

เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของคนไทย

วสันต์ จันทราทิพย์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล และ โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ของประเทศไทย

E-mail: rawct@mahidol.ac.th

ความเป็นมา

เภสัชพันธุศาสตร์เป็นศาสตร์ที่แตกสาขามาจากเภสัชวิทยา โดยอาศัยองค์ความรู้ใหม่ที่ได้จากโครงการจีโนมมนุษย์ (www.genome.org) และโครงการ HapMap (www.hapmap.org) เข้ามาผนวกเพื่อช่วยสืบค้นตำแหน่งของหน่วยพันธุกรรม ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา [pharmacogenetics (PGx) marker] ซึ่งกระจายตัวอยู่บนจีโนมมนุษย์ เราสามารถใช้ PGx marker ช่วยคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบางชนิด ด้วยการตรวจดีเอ็นเอของบุคคลนั้น เพื่อเป็นข้อมูลแจ้งให้แพทย์ทราบล่วงหน้าเพื่อใช้ยาอื่นมารักษาทดแทน

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนผู้ที่ได้รับผลกระทบจากผลข้างเคียงจากการใช้ยา (adverse drug reaction) อย่างจริงจัง แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกา องค์การอาหารและยาได้รายงานว่ามีชาวอเมริกันประมาณ 2 ล้านคนต่อปีที่ได้รับผลกระทบจากผลข้างเคียงของการใช้ยา โดยมีผู้เสียชีวิตประมาณแสนคนต่อปี ซึ่งเป็นอัตราการตายที่สูงเป็นอันดับ 4 ของประเทศ และสูงกว่าอัตราการตายด้วยโรกระบบไหลเวียนโลหิต โรคเบาหวาน โรคเอดส์ โรคปอดอักเสบ อุบัติเหตุทั่วไป และอุบัติเหตุทางรถยนต์ โดยทางสหรัฐอเมริกาต้องใช้งบประมาณในการแก้ไขปัญหา การเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาสูงถึง 1 แสนสามหมื่นหกพันล้านบาทต่อปี ซึ่งสูงกว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคหัวใจ และโรคเบาหวานต่อปีของทั้งประเทศ โดยอัตราของผู้ขาด

เจ็บหรือเสียชีวิตของผู้ที่เข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาลในห้าราย จะมีสาเหตุมาจากผลข้างเคียงจากการใช้ยาหนึ่งราย (<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>; Leape, et al., 1991; Johnson and Bootman, 1995; Lazarou, et al., 1998; Gurwitz, et al., 2000)

และหากพิจารณาทุนวิจัยที่ใช้ในการศึกษาโรคที่เกิดกับมนุษย์ ส่วนใหญ่มาจากประเทศที่พัฒนาแล้ว ดังนั้นจึงไม่น่าแปลกใจที่เพียง 10 % ของทุนวิจัย จะถูกนำไปใช้วิจัยแก้ปัญหาโรคที่เกิดขึ้นในประเทศที่กำลังพัฒนา ยาที่ค้นพบและผลิตออกสู่ท้องตลาดในระหว่างปี พ.ศ. 2518-2542 จำนวน 1,393 ชนิดมีเพียง 16 ชนิดที่พัฒนาขึ้นมา เพื่อรักษาโรคที่เป็นปัญหาในประเทษที่ยากจน (Daar and Singer, 2005) สาเหตุส่วนหนึ่งเนื่องมาจาก โรคดังกล่าวส่งผลกระทบต่อตรงหรือทางอ้อมกับประเทศที่พัฒนาแล้วด้วย ดังนั้นประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น บราซิล เม็กซิโก อินเดีย มาเลเซีย สิงคโปร์ อินโดนีเซีย รวมทั้งประเทศไทย จึงต้องหันมาพึ่งพาตนเองโดยจัดสรรงบประมาณซึ่งมีอยู่อย่างจำกัดมาดำเนินโครงการวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์ ซึ่งเป็นโครงการต่อยอดจากจีโนมมนุษย์ เพื่อให้สามารถลดภาระค่าใช้จ่ายของประเทศ ที่นำมาใช้แก้ปัญหาการแพ้ยา

จากปัญหาด้านขาดองค์ความรู้ (know-how) และงบประมาณด้านการคิดค้นยาใหม่ ทำให้ประเทศกำลังพัฒนาเช่นประเทศไทย จำเป็นต้องนำยาที่หมดสิทธิบัตรมาผลิตใช้เองในประเทศ แม้ว่าเสี่ยงกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อ

ชีวิต เนื่องจากรัฐบาลไม่มีงบประมาณมากพอสำหรับผู้ป่วยทุกคน ให้ได้รับการรักษาด้วยยาใหม่ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจนคือ ความพยายามขององค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย ในการพัฒนาและผลิตยาขับเหล็ก deferiprone (L1) มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย ซึ่งเป็นโรคทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 1 ของประชากรไทย แม้จะทราบดีว่า ยาดังกล่าวมีปัญหาความหลากหลายของผลการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย แล้วยังมีประเด็นของปัญหาผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่พบอุบัติการณ์ได้สูง ทั้งภาวะปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน (14-24 %) การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับ liver transaminase (5-20 %) ภาวะปวดข้อ (3-38.5 %) และที่สำคัญคือการเกิดภาวะ agranulocytosis (absolute neutrophil count < 500 x10⁶/dL) พบได้ 0.4-0.6 %/100 ผู้ป่วยต่อปี และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ neutropenia (absolute neutrophil count < 1500 x10⁶/dL) ซึ่งพบได้สูงถึง 2.1-5.4 % ต่อปีนั้น ทำให้มีข้อจำกัดอย่างยิ่งในการใช้ยา deferiprone และทำให้การใช้ยาดังกล่าวยังไม่แพร่หลายนัก ด้วยเหตุนี้ในปัจจุบันยาดังกล่าวจึงถูกขึ้นทะเบียนเป็น second line therapy ในสหภาพยุโรป สำหรับการรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้อายาขับเหล็กชนิดนี้ได้เท่านั้น และในประเทศสหรัฐอเมริกา ยาดังกล่าวยังไม่ได้รับอนุญาตจากองค์การอาหารและยา (FDA) ให้ขึ้นทะเบียนได้เลย

เหตุการณ์เช่นนี้มีได้เกิดกับประเทศไทยเพียงประเทศเดียว ยกตัวอย่างกรณีโรคเอดส์ซึ่งเป็นโรคที่พบว่าร้อยละ 95 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ผู้ติดเชื้อเอดส์จำเป็นต้องได้รับประทานยาด้านไวรัสให้ครบถ้วน และตรงเวลาต่อเนื่องตลอดชีวิต เพื่อยับยั้งไวรัสเอชไอวีไม่ให้เพิ่มจำนวน หรือกลายพันธุ์เป็นเชื้อที่ต่อต้านยาด้านไวรัส แต่เนื่องจากยาด้านไวรัสมีราคาแพง และจำเป็นต้องใช้ยาด้านไวรัสหลายชนิดร่วมกันเพื่อป้องกันการดื้อยา และพยายามให้ผู้ป่วยสามารถใช้อายาด้านไวรัสสูตรพื้นฐาน

ได้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้ ก่อนที่ไวรัสจะดื้อยาและต้องปรับเปลี่ยนไปใช้อายาด้านที่สอง หรือยาด้านทางเลือกอื่นๆ ซึ่งต้องนำเข้าจากต่างประเทศและมีราคาแพงขึ้นตามลำดับ

ประเทศกำลังพัฒนาหลายประเทศจำเป็นต้องเลือกใช้อายาด้านไวรัส stavudine, lamivudine และ nevirapine เป็นยาด้านไวรัสสูตรพื้นฐาน เนื่องจากมีราคาต่ำที่สุด แต่ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะต้องหยุดหรือเปลี่ยนยา เนื่องจากยา nevirapine เป็นต้นเหตุของอาการข้างเคียง ภายหลังจากการเริ่มรับประทานยา โดยอาการข้างเคียงที่พบได้มากที่สุดคือการเกิดผื่นแดงตามผิวหนัง ซึ่งพบได้ประมาณ 16-38 % ในคนไทย รองลงมาได้แก่ ภาวะความเป็นพิษต่อดับ ซึ่งพบได้ประมาณ 7-15.6 % รวมถึงภาวะไข้คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ นอกจากนี้ ยังอาจพบอาการแพ้ของผิวหนังอย่างรุนแรง เช่น กลุ่มอาการ Stevens-Johnson หรือ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ได้ในผู้ป่วยประมาณ 0.5-1 % ที่ได้รับยา (Havlir et al., 1995; Ananworanich et al., 2005; Phanuphak et al., 2007)

การศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ทำให้ทราบว่าลักษณะพันธุกรรมบางชนิดสามารถบ่งชี้บุคคลที่มีโอกาสเสี่ยง ในการเกิดผลข้างเคียงจากยา ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยเภสัชพันธุศาสตร์ในห้องปฏิบัติการ จึงเริ่มเข้ามามีบทบาทอย่างสำคัญ ซึ่งคาดว่าในอนาคตจะถูกกำหนดให้มีการตรวจดีเอ็นเอของผู้ป่วย ก่อนการให้ยาด้านไวรัส หากพบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียง แพทย์จะสามารถปรับเปลี่ยนยา เพื่อลดปัญหาความล้มเหลวของการรักษาด้วยยาด้านไวรัส แนวทางการรักษาที่เหมาะสม จะช่วยชลดเวลาที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ต้องปรับเปลี่ยนยาด้านไวรัส และลดจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่พัฒนาไปเป็นเอดส์เต็มขั้น (full blown AIDS) อันจะช่วยประหยัดงบประมาณด้านการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีของประเทศในปัจจุบันและอนาคตได้เป็นจำนวนนับล้านบาทต่อปี (วสันต์, 2551)

เป้าหมายสำคัญของประเทศที่กำลังพัฒนาในขณะนี้คือ การใช้งบประมาณที่มีจำกัดในการรักษาพยาบาลให้เกิดประโยชน์สูงสุด (cost-effective healthcare strategy) โดยการนำเภสัชพันธุศาสตร์เข้ามาเป็นเครื่องมือ ช่วยคัดเลือดยาที่มีประสิทธิภาพให้กับผู้ป่วยเฉพาะราย เพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ ลดความล้มเหลวในการรักษา ลดการระคายเคือง อันเกิดจากผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้งทางตรงและทางอ้อม เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นสามารถกลับไปประกอบอาชีพ ดูแลตนเองและครอบครัวได้ (Daar and Singer, 2005)

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว จะมุ่งเน้นนำองค์ความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ไปใช้ในการเลือกเฟ้นชนิดหรือปริมาณยาที่เหมาะสมเฉพาะบุคคลหรือ individualized medicine ส่วนในประเทศที่ยากจนหรือกำลังพัฒนาหลายประเทศ มุ่งเน้นนำองค์ความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ไปประยุกต์ใช้ในการเลือกเฟ้นชนิดหรือปริมาณยาให้กับประชาชน ที่ได้รับยาจากระบบ

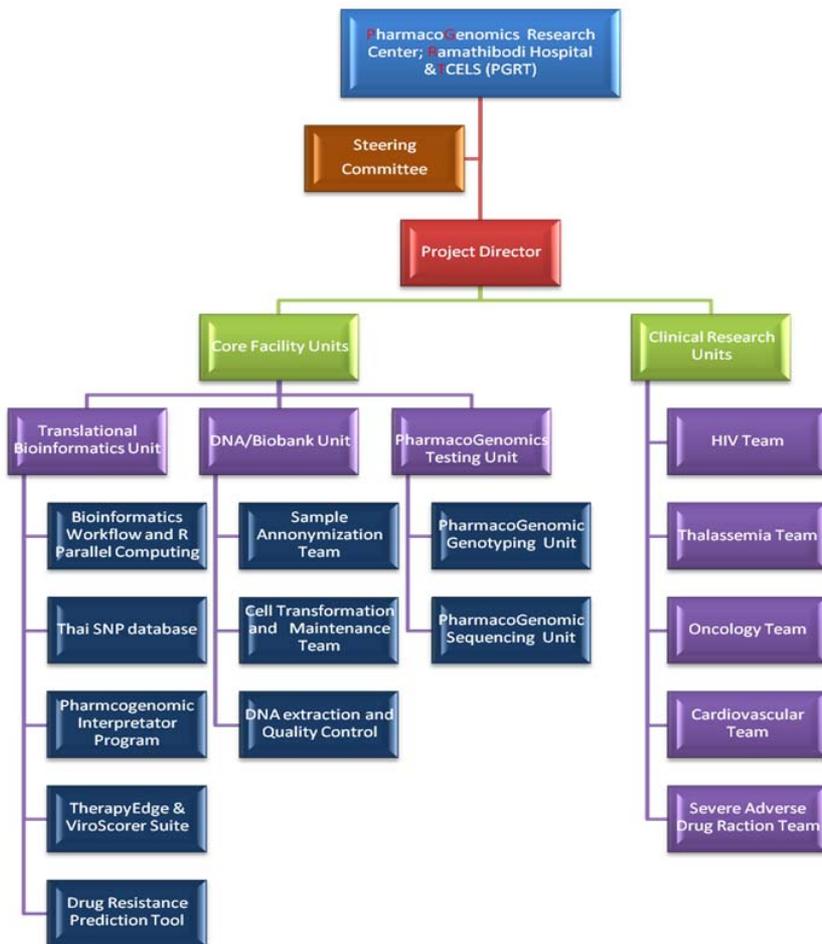
หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (National universal health care) ซึ่งภาครัฐสนับสนุนค่าใช้จ่ายจากงบประมาณแผ่นดิน หรือที่เรียกว่า socialized medicine

เป็นที่น่ายินดีที่ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ของประเทศไทย จัดตั้งขึ้นภายใต้พระราชกฤษฎีกาจัดตั้งสำนักงานบริหารและพัฒนาองค์ความรู้ เมื่อวันที่ 18 มิถุนายน พ.ศ. 2547 สืบเนื่องจากการประชุมเจรจาความร่วมมือในสาขาวิทยาศาสตร์ชีวภาพระหว่างคณะกรรมการของไทยอันประกอบด้วยหน่วยงานต่างๆ และคณะรัฐมนตรีบางส่วนกับสภาธุรกิจสหรัฐ-อาเซียน มีพันธกิจหนึ่งที่สนับสนุนให้เกิดการลงทุน และเสริมสร้างความสามารถในงานวิจัยและพัฒนาด้านวิทยาศาสตร์ชีวภาพ เพื่อการส่งเสริมให้ไทยเป็นผู้นำ และเป็นศูนย์กลางการลงทุนด้านวิทยาศาสตร์ชีวภาพของโลก ในด้านที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพเป็นหลัก จึงได้ร่วมมือกับหลายมหาวิทยาลัยในกำกับดูแลของรัฐบาล ในการจัดทำโครงการเภสัชพันธุศาสตร์



โครงการเภสัชพันธุศาสตร์เริ่มดำเนินการตั้งแต่ พ.ศ. 2547 จนถึงปัจจุบัน มีการจัดตั้งโครงสร้างพื้นฐานสำคัญที่จำเป็นต่อการศึกษาด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ได้แก่ หน่วยให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ธนาคารดีเอ็นเอและเซลล์พร้อมระบบนิรนามสารตัวอย่าง หน่วยวิเคราะห์ทางเภสัชพันธุศาสตร์ หน่วยชีวสารสนเทศฯ ฐานข้อมูลพันธุกรรมประชากรไทย โปรแกรมทางชีวสารสนเทศสำหรับบันทึกข้อมูลทางคลินิก และการประเมินผลเชื้อดื้อยาต้านไวรัส รวมทั้งได้ดำเนินการศึกษาวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ในกลุ่มโรคต่างๆ ดังต่อไปนี้ โรคติดเชื้อเอชไอวี โรคธาลัสซีเมีย โรคมะเร็ง โรคภูมิแพ้เฉียบพลันในเด็ก

โรคระบบหลอดเลือดหัวใจ และภาวะแพ้ยาหรือภาวะไวเกินต่อยา เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรม และการตอบสนองต่อยาของคนไทย ภายใต้การประสานงานกับองค์กรต่างๆ ทั้งภายในและภายนอกประเทศ ผลการดำเนินงานที่ผ่านมา นำไปสู่โอกาสในการพัฒนาองค์ความรู้ในหลายรูปแบบ ได้แก่ การสร้างฐานข้อมูลพันธุกรรมระดับจีโนมในรายบุคคล การสร้างองค์ความรู้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางชีวสารสนเทศระดับจีโนม การพัฒนาชุดตรวจยีนแพ้ยาในประชากรไทย การศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของชุดตรวจยีนแพ้ยา และการแปลผลการตรวจยีนแพ้ยาเพื่อใช้ในการรักษาเฉพาะบุคคล



แผนผังองค์กร

เป้าหมาย

เป้าหมายของโครงการคือ การนำเทคโนโลยีเภสัชพันธุศาสตร์ เข้ามาช่วยคัดกรองผู้ป่วยก่อนการให้ยา เพื่อสนับสนุนให้เกิดการรักษาที่เหมาะสมเฉพาะบุคคล ลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง ซึ่งบางรายอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต โดยมุ่งเน้นในกลุ่มโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทย อาทิ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีหรือผู้ป่วยเอดส์ โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย โรคมะเร็ง เป็นต้น เพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และลดค่าภาระค่าใช้จ่ายในระดับบุคคล องค์กร และประเทศ

เป้าหมายในแต่ละระยะของโครงการมีดังต่อไปนี้

Phase I (2003-2005) วางโครงสร้างพื้นฐาน

- วางระบบจัดเก็บดีเอ็นเอ และเซลล์ถาวร (DNAbank/Biobank)
 - วางระบบฐานข้อมูลทางคลินิก (clinical database)
 - วางระบบ electronic health record
 - จัดทำโปรแกรมประยุกต์ช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์
 - ศึกษารูปแบบของจริยธรรมการวิจัยในคนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชพันธุศาสตร์
 - ศึกษา ระเบียบ และกฎหมาย Intellectual Property (IP) ที่เกี่ยวข้อง ที่ใช้ในประเทศและระหว่างประเทศที่ร่วมงานวิจัย
 - เตรียมความพร้อมบุคลากรสำหรับหน่วยงานต่างๆ
 - ศึกษาวิธีการการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ ในระดับบุคคล องค์กร และระดับประเทศ cost-effectiveness analysis (CEA) in pharmacogenomics
 - จัดทำสัญญาความร่วมมือระหว่างองค์กรภายในและต่างประเทศ อาทิ Memorandum of Understanding (MOU), Material Transfer Agreement

(MTA), Scientifics Collaboration Agreement (SCA), Intellectual Property (IP)

- จัดตั้ง Research Core Facility(I): DNA/BioBank และวางระบบมาตรฐาน QA/QC/ISO

Phase II (2006-2008) ดำเนินโครงการวิจัย

- เก็บข้อมูลทางคลินิก พร้อมกับ ตัวอย่างดีเอ็นเอ และเซลล์
- ดำเนินการทำ Genome wide association studies (GWAS) กับดีเอ็นเอ ที่จัดเก็บจากกลุ่มโรคต่างๆ ใน Phase I กับสถาบัน RIKEN ประเทศญี่ปุ่น
- ศึกษาวิธีการการตรวจ pharmacogenetics testing ราคาประหยัด หรือ low cost PGx assays โดยการตรวจดีเอ็นเอ เช่น การทำจีโนไทป์ SNP, DNA deletion และ DNA duplication การทำจีโนไทป์กลุ่มยีน CYP450 ที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายยา: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 เป็นต้น โดยอาศัยเทคโนโลยีของ real-time PCR, pyrosequencing และ SNPshot โดยร่วมมือกับ Pharmacogenomics Research Center (PGRC), มหาวิทยาลัย Inje ประเทศเกาหลีใต้
- เข้าร่วมกับ Asian Network of Pharmacogenomics Research (ANPR) program
- สื่อถึงนักวิจัยและประชาชนทั่วไปถึงความสำคัญและความจำเป็นของโครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ได้แก่ การจัดทำ homepage หนังสือนิตยสาร ฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์
- จัดตั้ง Pharmacogenomics Research Center พร้อมกับวางระบบ ISO และ Good Laboratory Practice (GLP)

- จัดตั้ง Research Core Facility(II): Translational Bioinformatics

Phase III (2009-2011) ให้บริการด้านเภสัชพันธุศาสตร์ผ่านศูนย์ Pharmacogenomics Research Center ซึ่งเป็นความร่วมมือระหว่างโรงพยาบาลรามารินทร์ และ TCELS (PGRT)

- จัดตั้ง Research Core Facility(III): pharmacogenetics testing

- ให้บริการหรือสนับสนุนงานวิจัยด้านเภสัชพันธุศาสตร์แก่นักวิจัยภายในประเทศ โดยแลกเปลี่ยนข้อมูล GWAS และ pharmacogenetics testing ต่างๆ

- ให้บริการงานวิจัยทางคลินิกด้านเภสัชพันธุศาสตร์กับภาคเอกชน เช่นบริษัทยาทั้งในประเทศและต่างประเทศ

- ให้บริการการตรวจ pharmacogenetics testing ให้กับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และโรงพยาบาลทั่วประเทศ เช่น

ตรวจดีเอ็นเอเพื่อบ่งชี้ผู้ที่มีความเสี่ยง ที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี nevirapine, efavirine, abacavir ด้วย LabChip (3 in 1) ราคาประหยัด

ตรวจดีเอ็นเอเพื่อบ่งชี้ผู้ที่มีความเสี่ยง ที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา allopurinol, carbamazepine ด้วยวิธี HLA high resolution genotyping

ตรวจดีเอ็นเอเพื่อบ่งชี้ผู้ที่มีความเสี่ยง ที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาด้านมะเร็ง fluorouracil

ตรวจดีเอ็นเอเพื่อบ่งชี้ผู้ที่มีความเสี่ยง ที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาขับเหล็ก deferiprone (L1) ในผู้ป่วยโรคเลือดธาลัสซีเมีย

ตรวจดีเอ็นเอเพื่อบ่งชี้การเปลี่ยนแปลง หรือกลายพันธุ์ในระดับเบสของกลุ่มยีน CYP450 เช่น CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19

และการแปลผลการตรวจเภสัชพันธุศาสตร์ จัดตั้งหน่วยงานกลางขึ้น เพื่อสนับสนุนงานวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์ของโครงการย่อย โดยแบ่งออกเป็นสามส่วนตามภาระงานดังนี้

Core facility I: DNA, Cell & Clinical databank

เป็นหน่วยงานกลางมีหน้าที่จัดเก็บ ดีเอ็นเอ เซลล์ ข้อมูลทางคลินิก อย่างเป็นระบบ เพื่อนำไปใช้กับงาน Genome Wide Association Studies (GWAS) ประกอบด้วย



1. ระบบแยกสกัดดีเอ็นเออัตโนมัติ
2. ระบบ software ในการทำ anonymization แยกข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยจากข้อมูลทางคลินิก
3. ระบบจัดเก็บดีเอ็นเอแบบแห้ง ซึ่งเป็นการจัดเก็บระยะยาว สามารถจัดเก็บได้นานมากกว่า 50 ปี
4. ระบบจัดเก็บดีเอ็นเอระยะสั้นที่ 4 °C และระบบจัดเก็บเซลล์อุณหภูมิต่ำกว่า -180 °C
5. ระบบจีโนไทป์สไนป์และตรวจวัดการแสดงออกของยีนโดย real-time PCR
6. หน่วยเตรียมและจัดส่ง High Quality DNA ไปทำ GWAS ที่สถาบัน RIKEN ภายใต้ความร่วมมือระหว่างรัฐบาลญี่ปุ่นและรัฐบาลไทยผ่านโรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และ TCELS

Core facility II: Translational Bioinformatics

เป็นหน่วยงานกลางที่ใช้เทคโนโลยีชีวสารสนเทศ มาประยุกต์ใช้ช่วยด้านการตรวจวินิจฉัย และ

รักษาโรคเพื่อให้ผู้ป่วยมีสุขภาพร่างกายที่ดีขึ้นประกอบด้วย

1. หน่วยวิเคราะห์ข้อมูลพันธุกรรมระดับจีโนมที่ได้จาก Genome Wide Association Studies (GWAS)
2. หน่วยวิเคราะห์ข้อมูลความหลากหลายทางพันธุกรรมด้วยโปรแกรม R ซึ่งสามารถประมวลบน cluster computers ได้
3. หน่วยพัฒนาระบบ Bioinformatics workflow ต่างๆ ที่นำมาใช้ในงานเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อลดเวลาและขั้นตอนการวิเคราะห์ผลที่ได้ จากงานวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์ เช่น GWAS
4. หน่วยพัฒนาโปรแกรมประยุกต์ TherapyEdge/ViroScore ซึ่งใช้เทคโนโลยีชีวสารสนเทศ-เภสัชพันธุศาสตร์ ช่วยให้แพทย์ปรับเปลี่ยนยาและรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และคนไข้โรคเอดส์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

The infographic displays six key services of the Core Facility II: Translational Bioinformatics, each in a numbered box:

- 1. GWAS Analysis:** Represented by a Manhattan plot showing significant associations across chromosomes.
- 2. R parallel computing:** Represented by an image of server racks.
- 3. Bioinformatics Workflow:** Represented by a flowchart diagram of a data analysis pipeline.
- 4. TherapyEdge/ViroScore:** Represented by a computer monitor displaying a software interface.
- 5. PGx interpretater:** Represented by a screenshot of a web-based pharmacogenomics interpretation tool.
- 6. Thai SNP database:** Represented by a screenshot of a database interface for Thai SNPs.

To the right of these boxes is the text **Core Facility II: Translational Bioinformatics** and the **TCELS** logo, which includes a stylized blue water drop icon.

5. หน่วยพัฒนาโปรแกรมประยุกต์ PGx Interpretater สำหรับแปลผลจากข้อมูลการตรวจดีเอ็นเอ (จีโนมไทป์) ว่าแพทย์ควรใช้ยาตัวนี้กับผู้ป่วยรายนี้ได้หรือไม่ และควรใช้ในปริมาณเท่าใด

6. หน่วยพัฒนาและ update ฐานข้อมูล SNP ของประชากรไทยที่ได้ข้อมูลจากการทำ GWAS

Core facility III: PGx testing & knowledge for public

เป็นหน่วยงานกลางที่ให้บริการตรวจ pharmacogenetic testing จากสิ่งส่งตรวจทั่วประเทศ โดยเน้นที่การตรวจดีเอ็นเอ และอาร์เอ็นเอ เป็นหลัก รวมทั้งดำเนินการประชาสัมพันธ์เชิงรุก ให้นักวิจัย และประชาชนทั่วไปตระหนักถึงความสำคัญ และ ความจำเป็นที่จะต้องนำเภสัชพันธุศาสตร์มาประยุกต์ใช้ เพื่อลดค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศ ในรูป ของการจัดประชุมและสัมมนาเชิงปฏิบัติการเภสัช พันธุศาสตร์อย่างต่อเนื่อง ประกอบด้วย

1. การใช้ real-time PCR สำหรับ medium-low throughput SNP genotyping และ ตรวจวัด gene expression ด้วย TaqMan probe

2. การใช้ automated DNA sequencer & fragment analysis วิเคราะห์ SNP genotyping, DNA deletion & duplication บนดีเอ็นเอสายสั้นด้วยเทคนิค pyrosequencing และบนดีเอ็นเอสายยาวด้วยเทคนิค cycle sequencing

3. การใช้ microarray/Labchip สำหรับ medium-low throughput SNP genotyping & gene expression โดยใช้ semiconductor-based microarray และการใช้ Labchip ในการทำ SNP genotyping, DNA deletion & duplication detection จากเลือด โดยตรง

4. ผลิตหนังสือเล่มแรกชื่อ “การเพิ่ม ประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วย เทคโนโลยี อนุชีววิทยา ชีวสารสนเทศ และ เภสัช พันธุศาสตร์”



5. การสร้าง pharmacogenomics homepage เพื่อให้ผู้ที่สนใจสามารถเข้าถึงข้อมูลต่างๆของโครงการ
6. แสดงผลงานวิจัยของโครงการที่ได้รับ การตีพิมพ์ในวารสารวิชาการต่างประเทศ
7. จัดสัมมนาเชิงปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์

ชุดโครงการเภสัชพันธุศาสตร์ที่ TCELS ให้การสนับสนุน

1. โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ยาต้านไวรัสเอชไอวี nevirapine (viramune)

ยาต้านไวรัส nevirapine เป็นยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาผู้ป่วย ที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีอย่างแพร่หลายในประเทศไทย เนื่องจากประสิทธิภาพของยาและราคาอันย่อมเยาว์ อย่างไรก็ตาม 15-20 % ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดผลข้างเคียงผื่นคัน ตั้งแต่ชนิดไม่รุนแรงถึงขั้นรุนแรง (Ananworanich *et al.*, 2005) ดังนั้นในปี พ.ศ. 2549-2550 ผศ. พญ. ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล และ รศ. นพ. สมนึก สังฆานุกาภ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ได้เก็บตัวอย่างดีเอ็นเอ และข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส nevirapine และเผยแพร่ผลงานวิจัยในวารสาร Current HIV Research 2008 รวมทั้งได้ร่วมมือกับ รศ. นพ. วรพจน์ ดันดิศิริวัฒน์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ(องครักษ์) และ นพ. วีระวัฒน์ มโนสุทธิ งานอายุรกรรมสถาบันบำราศนราดูร ในการเก็บตัวอย่างดีเอ็นเอ และข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติม เพื่อใช้ในการศึกษาพันธุกรรมระดับจีโนม

จากนั้นในปี พ.ศ. 2550 ทพญ. สรนันทร์ จันทรางศุ นักศึกษาปริญญาเอก ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ รพ. รามาธิบดี ได้รับทุนวิจัยพันธุกรรมระดับจีโนม ภายใต้ความร่วมมือระหว่างรัฐบาลไทยและญี่ปุ่น จนสามารถบ่งชี้ genomics marker ที่ใช้คัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้ยาได้ ขณะนี้อยู่ในระหว่างการขอจดสิทธิบัตร และในปี 2551-2553 จะดำเนินการศึกษาทางคลินิก เพื่อยืนยันผลการใช้

genomics marker ในการคัดกรองผู้แพ้ยา nevirapine

2. โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ของยาต้านมะเร็ง fluorouracil

ได้ดำเนินการเก็บตัวอย่างดีเอ็นเอและข้อมูลทางคลินิก เพื่อค้นหาตำแหน่ง genomics marker ในประชากรไทย ที่สัมพันธ์กับการลดลงของเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านมะเร็ง fluorouracil ผู้วิจัยหลักคือ ผศ. นพ. เอกภพ สิริชัยนันท์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล

3. โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ของยารักษา ลูคีเมียเฉียบพลันในเด็ก

ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของผลทางพันธุกรรมต่อการดำเนินไปของโรคเบาหวาน ในผู้ป่วยลูคีเมียเฉียบพลันในเด็ก ที่ได้ยา L-asparaginase พบยีนที่เกี่ยวข้องกับการ regeneration ของเซลล์ตับในตับอ่อนบางตำแหน่ง ที่มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงจากยา และจะศึกษาพันธุกรรมระดับจีโนม ภายใต้อาสาสมัครร่วมมือระหว่างรัฐบาลไทยและญี่ปุ่น เพื่อค้นหาตำแหน่งพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหูหนวกจากยาต้านมะเร็ง (Pakakasama *et al.*, 2007) ดำเนินโครงการโดย รศ. นพ. สุรเดช หงส์อิง คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล

4. โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ของธาตุสังกะสี

ได้ดำเนินการเก็บตัวอย่างดีเอ็นเอและข้อมูลทางคลินิก ในผู้ป่วยโรคเลือดจางธาตุสังกะสี เพื่อศึกษาพันธุกรรม ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองและผลข้างเคียงของยา 2 ชนิดได้แก่ hydroxyurea และ ยาขับเหล็ก deferiprone (L1) โดย L1 ถือเป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ที่ทางองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทยสามารถผลิตได้เอง ดำเนินโครงการโดย รศ. นพ. ธนัชชัย สุระ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

5. โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ของยาในกลุ่ม Severe cutaneous adverse reactions (SCAR); drug hypersensitivity syndrome, Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis

โครงการนี้มีเป้าหมายในการผลิตชุดตรวจวินิจฉัยดีเอ็นเอก่อนการใช้ยา ที่มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างอาการแพ้ยา และยีน HLA B โดยเฉพาะ ตำแหน่ง HLA B*1502 ที่องค์กรอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ตรวจหาก่อนการใช้ยา carbamazepine ในประชากรเชื้อสายเอเชีย (<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>) โดยได้รับการสนับสนุนตัวอย่างพันธุกรรมและข้อมูลทางคลินิกจาก พญ. ทิชา ลิ้มสุวรรณ นพ. วสุ กำชัยเสถียร และ รศ. นพ. สมนึก สังฆานุกาพ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

6. โครงการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ชนิดทั้งจีโนม ต่อภาวะคือต่อยาต้านเกร็ดเลือดแอสไพรีน และการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

รศ. พญ. วัลยา จงเจริญประเสริฐ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล เริ่มศึกษาพันธุกรรมระดับจีโนม ภายใต้ความร่วมมือระหว่างรัฐบาลไทยและญี่ปุ่น เพื่อค้นหาตำแหน่งพันธุกรรม ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเส้นเลือดตีบซ้ำในผู้ป่วยโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผลงานและองค์ความรู้

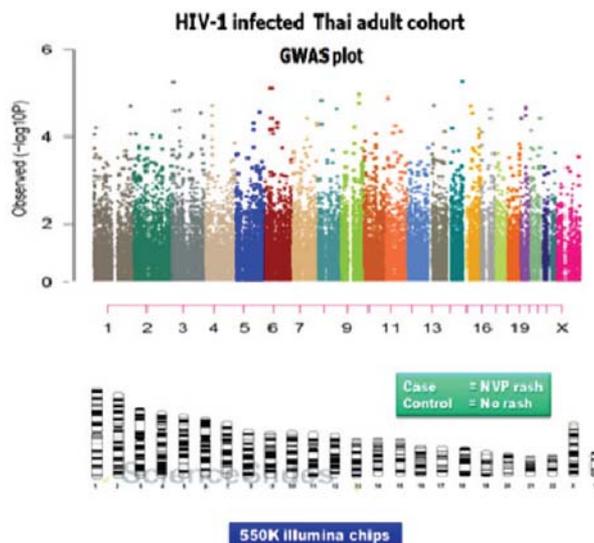
1. Bio Bank/DNA Bank

ธนาคารดีเอ็นเอมีบริการสกัด จัดเก็บรักษาเซลล์และดีเอ็นเอ จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย ในรูปแบบต่างๆ ได้แก่

- การสกัดดีเอ็นเอจากตัวอย่างเลือด กระจายกรอง และเซลล์
- EBV transformed lymphoblast culture จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย
- เก็บรักษาเซลล์ ดีเอ็นเอ หรือตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยที่สภาวะต่างๆ:
 - o เก็บ primary cells หรือ transformed cells ในถังไฮโดรเจนเหลว
 - o เก็บรักษาดีเอ็นเอ ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°C
 - o เก็บตัวอย่างเลือดแบบ dried blood spots ไว้บน GenPlate ในตู้ GenVault ที่อุณหภูมิห้อง

2. SNP Database

ข้อมูลพันธุกรรม แบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่ ข้อมูลพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยีนย่อยสลายยาจำนวน 1,500 ตำแหน่ง ในประชากรปกติ 280 ราย (Mahasirimongkol *et al.*, 2006) และข้อมูลพันธุกรรมระดับจีโนม ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าต้านไวรัสแล้วเกิดผื่นแพ้



อาศัยเครื่องมือในการสืบค้นข้อมูลในรูปแบบ bioinformatics workflow และ R parallel computing ที่สามารถจัดการกับเหมืองแร่ข้อมูล (datamining) ระดับเทอร์ราไบต์ผ่านทางหน่วยประมวลผลในรูปแบบ cluster เพื่อให้การประมวลผลเป็นไปด้วยความรวดเร็วลดระยะเวลาในการประมวลผลในรูปแบบเหมืองแร่ข้อมูลจากเดือนเป็นวัน

4. TherapyEdge/Viroscore

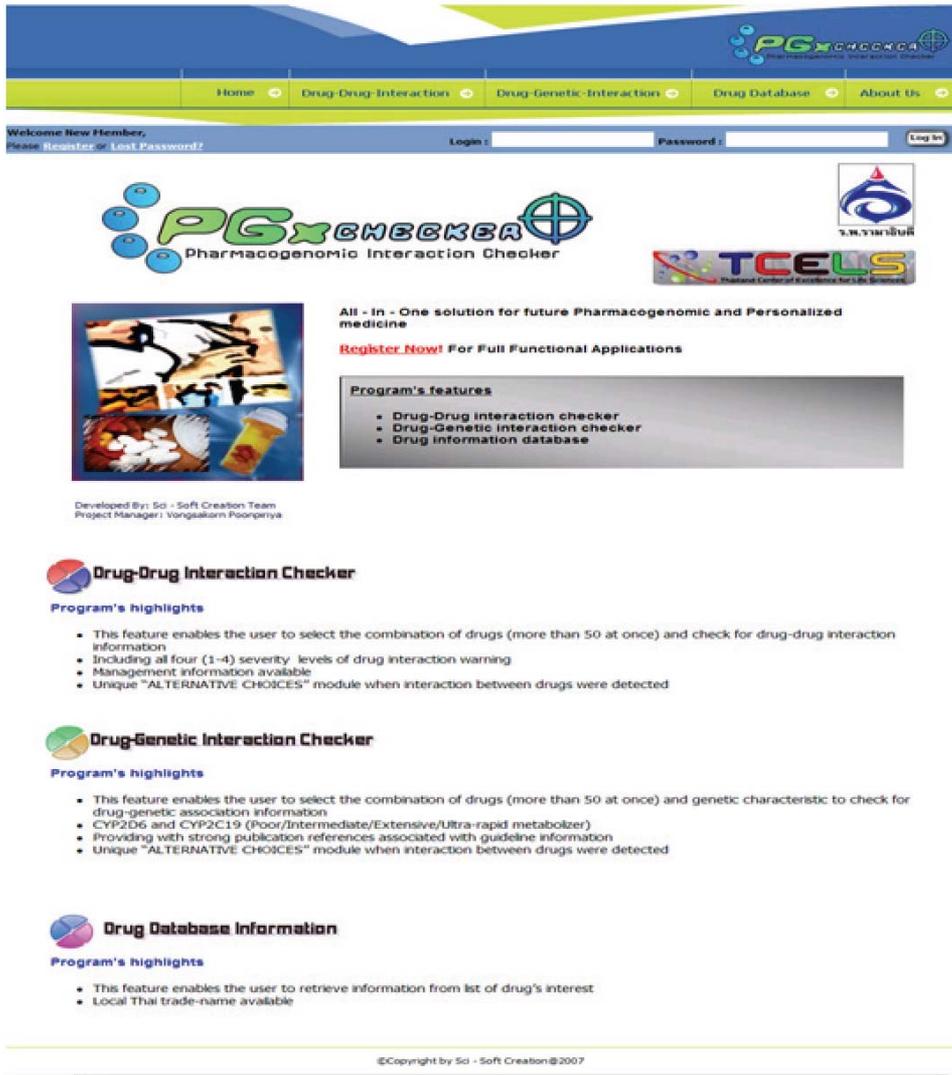
สร้าง TherapyEdge HIV ระบบภาษาไทย (Thai edition) ขึ้นมาเพื่อใช้เป็นระบบฐานข้อมูล และติดตามและประมวลผลการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัส ในระดับโรงพยาบาล หรือระดับองค์กร ในลักษณะของสื่ออิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งมีการ update ข้อมูลอย่างต่อเนื่อง หรือ longitudinal electronic patient records (LEPR) ในรูปแบบแม่ข่าย/ลูกข่าย (client-server) ลักษณะการทำงานแบบ on line ซึ่งแพทย์สามารถป้อนข้อมูลทางคลินิก หรือสืบค้นข้อมูลของผู้ติดเชื้อเอชไอวีแต่ละราย เพื่อใช้ตัดสินใจ ประกอบการรักษา (specific patient record, decision support, monitoring and reporting system) รวมไปถึงผู้บริหารหรือผู้ตัดสินใจ (decision maker) ในระดับองค์กร สามารถวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิก หรือทางอณูชีววิทยาการดื้อยาของผู้ติดเชื้อแต่ละราย หรือแต่ละกลุ่ม เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจได้อย่างสะดวกและรวดเร็ว ผ่านทางเว็บไซต์บนอินเทอร์เน็ต โดยสามารถประยุกต์กับการตรวจแบบเวลาจริง (real-time) ขจัดข้อจำกัดเรื่องเวลาและสถานที่ รวมทั้งสามารถนำมาช่วยในการแปลผลการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี โดยอาศัยรหัสพันธุกรรมของไวรัสเป็น input จากนั้นจะทำการวิเคราะห์และทำนายผลการดื้อยาด้านไวรัสโดยอาศัย algorithms ที่ถูกคิดค้นขึ้นโดยสถาบันที่แตกต่างกันถึง 6 รูปแบบ โดยระบบนี้ได้

ถูกนำไปใช้เป็นตัวแปรร่วม เพื่อหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสม ให้กับผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีแล้วกว่า 36 ประเทศทั่วโลก

ขณะนี้มีการนำโปรแกรม TherapyEdge มาใช้ในการบันทึกข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลการดื้อยาของเชื้อเอชไอวี ภายใต้โครงการความร่วมมือระหว่างกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข และ TUC (a joint activity of the Ministry of Public Health of Thailand and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention) เพื่อเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อไวรัสเอชไอวีในประชากรไทย

5. โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ หรือ PGx-Checker

โปรแกรม PGx-Checker เป็นโปรแกรมสารสนเทศ ที่ถูกออกแบบมาเพื่อใช้งานทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์โดยตรง สามารถแบ่งการใช้งานได้เป็นสามส่วนที่สำคัญได้แก่ การศึกษาในส่วนของการศึกษาปฏิกริยาต่อยาแต่ละชนิด (Drug-Drug interaction) การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบพันธุกรรมของกลุ่มประชากร กับการเลือกชนิดและขนาดของยาที่เหมาะสม (Drug-Genetic interaction) และสุดท้ายจะเป็นส่วนของฐานข้อมูลยาแต่ละชนิด (Drug database) โดยอ้างอิงจากข้อมูลชื่อสามัญและชื่อทางการค้าที่มีอยู่ในประเทศไทย เพื่อการสืบค้นข้อมูลที่ถูกต้อง เหมาะสม และรวดเร็ว รูปแบบการทำงานของโปรแกรมจะเป็นลักษณะของ web-based คือสามารถลงทะเบียนออนไลน์ผ่านทางอินเทอร์เน็ตเพื่อเข้าไปใช้งาน ทั้งนี้เพื่อให้สะดวกในการ update ข้อมูลให้มีความทันสมัยอยู่ตลอดเวลา สำหรับข้อมูลที่ถูกรวบรวมอยู่ในโปรแกรมจะมีการแสดงส่วนของเอกสารอ้างอิง ซึ่งผู้ใช้งานสามารถตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของข้อมูลได้



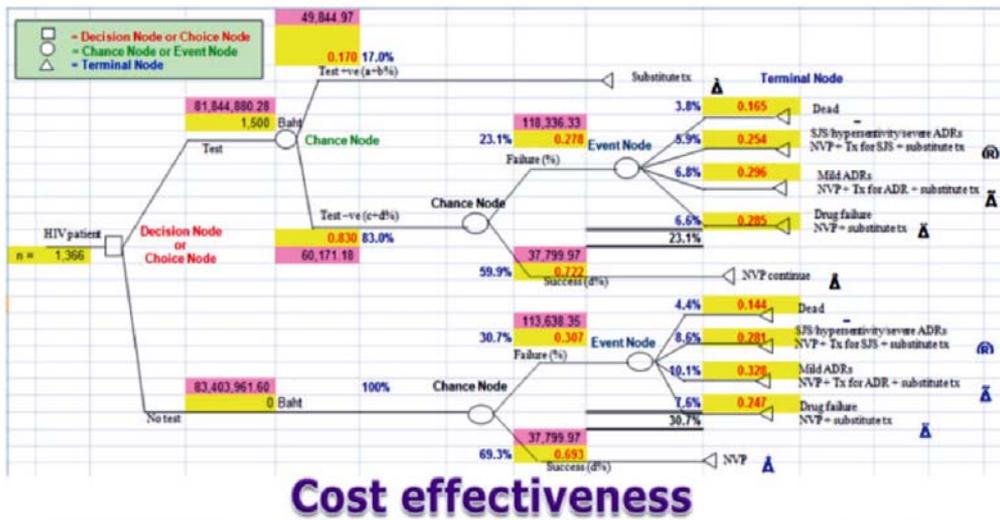
6. Pharmacogenetics testing

ศูนย์วิเคราะห์พันธุกรรม มีบริการสำหรับการศึกษาวิจัยทางพันธุกรรมศาสตร์ในระดับกลาง เช่น การตรวจหาตำแหน่งพันธุกรรมด้วยเครื่อง real-time PCR หรือตรวจลำดับเบสของดีเอ็นเอด้วยเครื่อง pyrosequencing ไปจนถึงบริการสำหรับตรวจคัดกรองตำแหน่งทางพันธุกรรม ที่สัมพันธ์กับอาการแพ้ยา โดยสามารถหยดเลือดลงบน Labchip ได้โดยตรง และสามารถแปลผลได้ภายใน 40 นาที และในอนาคตจะมีบริการตรวจพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยีนย่อยสลายยา เพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการปรับยาให้

เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยยึดตามข้อมูลจีโนมของประชากรไทยเป็นหลัก

7. การประเมินต้นทุน-ประสิทธิผล (cost effectiveness)

ต้องมีการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลของการตรวจดีเอ็นเอก่อนการให้ยา เพื่อเลี่ยงผลข้างเคียงของยา ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา nevirapine สามารถสรุปได้ว่า การตรวจคัดกรองยีนแพ้ยาก่อนการให้ยา สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ โดยจะมีความคุ้มทุนถ้าการตรวจดังกล่าวมีมูลค่าไม่เกิน 1,270 บาท



Cost effectiveness

status/event	NVP	days to ADR	Substitute	Supportive/drug treatment for SJS and severe allergy	1.Total Drug	2.Lab	3.Visit	total (1+2+3)
1 Substitute Tx	-	-	40 515.00	-	40 515.00	-	9 329.97	49,844.97
2 Dead	-	NA	-	-	-	Human Capital =	-	366,526.73
3 Hypersensitivity (SJS+allergy)	5 103.80	37	30 970.52	47 942.38	84 016.70	4 393.53	30 949.43	119,359.65
4 Mid ADRs	2 119.70	33	32 767.20	59.25	34 946.15	27.15	15 595.60	50,568.90
5 Drug failure	18 153.47	132	14 681.21	-	32 834.68	-	10 884.96	43,719.65
6 NVP continue	28 470.00	-	-	-	28 470.00	-	9 329.97	37,799.97

8. การประชาสัมพันธ์

ถือเป็นหน้าที่หลักที่สำคัญอีกประการหนึ่งของโครงการ ในการสื่อสารกับประชาชน และผู้มีอำนาจในการตัดสินใจในภาครัฐบาล ให้ตระหนักถึงความสำคัญของเภสัชพันธุศาสตร์ และผลประโยชน์ที่ประชากรระดับรากหญ้าจะได้รับ อาทิ การจัดทำหนังสือเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับประชาชนทั่วไป อ่านเข้าใจได้ง่าย ตัวอย่างเช่น “เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อคุณภาพที่ดีขึ้นของคนไทย” ควบคู่ไปกับการผลิตหนังสือเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ และนักวิจัย โดยเฉพาะ เช่น “การเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัส เอไอวี ด้วยเทคโนโลยีชีววิทยา ชีวสารสนเทศ และ เภสัชพันธุศาสตร์” รวมทั้งการเปิดเวปไซด์ของโครงการเภสัชพันธุศาสตร์ <http://pharmagtc.net> และการนำผลงานวิจัยลงตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศ

ความร่วมมือระหว่างหน่วยงาน

โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ภายใต้การสนับสนุนของคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ของประเทศไทย ได้มีความร่วมมือกับองค์กรต่างๆ ทั้งภายในและภายนอกประเทศ ทั้งภาครัฐและเอกชนมากมาย เนื่องจากไม่มีประเทศหนึ่งประเทศใดในโลก ไม่ว่าจะประเทศที่พัฒนาแล้วหรือกำลังพัฒนาก็ตาม สามารถดำเนินการศึกษาวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์ได้โดยลำพัง เนื่องจากเป็นการวิจัยระดับจีโนม จำเป็นต้องนำข้อมูลจีโนมของประชากรแต่ละเชื้อชาติมาเปรียบเทียบกัน ยาที่ใช้ได้ผลดีในประชากรส่วนหนึ่งของโลก อาจไม่ได้ผล หรือก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงกับประชากรอีกส่วนหนึ่งของโลก ชุดตรวจทางพันธุกรรมเพื่อคัดกรองการแพ้ยาที่ใช้ได้ผลในเชื้อชาติหนึ่ง อาจใช้ไม่ได้ผลกับอีกเชื้อชาติหนึ่ง เนื่องจากความแตกต่างหลากหลายทางพันธุกรรม

ความร่วมมือที่เกิดขึ้นภายใต้โครงการมีดังต่อไปนี้

1. ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ของประเทศไทย เป็นผู้สนับสนุนทุนวิจัย และให้ความสนับสนุนอื่นๆ เพื่อผลักดันให้โครงการเภสัชพันธุศาสตร์สามารถดำเนินงานวิจัยต่างๆออกสู่ภาคธุรกิจ

2. สถาบันบำราศนราดูร มีส่วนร่วมในการคัดเลือกอาสาสมัคร เข้าสู่โครงการวิจัยย่อยภายใต้โครงการเภสัชพันธุศาสตร์

3. ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร วิทยาเขตองครักษ์ มีส่วนร่วมในการคัดเลือกอาสาสมัคร เข้าสู่โครงการวิจัยย่อยภายใต้โครงการเภสัชพันธุศาสตร์

4. โครงการ PHPT มีส่วนร่วมในการสนับสนุนตัวอย่างพันธุกรรม และข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร เข้าสู่โครงการวิจัยย่อยภายใต้โครงการเภสัชพันธุศาสตร์

5. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ให้การสนับสนุนบุคลากรของกรมวิทย์ฯ ร่วมวิจัยในโครงการฯ และสนับสนุนโครงการย่อยภายใต้โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ในการส่งบุคลากรไปปฏิบัติงานที่ประเทศญี่ปุ่น ร่วมกับสถาบัน RIKEN

6. สถาบัน RIKEN ประเทศญี่ปุ่น สนับสนุนบุคลากรในโครงการฯ ให้ร่วมปฏิบัติงานวิจัยที่ประเทศญี่ปุ่น โดยไม่คิดมูลค่าทั้งยังสนับสนุนอุปกรณ์ น้ำยา เครื่องมือ และบุคลากรของสถาบันฯ ร่วมให้คำแนะนำในการดำเนินงานวิจัยทางห้องปฏิบัติการ ผลการศึกษาวิจัยอยู่ในระหว่างยื่นขอรับสิทธิบัตรร่วมกันระหว่างประเทศไทยและญี่ปุ่น

7. บริษัท Advanced Biological Laboratories (ABL) ประเทศลักเซมเบิร์ก เจ้าของผลิตภัณฑ์โปรแกรมชีวสารสนเทศ เพื่อจัดเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อวางแผนการรักษาเชื้อเอชไอวีอย่างมีประสิทธิภาพ ผ่านทางระบบเครือข่ายอินเทอร์เน็ต

พร้อมความสามารถในการแสดงรายงานสำหรับผู้บริหารเพื่อเฝ้าระวังปัญหาเชื้อเอชไอวีในสถานการณปัจจุบัน (real time) ให้สามารถรองรับการทำงานในภาษาไทย

8. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข และ TUC (a joint activity of the Ministry of Public Health of Thailand and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention) สนับสนุนฐานข้อมูลทางคลินิกในโครงการ SL3 และ SL3-GF เข้าสู่โปรแกรมชีวสารสนเทศเพื่อจัดเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อไวรัสเอชไอวีในประเทศไทย

9. โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ สนับสนุนข้อมูลพันธุกรรมจำนวน 1,538 ตำแหน่งของประชากรไทยสุขภาพดีจำนวน 280 ราย ให้กับฐานข้อมูลพันธุกรรมในโครงการ ThaiSNP ภายใต้ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ และใช้เป็นข้อมูลในการเผยแพร่ผลงานวิจัยของศูนย์พันธุฯ ในวารสารวิชาการนานาชาติ

10. ศูนย์ไทยกริดแห่งชาติ สนับสนุนให้โครงการเภสัชพันธุศาสตร์ นำข้อมูลพันธุกรรมที่ได้จากการศึกษาตามแนวทาง Genome Wide Association Study มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของลักษณะพันธุกรรม กับข้อมูลทางคลินิกด้วยโปรแกรม Taverna Workflow ผ่านระบบประมวลผลของไทยกริด เพื่อลดระยะเวลาในการประมวลผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

11. สถาบันวิจัยจีโนมและชีวสารสนเทศ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ให้ความร่วมมือในการพัฒนาโปรแกรม Taverna Workflow ผ่านระบบประมวลผลของไทยกริด

12. คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ให้ความร่วมมือในการพัฒนาโปรแกรม Taverna Workflow ผ่านระบบประมวลผลของไทยกริด

13. Mclaughlin-Rotman Centre for Global Health สนับสนุนให้เกิดเครือข่ายความร่วมมือใน

การวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ระหว่างประเทศ และส่งเสริมการประชาสัมพันธ์การวิจัยให้เข้าถึงกลุ่มประชาชน

14. Korean PharmacoGenomics Research Network จะมีความร่วมมือในการดำเนินงานวิจัยร่วมกันกับโครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ในการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ของยีนย่อยสลายยาต่างๆ

15. University of Manchester เป็นผู้พัฒนา Taverna Workflow รวมทั้งให้คำแนะนำในการพัฒนา Bioinformatics Workflow และวิธีการพัฒนา Webservices ให้กับบุคลากรของโครงการ

16. University of Maryland School of Medicine ได้ทำการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ในระดับจีโนมในผู้ป่วย ที่ได้รับยาป้องกันหลอดเลือดอุดตันในประชากรผิวดำ ซึ่งจะมีความร่วมมือกับโครงการในการวิเคราะห์ข้อมูลพันธุกรรมระดับจีโนม เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหลอดเลือดตีบซ้ำในประชากรเอเชียและประชากรผิวดำ

17. International HapMap Project ร่วมมือกันสร้าง HapMap Genomic Browser ซึ่งมีข้อมูลของ SNP ประชากรไทยรวมอยู่ด้วย

18. Boehringer-Ingelheim ร่วมมือในโครงการวิจัยโครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ยาด้านไวรัสเอชไอวี nevirapine

19. BioInfoGen ร่วมมือในโครงการวิจัย Medical Genomics, HL7 compliance

เอกสารอ้างอิง

วสันต์ จันทราทิตย์. 2551. การเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัส เอชไอวีด้วยเทคโนโลยี อนุชีววิทยา ชีวสารสนเทศและเภสัชพันธุศาสตร์. บริษัท กราฟฟิค ฮัด จำกัด.

Ananworanich, J., Moor, Z., Siangphoe, U., Chan, J., Cardiello, P., Duncombe, C., Phanuphak, P., Ruxrungtham, K., Lange, J. and Cooper, D.

2005. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *Aids* 19: 185-192.

Daar, A.S. and Singer, P.A. 2005. Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. *Nat Rev Genet* 6: 241-246.

Gurwitz, J.H., Field, T.S., Avorn, J., McCormick, D., Jain, S., Eckler, M., Benser, M., Edmondson, A.C. and Bates, D.W. 2000. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 109: 87-94.

Havlic, D., Cheeseman, S.H., McLaughlin, M., Murphy, R., Erice, A., Spector, S.A., Greenough, T.C., Sullivan, J.L., Hall, D., Myers, M., Lamson, M. and Richman, D.D. 1995. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 171: 537-545.

Johnson, J.A. and Bootman, J.L. 1995. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 155: 1949-1956.

Lazarou, J., Pomeranz, B.H. and Corey, P.N. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* 279: 1200-1205.

Leape, L.L., Brennan, T.A., Laird, N., Lawthers, A.G., Localio, A.R., Barnes, B.A., Hebert, L., Newhouse, J.P., Weiler, P.C. and Hiatt, H. 1991. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 324: 377-384.

Mahasirimongkol, S., Chantratita, W., Promso, S., Pasomsab, E., Jinawath, N., Jongjaroenprasert, W., Lulitanond, V., Krittayapoositpot, P., Tongsim, S., Sawanpanyalert, P., Kamatani, N., Nakamura, Y. and Sura, T. 2006. Similarity

of the allele frequency and linkage disequilibrium pattern of single nucleotide polymorphisms in drug-related gene loci between Thai and Northern East Asian populations: implications for tagging SNP selection in Thais. *J Hum Genet* 51: 896-904.

- Pakakasama, S., Sirirat, T., Kanchanachumpol, S., Udomsubpayakul, U., Mahasirimongkol, S., Kitpoka, P., Thithapandha, A. and Hongeng, S. 2007. Genetic polymorphisms and haplotypes of DNA repair genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 48: 16-20.
- Phanuphak, N., Apornpong, T., Teeratakulpisarn, S., Chaithongwongwatthana, S., Taweepolcharoen, C., Mangclaviraj, S., Limpongsanurak, S., Jadwattanakul, T., Eiamapichart, P., Luesomboon, W., Apisarnthanarak, A., Kamudhamas, A., Tangsathapornpong, A., Vitavasiri, C., Singhakowinta, N., Attakornwattana, V., Kriengsinyot, R., Methajittiphun, P., Chunloy, K., Preetiyathorn, W., Aumchantr, T., Toro, P., Abrams, E.J., El-Sadr, W. and Phanuphak, P. 2007. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med* 8: 357-366.