บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG4580016

ชื่อโครงการ : การศึกษาอณูพันธุกรรมของการดื้อยาของเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิปารัมในเขตระบาดในประเทศไทยต่อยาต้านมาลาเรียกลุ่มควิโนลีน

นักวิจัย :

ดร.คนึงนิจ คงพ่วง	สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค
ศาสตราจารย์เกศรา ณ บางช้าง	คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
พันโท ดร.มฑิรุธ มุ่งถิ่น	วิทยาลัยแพทยศาสตร์ พระมงกุฎเกล้า
ดร.พงษ์วิทย์ บัวล้อมใบ	สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค

E-mail Address: nungnit@health.moph.go.th

ระยะเวลาโครงการ : 1 กรกฎาคม 2545 ถึง 30 มิถุนายน 2547

การศึกษาความไวของเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิปารัมต่อยาต้านมาลาเรียกลุ่มควิโนลีนได้แก่ คลอโรควิน (CQ) เมโฟลควิน (MQ) และควินิน (QN) ในหลอดทดลอง โดยใช้เชื้อฟัลซิปารัมจากพื้นที่ที่เชื้อมีความไวต่อ MQ แตกต่างกัน ทดสอบด้วยวิธี Isotopic Method พบว่าร้อยละ 70.4 (38 isolates) เป็นเชื้อที่ไวต่อ CQ และร้อยละ 29.6 (16 isolates) เป็นเชื้อที่ดื้อต่อ CQ, ร้อยละ 61.1 (33 isolates) ไวต่อ MQ และ ร้อยละ 38.9 (21 isolates) ดื้อต่อ MQ, เชื้อทั้งหมด (54 isolates) ไวต่อ QN และไดฮัยโดรอาร์ติมิซินิน นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์กันระหว่าง การตอบสนองของเชื้อต่อ CQ และ QN (r = 0.453) และระหว่าง MQ กับ QN (r = 0.552) เชื้อฟัลซิปารัมจากพื้นที่ต่างกันมีการตอบสนองต่อ MQ, CQ และ QN แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การตอบสนองต่อ CQ และ QN ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้ CQ หรือ QN ร่วมกับ verapamil การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *pfcrt* 76 และ *pfmdr1* 86 พบว่า ทั้ง 54 isolates มีการกลายพันธุ์ของยีน *pfcrt* (76T) และร้อยละ 5.6 (3 isolates) มีการกลายพันธุ์ของยีน *pfmdr1* (86Y) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวกับการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลอง

การศึกษาครั้งนี้ยังได้ศึกษาความไวของเชื้อฟัลซิปารัมโดยวิธี Schizont maturation inhibition test พบว่าร้อยละ 96.6 (140 isolates) เป็นเชื้อที่ไวต่อ MQ และร้อยละ 3.4 (5 isolates) ดื้อต่อ MQ, ร้อยละ 95.5 (139 isolates) ไวต่อ QN และร้อยละ 4.1 (6 isolates) ดื้อต่อ QN และพบความสัมพันธ์ของการตอบสนองของเชื้อต่อ QN และ MQ (r = 0.540) แต่ไม่พบความแตกต่างของความไวของเชื้อฟัลซิปารัมในพื้นที่ต่าง ๆ ต่อยา MQ และ QN เมื่อศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *pfcrt* และ *pfmdr1* พบว่าเชื้อทั้ง 145 isolates มีการกลายพันธุ์ของยีน *pfcrt* (76T) แต่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *pfmdr1* 1246, ร้อยละ 4.2 (6 isolates) มีการกลายพันธุ์ของยีน *pfmdr1* (86Y) และร้อยละ 3.4 (5 isolates) มีการกลายพันธุ์ ของยีน *pfmdr1* (1042D) แต่ไม่พบว่าการกลายพันธุ์มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของเชื้อต่อ MQ และ QN ในหลอดทดลอง

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน *pfcrt* 76, *pfmdr1* 86, 1042 และ 1246 ของเชื้อฟัลซิปารัมไม่สามารถนำมาใช้พยากรณ์การดื้อยาของเชื้อฟัลซิปารัมสายพันธุ์ที่พบในประเทศไทยต่อยากลุ่มควิโนลีน

คำหลัก : *Plasmodium falciparum*, drug resistance marker, *pfmdr*1, *pfcrt*, quinoline antimalarials

ABSTRACT

Project Code : TRG4580016

Project Title : Study on molecular genetics of drug resistance *Plasmodium falciparum* to quinoline antimalarials

Investigator : Dr. Kanungnit Congpuong — Bureau of Vector Borne Disease, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

Professor Kesara Na Bangchang — Faculty of Allied Health Science, Thammasart University

Dr. Mathirut Mungthin — Pramongkutklao Medical College

Dr. Pongwit Bualombai — Bureau of Vector Borne Disease, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

E-mail Address: nungnit@health.moph.go.th

Project Period : 1 July 2002 to 30 June 2004

The *in vitro* sensitivity of *Plasmodium falciparum* Thai isolates collected from areas with different mefloquine sensitivity to quinoline antimalarial drugs (chloroquine [CQ], mefloquine [MQ] and quinine [QN]) were tested by the isotopic method. Seventy percent (38 isolates) was CQ-sensitive and 30% (16 isolates) was CQ-resistant. Sixty-one percent (33 isolates) was MQ-sensitive and 39% was MQ-resistant. All 54 isolates were sensitive to QN and dihydroartemisinin. Statistically significant associations were observed between the responses to CQ and QN and between MQ and QN. The response to CQ and QN was statistically significant improved when verapamil was added to the drugs. All isolates carried mutant allele of *pfcrt* gene (76T) and 5.6% (3 isolates) carried mutant allele of *pfmdr1* gene (86Y) but no association was observed between the mutation and *in vitro* response to quinonline drugs.

The *in vitro* sensitivity of *P. falciparum* field isolates was also tested by the schizont maturation inhibition assay. Ninety-seven percent (140 isolates) were MQ-sensitive and 3% (5 isolates) were MQ-resistant. Ninety-six percent (139 isolates) were QN-sensitive and 4% (6 isolates) were QN-resistant. Statistically significant association of MQ and QN responses was observed. There was no significant different of the response among *P. falciparum* from areas with different MQ-sensitivity. All isolates carried mutant alleles of *pfcrt* gene (76T) and wild type allele of *pfmdr1* gene (1246D). Four and three percent (6 and 5 isolates) carried mutant allele of *pfmdr1* gene (86Y) and (1042D), respectively. Statistically significant association between the mutation and the *in vitro* response to quinoline drugs were not observed. Our results indicate that mutations of *pfcrt* 76, *pfmdr1* 86, 1042 and 1246 were not suitable markers for prediction of resistant *P. falciparum* Thai isolates to quinoline antimalarial drugs.

Key words : *Plasmodium falciparum*, drug resistance marker, *pfmdr*1, *pfcrt*, quinoline antimalarials