We have identified and published a novel HIV-1 specific CD8 epitope restricted with a common HLA Cw*0102 which is “p24, (277)YSPVSILDI(285)”. The HIV-1 South-East Asian subtype AE/B mosaic DNA vaccines were shown immunogenic in mice. We have also shown that HIV-1 SEA gag and env mosaic DNA vaccines can induce good IFN γ -producing T cell responses against both HIV-1 subtype AE and B.

In HIV clinical researches, we addressed 5 important research questions that relevant to Thailand and/or the region. 1). The study called “**PREDICT**” is a multicenter bi-countries study (Thailand and Cambodia) to investigate when to start antiretroviral treatment (ART) in HIV-infected children. The results showed a similar outcomes in term of death or AIDS-related illness either to commence ART early or to deferred until their % of CD4 declined <15%. Both the World Health Organization (WHO 2013) and Thailand (2014) guidelines have referred to this study. 2). “**PEARL study**” a multicenter randomized controlled trial (RCT) has shown that for Thai children/adolescents, a 30% dose reduction of lopinavir (a most commonly used protease inhibitor in Asia) had a similar efficacy when compared to the standard dose. This approach can not only reduce the cost but can also minimize its dyslipidemia side effect, thus the results has been mentioned in the new Thai 2014 HIV treatment guidelines. 3). “**HIV-STAR study**” is a multicenter RCT study to investigate a second-line ART option. The findings conclude that for thymidine-analog+lamivudine + NNRTI first-line failure, tenofovir+lamivudine+lopinavir/ritonavir (LPV/r) is superior to LPV/r monotherapy. Our results have later been confirmed by other larger scale studies, and the TDF/FTC or 3TC/LPV/r has now been recommended as a second-line option in the Thai HIV treatment guidelines 2014. 4). “**LASA study**” is another large scale multicenter RCT study to see if a 30% reduction of atazanavir (an important but still costly protease inhibitor) can give a similar efficacy as compared to the standard dose. We are expecting the final analysis will be done by January 2015. This important result will have a significant impact on the Thai treatment guidelines and more importantly will save hundreds of millions baths when the National AIDS program implementing it. 5). **HIV resistance transmission surveillance**: our study of clinical samples in 2554-2555, the HIV resistance detection rate remained <5%; there is therefore no indication yet for routine baseline screening for Thailand.

Key words

HIV immunology, CD8 T cell, viral load, HIV drug resistance, HIV vaccine, DNA vaccine, antiretroviral therapy, HIV in children, antiretroviral dose optimization, antiretroviral treatment failure, second-line antiretroviral treatment, lopinavir, and atazanavir

Executive Summary

งานวิจัยวิทยาศาสตร์พื้นฐาน

งานวิจัยดังกล่าวครอบคลุมการศึกษาลึก 4 เรื่องคือ biomarkers, HIV-specific T cell immunology, laboratory test development (การพัฒนาวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ) ซึ่งรวมถึงการตรวจปริมาณไวรัสในเลือด (HIV viral load) กับการตรวจหาเชื้อดื้อยา (HIV drug resistance) และ HIV mosaic DNA vaccine สำหรับเชื้อไวรัสที่พบในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

การศึกษา Biomarkers: การศึกษาตัวอย่างเลือดและอาการทางคลินิกจากโครงการ PREDICT ซึ่งเป็นการศึกษาแบบควบคุมแบบสุ่มในเด็ก ซึ่งศึกษา Biomarkers หลายตัว รวมถึง APOBEC3G, sCD14, LPS และ hsCRP พบว่า ปริมาณไวรัสในเลือดมีความสัมพันธ์กับการดำเนินไปของโรคและการลดลงของปริมาณ

เซลล์ CD4 และจากผลการศึกษาเบื้องต้นยังพบว่า โปรตีนที่จับกับวิตามินดี (vitamin D binding protein) ยังมีความสัมพันธ์กับ long-term non-progressor แต่อย่างไรก็ตาม ควรศึกษาจำนวนตัวอย่างในปริมาณที่เพิ่มขึ้นเพื่อยืนยันผลการศึกษานี้

การศึกษา HIV T cell immunology: ในการศึกษาถึงบทบาทของ HIV-1-specific polyfunctional cytokine-producing CD8 T cells พบว่า ในคนไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มี protective alleles เช่น HLA-B*27, HLA-B*57 และ HLA-B*58 แต่ก็ไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสในเลือดได้ และยังพบว่าการมีปริมาณ gag p24-specific CD8+ T cells ที่มีคุณภาพการทำงานที่ดีก็มีความสัมพันธ์กับการควบคุมปริมาณไวรัสได้ตามธรรมชาติ นอกจากนี้ทางทีมวิจัยยังได้ค้นพบและรายงาน Novel HIV1 gag CD8 epitope คือ p24, (277)YSPVSILDI(285) ที่จำเพาะกับ HLA-Cw*0102 ด้วย

การพัฒนาวิธีการตรวจ HIV drug resistance: คณะผู้วิจัยประสบความสำเร็จในความร่วมมือกับ บริษัทเอกชนชีโอ แปซิฟิกไบโอเทค (Pacific Biotech) ในการพัฒนาวิธีการตรวจเชื้อดื้อยาที่พัฒนาขึ้นเอง ในห้องปฏิบัติการไปสู่ชุดตรวจสำเร็จรูป ซึ่งได้มีการประเมินผลไปบ้างแล้ว แต่ชุดทดสอบดังกล่าวยังต้องมีการปรับปรุงคุณภาพก่อนการยื่นผ่านคณะกรรมการอาหารและยาของไทย

การพัฒนาวิธีการตรวจปริมาณไวรัสในเลือดแบบ point-of-care: ได้มีการพัฒนาไปบ้างแล้วโดยใช้หลักการทดสอบภายใต้อุณหภูมิเดียว (Isothermal) และวัดความขุ่น (turbidity) ที่เกิดขึ้นและคาดว่าภายในกลางปีหน้า จะมีความชัดเจนมากขึ้นว่าจะพัฒนาวิธีการตรวจปริมาณไวรัสในเลือดแบบ point-of-care ไปในทิศทางใด

การพัฒนา HIV-1 South-East-Asia mosaic DNA vaccine: คณะผู้วิจัยได้พัฒนา HIV-1 mosaic DNA ของ *env*, *gag*, *pol* และ *nef* และได้ทดสอบความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนูทดลองแล้ว และผลจากการทดสอบใน non-human primates พบว่า HIV-1 gag mosaic DNA vaccine สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (โดยวัดจากการหลั่ง IFN- γ จาก T cells) ได้มากกว่า *env* 2-3 เท่าเมื่อฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (intradermal) และใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้น (electroporation) อย่างไรก็ตาม พบว่า *env* mosaic DNA

vaccine ชักนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ HIV-1 subtype AE และ B ได้พอๆ กัน ในขณะที่ gag mosaic DNA vaccine ชักนำให้เกิดการตอบสนองต่อ HIV-1 subtype AE ได้ดีกว่า B

งานวิจัยทางคลินิก

การวิจัยทางคลินิก มี 5 เรื่องหลัก คือ 1). PREDICT STUDY เพื่อศึกษาว่าควรเริ่มยาต้านเอชไอวีในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อไร, 2). PEARL study เพื่อหาขนาดยา Lopinavir ที่เหมาะสมสำหรับเด็ก 3). LASA study เพื่อหาขนาดยา Atazanavir ที่เหมาะสมสำหรับผู้ใหญ่ เพื่อลดผลข้างเคียงและค่าใช้จ่ายสำหรับคนไทยหรือชาวเอเชีย, 4). HIV-STAR study เพื่อหาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่มีการรักษาด้วยยาสูตรแรกล้มเหลว และ 5). primary HIV drug resistance transmission: การศึกษาการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาต้านเอชไอวี

PREDICT study เพื่อศึกษาว่าควรเริ่มยาต้านเอชไอวีในเด็กที่ติดเชื้อเมื่อไร: โครงการนี้เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสุ่มและเป็นสหสถาบัน โดยเป็นการศึกษาในประเทศไทยและสาธารณรัฐกัมพูชาซึ่งศึกษาในเด็กติดเชื้อ 300 ราย สามารถสรุปผลการศึกษาได้ว่า เราสามารถเริ่มการรักษาเด็กติดเชื้อที่มีอายุระหว่าง 1-12 ปี เมื่อเด็กมีค่า CD4 น้อยกว่า 15 % ได้โดยที่เด็กยังปลอดภัยจากอาการเอชไอวีหรือเสียชีวิตเมื่อเทียบกับการรักษาที่เร็วกว่านั้น ผลกระทบหลักของการศึกษานี้คือ การรักษานี้ถูกนำไปอ้างอิงในแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกปี 2013 และยังนำมาใช้ในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014

PEARL study เพื่อปรับขนาดของ protease inhibitor-Lopinavir ในเด็ก: โครงการนี้เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสุ่มและเป็นสหสถาบันในเด็กติดเชื้อ 200 ราย ซึ่งพบว่าการลดขนาดของยา lopinavir ลง 30% ก็ยังสามารถกดปริมาณไวรัสในเลือดได้เหมือนกับการใช้ยาขนาดมาตรฐาน โดยที่การรักษานี้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014

HIV-STAR study เพื่อศึกษาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่มีการรักษาด้วยยาสูตรแรกล้มเหลว: โครงการนี้เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสุ่มและเป็นสหสถาบันในผู้ติดเชื้อ 200 ราย ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไม่ควรใช้ lopinavir/ritonavir เพียงอย่างเดียวในการรักษา แต่ควรนำ NRTIs (TDF/3TC) มาใช้ร่วมกับ lopinavir/ritonavir ซึ่งสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้ถึง 81% ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ได้ผลดังกล่าว และยังมีการศึกษาขนาดใหญ่อีก 2 การศึกษาซึ่งยืนยันผลการศึกษานี้ ดังนั้น วิธีการรักษานี้จึง

ถูกแนะนำให้ใช้ในแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกปี 2013 และยังนำมาใช้ในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014

LASA study เพื่อปรับขนาดของยา protease inhibitor ชนิด Atazanavir (ATV) ในผู้ใหญ่: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสหสถาบันในผู้ติดเชื้อ 560 รายจากโรงพยาบาล 15 แห่ง ซึ่งการศึกษานี้เพิ่งเสร็จสิ้นและจะประมวลผลการศึกษาในกลางเดือนมกราคม 2015 หากผลการศึกษานี้พิสูจน์ได้ว่าการใช้ ATV ในขนาด 200 mg ต่อวันให้ผลการรักษาดีเท่ากับการใช้ขนาด 300 mg ต่อวัน จะทำให้ประเทศสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ถึง 70 ล้านบาทต่อปีเมื่อใช้รักษาผู้ติดเชื้อ 2000 ราย โดยมีความเป็นไปได้ที่องค์การอนามัยโลกจะแนะนำให้ เป็นวิธีการรักษาสำหรับผู้ติดเชื้อในเอเชีย

การศึกษาอัตราการติดเชื้อดื้อยาด้านเอดส์ในผู้ติดเชื้อ HIV รายใหม่: ได้ทำการการศึกษาในปี 2554-2555 พบการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาด้านเอดส์ใน 4/47 รายและใน 4/61 รายในปี 2554 และ 2555 ตามลำดับ ซึ่งถือว่าอัตราการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาด้านเอดส์ในผู้ติดเชื้อรายใหม่อยู่ที่ $\geq 5\%$ และ $< 15\%$ ซึ่งถือเป็น Intermediate resistance จึงยังไม่มีควมจำเป็นที่จะต้องตรวจหาเชื้อดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอดส์ใหม่ทุกราย แต่ก็ควรที่จะมีการตรวจหาอัตราการติดเชื้อใหม่ทุกปี เพื่อเป็นการเฝ้าระวังการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาด้านเอดส์ในประเทศไทย

Executive Summary (English)

HIV Basic Science Researches

In our HIV basic researches, we covered 4 major areas include biomarkers, specific T cell immunology, laboratory test development (for HIV viral load, and drug resistance), and HIV mosaic DNA vaccine for South-East Asia viral strains.

Biomarkers study : Based on the clinical and blood samples from a randomized controlled pediatric cohort “PREDICT” analyses, among various investigated biomarkers (include APOBEC3G, sCD14, LPS, and hsCRP); plasma HIV-1 viral load is strongly correlated to HIV-disease progress and CD4 decline. Of note, our recent preliminary findings suggest “vitamin D binding protein” is associated with long-term non-progressor clinical course. Nonetheless, a large sample size is required to confirm this finding.

HIV T cell immunology: In the study on the roles of HIV-1 specific polyfunctional cytokine-producing CD8 T cells, we found that among HIV-infected Thai patients, who even though had protective alleles: HLA-B*27, HLA-B*57 and HLA-B*58 but could not control viremia, an adequate number of high functional

quality Gag p24-specific CD8⁺ T cells is strongly associated with a natural HIV controller status. In addition, we have also indentified a novel immunodominant CD8 specific epitope “ p24, (277)YSPVSILDI(285)” that restricted by a common HLA C allele : HLA-Cw*0102.

HIV-1 drug resistance test development, we have successfully worked with a private diagnostic company “Pacific Biotec” to develop a commercial test kit; and have been validated and tested in few laboratories. It is however required additional improvement before applying for the Thai FDA approval.

The plasma HIV-1 viral load point-of-care test development is under way. The approach is based on an isothermal PCR and turbidity detection platform. By mid of next year, a clearer direction of this new POC-viral load test can be achieved.

HIV-1 South-East Asia mosaic DNA vaccine development: all HIV-1 env, gag, pol and nef SEA mosaic DNA vaccines have been developed and shown immunogenicity in mice. The recent study in non-human primates has shown HIV-1 gag mosaic DNA vaccine induced 2-3 folds higher IFN γ -producing T cell responses than env when given intradermally with electroporation. However, whereas env mosaic DNA vaccine induced comparable responses against both subtype AE and B peptides, gag mosaic DNA vaccine induced bias toward AE than B.

HIV Clinical Researches

There are 4 major areas we have investigated clinically: when to start HIV treatment in children (PREDICT study), can we optimize the dose for Thai/Asian patients to reduce toxicities and cost (PEARL study for Children and LASA study for adults), what is the proper treatment for patients who failed (HIV-STAR study), and primary HIV drug resistance transmission.

PREDICT study to study when to start HIV treatment in children: This is a multicenter, randomized controlled study (RCT) performed in 2 countries Thailand and Cambodia with a total of 300 HIV-infected children. The results conclude that for children age 1-12, deferring the anti-HIV treatment until CD4 declined <15% might be safe from AIDS complication and death as compared to earlier treatment. The major impact of this study is the citation in the WHO HIV treatment guidelines 2013 and also been used in the Thai guidelines 2014.

PEARL Study to optimize dose of a protease inhibitor –Lopinavir in children: This is a multicenter RCT study with a total of 200 HIV-infected children. We found that a 30% dose reduction of lopinavir provided a similar virologic suppression rate as compared to the standard dose treatment. The Thai HIV Treatment Guidelines 2014 has mentioned this optimized dose as an option.

HIV-STAR study to investigate a proper treatment for patients who failed first-line treatment: This is a multicenter RCT study with a total of 200 patients. The results showed that lopinavir/ritonavir monotherapy should not be recommended. The combination of recycled NRTIs (TDF/3TC) plus lopinavir/ritonavir provided a high virological control rate of 81%. This is the first RCT study to address this question, the success rate of this regimen has been further confirmed by the other 2 big trials, and therefore been recommended in the WHO 2013 and Thai 2014 HIV treatment guidelines.

LASA study to optimize dose of a protease inhibitor –Atazanavir (ATV) in adults: This is a RCT multicenter study with a total sample size of 560 from 15 hospitals. The study has just recently finished and will be analyzed by Jan 2015. If the results proven that the lower dose ATV at 200 is comparable to 300 mg/day, when widely implemented at the country level, we will save at least approximately 70 million baths a year for treating 2000 cases. And there may be possible for the WHO to consider recommending this low dose for Asian population.

Primary HIV-1 Transmission Surveillance in Thailand: Based on clinical blood samples collected between 2554-2555, the results showed that the primary transmission of HIV resistance rate was at “intermediate resistance or <5%” which means that it is still not necessary to perform HIV drug resistance in every new HIV-infected cases but the yearly surveillance is recommended

1. ผลผลิต (output)

ผลงาน	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	รวม
1. จำนวนนักวิจัยที่สร้างจากโครงการ				
1.1 สถาบันเดียวกัน (ด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานและด้านคลินิก)	3	3	2	8
1.2 ต่างสถาบัน (ด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานและด้านคลินิก)	4	3	15	22
1.3 จำนวนนักศึกษาระดับปริญญาเอก	1	2	2	5
1.4 จำนวนนักศึกษาระดับปริญญาโท	1	1	-	2
2. จำนวนผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ	6	7	8	21
3. จำนวนผลงานที่คาดว่าจะจดสิทธิบัตร **	0	1	1	2
4. จำนวนหนังสือ	0	0	1	1
5. อื่นๆ ได้แก่ ชุดตรวจเชิงพาณิชย์ที่ผ่านการรับรองโดยอย.	0	0	1*	1*

*กำลังดำเนินการ

ประเภทของวารสารที่ตีพิมพ์

วารสาร	5-year Impact factor
Lancet Infectious Disease	19.97
Clinical Infectious Diseases	9.18
AIDS	5.83
Journal of Infectious Diseases	6.19
Journal of Antimicrobial Chemotherapy	5.44
PLoSOne	4.61
Antiviral Therapy	3.72
Vaccine	3.48
HIV Medicine	3.454
Journal of Virological Methods	2.26
Journal of Medical Virology	2.217
AIDS Research and Human Retroviruses	2.05
Intervirology	1.773

2. ผลลัพธ์ (outcome) / ประโยชน์ที่ได้รับ และคาดการณ์ผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ เชิง สาธารณะ หรือเชิงนโยบาย

2.1 ทราบถึงขนาด/ปริมาณยาต้านเอดส์ชนิด protease inhibitor ที่เหมาะสมสำหรับเด็กและผู้ใหญ่
ชาวไทยที่ติดเชื้อ รวมถึงประชากรในเอเชีย ซึ่ง สามารถรับประทานในขนาดยาที่ลดลง
ประมาณ 30% ของขนาดที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบัน ซึ่งเหมาะสมสำหรับชาวตะวันตกมากกว่า
ประโยชน์ชัดเจนของการปรับลดขนาดยาได้ จะลดงบประมาณค่าใช้จ่ายของยาต้านไวรัส
เอดส์ รวมถึงลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้

2.2 ได้ผลการศึกษาที่บ่งบอกถึงความสามารถ ของวัคซีนต้นแบบ Asian HIV-1 Mosaic Subtype
AE/B envelope DNA vaccine ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด T cells ให้ตอบสนองต่อ HIV ทั้ง
2 สายพันธุ์ที่ระบาดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ คือ สายพันธุ์ AE และ B ในสัตว์ทดลองคือหนู
และลิง ซึ่งเป็นประโยชน์ในการต่อยอดการพัฒนาวัคซีนสำหรับมนุษย์ ต่อไป

- 2.3 ทราบถึงอัตราการระบาดของเชื้อ HIV ดื้อยาต้านเอ็ดส์และประเภทของไวรัสที่ บ่งถึงชนิด co-receptor ที่ใช้ในการเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย (HIV tropism) ในผู้ที่เพิ่งติดเชื้อเอ็ดส์มาใหม่ ทำให้สามารถวางแผนนโยบายการป้องกันและการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคตได้
- 2.4 คาดว่าจะได้ชุดตรวจ HIV DNA, ชุดตรวจวัดปริมาณไวรัสในเลือด (viral load) ที่มีราคาย่อมเยา และให้ผลรวดเร็ว ซึ่งสามารถพัฒนาต่อยอดไปเป็นชุดน้ำยาสำเร็จรูปเพื่อจำหน่ายต่อไปในอนาคต
- 2.5 ได้ชุดตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอ็ดส์ที่กำลังปรับปรุงเพื่อขอขึ้นทะเบียนรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสามารถจำหน่ายได้ในอนาคต
- 2.6 ได้ทราบปัจจัยหรือตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ที่ใช้ในการทำนายการดำเนินโรคเอ็ดส์ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับ HBV และ/หรือ HCV
- 2.7 ได้ผลลัพธ์ของความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์ polyfunctionality และ HLA ระหว่างผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไวรัส ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่คุมไวรัสได้ (virus controller) และได้ ค้นพบและรายงาน HIV CD8 epitope ใหม่สำหรับ HLA-Cw*0102

3. ผลกระทบ (Impact)

- 3.1 ผลงานวิจัย ของโครงการทางคลินิก 3 โครงการ PREDICT, PEARL, HIV-STAR ได้นำไปใช้ประโยชน์ และ/หรือได้รับการยืนยันจากผลการวิจัยของโครงการขนาดใหญ่ของต่างประเทศ ในการออกแนวทางปฏิบัติเพื่อการรักษา HIV (guidelines) ขององค์การอนามัยโลก (WHO guidelines 2013 กรณี PREDICT) และ/หรือ ของประเทศไทย (Thailand guidelines 2014)
- 3.2 ลดงบประมาณค่าใช้จ่ายของประเทศ เช่นค่ายา atazanavir หากผลวิจัยในต้นปี 2558 พบว่าสามารถใช้ขนาดลดลงจากวันละ 300 mg เป็น 200 mg จะทำให้ประเทศประหยัดงบประมาณ 350 ล้านบาทภายใน 5 ปีสำหรับค่ายา atazanavir เพื่อรักษาผู้ติดเชื้อ ประมาณ 1000-2000 ราย และมีผลทำให้ประชาชนเข้าถึงยาได้มากขึ้น ทั้งของประเทศไทยและในเอเชีย โดยเชื่อว่าจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง guidelines การรักษาในเอเชียด้วย เพราะงานวิจัยนี้เป็น randomized trial ที่มีขนาดตัวอย่างจำนวนมากถึง 560 รายและทำวิจัย ในระดับมาตรฐานสากล

ส่วนยาสูตร Lopinavir ในเด็กหากมีการขยายการใช้ขนาดที่ลดลง 30% ของมาตรฐาน ประเทศสามารถประหยัดงบประมาณได้อีกหลายล้านบาทต่อปี และลดผลข้างเคียงจากยาด้วย

- 3.3 ชุดตรวจเชื้อ HIV genotypic resistance ซึ่งปัจจุบันในรูปแบบ in-house test ที่บริการเฉพาะที่คลินิกนิรนาม สภาวิชาชีพไทย ปีละ 1000 ตัวอย่าง ช่วยประเทศประหยัดเงินนำเข้า อย่างน้อย 3000 บาทต่อ test หรือ 3 ล้านบาทต่อปี เมื่อร่วมมือพัฒนากับภาคเอกชนจนสามารถกระจายได้กว้างขวางขึ้น ประเทศจะประหยัดงบประมาณได้มากยิ่งขึ้น และด้วยราคาที่ถูกลงจะช่วยให้ประเทศยากจนเข้าถึงการตรวจได้ดียิ่งขึ้นด้วย และอาจหวังผลการส่งออกในภูมิภาคต่อไป
- 3.4 หากวิธีการและชุดตรวจปริมาณเชื้อ HIV ในกระแสเลือด (viral load) ประสบความสำเร็จคือตรวจได้ง่ายรวดเร็วขึ้นและราคาถูกลง อาจจะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่จะทำให้ผู้ป่วยในประเทศยากจนได้มีโอกาสตรวจติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างน้อยปีละ 2 ครั้งได้ ซึ่งในปัจจุบันหลายประเทศไม่สามารถตรวจได้เนื่องจากค่าตรวจปริมาณไวรัสในเลือดมีราคาแพง ทำให้ไม่สามารถตรวจพบการดื้อยาแต่เนิ่นๆได้ ทั้งนี้การพัฒนาชุดตรวจร่วมกับภาคเอกชนไทยที่มีประสบการณ์การผลิตเพื่อส่งออกรายหนึ่ง น่าจะมีโอกาสส่งชุดตรวจออกต่างประเทศเชิงพาณิชย์ได้

เนื้อหางานวิจัย ของโครงการวิจัยหลักๆ

1. When to start anti-HIV treatment (antiretroviral therapy) in children

(โปรดดูใน Reprint #1 ที่แนบมา)

โครงการนี้มีชื่อเรียกว่า **PREDICT Study** เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสุ่มและเป็นสหสถาบัน โดยเป็นการศึกษาในประเทศไทยและสาธารณรัฐกัมพูชาซึ่งศึกษาในเด็กติดเชื้อ 300 ราย ประมาณ 10 รพ. ในประเทศไทย และ 2 รพ. ในกัมพูชา ถือเป็นโครงการระดับโลกเพราะเป็นโครงการเดียวที่จะตอบคำถามนี้ในเด็กติดเชื้อที่อายุ 1-12 ขวบ มี CD4 15-24% และยังไม่มีอาการใดๆ ได้รับการสุ่มเพื่อรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์มาตรฐานทันที หรือ รอจนกระทั่งค่า CD4 ลดต่ำกว่า 15% ติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 144 สัปดาห์หรือ ประมาณ 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า แม้ว่าแนวโน้มปัจจุบันการรักษาแต่เนิ่นเป็นคำแนะนำโดยผู้เชี่ยวชาญ แต่ในกรณีที่เด็กหรือผู้ดูแลยังไม่พร้อมจะรักษาแต่เนิ่น อาจพิจารณาเริ่มการรักษา เมื่อเด็กมีค่า CD4 น้อยกว่า 15 % ได้ โดยที่เด็กยังปลอดภัยจากอาการเอดส์หรือเสียชีวิตเมื่อเทียบกับการรักษาแต่

เนิ่นนั้น ผลกระทบหลักของการศึกษานี้คือ การรักษาที่ถูกนำไปอ้างอิงในแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกปี 2013 และยังนำมาใช้ในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014

2. Optimizing Anti-HIV therapy for Thai/Asian children

PEARL study เพื่อปรับลดขนาดของ protease inhibitor-Lopinavir ในเด็กให้เหมาะสมกับเด็กไทย และเอเชีย: เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสุ่มและเป็นสหสถาบันในเด็กติดเชื้อ 200 ราย ซึ่งพบว่าการลดขนาดของยา lopinavir ลง 30% ก็ยังสามารถกดปริมาณไวรัสในเลือดได้เหมือนกับการใช้ยาขนาดมาตรฐาน ผลงานได้มีการนำเสนอในงานประชุมนานาชาติด้านโรคเอดส์ โดยที่การรักษานี้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014 ผลงานวิจัยนี้กำลังดำเนินการเพื่อการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ

3. Optimizing Anti-HIV therapy for Thai/Asian Adults

โครงการ LASA study เพื่อปรับลดขนาดของยา protease inhibitor ชนิด Atazanavir (ATV) ในผู้ใหญ่ เนื่องจากยาชนิดนี้ถือเป็นยาหลักสำหรับสูตรที่สองหลังคือต่อยาสูตรแรก เพราะทานสะดวกเพียงวันละครั้งและผลการรักษามีประสิทธิภาพ แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือ มีราคาแพง และมีโอกาสตาเหลืองตัวเหลืองได้ ผลการวิจัยในรูปแบบ pharmacokinetic พบว่าคนไทยเมื่อรับประทานยาในขนาดมาตรฐานคือ วันละ 300 mg จะมีขนาดยา สูงกว่ารายงานในชาวตะวันตกถึง 30% และมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมีตาเหลืองตัวเหลืองสูงกว่าด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าการรับประทานยาในขนาดลดลง 30% คือ 200 mg จะให้ระดับยาที่ใกล้เคียงกับชาวตะวันตกที่ทานขนาด 300 mg เพื่อให้สามารถเปลี่ยนคำแนะนำในระดับชาติหรือภูมิภาคได้อย่างมีหลักฐานเชิงประจักษ์และสร้างความมั่นใจเรื่องความปลอดภัยจึงจำเป็นต้องทำวิจัยทางคลินิกแบบ randomized-controlled non-inferiority comparative trial การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสหสถาบันในผู้ติดเชื้อ 560 รายจากโรงพยาบาล 15 แห่ง ซึ่งการศึกษานี้เพิ่งเสร็จสิ้นและจะประมวลผลการศึกษาในกลางเดือนมกราคม 2015 หากผลการศึกษานี้พิสูจน์ได้ว่าการใช้ ATV ในขนาด 200 mg ต่อวันให้ผลการรักษาดีเท่ากับการใช้ขนาด 300 mg ต่อวัน จะทำให้ประเทศสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ถึง 70 ล้านบาทต่อปี หรือ อย่างน้อย 350 ล้านบาทใน 5 ปี เมื่อใช้รักษาผู้ติดเชื้อ 2000 ราย ทั้งนี้มีความเป็นไปได้ที่องค์การอนามัยโลกจะแนะนำให้เป็วิธีกาการรักษาสำหรับผู้ติดเชื้อในเอเชีย

4. Second-line antiretroviral regimen suitable for resource-limited settings

(โปรดดูใน Reprint #5 ที่แนบมา)

โครงการ HIV-STAR study เพื่อศึกษาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรแรก

ลัทธิ: โครงการนี้เป็นโครงการวิจัยแบบควบคุมแบบสุ่มและเป็นสหสถาบันในผู้ติดเชื้อ 200 ราย ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไม่ควรใช้ lopinavir/ritonavir เพียงอย่างเดียวในการรักษา แต่ควรนำ NRTIs (TDF/3TC) มาใช้อีกโดยให้ร่วมกับ lopinavir/ritonavir ซึ่งสามารถควบคุมปริมาณไวรัสให้น้อยกว่า 50 ตัว/ซีซี ได้สูงถึง 83% ส่วนการรักษาด้วย lopinavir/ritonavir monotherapy ได้ผลการรักษาเพียง 61% เท่านั้น ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษา RCT รายแรกของโลกที่ได้ผลดังกล่าว ซึ่งต่อมามีการศึกษานานาชาติใหญ่อีก 2 การศึกษาซึ่งยืนยันผลการศึกษานี้ ดังนั้น วิธีการรักษานี้จึงถูกแนะนำให้ใช้ในแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกปี 2013 และยังนำมาใช้ในแนวทางการรักษาของไทยในปี 2014

5. Biomarkers and pharmacogenetic researches

การศึกษาในเด็ก

(โปรดดูใน Reprint #4 ที่แนบมา)

ซึ่งข้อจำกัดคือมีขนาดตัวอย่างน้อย พบว่า จาก biomarkers ที่ศึกษาเปรียบเทียบ ได้แก่ sCD14, LPS, APOBEC3G, viral co-receptor tropism, viral load และ sCRP นั้น HIV-1 viral load เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์ในการทำนายการดำเนินโรคของเด็กที่ติดเชื้อ HIV ในโครงการ PREDICT

ส่วน host genetics HLA-B พบว่าความชุกของ HLA-B*5701 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ abacavir hypersensitivity ในเด็กชาวไทยและชาวเขมรที่ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ที่ 4 % และ 3.4 % ตามลำดับ หากสามารถทำให้การตรวจ HLA-B* 5701 มีราคาถูกลงและได้มาตรฐาน การตรวจคัดกรองก่อนให้ยา abacavir เพื่อป้องกันการเกิดอาการแพ้ยาอย่างรุนแรงจะมีความคุ้มค่าอย่างยิ่ง

การศึกษาในผู้ใหญ่

(โปรดดูใน Reprint #6 ที่แนบมา)

เป็นโครงการวิจัยนานาชาติ โดยใช้อาสาสมัครและตัวอย่างเลือดจากเครือข่าย NIH-sponsored INSIGHT network ทำการศึกษาวีเคาะห์ ผู้ติดเชื้อ HIV 287 ราย ที่มีไวรัสตับอักเสบบี ไม่ว่าจะเป็น HBV หรือ HCV หรือทั้งสองชนิด มี 48 เสียชีวิต และ 50 มีการกำเริบของตับอักเสบบี พบว่า inflammatory biomarkers คือ

interleukin 6, interleukin 8, and soluble CD14 levels และ coagulation biomarkers คือ hyaluronic acid and higher D-dimer มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต และยังพบว่า ระดับ interleukine 10 ในเลือด ก่อนการรักษา มีความสัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบกำเริบหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์

6. HIV T Cell Immunology Research

เป็นการวิจัยเพื่อตรวจหาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์ชนิดซีดี 8 ที่จำเพาะต่อเชื้อเอชไอวีโดยใช้ overlapping peptides ที่สังเคราะห์ขึ้นมา เพื่อจำแนก immunodominant CD8 epitopes และ CD8 epitopes ใหม่ ๆ ที่มีความสำคัญต่อการควบคุมไวรัสหรือทำให้ไวรัสสามารถหลบหนีจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ CRF_01AE 100 คน พบว่า 16% มี HLA-Cw*0102 ซึ่ง 75% ของคนเหล่านี้ตอบสนองต่อ epitope ใหม่ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน (Novel HIV1 CD8 epitope) บริเวณ gag ของ HIV structural protein คือ p24, (277)YSPVSILDI(285)

HIV Vaccine Research and Development for South-East Asia Subtypes

เป็นการวิจัยและพัฒนา Asian mosaic HIV-1 AE/B envelope DNA vaccine และทดสอบศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งชนิดอาศัยเซลล์และชนิดสารน้ำ (cell-mediated and humoral immune responses) ใน non-human primate

ได้ฉีดลิงทั้งหมด 12 ตัว (ดังตารางที่ 1) แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม (ฉีดด้วย plasmid DNA ที่ไม่มี HIV gag/env (pCMVkan empty plasmid) จำนวน 2 ตัว และที่ฉีดด้วย Asian mosaic HIV-1 gag/env DNA โดยฉีดทาง IM หรือ ID กลุ่มละ 5 ตัว โดยฉีด DNA vaccine ทั้งหมด 3 เข็ม ในปริมาณ 2 มิลลิกรัม (mg)แต่ละเข็มห่างกัน 4 สัปดาห์ (weeks 0, 4, 8) และเจาะเลือดเพื่อดูการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน หลังจากเข็มสุดท้าย 2 สัปดาห์ (week 10) โดยจะดูทั้ง neutralizing antibody และ ELISpot และได้วางแผนไว้ว่า หากการฉีด DNA vaccine 3 เข็ม สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ ก็จะใช้ boosted dose อีก 1 เข็ม โดยฉีดห่างจากเข็มที่ 3 ไป 6 เดือน (ประมาณเดือนตุลาคม 2557)

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มเพื่อฉีด Asian mosaic HIV-1 gag/env DNA โดยวิธี *in vivo* electroporation

Group of Immunization	Type of DNA	Immunization schedule	Route of immunization	Number of NHP
Negative control	pCMVkan empty plasmid	Weeks 0, 4, 8	intradermal (ID)	1 (#1)
Negative control	pCMVkan empty plasmid	Weeks 0, 4, 8	Intramuscular (IM)	1 (#2)
Active vaccine	Asian mosaic HIV-1gag/env DNA	Weeks 0, 4, 8	intradermal (ID)	5 (#3-7)
Active vaccine	Asian mosaic HIV-1 gag/env DNA	Weeks 0, 4, 8	Intramuscular (IM)	5 (#8-12)

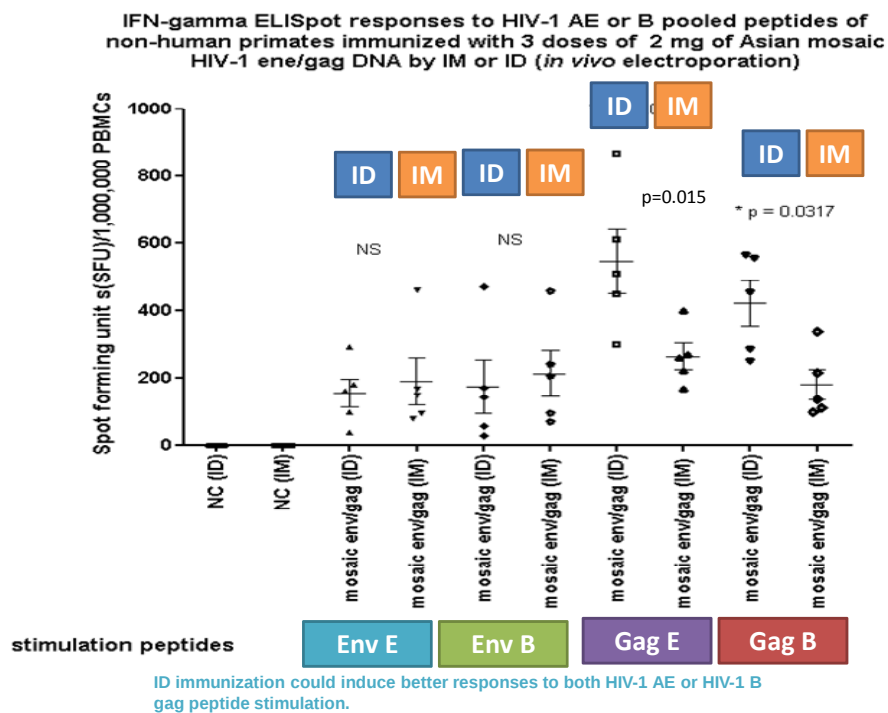
พบว่า Asian mosaic HIV-1 gag/env DNA สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดี (ดังแสดงในตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

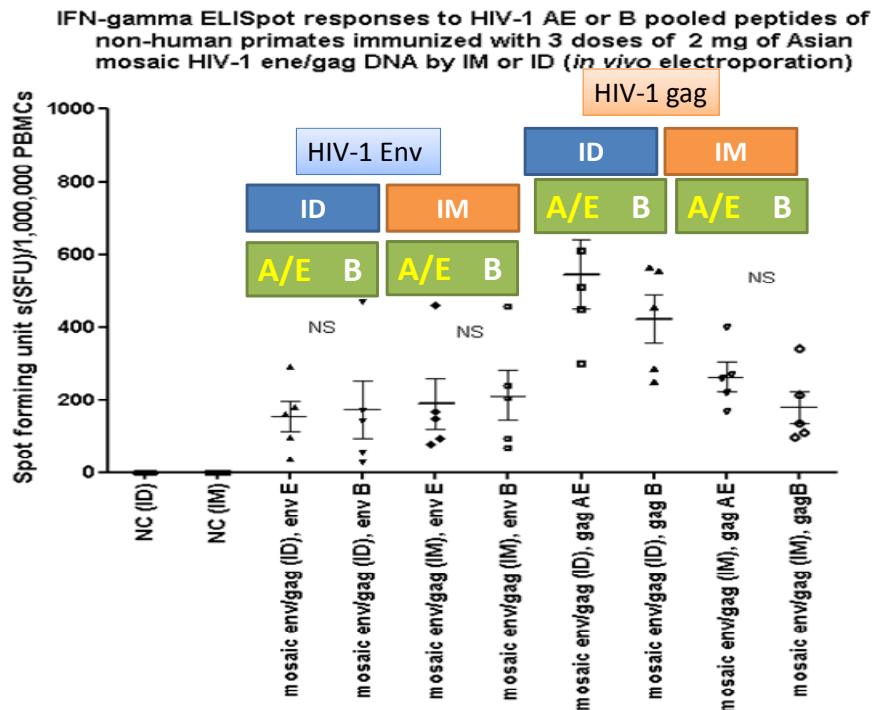
Monkey #	Route	ELISpot (SFU/million PBMC) week 10				Neutralizing Ab	
		Subtype AE peptide		Subtype B		HIV-1 virus	
		Env	Gag	Env	Gag	Subtype AE (strain TH023)	Subtype B (Strain MN)
1	IM (C*)	0	0	0	0	<20	<20
2	ID (C*)	0	0	0	0	<20	<20
3	IM	94	400	94	214	22	<20
4	IM	168	260	204	340	39	21
5	IM	78	222	70	136	143	22
6	IM	460	166	456	96	216	30
7	IM	148	270	240	110	<20	<20
8	ID	180	866	172	452	84	<20
9	ID	162	608	142	250	25	<20
10	ID	98	296	56	284	<20	<20
11	ID	290	508	470	564	87	<20
12	ID	38	448	28	556	24	<20

*C =negative control

รูปที่ 1 การตอบสนองของ T cell โดยวัดจาก IFN γ -ELISpot assay ต่อ HIV-1 peptide subtype AE และ B เป็นผลการเทียบระหว่างการ electroporation ด้วยวิธีการฉีด intradermal กับ intramuscular



รูปที่ 2 ผลการเปรียบเทียบระหว่างการการตอบสนองของ T cell โดยวัดจาก IFN γ -ELISpot assay ต่อ HIV-1 peptide subtype AE และ B เมื่อฉีดด้วยวิธีเดียวกัน



There is no different responses to either HIV-1 AE or HIV-1 B peptide stimulations in both IM and ID immunizations.

โดยที่การฉีดทาง ID สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทางด้านเซลล์เมื่อกระตุ้นด้วย gag protein ซึ่งตรวจวัดโดยวิธี ELISpot ได้ดีกว่าการฉีดทาง IM ($p < 0.05$) โดยมีค่ามัธยฐานของการตอบสนองที่ 508 เทียบกับ 260 SFU/million PBMC และ 452 เทียบกับ 136 SFU/million PBMC เมื่อกระตุ้นด้วย gag E และ gag B ตามลำดับ (รูปที่ 1 และ 2)

ส่วนการวัด neutralizing antibody ต่อ HIV subtype AE (TH023) พบว่าสามารถวัดปริมาณ neutralizing antibody ได้ 4/5 ตัวทั้งสองกลุ่ม โดยที่มีค่า neutralizing antibody 105 ± 79 เมื่อฉีดทาง IM และ 55 ± 30 เมื่อฉีดทาง ID

7. พัฒนาวิธีการตรวจปริมาณ HIV DNA โดยวิธี isothermal amplification ร่วมกับ nucleic acid lateral flow detection, และตรวจวัดปริมาณ HIV RNA วิธี real-time PCR และพัฒนาวิธีตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านเอดส์ (HIV-1 genotypic drug resistance test) ไปสู่การเป็นชุดตรวจสำเร็จรูปที่ได้มาตรฐานเชิงพาณิชย์ต่อไป

8.1 การพัฒนาวิธีตรวจหาเชื้อดื้อยาด้านเอดส์ (HIV-1 genotypic drug resistance test) ไปสู่การเป็นชุดตรวจสำเร็จรูปที่ได้มาตรฐานเชิงพาณิชย์ต่อไป

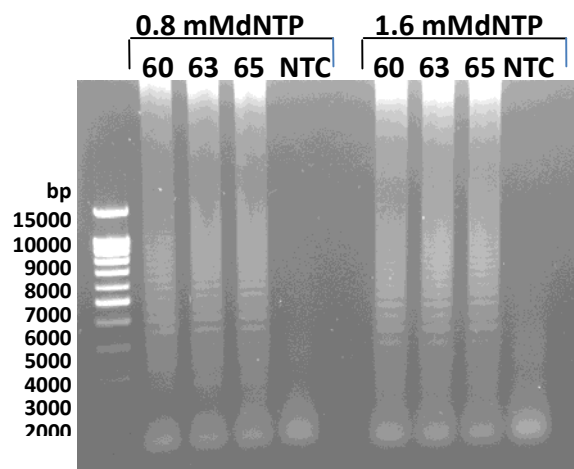
ได้มีการจัดการอบรมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง “HIV drug resistance : Clinical and Laboratory Practical Aspects” ขึ้นระหว่างวันที่ 19-20 กันยายน 2556 ณ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เพื่อให้ห้องปฏิบัติการที่สนใจการตรวจหาเชื้อดื้อยาด้านเอดส์โดยวิธี in-house ได้รับทราบถึงข้อมูลที่ได้ทำการประเมินชุดทดสอบในตัวอย่างจำนวน 100 ราย ซึ่งทำโดยห้องปฏิบัติการ 3 แห่งโดยใช้ตัวอย่างน้ำเหลืองจากคนคนเดียวกันซึ่งแบ่งเป็น 3 หลอด และนำไปทดสอบใช้ในห้องปฏิบัติ เพื่อดูประสิทธิภาพเมื่อใช้จริงในระดับโรงพยาบาล

อุปสรรคและปัญหาที่เกิดขึ้นคือ ผลที่ได้ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ เมื่อดูจาก amplification rate คงต้องมีการทดสอบจำนวนตัวอย่างเพิ่มขึ้นเพื่อให้ทราบถึงจุดบกพร่องเพื่อดำเนินการแก้ไขต่อไป

8.2 การพัฒนาวิธีการตรวจปริมาณ HIV DNA โดยวิธี isothermal amplification ร่วมกับ nucleic acid lateral flow detection

โดยความร่วมมือกับคณาจารย์นักวิจัยจาก มศว. เพื่อหาทางทำวิจัยต่อยอดร่วมกันด้าน POC (point of care) DNA test โดยใช้ amplification plus biosensor test ซึ่งเชื่อว่าสามารถขยายผลมายังด้าน HIV และ infection หรือ genetic test อื่นๆได้

ในขั้นแรก ได้ลองออกแบบ primers ในส่วนของ HIV-1 gag โดยรวบรวมลำดับนิวคลีโอไทด์ของ HIV-1 gag จำนวน 5431 sequences เพื่อออกแบบ primers ที่เหมาะสมที่สุดในการทำ LAMP โดยใช้โปรแกรม Primerexplorer V4 และนำมาทดสอบกับ plasmid DNA ที่มี HIV-1 gag insert อยู่ เมื่ออ่านผลที่โดยวิธี agarose gel electrophoresis จะเห็นดังรูปที่ 1 (โดยที่จะไม่เห็น specific band เหมือนกับ conventional PCR โดยทั่วไป)



รูปที่ 1 การตรวจสอบหาความเหมาะสมของไพรเมอร์ต่อภาวะการทำงานของ LAMP โดยใช้ปริมาณ dNTP (0.8 และ 1.6 mM) ที่อุณหภูมิ 60, 63 และ 65 องศาเซลเซียส

แต่เมื่อตรวจสอบปฏิกิริยา LAMP โดยวิธีการวัดความขุ่นของสารในหลอดทดลองโดยใช้เครื่อง Turbidimeter จะพบปฏิกิริยา LAMP กับไพรเมอร์ชุดนี้ปรากฏขึ้นที่นาที่ที่ 55 (ไม่มีภาพประกอบ) ซึ่งเข้าเกินไปสำหรับการใช้ในห้องทดลองหรือภาคสนาม จึงวางแผนที่จะพัฒนาวิธีการตรวจโดยใช้ primers ในยีนส่วนอื่นเช่น Integrase ของ HIV-1 ต่อไป อุปสรรคและปัญหาที่เกิดขึ้นคือ ยังไม่มีเครื่องวัดความขุ่น (Turbidimeter) ที่ให้ผลถูกต้องแม่นยำ คณะผู้วิจัยได้พยายามติดต่อบริษัทที่นำเข้าเครื่อง Turbidimeter เพื่อใช้ในการวัดต่อไป

8.3 การตรวจวัดปริมาณ HIV RNA โดยวิธี *real-time PCR*

คณะผู้วิจัยได้พัฒนาวิธีการตรวจวัดปริมาณ HIV RNA โดยใช้ primers ที่จำเพาะต่อส่วน integrase ของเชื้อ HIV และได้เปรียบเทียบค่าที่ได้จากการตรวจโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นกับน้ำยาที่มีขายในท้องตลาด (Abbott) ได้ผลค่อนข้างน่าพอใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในตัวอย่างที่มีค่า HIV RNA สูง

อุปสรรคและปัญหาที่เกิดขึ้นคือ วิธี *real-time PCR* ยังต้องใช้เครื่องมือราคาแพง และไม่เหมาะที่จะนำไปใช้ตรวจในภาคสนาม จึงได้มุ่งที่จะพัฒนาวิธีการตรวจแบบ isothermal amplification ร่วมกับ nucleic acid lateral flow

8. ใช้วิธี *genotypic assay* โดย *DNA sequencing* ในการตรวจหาอัตราการติดเชื้อดื้อยาต้านเอดส์และความชอบของไวรัสต่อชนิดของ *co-receptor* (*HIV tropism*) ในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อเอดส์มาใหม่ภายในเวลาไม่เกิน 1 ปี

จากการศึกษาอัตราการติดเชื้อดื้อยาต้านเอดส์ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอดส์มาใหม่ภายในเวลาไม่เกิน 1 ปีซึ่งติดตามเป็น 2 ช่วงคือ ระหว่างเดือนกันยายน 2554 ถึงเดือนมกราคม 2555 (ถือเป็นปีที่ 1 ได้อาสาสมัครจำนวน 47 ราย) และระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนกันยายน 2555 (ถือเป็นปีที่ 2 ได้อาสาสมัครจำนวน 61 ราย) พบว่าความชุกของการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาต้านเอดส์ของทั้งสองปีอยู่ที่ Intermediate resistance (อัตราการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาต้านเอดส์อยู่ที่ $\geq 5\%$ และ $<15\%$) ตามคำจำกัดความของ WHO โดยที่คำจำกัดความของ WHO คือ หากใช้จำนวนตัวอย่างในการตรวจ 47 ราย และตรวจไม่พบการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาต้านเอดส์จะถือว่าอัตราการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาดำ ($< 5\%$) แต่ถ้าตรวจพบการถ่ายทอดเชื้อดื้อยามากกว่า 5 ราย จะถือว่าอัตราการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาสูง ($> 5\%$) ซึ่งหากพบว่าอัตราการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาสูงก็จะเป็นสัญญาณที่บ่งบอกว่าจะต้องมีการตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านเอดส์ในผู้ที่ติดเชื้อใหม่ทุกรายก่อนที่จะเริ่มให้ยาต้านเอดส์

ในปีที่ 1 พบการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาต้านเอดส์ใน 4/47 รายและในปีที่สองพบ 4/61 ราย โดยตำแหน่งที่ตรวจพบเชื้อดื้อยาดังแสดงในตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ผลการตรวจเชื้อดื้อยาในปีที่ 1

Volunteer #	NRTI mutations	NNRTI mutations	PI mutations
CU-002			M46IM, I84V
QS-002		K103N	
SR-004		Y181CY, G190AG	
SR-005	M184V	V106I, V179D, H221Y, M230L	

ตารางที่ 2 ผลการตรวจเชื้อดื้อยาในปีที่ 2

Volunteer #	NRTI mutations		NNRTI mutations	PI mutations
CR008				V82L
KK019	A62V, K219R,	M184V,	A98G, K101E, G190A, P225H	-
CU021			K103N, Y188L	-
CU029				L33F,N88NS

ซึ่งพอจะสรุปได้ว่า ยังไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจหาเชื้อดื้อยาในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีใหม่ทุกราย แต่ก็ควรที่จะมีการตรวจหาอัตราการติดเชื้อใหม่ทุกปี เพื่อเป็นการเฝ้าระวังการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาด้านเอชไอวีในประเทศไทย

ภาคผนวก

Reprints (21 in total)

1. **Puthanakit T**, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, Kerr SJ, Kanjanavanit S, Ngampiyaskul C, Wongsawat J, Luesomboon W, Ngo-Giang-Huong N, Chettra K, Cheunyam T, Suwarnlerk T, Ubolyam S, Shearer WT, Paul R, Mofenson LM, Fox L, Law MG, Cooper DA, Phanuphak P, Vun MC, **Ruxrungtham K**; PREDICT Study Group. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2012 Dec;12(12):933-41. **(impact factor : 19.78)**
2. **Puthanakit T**, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Lugt Jvd, Kerr SJ, Kanjanavanit S, Ngampiyaskul C, Wongsawat J, Luesomboon W, Vibol U, Pruksakaew K, Suwarnlerk T, Apornpong T, Ratandilok K, Paul R, Mofenson LM, Fox L, Valcour V, Brouwers P, **Ruxrungtham K**, on behalf of the PREDICT Study Group. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 501-508. **(impact factor: 3.569)**
3. Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Sophonphan J, Kanjanavanit S, Ngampiyaskul C, Wongsawat J, Luesomboon W, Vonthanak S, Ananworanich J, **Ruxrungtham K**, **Puthanakit T**, on behalf of the PREDICT Study Group. Impact of antiretroviral therapy on quality of life in HIV-infected Southeast Asian children in the PREDICT study. AIDS Patient Care STDs 2013; 27: 596-603. **(impact factor: 3.576)**
4. **Phuthanakit T**, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Ubolyam S, Suwanlerk T, Kanjanavanit S, Ngampiyaskul C, Wongsawat J, Luesomboon W, Vonthanak S, Ananworanich J, **Ruxrungtham K**, on behalf of the PREDICT Study Group. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for Abacavir use. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 252-253. **(impact factor:3.13)**
5. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, Prasithsirikul W, Sungkanuparph S, Bowonwatanuwong C, Klinbuayaem V, Kerr SJ, Sophonphan J, Bhakeecheep S, Hirschel B, **Ruxrungtham K**; the HIV STAR Study Group. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy vs. tenofovir/lamivudine/ lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI-regimens: the HIV STAR study. Antivir Ther. 2012; 17: 1351-1361.

6. Andrade BB, Hullsiek KH, Boulware DR, Rupert A, French MA, **Ruxrungtham K**, Montes AL, Price H, Barreino P, Audsley J, Sher A, Lewin SR, Sereti I, for the INSIGHT Study Group. Biomarkers of inflammation and coagulation are associated with mortality and hepatitis flares in persons coinfecting with HIV and hepatitis viruses. J Infect Dis 2013; 207:1379-1388. **(impact factor: 6.19)**
7. Nguyen HL, Pitakpolrat P, Sirivichayakul S, Delaugerre C, **Ruxrungtham K**. Minority HIV-1 resistant variants in recent infection and in patients who failed first-line antiretroviral therapy with no detectable resistance-associated mutations in Thailand. J Med Virol 2012; 84 : 713-720.
8. Nguyen HL, **Ruxrungtham K**, Delaugerre C. Genetic barrier to the development of resistance to integrase inhibitors in HIV-1 subtypes CRF01_AE and B. Intervirology 2012.
9. Avihingsanon A, **Ruxrungtham K**, Katner H, Guittari CJ, Walmsley S. Impact of baseline virologic, immunologic, and demographic characteristics on virologic responses in the Gemini Study. HIV Clin Trials 2012; 13 : 111-117.
10. Nguyen HL, Charpentier C, Nguyen N, de Truchis P, Molina JM, **Ruxrungtham K**, Delaugerre C. Longitudinal analysis of integrase N155H variants in heavily treated patients failing raltegravir-based regimens. HIV Med 2013; 14 : 85-91.
11. Permpalung N, **Putchaoen O**, Avihingsanon A, **Ruxrungtham K**. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 2301-2317. **(Impact factor : 3.08)**
12. Chokeshai-u-saha K, Buranapraditkun S, Jacquet A, Nguyen C, **Ruxrungtham K**. A two-step non-flowcytometry-based naïve B cell isolation method and its application in Staphylococcal enterotoxin B (SEB) presentation. Asian Pac J Allergy Immunol 2012; 30: 214-223. **(impact factor : 1.2)**
13. Chokeshai-u-saha K, Lepoivre C, Grieco L, Nguyen C, **Ruxrungtham K**. Comparison of immunological characteristics of peripheral, splenic and tonsillar naïve B cells by differential gene expression meta-analyses. Asian Pac J Allergy Immunol 2012; 30: 326-330. **(impact factor : 1.2)**
14. Avihingsanon A, Apornpong T, Ramautarsing RA, Ubolyam S, Tangkijvanich P, Ananworanich J, Lange JM, Matthews G, Lewin SR, **Ruxrungtham K**; HIV-NAT; study team. Decline in serum 25-OH vitamin D levels in HIV/hepatitis B virus (HBV) co-infected patients after long term antiretroviral therapy. Antivir Ther. 2013 Aug 23. doi: 10.3851/IMP2673. 2: **(impact factor : 3.16)**
15. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, Ubolyam S, Kerr SJ, Mahanontharit A, Ferradini L, **Ruxrungtham K**, Avihingsanon A. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality. Clin Infect Dis. 2013 Jul;57(1):147-55. doi: 10.1093/cid/cit173. **(impact factor: 9.37)**

16. Matthews GV, Seaberg EC, Avihingsanon A, Bowden S, Dore GJ, Lewin SR, Sasdeusz J, Revill PA, Littlejohn M, Hoy JF, Finlayson R, **Ruxrungtham K**, Saulynas M, Locarnini S, Thio CL. Patterns and causes of suboptimal response to tenofovir-based therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2013; 56: e87-94. **(impact factor: 9.37)**
17. Chokephaibulkit K, Saksawad R, Bunupuradah T, Rungmaitree S, Phongsamart W, Lapphra K, Maleesatharn A, **Puthanakit T**. Prevalence of vitamin D deficiency among HIV-infected Thai adolescents receiving antiviral therapy. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 1237-1239. **(impact factor: 3.569)**
18. **Putcharoen O**, Kerr ST, **Ruxrungtham K**. An update on clinical utility of rilpivirine in the management of HIV infection in treatment-naïve patients. HIV/AIDS-Research and Palliative Care 2013; 5: 231-241. **(impact factor 1.82)**
19. Prompetchara E, Ketloy C, Keelapang P, Sittisombut N, **Ruxrungtham K**. Induction of neutralizing antibody response against four dengue viruses in mice by intramuscular electroporation of tetravalent DNA vaccines. PLoS One 2014; 9: e92643. **(impact factor: 3.7)**
20. Bunupuradah T, Techasaensiri C, Keadpudsa S, Thammajaruk N, Srimuan A, Sahakijpicharn T, Prasitsuebsai W, Ananworanich J, **Puthanakit T**, HIV-NAT 146 Study Team.. Pharmacokinetics of Atazanavir/Ritonavir among HIV-infected Thai children concomitantly taking tenofovir disoproxil fumarate. Pediatric Infect Dis J 2014; 33: e316-319. **(impact factor: 3.1.3)**
21. **Sirivichayakul S**, Kantor R, DeLong AK, Wongkunya R, Mekprasan S, **Ruxrungtham K**, Sohn AH, Phanuphak P. Transmitted HIV drug resistance at the Thai Red Cross Anonymous Clinic in Bangkok: results from three consecutive years of annual surveillance. J Antimicrob Chemother 2014 (in press) **(impact factor: 5.439)**

กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการนำผลจากโครงการไปใช้ประโยชน์

1. ได้มีการจัดการอบรมเชิงปฏิบัติการ เรื่อง “HIV drug resistance : Clinical and Laboratory Practical Aspects” ขึ้นระหว่างวันที่ 19-20 กันยายน 2556 ณ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เพื่อให้ห้องปฏิบัติการที่สนใจการตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านเอชไอวี in-house ได้รับทราบถึงข้อมูลที่ได้ทำการประเมินชุดทดสอบในตัวอย่างจำนวน 100 ราย และนำไปทดสอบใช้ในห้องปฏิบัติ เพื่อดูประสิทธิภาพเมื่อใช้จริงในระดับโรงพยาบาล

ในขั้นต่อไปจะทำการปรับปรุง หากมีจุดอ่อน และเตรียมขอขึ้นทะเบียนชุดตรวจของ อย. ประเทศไทย และจากจะขยายผลไปยังต่างประเทศ โดยผ่านทางกาให้คำปรึกษาของ WHO ต่อไป

2. ผลการวิจัยด้านโรคเอดส์ในเด็ก เพื่อหาเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ได้รับการอ้างอิงถึงในประกาศ WHO new HIV treatment consolidation guidelines 2013 ผลการวิจัย โครงการ multicenter Thai-Cambodian PREDICT study ที่ตีพิมพ์ใน Lancet Infectious Diseases ซึ่งพบว่าการรักษาเด็กติดเชื้อ HIV ด้วยยาต้านไวรัส แม้ว่าการรอน CD4 cells ต่ำกว่า 20% ก็ไม่ได้มีอัตราการเป็นเอดส์หรือเสียชีวิตมากกว่าการรักษาเร็ว แต่การพัฒนาการด้านสมองของเด็กโดยรวมจะด้อยกว่าเด็กทั่วไป

ผลการวิจัยนี้กำลังได้รับการพิจารณาในการปรับปรุง treatment guidelines ทั้งในระดับประเทศและขององค์การอนามัยโลก (WHO)

การเชื่อมโยงกับต่างประเทศ

ด้าน Basic Science มีการเชื่อมโยงกับ นักวิจัยในสหรัฐอเมริกา และประเทศอื่นๆ ที่เชี่ยวชาญด้าน Vaccine development หลายท่าน ได้แก่

1. **Barbara K. Felber**, Ph.D., Head, Human Retrovirus Pathogenesis Section, Vaccine Branch, National Cancer Institutes (NCI), Building 535, Room 209, Frederick, MD 21702-1201, USA
2. **Professor Bette Korber**, External Professor, Los Alamos National Laboratory, Theoretical Biology and Biophysics, USA
3. **Associate Professor Todd Allen**, Harvard University
4. **Diah Iskandriati**, PhD. The Primate Research Center at Bogor Agricultural University, Indonesia
5. **Associate Professor Bradford Berges**, BYU, USA ในด้านการศึกษาวิจัยการทดสอบวัคซีนใน humanized mouse model

ด้าน Clinical Science มีการเชื่อมโยงด้านการวิจัยทางคลินิกกับ

1. **Prof. David Cooper** (Kirby Institute, Australia)
2. **Prof. Jame Neaton** (University of Minnesota , USA),
3. **Dr. Richard Davey and Dr. Clifford Lane** (NIH, USA)
4. **Prof. David Burger** (Netherlands)
5. **Prof. Sean emery** (Kirby Institute, Australia)

การได้รับทุนวิจัยจากต่างประเทศ

ที่สำคัญได้แก่

1. **PREDICT study** –CIPRA grant, NIAIDS, NIH, USA
2. **HIVSTAR study** – Swiss cohort, Switzerland
3. **LASA study** – Kirby Institute, University of New South Wale, Sydney, Australia
4. **START study** (on going) – INSIGHT network, NIAIDS, NIH, USA

การได้รับเชิญเป็น International Expert of WHO consultaion, Journal Reviewer

ศ. นพ. เกียรติ รัชชัณฐธรรม

1. ได้รับเชิญเป็นหนึ่งในคณะทำงานกับ ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคเอดส์จากนานาชาติ ในการร่างแนวทางในการรักษาโรค HIV คือ WHO 2013 HIV treatment consolidation guidelines
2. ได้รับเชิญเป็น International Co-Chairs of the Basic Sciences Track ของงานประชุมเอดส์นานาชาติ “International AIDS conference” ที่ Kuala Lumpur, Malaysia 2556
3. ได้รับเชิญไปบรรยาย เรื่อง The Impact and Overcoming Challenges of ART in resource-limited settings ในงาน the 13th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (APCCMI) ที่ปักกิ่ง ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ปี 2555
4. ได้รับเชิญเป็น abstract reviewer the 20th International AIDS Conference (AIDS 2014), Melbourne, Australia ปี 2557
5. ได้รับเชิญเป็น plenary speaker เรื่อง Severe asthma from phenotypes to endotypes ในงานประชุมนานาชาติ APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013 Bangkok, Thailand (ปี 2556)
6. ได้รับเชิญเป็น Faculty member on HIV Infection and AIDS : Clinical ของ the Faculty 1000 of Medicine ตั้งแต่ปี 2548
7. ได้รับเชิญเป็น Editorial Board ของวารสารต่อไปนี้
 - 1) Nature Scientific Report
 - 2) ImmunoTargets and Therapy
 - 3) Open Allergy journal
8. เป็น Reviewer ของวารสารต่อไปนี้
 - 1) Lancet Infectious Diseases
 - 2) Vaccine
 - 3) Antimicrobial Agents and Chemotherapy
 - 4) Expert Opinion on Pharmacotherapy
 - 5) Expert Review of Anti-infective Therapy
 - 6) J of Asia-Pacific Allergy and Immunology

นพ.โอภาส พุทธเจริญ

ได้รับเชิญเป็น Peer Reviewer of Antiviral Therapy 2013

รางวัลที่ได้รับ

ศ.นพ.เกียรติ รัชชัณฐธรรม

1. ผลงานวิจัยดีเด่นแบบบรรยาย ของซูเปอร์คลัสเตอร์ด้านสุขภาพ การประชุมสุดยอดมหาวิทยาลัยแห่งชาติ สำนักงานการอุดมศึกษา ปี 2556
2. ผลงานวิจัยดีเด่นแบบบรรยาย ของซูเปอร์คลัสเตอร์ด้านสุขภาพ การประชุมสุดยอดมหาวิทยาลัยแห่งชาติ สำนักงานการอุดมศึกษา ปี 2557

3. ได้รับเกียรติคุณยกย่องเชิดชูเกียรติ จากวุฒิสภากระทรวงวิทยาศาสตร์สู่ความเป็นเลิศ จากผลงานวิจัยด้านโรคเอดส์ และการพัฒนาวิจัยวัคซีน ปี 2556
4. ได้รับรางวัล ศิษย์เก่าแพทย์เชียงใหม่ดีเด่น ด้านการวิจัย เมื่อเดือน ตุลาคม 2555

รศ.พญ.ฉันทวีร์ ภูรณกิจ

ได้รับรางวัลผลงานวิจัยระดับดีมาก สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ จากกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย “เรื่อง Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV: The PREDICT study”

อ.ภก.ชาญกิจ พุดิเลอพงศ์

ได้รับรางวัลเพื่อส่งเสริมความเป็นเลิศในการปฏิบัติงานด้านการเรียนการสอน สำหรับอาจารย์รุ่นใหม่ กองทุนกาญจนาภิเษก เฉลิมพระเกียรติ ประจำปี 2554 จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในวันที่ 22 มีนาคม พ.ศ. 2555 ณ ห้อง 212 ชั้น 2 อาคาร มหิตลาธิเบศร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดร.สุณี ศิริวิษยกุล

ได้รับคัดเลือกเป็นบุคลากรสายสนับสนุนผู้มีผลงานดีเด่น ด้านวิชาชีพดีเด่น ปชมท (ที่ประชุมสภาข้าราชการ พนักงาน และ ลูกจ้าง มหาวิทยาลัยแห่งประเทศไทย) วันที่ 17 พฤษภาคม 2555

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้า ศ, นพ. เกียรติ รัชรัฐธรรม และคณะผู้วิจัยทั้งหมด ขอกราบขอบพระคุณ สำนักงานสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่ทำให้การสร้างทีมงานและงานวิจัยเป็นไปได้อย่างดีและมีประสิทธิภาพ ตลอดจนขอกราบขอบพระคุณ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศูนย์วิจัยโรคเอดส์สภากาชาดไทย แหล่งทุนวิจัยอื่นๆ ที่มีส่วนสนับสนุนในโครงการบางโครงการ และโครงสร้างการวิจัยของเครือข่ายการวิจัยให้สามารถทำการวิจัยที่มีคุณค่าแท้จริงต่อประเทศชาติและนานาชาติได้

และขอขอบคุณ ทีมวิจัยที่เกี่ยวข้องทางตรงหรือทางอ้อมทั้งในคณะแพทย์ จุฬา HIV-NAT และศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทยที่มีโอกาสได้ทำงานวิจัยร่วมกันอย่างมีดีเสมอมา

ที่สำคัญที่สุดคือ ขอกราบขอบพระคุณ อาสาสมัครในทุกโครงการวิจัย ที่มีเจตนคติที่ดีเยี่ยมมาเข้าร่วมโครงการเพื่อสร้างองค์ความรู้ใหม่ๆ และหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์เพื่อทำให้การดูแลและรักษาโรคดียิ่งขึ้นเพื่อทุกคนในอนาคต