

PL1: MOLECULAR TARGETS OF DRUG RESPONSES

ผศ.ดร.ปัทมา ลีวนิช

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ยาออกฤทธิ์โดยการเกิดปฏิกิริยากับเป้าหมายที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์หรือเนื้อเยื่อของร่างกาย สามารถแบ่งเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาเป็นกลุ่ม ๆ ได้แก่ receptor ซึ่งเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาส่วนใหญ่ มีกลไกที่ซับซ้อนกว่าเป้าหมายชนิดอื่น ion channel ทำหน้าที่ควบคุมการผ่านเข้าออกของ ion ระหว่างเซลล์ เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาอื่น ๆ ที่มีกลไกไม่ยุ่งยาก คือ เอนไซม์ ตัวขนส่งสาร (carriers) สารเหลวในกระเพาะอาหาร และ nucleic acids เป็นต้น การพัฒนายาใหม่ที่มีออกฤทธิ์ต่อเป้าหมายเดิมโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการเกิดอาการข้างเคียงบางอย่างมักเป็นไปได้ด้วยความล่าช้าและไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีในเรื่องของ genomic, proteomic และ bioinformatics ทำให้มีการค้นพบยีนและเข้าใจการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่าง ๆ มากขึ้น การศึกษาถึงโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนที่ถอดรหัสมาจากยีนนั้นทำให้เข้าใจระบบการทำงานของสิ่งมีชีวิต โดยเฉพาะทำให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดโรคในระดับโมเลกุล และเป็นความหวังในการค้นพบเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาสายชนิดใหม่ ซึ่งจะนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น โดยเป็นการรักษาที่สาเหตุของโรคไม่ใช่การรักษาตามอาการแบบเดิม ความก้าวหน้าในการศึกษาหาลายในยีนโดยใช้เทคนิคต่าง ๆ เช่น การตัดหรือใส่ยีนที่สนใจเข้าไปในสิ่งมีชีวิต แล้วติดตามการแสดงออกของยีนนั้น ทำให้รู้ว่าความแตกต่างของรหัสทางพันธุกรรมของโปรตีนที่เป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาเพียงเล็กน้อยสามารถทำให้คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของเป้าหมายนั้นเปลี่ยนแปลงไปได้อย่างมาก เช่น คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ calcium channel subtype ต่าง ๆ นอกจากนี้ การค้นพบยีนใหม่ ๆ ที่มีรายงานออกมาตลอดเวลานั้น ในจำนวนนี้มีโปรตีนที่ได้จากยีนหลายชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค และสามารถใช้เป็นเป้าหมายใหม่ในการออกฤทธิ์ของยา หรือเป็น biomarker ในการติดตามการออกฤทธิ์ของยาได้ เช่น การพบความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนหรือเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องในกระบวนการ signal transduction ของ growth hormone receptors กับการเกิดโรคมะเร็งบางชนิด ทำให้มีการพัฒนายาใหม่ที่มีออกฤทธิ์เจาะจงต่อโปรตีนหรือเอนไซม์ในกระบวนการ signal transduction นั้น ความรู้ความเข้าใจในเรื่องของ genomic, proteomic และ bioinformatics จะทำให้การออกฤทธิ์ของยาต่อเป้าหมายมีความจำเพาะเจาะจงและหลากหลายมากยิ่งขึ้น และการพัฒนายาใหม่ประสบความสำเร็จได้อย่างรวดเร็ว

เอนไซม์หรือโปรตีนอื่น ๆ ที่มีผลการตอบสนองของยา เช่น glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency, steroid hydroxylase deficiency, warfarin resistance เป็นต้น

เภสัชพันธุศาสตร์ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาส่วนใหญ่จะเป็นผลเนื่องมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (genetic polymorphism of drug metabolism) ทั้งนี้ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาจะมีผลต่อการใช้ยาทางคลินิกหรือไม่ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาเหล่านั้น ซึ่งได้แก่

1. วิธีการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย: ถ้ายาถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยอาศัยเอนไซม์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นหลัก จะมีผลทำให้วิธีการเปลี่ยนแปลงยานั้น ๆ มีบทบาทสำคัญต่อการกำจัดยาออกจากร่างกาย ตัวอย่างเช่น perhexilline จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) เป็นหลัก ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *CYP2D6* เอนไซม์ *CYP2D6* ที่สังเคราะห์ขึ้นมาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความสามารถในการทำงานต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสที่จะระดับยา perhexilline ในร่างกายสูงกว่าปกติและมีโอกาสเกิดพิษจากยาเพิ่มขึ้น สำหรับ propranolol จะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยอาศัยเอนไซม์หลายชนิด เช่น *CYP3A4*, *CYP2C19* และ *CYP2D6* แต่อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของยานี้โดยเอนไซม์ *CYP2D6* จะขึ้นเพียงวิธีรองเท่านั้น ดังนั้นถึงแม้ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* แต่ก็จะไม่มีผลกระทบต่อการจัดยา propranolol ออกจากร่างกายมากเท่าใดนัก ทั้งนี้เนื่องจากร่างกายสามารถกำจัดยาออกได้โดยอาศัย CYP ชนิดอื่นได้

2. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเมแทบอลิต์ : จะต้องพิจารณาว่าเอนไซม์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมมีบทบาทในการสังเคราะห์หรือกำจัดเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือไม่ นอกจากนี้ยังต้องคำนึงด้วยว่าเมแทบอลิต์เหล่านั้นมีความแรง (potency) มากหรือน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดิม (parent drug) ตัวอย่างเช่น ประมาณ 10% ของ codeine ที่ให้เข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น morphine ซึ่งมีฤทธิ์แก้ปวดได้โดยอาศัยปฏิกิริยา O-demethylation ดังนั้นผู้ที่การทำงานของ *CYP2D6* บกพร่องจะไม่สามารถเปลี่ยน codeine ให้อยู่ในรูป morphine ได้ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ได้รับฤทธิ์แก้ปวดของ codeine

3. Therapeutic range : ถ้าช่วงความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่ให้ผลในการรักษา (therapeutic range) กว้างมาก การแตกต่างของระดับยาที่เกิดขึ้นอาจจะไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาเท่าใดนัก ในทางตรงกันข้ามถ้ายามี therapeutic range ที่แคบ ความแตกต่างของระดับยาในกระแสเลือดอาจจะมีผลอย่างมากต่อการรักษาหรือการเกิดพิษของยาเหล่านั้น ดังนั้นการตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือด (therapeutic monitoring) จะมีความจำเป็นอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาเหล่านั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย

เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีความสำคัญทางคลินิกมีอยู่หลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความสำคัญทางคลินิก

Designation	Prevalence of poor metabolizer	Drug substrates
CYP2D6 polymorphism	Caucasians 5-10 % Asians ~1%	Debrisoquine Sparteine Bufuralol Dextromethorphan β -Adrenergic receptor antagonists Antiarrhythmics Antidepressants Neuroleptics, etc
CYP2C9 polymorphism	Caucasians < 1%	Tolbutamide (S)-warfarin Phenytoin Non-steroidal antiinflammatory drugs
CYP2C19 polymorphism	Caucasians 2-5% Asians 8-23%	Mephenytoin Mephobarbital Hexobarbital Diazepam Omeprazole Proguanil
N-acetyltransferase 2 polymorphism	Caucasians 40-70% Asians 10-20%	Isoniazid Hydralazine Procainamide Sulfamethazine Sulfapyridine Amonafide
Thiopurine S-methyltransferase polymorphism	Caucasians and Asians 0.3%	6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Azathioprine

ตัวอย่างของความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่
ความสำคัญทางคลินิก

CYP2D6 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาหลายชนิด (ดังแสดงในตารางที่ 1) ผู้ป่วยที่มีบกพร่องในการทำงานของ CYP2D6 (Poor metabolizer, PM) จะมีระดับของยาเหล่านี้ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ และมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาเหล่านี้เพิ่มขึ้นซึ่งบางครั้งอาจถึงขั้นทำให้เกิดพิษได้ ตัวอย่างเช่นในกรณีของยาระงับอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic (tricyclic antidepressants) เช่น imipramine, desipramine และ nortriptylline ที่มีฤทธิ์ความปลอดภัยค่อนข้างแคบ ถ้าใช้ในขนาดปกติในผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2D6 อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น ง่วงนอนได้ ซึ่งอาการเหล่านี้อาจทำให้แพทย์เข้าใจผิดคิดว่าเป็นอาการของโรคซึมเศร้าที่ยังคงอยู่ และอาจเพิ่มขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยขึ้นอีก ในทางตรงกันข้าม ยาบางชนิด เช่น codeine หรือ encainide ถ้าใช้กับผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2D6 อาจจะไม่ได้รับผลในการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากก่อนที่ codeine จะออกฤทธิ์ระงับอาการปวดได้จะต้องถูกเอนไซม์ CYP2D6 เปลี่ยนให้อยู่ในรูป morphine ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ระงับปวดก่อน สำหรับ encainide จะต้องถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ CYP2D6 ให้กลายเป็น O-desmethylencaïnide ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีความแรงมากกว่าตัวยาเดิมถึง 10 เท่า

จากการวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา warfarin เพื่อช่วยยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในขนาดต่ำจะมีความถี่ของแอลลีล CYP2C9 แบบ $CYP2C9^*2$ และ $CYP2C9^*3$ สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา warfarin ในขนาดสูง นอกจากนี้แล้วยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 เป็นแบบ homozygous ของ $CYP2C9^*2$ หรือ $CYP2C9^*3$ ที่ใช้ยา warfarin จะมีความเสี่ยงต่อภาวะตกเลือด (bleeding episodes) ที่รุนแรงรวมทั้งมีโอกาสเกิดภาวะ hypoglycaemia จากยาลดน้ำตาลในเลือด เช่น tolbutamide และ glipizide สูงกว่าปกติ

ผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2C19 จะมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากยา mephenytoin, mephobarbital และ hexobarbital มากกว่าผู้ที่ เป็น EM และจากรายงานการวิจัยพบเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่า omeprazole สามารถลดกรดในกระเพาะอาหาร รวมทั้งเพิ่มปริมาณ gastrin ในพลาสมาของอาสาสมัครที่เป็น PM ได้ดีกว่าผู้ที่ เป็น EM อัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* โดยการใช้ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin ในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น PM จะสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม EM

6-MP และ 6-thioquanine เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น acute lymphoblastic leukemia (ALL) ส่วน azathioprine จะนิยมใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disorders) เช่น lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, chronic active hepatitis, ulcerative colitis และ Crohn's disease ยาในกลุ่ม thiopurine เหล่านี้เมื่อให้เข้าไปในร่างกาย

จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์หลัก ได้แก่ hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) , thiopurine S-methyltransferase (TPMT) และ xanthine oxidase (XO) โดยเอนไซม์ HGPRT จะทำหน้าที่เปลี่ยน thiopurine ให้อยู่ในรูป thioguanine nucleotide (TGN) ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ของเซลล์ ในทางตรงกันข้ามเอนไซม์ TPMT และเอนไซม์ XO จะทำหน้าที่เปลี่ยน thiopurine ให้อยู่ในรูปเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ถึงแม้ว่ากลุ่มนี้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่จะต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเพราะเป็นยาที่มีดัชนีความปลอดภัย (therapeutic index) ต่ำ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์หรืออาการพิษที่สำคัญ คือฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูกที่อาจรุนแรงถึงขั้นถึงแก่ชีวิตได้โดยเฉพาะเมื่อใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำ ทั้งนี้เนื่องจากเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic tissues) จะไม่มีเอนไซม์ XO ดังนั้น TPMT จึงเป็นเอนไซม์หลักเพียงเอนไซม์เดียวที่ทำหน้าที่กำจัดยาเหล่านี้จากร่างกาย จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ TPMT ที่มีความสามารถในการทำงานที่ต่ำ ถ้าได้รับยาในกลุ่ม thiopurine ในขนาดปกติจะมีโอกาสเกิดพิษของยาในกลุ่มนี้ที่ค่อนข้างรุนแรง โดยเฉพาะผลกดการทำงานของไขกระดูกซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ที่สูง ถ้าได้รับยาในกลุ่ม thiopurine ในขนาดปกติจะทำให้ผลในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรทั้งนี้เนื่องจากมีระดับยาในร่างกายที่ต่ำเกินไป ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่ม thiopurine อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยสูงสุด แพทย์ควรจะต้องทำการตรวจความสามารถในการทำงานของเอนไซม์นี้ก่อนที่จะส่งจ่ายยาให้ผู้ป่วย โดยอาจทำได้โดยการตรวจความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (phenotype) หรือตรวจลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของยีน *TPMT* ของผู้ป่วย จากรายงานการวิจัยในผู้ป่วยเด็ก ALL พบว่าผู้ป่วยมีเอนไซม์ TPMT ที่ความสามารถในการทำงานที่ต่ำมากหรือมีลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *TPMT* เป็นแบบ homozygous mutant allele ควรลดขนาดของยา 6-MP ให้เหลือเพียง 6-10% ของขนาดยาปกติ สำหรับผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ TPMT ที่ความสามารถในการทำงานปานกลางหรือมีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ heterozygous mutant allele ควรลดขนาดยาเหลือเพียง 50% ของขนาดยาปกติ

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (Genetic polymorphism of drug transporters)

การดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร การขนส่งยาเข้าสู่สมองและเนื้อเยื่อต่างๆ รวมทั้งการขนส่งยาไปยังตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ เช่น synaptic cleft จะอาศัยโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยาหลาย ๆ ชนิดที่อยู่บนเซลล์เมมเบรน ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยากับผลในการรักษาของยายังมีจำกัด และที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางได้แก่ความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *MDR-1* ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการสร้าง ATP-dependent transmembrane efflux pump (P-glycoprotein หรือ P-gp) โดยโปรตีนชนิดนี้จะทำหน้าที่

ขนส่งสารรวมทั้งยาบางชนิดออกจากเซลล์ ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมของสารพิษหรือเมแทบอลิไตภายในเซลล์จีน *MDR-1* ยังมีการแสดงออกในเนื้อเยื่อต่าง ๆ หลายชนิด เช่น jejunum, duodenum รวมทั้ง capillary endothelial cell ในสมองด้วย จากการศึกษาพบว่าการกลายพันธุ์ของนิวคลีโอไทด์ตำแหน่งที่ 3435 จาก C เป็น T ของจีน *MDR-1* จะมีผลต่อปริมาณและการทำงานของ P-gp ที่มีอยู่ในลำไส้ โดยผู้ที่เป็น homozygous mutant allele ชนิดนี้จะมีการแสดงออกของ P-gp ที่ต่ำกว่าปกติ และเมื่อได้รับยา digoxin โดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว จะมีระดับของ digoxin ในพลาสมาเพิ่มสูงถึง 4 เท่าของคนปกติ ยาที่เป็น substrates ของ P-gp มีอยู่หลายชนิด ตัวอย่างเช่น cyclosporin, digoxin, vincristine, vinblastine, verapamil, terfenadine, fenoxifenadine รวมทั้ง protease inhibitors ทุกตัวที่ใช้รักษาโรคเอดส์ ดังนั้นความผิดปกติทางพันธุกรรมของ P-gp จึงน่าจะมีความสำคัญต่อการใช้ยาเหล่านี้

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของโปรตีนที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา (Genetic polymorphism of drug targets)

ยาส่วนใหญ่จะก่อผลต่อร่างกายได้จะต้องมีการทำปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของยากับโปรตีนที่เป็นเป้าหมายต่าง ๆ เช่น ตัวรับที่อยู่บนเซลล์เมมเบรน (membrane receptor) ตัวรับที่เป็นช่องทางผ่านของไอออน (ion channel receptor) หรือเอนไซม์ ปัจจุบันพบว่าจีนหลาย ๆ ชนิดที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนเหล่านั้นจะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่อาจส่งผลกระทบต่อออกฤทธิ์ของยาได้ ตัวอย่างความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดนี้ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ β_2 -adrenergic receptor ที่เกี่ยวข้องกับผลการขยายหลอดลมของยาขยายหลอดลมในกลุ่ม β_2 -adrenergic agonists, ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ angiotensin converting enzyme (ACE) ที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับความแตกต่างของผู้ป่วยในการตอบสนองต่อยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ACE จากรายงานการวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของ sulfonylurea receptor จะมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการกระตุ้นหลัง insulin ของยาลดน้ำตาลในเลือดในกลุ่ม sulfonyl urea ลดลง ความผิดปกติทางพันธุกรรมของจีน *HTR2A* ควบคุมการสังเคราะห์ 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor อาจจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของผู้ป่วยโรคจิตเภทต่อยา clozapine นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การกลายพันธุ์ของจีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการสังเคราะห์ structural subunit ของ potassium และ sodium ion channel ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด long QT syndrome (LQT) เมื่อใช้ยาบางชนิด

นอกจากเภสัชพันธุศาสตร์จะมีส่วนช่วยในการทำนายการตอบสนองต่อยาและการเกิดพิษของยาบางชนิดในผู้ป่วยตามที่ได้ยกตัวอย่างข้างต้นแล้ว ความรู้ทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ยังมีบทบาทสำคัญในการค้นคว้าและพัฒนาาใหม่ ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ถูกพัฒนาขึ้นมาโดยการนำความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มาช่วย ยกตัวอย่างเช่น ยา Herceptin ที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม โดยยานี้จะใช้ร่วมกับยารักษามะเร็งตัวอื่น เช่น 5-FU, doxorubicin หรือ

cyclophosphamide โดยที่ Herceptin จะมีผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งโดยการยับยั้ง HER-2 protein ซึ่ง Herceptin จะใช้ได้ผลดีเฉพาะผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของจีน HER-2 เพิ่มขึ้นเท่านั้น ดังนั้นแพทย์จำเป็นต้องทราบข้อมูลการแสดงออกของจีน HER-2 ก่อนสั่งจ่ายยา นี้ให้ผู้ป่วย นอกจากนี้แล้วความรู้ทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ เช่นข้อมูล SNP ยังสามารถนำมาใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 (Phase 3 Clinical Trial) ซึ่งจะช่วยให้การวิจัยทางคลินิกมีประสิทธิภาพมากขึ้น ช่วยย่นระยะเวลา และลดค่าใช้จ่ายในการพัฒนา ยา เมื่อเร็วๆ นี้คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ประกาศ “Guidance for Industrial: Pharmacogenomic data submissions” เพื่อให้บริษัทผลิตยาต่างๆ ได้ทราบถึง แนวคิดของคณะกรรมการอาหารและยา และสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการยื่นขอขึ้น ทะเบียนยาที่พัฒนามาจากกระบวนการทางเภสัชพันธุศาสตร์ คาดว่าในอนาคตความรู้ทางด้าน เภสัชพันธุศาสตร์จะมีบทบาทต่อการค้นพบยาใหม่ๆ อีกมากมายหลายชนิด โดยคาดว่ายา เหล่านี้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้ดีกว่ายาเดิมที่มีอยู่ ทั้งนี้เนื่องจากจะสามารถมีผล โดยตรงต่อกระบวนการที่สำคัญที่เป็นสาเหตุของโรคนั้นๆ โดยตรงไม่ใช่เพียงแต่การบรรเทาอาการ เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

- Meyer U. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Review* 2004;5:669-675.
- Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics : Bench to Bedside. *Nature Review* 2004;5:739-747.
- Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: The path to safer and more effective drugs. *Nature Review* 2004;5:647-655.
- Evans WE, McLeod M. Pharmacogenomics-Drug disposition, drug target, and side effects. *New Engl J Med* 2003;348:538-549.
- Roses AD. Pharmacogenetics. *Hum Med Genet.* 2001;20:2261-2267.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. *Science* 1999;286:487-491.