

สัตวแพทยมหานครสาร

JOURNAL OF MAHANAKORN VETERINARY MEDICINE

Available online: www.tci-thaijo.org/index.php/jmvm/

เภสัชพันธุศาสตร์ทางการสัตวแพทย์: Part II

เนาวรัตน์ สุธัฒนาภพงษ์^{1,*} และอรรณพ พลพรพิสิฐ¹¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

บทคัดย่อ: เช่นเดียวกับที่พบในคน ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาจัดเป็นปัญหาสำคัญในการรักษาสัตว์ป่วย เนื่องจากส่งผลทำให้เกิดความไม่แน่นอนทางด้านประสิทธิภาพของยา โดยที่สัตว์ป่วยแต่ละรายอาจตอบสนองต่อยาที่ใช้ในการรักษาได้แตกต่างกัน แม้จะใช้ยาชนิดเดียวกัน และในบางรายอาจเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้น แม้ว่าสัตว์ส่วนใหญ่จะทนต่อยาได้ดีก็ตาม ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้เกิดปัญหาดังกล่าวขึ้นคือปัจจัยทางพันธุกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิด genetic polymorphisms ของโปรตีนที่มีบทบาทหน้าที่ที่สำคัญในกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนในการตอบสนองของร่างกายต่อยาขึ้น บทความเภสัชพันธุศาสตร์ทางการสัตวแพทย์นี้ ประกอบด้วยสองส่วน โดยบทความส่วนที่หนึ่งมีเนื้อหาเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานทางเภสัชพันธุศาสตร์ ได้แก่ ความแปรปรวนในการตอบสนองของร่างกายต่อยาที่พบในรูปแบบต่าง ๆ ความหมายและความสำคัญของเภสัชพันธุศาสตร์ และเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับ ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1) transporter ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่ม ATP-driven drug efflux carriers ที่มีบทบาททำหน้าที่สำคัญในกระบวนการขนส่งยาออกจากเซลล์ บทความส่วนที่สองมีเนื้อหาเกี่ยวกับเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไซโตโครม พี450 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทหน้าที่สำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา ประโยชน์ของเภสัชพันธุศาสตร์ และการตรวจสอบทางพันธุศาสตร์เพื่อประโยชน์สำหรับสัตวแพทย์ในการใช้ยาและการวางแผนการรักษาสัตว์ป่วย

คำสำคัญ: เภสัชพันธุศาสตร์ สัตวแพทย์ เภสัชจลนศาสตร์ ABCB1 พีไกลโคโปรตีนไซโตโครม P450

#ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหานครสาร. 2565. 17(1): 197-205.

E-mail address: Nawara.a@chula.ac.th

Pharmacogenetics in Veterinary Medicine: Part II

Naowarat Suthamnatpong^{1,#} and Aranya Ponpornpisit¹

¹Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University,
Henry Dunant road, Bangkok, Thailand 10330

Abstract: Similar to human being, animal patients vary widely in their responses to medications. Variation in drug response often causes problems in the treatment since it can result in unpredictable and variability of therapeutic efficacy and sometimes serious adverse drug reactions. One of the key factors that contributed to variation in drug responses is the genetic factors, especially genetic polymorphism of the proteins that play an important role in pharmacokinetics and pharmacodynamics. The aim of this article is to provide useful information on veterinary pharmacogenetics. In part I of the series we focused on the basic knowledge in pharmacogenetics, the different forms of variation in drug responses, and the pharmacogenetics of ABCB1 which is a member of ATP-driven drug efflux carriers. In part II of the series, we focused on the cytochrome P450 enzymes which play an important role in pharmacokinetics of drugs commonly used in veterinary medicine and the application of genetic testing in veterinary clinical practice.

Keywords: Pharmacogenetics, Veterinary Medicine, Pharmacokinetics, ABCB1 transporter, P-glycoproteins, Cytochrome P450

#Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2022 17(1): 197-205.

E-mail address: Nawara.a@chula.ac.th

บทนำ

การศึกษาปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อยาทั้งในมนุษย์และในสัตว์สปีชีส์ต่างๆ หลากหลายสปีชีส์จำนวนมาก แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ในร่างกาย เช่น การทำงานของเอนไซม์ที่มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมทั้งใน phase I และ phase II ในปัจจุบัน การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปฏิกิริยาการตอบสนอง

ต่อยาและปัจจัยทางพันธุกรรม จัดเป็นส่วนหนึ่งของเภสัชพันธุศาสตร์

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความแปรปรวนของปฏิกิริยาการตอบสนองต่อยาขึ้น อาจเกิดจากภาวะพหุสัณฐานของยีน (genetic polymorphism) ภาวะพหุสัณฐานคือภาวะที่ประชากรในหนึ่งสปีชีส์มียีนในรูปแบบที่แตกต่างกัน และส่งผลทำให้เกิดฟีโนไทป์ที่แตกต่างกัน ตั้งแต่สองฟีโนไทป์ขึ้นไป สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับภาวะพหุสัณฐานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาในทางสัตวแพทย์ แม้ยังคงมีค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม ภาวะการณีนี้นี้มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงไปในทาง

ที่ดีขึ้น เนื่องจากมีนักวิจัยที่ให้ความสนใจและกำลังดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเอนไซม์พันธุศาสตร์และการเมแทบอลิซึมในทางสัตวแพทย์มากขึ้นในหน่วยงานต่างๆ ทั่วโลกทั้งภาคเอกชนและภาครัฐ ทั้งนี้ สุนัขจัดเป็นสัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ประเภท non-rodent species ที่เป็นที่นิยมใช้สำหรับการทำงานวิจัยและพัฒนาของทั้งสำหรับมนุษย์และสัตว์ ข้อมูลเกี่ยวกับเอนไซม์ไซโตโครม พี450 มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาในสุนัข จัดเป็นข้อมูลอ้างอิงที่มีค่าสำหรับการปรับขนาดยาตามหลักการทางสรีรวิทยา และสำหรับการใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อการวิจัยและพัฒนา ซึ่งมีประโยชน์ในการพยากรณ์ความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์ในหมู่ประชากรทั้งในมนุษย์และในสัตว์ ซึ่งมีความหลากหลายด้านพันธุกรรมภายในสปีชีส์เดียวกัน (Martinez , et al., 2019)

เภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไซโตโครม พี450

เอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครม พี450 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา มีการศึกษาในสุนัข พบความแตกต่างของระดับ activity ของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยาบางชนิดในสุนัขบางพันธุ์ เช่น ในสุนัขพันธุ์ผสม ซึ่งมีการตรวจวัดระดับ activity ของเอนไซม์ CYP2B11 พบว่าค่า activity ของเอนไซม์นี้ ในสุนัขแต่ละรายมีระดับที่แตกต่างกันได้สูงถึง 14 เท่า (Court, 2013) สำหรับสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์ (Greyhounds) มีการศึกษาพบว่าพันธุ์นี้มีระดับ activity ของเอนไซม์ CYP2B11 ค่อนข้างต่ำอย่างมาก ซึ่งทำให้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของยาระงับความรู้สึกชนิดฉีดบางชนิด เช่น โพรโพออล (propofol) และยาในกลุ่มไทโอบาร์บิทูเรต (thiobarbiturates) เช่น ไทโอเพนทาล (thiopental) ไทอะมิลลัล (thiamylal) ในสุนัขพันธุ์นี้มีค่าสูงคงที่อย่างต่อเนื่อง และส่งผลทำให้สัตว์ฟื้นจากภาวะสลบได้ล่าช้า เมื่อเทียบกับสุนัขพันธุ์อื่น ๆ รวมทั้งพันธุ์ผสม (Hay Kraus, et al., 2000; Court,

1999) เอนไซม์ CYP2B11 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทหน้าที่สำคัญในการกำจัดยาออกจากร่างกาย มีหลักฐานจากการศึกษาก่อนหน้านี้ชี้ให้เห็นว่า สุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์จัดเป็นสายพันธุ์ที่มีภาวะพร่องของเอนไซม์ CYP2B11 (CYP2B11 deficient) กล่าวคือมีการแสดงออกของโปรตีน CYP2B11 ในตับในระดับที่ต่ำมาก แม้จะมี mRNA ในระดับที่เท่ากันหรือสูงกว่าเมื่อเทียบกับสุนัขสายพันธุ์อื่น ๆ ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 1 (สายพันธุ์ของสุนัขและความถี่ที่พบการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ CYP2B11-H3 10) ซึ่งน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมยาที่เป็นข้อบ่งชี้ของเอนไซม์ CYP2B11 เกิดขึ้นในสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์ด้วยอัตราที่ช้ากว่า นอกจากนี้มีรายงานระบุว่าสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์ของ breeders ที่จดทะเบียนกับ American Kennel Club มีการกลายพันธุ์ของ CYP2B11 gene ที่ความถี่สูงกว่าสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์จาก breeders ที่จดทะเบียนกับ National Greyhound Association (Martinez, et al., 2020) ความแตกต่างนี้อาจเป็นผลมาจากการผสมพันธุ์ที่คัดเลือกพ่อพันธุ์แม่พันธุ์โดยเน้นลักษณะให้เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ที่แตกต่างกัน (เช่น เพื่อขนาดรูปร่าง เพื่อความเร็วในการแข่งขัน เป็นต้น)

มีข้อมูลจากการศึกษาลำดับเบสด้วยวิธี gene resequencing (Martinez , et al., 2020) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า CYP2B11 ของสุนัขพันธุ์ต่างๆ 64 สายพันธุ์ มี 3 haplotypes คือ H1 H2 และ H3 ที่แตกต่างกัน เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ของยีนที่บริเวณ 3'-untranslated region (3'-UTR) และสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์เป็นพันธุ์ที่มีความถี่ของ CYP2B11-H3 allele สูงสุด เมื่อเทียบกับสุนัขพันธุ์อื่น ๆ อีก 63 พันธุ์ ในขณะที่พบ CYP2B11-H2 มีการกระจายอย่างกว้างขวางในสุนัขทุกสายพันธุ์ และจากการศึกษาโดยใช้ 3'-UTR luciferase reporter constructs คณะผู้วิจัยยังพบว่า CYP2B11-H3 มีการแสดงออกของยีนที่ต่ำกว่าอย่างเห็นได้ชัด (>70%) เมื่อเทียบกับ CYP2B11-H1 ในขณะที่การแสดงออกของ

CYP2B11-H2 อยู่ในระดับปานกลาง นอกจากนี้ ในเซลล์ที่มีการแสดงออกของ CYP2B11-H2 และ CYP2B11-H3 ยังพบมี truncated mRNA transcripts แต่ไม่พบเซลล์ที่มีการแสดงออกของ CYP2B11-H1 ผลของการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า การกลายพันธุ์ของ CYP2B11 3'-UTR อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้สุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวด์เป็นพันธุ์ที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ CYP2B11 ต่ำผิดปกติเนื่องจากประสิทธิภาพของการแปลรหัส (translation) จาก RNA ไปเป็นโปรตีนไม่ได้

นอกจากการศึกษาเกี่ยวกับภาวะพิษฐานของเอนไซม์ CYP2B11 และผลกระทบที่มีต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมในสุนัขแล้ว ยังมีหลักฐานจากการศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์ CYP2D15 ในสุนัข ซึ่งพบว่า CYP2D15 มีลักษณะของภาวะพิษฐาน เช่นเดียวกับ CYP2B11 โดยมีการศึกษาในสุนัขพันธุ์บีเกิ้ล (Beagles) พบภาวะพิษ

ฐานในกระบวนการเมแทบอลิซึมยาเซเลค็อกซิบ (celecoxib) ซึ่งเป็นยาต้านอักเสบประเภท NSAIDs ในกลุ่ม cyclooxygenase-2 inhibitors ที่ถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP2D15 เป็นหลัก กลายเป็นไฮดร็อกซีเมทิลเมแทบอลิท์ (hydroxymethyl metabolite) ซึ่งถูกออกซิไดส์ต่อไปเป็นอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก (carboxylic acid) คณะผู้วิจัยพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรสุนัขสายพันธุ์นี้ มีอัตราการเมแทบอลิซึมยาที่ต่ำมาก เรียกว่าเป็นรูปแบบ extensive metabolizers และประชากรสุนัขส่วนที่เหลือมีอัตราการเมแทบอลิซึมยาที่ไม่ดี เรียกว่าเป็นรูปแบบ poor metabolizers ส่งผลทำให้เซเลค็อกซิบมีค่าครึ่งชีวิต 1.5-2 ชั่วโมง ในสุนัขพันธุ์บีเกิ้ลที่เป็น extensive metabolizers ส่วนสุนัขที่เป็น poor metabolizers นั้น เซเลค็อกซิบมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่าคือประมาณ 5 ชั่วโมง (Paulson , et al., 1999)

ตารางที่ 1 พันธุ์ของสุนัขและความถี่ที่พบการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ CYP2B11-H3 (Martinez , et al., 2020)

พันธุ์ของสุนัข	CYP2B11-H3 Frequency (%)
พันธุ์ไซท์ฮาวด์ (Sighthounds)	
เกรย์ฮาวด์ (Greyhound, American Kennel Club-registered)	59
โรดีเซียน ริจแบ็ค (Rhodesian ridgeback)	28
บอร์ซอย (Borzo)	26
เกรย์ฮาวด์ (National Greyhound Association-registered)	17
อิตาเลียน เกรย์ฮาวด์ (Italian greyhound)	11
วิพเพ็ตส์ (Whippet)	11
สกอตติช เดียร์ฮาวด์ (Scottish deerhound)	11
ซิลค์เค้น วินฮาวด์ (Silken windhound)	7
สเปนิช ไซท์ฮาวด์ (Spanish sighthound)	6
วินด์สไปรท์ (Windsprite)	5
ไอบิซาน ฮาวด์ (Ibizan hound)	3
พันธุ์อื่น ๆ	
โกลเดน รีทรีฟเวอร์ (Golden retriever)	12
บอร์เดอร์ คอลลี (Border collie)	8
แลบราดอร์ รีทรีฟเวอร์ (Labrador retriever)	6
พันธุ์ผสม	2

ความแปรปรวนทางพันธุกรรมรูปแบบหนึ่งที่พบใน CYP2D15 gene ของสุนัข คือรูปแบบของยีนที่ไม่มีส่วนของ exon 3 ส่งผลทำให้เกิดภาวะพร่องเอนไซม์ CYP2D15 และร่างกายไม่สามารถเมแทบอลิซึมเซเลค็อกซิบได้ CYP2D15 เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในทางคลินิก เนื่องจากเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยาหลายชนิด เช่น เซเลค็อกซิบ เด็กซ์โทรเมโทรแฟน (dextromethorphan) และอิมิพรามิน (imipramine) อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน ยังไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับความถี่และสายพันธุ์ของสุนัขที่มีภาวะพหุสัณฐาน ของ CYP2D15

มีการศึกษาในสัตว์ที่พบการกลายพันธุ์อื่น ๆ ของเอนไซม์บางชนิดที่มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยา แต่ยังไม่มีการรายงานอย่างชัดเจนว่าการกลายพันธุ์เหล่านี้มีความสำคัญในทางคลินิกหรือไม่ ตัวอย่างเช่น มีการศึกษาในสุนัขพันธุ์บีเกิ้ลที่พบว่า 10% ของสุนัขพันธุ์บีเกิ้ล มีภาวะพร่องเอนไซม์ CYP1A2 เนื่องจากการกลายพันธุ์ที่ส่งผลทำให้การสังเคราะห์โปรตีนหยุดลงก่อนกำหนด (Whiterock, et al., 2007) แม้ว่า CYP1A2 จะดูเหมือนไม่ค่อยมีบทบาทมากนักต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมยาที่ใช้ทางคลินิกในทางสัตวแพทย์ แต่ในทางการแพทย์ มีการศึกษาพบว่า CYP1A2 เกี่ยวข้องกับความไวต่อการเกิดโรคมะเร็งบางชนิด โดย CYP1A2 เป็นหนึ่งในเอนไซม์หลักของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 ในตับ ซึ่งมีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมสารก่อมะเร็ง (carcinogens) และยาที่ใช้ทางคลินิกในทางการแพทย์หลายชนิด เช่น โพรปรานอลอล (propranolol) โคลซาพิน (clozapine) กัวนาเบนซ์ (guanabenz) ฟลูตาไมด์ (flutamide) อิมาทินิบ (imatinib) ธาลิโดไมด์ (thalidomide) คาร์บามาเซพิน (carbamazepine) ลิโดเคน (lidocaine) ทีโอฟิลลีน (theophylline) ทาเครน (tacrine) ทิซานิดีน (tizanidine) โซลปิเดม (zolpidem) ริลูโซล (riluzole)

ซิลิวทอน (zileuton) และเลฟลูนอไมด์ (leflunomide) (Wang & Zhou, 2009)

ในมนุษย์ มีการศึกษาหลายชิ้นที่ชี้ให้เห็นว่าซิงเกิลนิวคลีโอไทด์โพลีมอร์ฟิซึม (single nucleotide polymorphisms หรือ SNPs) แบบ non-synonymous (nsSNPs) ของเอนไซม์ CYP1A2 ส่งผลต่อความไวในการเกิดโรคมะเร็งและประสิทธิภาพของยา (nsSNPs คือ SNPs ที่ทำให้ลำดับกรดอะมิโนในโปรตีนเปลี่ยนไปเพียงตำแหน่งเดียว แต่ส่งผลทำให้เกิดการกลายพันธุ์แบบ missense mutation หรือ nonsense mutation) (Navapour & Mogharrab, 2021) ดังนั้น ในทางการแพทย์ การตรวจทางพันธุกรรมว่ามี CYP1A2 ในรูปของ pathogenic nsSNPs หรือไม่ จึงมีความสำคัญเพื่อที่จะได้ทราบความเสี่ยงที่จะเกิดโรค และเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการวิเคราะห์ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการพิจารณาเลือกจ่ายยาในแบบจำเพาะเจาะจงต่อบุคคล (personalized medicine) ต่อไป

นอกจากการศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 ในสุนัขแล้ว ในแมวกมีการศึกษาเช่นกัน โดยคณะวิจัยพบภาวะพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP2E แต่ความเกี่ยวข้องทางคลินิกยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน (Tanaka, et al., 2005) ในทำนองเดียวกัน ภาวะพหุสัณฐานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาหลายชนิดได้มีการศึกษาในสัตว์ประเภทโค แต่การนำไปใช้ประโยชน์ มักจะเป็นในด้านของการนำ SNPs ใช้เป็น molecular markers เพื่อการวิเคราะห์ความเชื่อมโยงต่อกัน (linkage analysis) การทดสอบการเป็นพ่อแม่ (parentage) และความแตกต่างของสายพันธุ์มากกว่าที่จะใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

ในส่วนที่เกี่ยวกับเอนไซม์ซึ่งมีบทบาทต่อ phase II metabolism มีการศึกษาพบความแปรปรวนทางเภสัชพันธุศาสตร์ของเอนไซม์ทีโอพิวรีน เมทิลทรานสเฟอเรส (thiopurine methyltransferase หรือ TPMT) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่เมแทบอลิซึมยาหลายชนิด เช่น

เมอร์แคปโทพิวรีน (mercaptopurine) อะซาไธโอพรีน (azathioprine) และเมแทบอลิท์ของยาให้อยู่ในรูป inactive forms (Franca, et al., 2021; Pashazadeh, et al., 2019) ในสุนัข มีการตรวจความแปรปรวนของ TPMT activity ซึ่งแตกต่างกันได้สูงถึงเก้าเท่า และความแปรปรวนดังกล่าวนี้ อาจจะเกี่ยวข้องกับสายพันธุ์ของสุนัข (breed related) โดยพบว่าสุนัขพันธุ์ไจแอนท์ชเนาเซอร์ส (Giant Schnauzers) มีแนวโน้มที่จะมี TPMT activity ที่ต่ำกว่าสุนัขพันธุ์อื่น ๆ ในขณะที่สุนัขพันธุ์อลาสกัน มาลามิวต์ (Alaskan Malamutes) มี TPMT activity ที่ค่อนข้างสูงกว่าสุนัขพันธุ์อื่น ๆ โดยทั่วไป (Mealey, et al., 2019) ระดับของ TPMT activity มีความสำคัญต่อการเลือกใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อะซาไธโอพรีนซึ่งมีการใช้อย่างกว้างขวางเป็นยากดภูมิคุ้มกันและยาต้านมะเร็ง สัตว์ที่มีระดับ TPMT activity ต่ำ มีความเสี่ยงที่จะเกิดความเป็นพิษจากยา เช่น ภาวะไขกระดูกถูกกด (bone marrow suppression) (Viviano, 2019)

การนำความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ประโยชน์

การนำความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ประโยชน์ในการคาดการณ์หรือประเมินเกี่ยวกับปฏิกิริยาของร่างกายในการตอบสนองต่อยาช่วยให้สัตวแพทย์เลือกชนิดยา ส่งจ่ายยา และวางแผนการรักษาได้ดีขึ้นบนพื้นฐานของข้อมูลทางพันธุกรรมของสัตว์ป่วย แทนที่จะใช้วิธีการทดลองใช้ไปก่อน (trial and error) ซึ่งจะให้ประโยชน์ทั้งในด้านประสิทธิภาพของการรักษาและการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาดังต่อไปนี้ (1) ช่วยให้สามารถเลือกใช้ยาที่ปลอดภัยมากขึ้น (safer drugs) (2) ช่วยให้สามารถเลือกใช้ยาซึ่งมีประสิทธิภาพดีขึ้น (enhanced potency) ให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น (3) ช่วยให้สามารถกำหนดขนาดยาได้อย่างถูกต้อง ยาออกฤทธิ์ในขนาดเหมาะสมและปลอดภัยมากขึ้น (4) ช่วยให้สามารถพัฒนายาใหม่ที่ดีขึ้น (effective drug

development) และเหมาะสมกับประชากรเฉพาะกลุ่ม (5) ช่วยลดความผิดพลาดที่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ เช่น ในการเลือกใช้ยาต้านมะเร็ง ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ช่วยให้เลือกใช้ยาชนิดที่สร้างความเสียหายต่อเซลล์ปติน้อยลง (7) ช่วยในการพัฒนาวัคซีนที่ทำจากสารพันธุกรรม (genetic vaccines) เพื่อใช้กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เป็นประโยชน์เช่นเดียวกับวัคซีนที่มีอยู่ แต่ประสิทธิภาพดีขึ้น ทำให้ความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อลดลง

การตรวจตัวอย่างเพื่อข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ ทางการสัตวแพทย์

การรักษาที่ไม่ได้ผลและผลไม่พึงประสงค์จากยา ส่งผลเสียหายหลายประการ ทั้งต่อสุขภาพของสัตว์ป่วย ทำให้อัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตของสัตว์เลี้ยงเพิ่มสูงขึ้น และทำให้เจ้าของสัตว์เกิดความเครียด รวมทั้งทำให้ค่าใช้จ่ายในการดูแลสัตว์ป่วยเพิ่มสูงขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพและผลไม่พึงประสงค์ของยาบางชนิดสามารถคาดการณ์และป้องกันได้ (แต่ไม่ใช่ทั้งหมด) โดยการทดสอบทางพันธุกรรม (genetic testing) เพื่อช่วยในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยา และช่วยในการวางแผนการรักษาว่าจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือชนิดของยาไปรักษาด้วยยาทางเลือกอื่น ๆ แทนหรือไม่ วัตถุประสงค์ของการทดสอบทางพันธุกรรม คือเพื่อให้ข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบของยีนที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์และผลไม่พึงประสงค์ของยา (multidrug sensitivity) ที่มีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นในสัตว์บางสายพันธุ์ เช่น ในสุนัขพันธุ์คอลลี ซึ่งมีความเชื่อมโยงทางพันธุกรรมที่ทำให้มีโอกาสเกิดปัญหาดังกล่าวขึ้นได้สูงถึง 75% และในแมวสามารถพบได้ราว 4% ของแมวทั้งหมด (WSU Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory, 2021) การทดสอบ ABCB1 gene testing เป็นวิธีการตรวจสอบว่าสุนัขหรือแมวมีความบกพร่องทางพันธุกรรมนี้หรือไม่

ในปัจจุบัน ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา มีห้องปฏิบัติการหลายแห่งที่รับตรวจตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ทางการสัตวแพทย์ เช่น ห้องปฏิบัติการเภสัชวิทยาทางคลินิก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยวอชิงตัน สเตท (www.vetmed.wsu.edu/vcpl) ที่สามารถตรวจ ABCB1 genotyping ของสุนัข ในราคา 60 USD การที่ห้องปฏิบัติการเหล่านี้สามารถให้บริการตรวจตัวอย่างเพื่อข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ในรูปแบบ routine testing ในเชิงพาณิชย์ให้แก่สัตวแพทย์ได้นั้น เนื่องจากสุนัขเป็นสัตว์ที่มีความถี่ของการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes สูงมาก ตัวอย่างเช่น พันธุ์คอลลี 75% พันธุ์ลองแฮร์วีพเพ็ทส์ 50% และพันธุ์ออสเตรเลียนเชพเพิร์ด 50% (WSU Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory, 2021) ซึ่งภาวะพหุสัณฐาน ของ ABCB1 genes จัดเป็นข้อมูลที่ใช้คาดการณ์ล่วงหน้าได้อย่างค่อนข้างแม่นยำมากกว่าสุนัขรายนั้นมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้นได้ค่อนข้างสูงหรือไม่ โดยที่ไม่ใช่เพียงแค่ว่าจากยาชนิดเดียว แต่จากการใช้ยาหลายชนิดและหลากหลายประเภท

สรุปและมุมมองภาพรวมของเภสัชพันธุศาสตร์ในอนาคต

เภสัชพันธุศาสตร์จัดเป็นเรื่องสลับซับซ้อนที่เกี่ยวข้องกับองค์ประกอบต่าง ๆ มากมายทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ความรู้ความเข้าใจทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์มีความสำคัญและเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการป้องกันและแก้ไขปัญหาจากความแปรปรวนของการตอบสนองต่อยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ: (1) สาเหตุและรูปแบบของความแปรปรวนทางพันธุกรรมของโปรตีนที่เป็นเป้าหมายทางยา (drug targets) อาทิ ตัวรับ โปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (ABCB1 transporters, alpha-1-acid glycoprotein, multi-specific organic anion

transporters, ฯลฯ) และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยา (cytochrome P450s และเอนไซม์อื่น ๆ); (2) โครงสร้าง บทบาทหน้าที่และความสำคัญทางสรีรวิทยาของ genetic variants ทั้งหมดของโปรตีนที่เป็นเป้าหมายทางยา; และ (3) วิธีการส่งสัญญาณเพื่อการกระตุ้น/เหนี่ยวนำ เพื่อการลดระดับของ activity และเพื่อการยับยั้งการทำหน้าที่ขององค์ประกอบที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางเภสัชวิทยาทั้งทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (4) กลไกของการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาประเภท idiosyncratic adverse drug reactions ที่เกิดจากภาวะพหุสัณฐานทางเภสัชพันธุศาสตร์ (5) ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่ออธิบายความแตกต่างทางด้านประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยจากการใช้ยาในร่างกายของสัตว์แต่ละราย (6) บริบทและขอบเขตที่ความแปรปรวนทางพันธุกรรมจะสามารถส่งผลกระทบไปถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษาและผลไม่พึงประสงค์จากยาได้มากหรือน้อยเพียงใดในสัตว์ป่วยแต่ละราย

การสร้างองค์ความรู้ที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งเหล่านี้ให้ประสบความสำเร็จ ต้องอาศัยงานวิจัยทางเภสัชวิทยาแบบสหสาขาซึ่งรวมถึงการศึกษาตัวรับและเอนไซม์ระดับอนุชีววิทยา ชีวเคมีทางพิษวิทยา และการทดสอบปฏิกิริยาตอบสนองต่อยาทั้งในกาย นอกกายและระดับเซลล์ และการใช้เทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรมศาสตร์ในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ทางพันธุศาสตร์ เพื่อให้เข้าใจสาเหตุและกลไกของความแปรปรวนในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและความปลอดภัยของยาที่เกิดขึ้นระหว่างสัตว์ต่างสปีชีส์กัน ระหว่างสัตว์ภายในสปีชีส์เดียวกัน และในสัตว์ตัวเดียวกัน

ในปัจจุบัน เป็นที่น่ายินดีที่เภสัชพันธุศาสตร์ทางการสัตวแพทย์ได้พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว เนื่องจากความก้าวหน้าของอุปกรณ์และเครื่องมือระดับโมเลกุลที่สามารถใช้เพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลและเพิ่มความรู้ความ

เข้าใจเกี่ยวกับเภสัชพันธุศาสตร์ นอกจากนี้ ความสำเร็จของโครงการวิจัยจีโนม (genome projects) ของสัตว์หลากหลายสายพันธุ์ อาทิ สุนัข แมว วัว ม้า ที่ประสบความสำเร็จไปหลายโครงการเมื่อเร็ว ๆ นี้ ช่วยสนับสนุนด้านข้อมูลลำดับของยีนซึ่งมีบทบาทหน้าที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของร่างกายต่อยาเกือบทั้งหมด ได้แก่ โปรตีนในกลุ่มของตัวรับ โปรตีนในกลุ่ม drug transporters เอนไซม์ cytochrome P450 และเป้าหมายของยาชนิดต่าง ๆ ทำให้มีความเป็นไปได้สูงว่าในไม่ช้า เภสัชพันธุศาสตร์ทางการแพทย์น่าจะบรรลุถึงเป้าหมายหลักที่สำคัญคือ ช่วยให้สัตวแพทย์สามารถให้การรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสมสำหรับสัตว์ป่วยเฉพาะราย (individualization of drug therapy) เพื่อเพิ่มทั้งประสิทธิภาพของยาและความปลอดภัยของสัตว์ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Franca, R., S. Braidotti, G. Stocco, and G. Decorti. 2021. Understanding thiopurine methyltransferase polymorphisms for the targeted treatment of hematologic malignancies. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 17: 1187-1198.
- Court, M. H. 1999. Anesthesia of the sighthound. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 14(1): 38-43.
- Court, M. H. 2013. Canine cytochrome P-450 pharmacogenetics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 43(5):1027-1038.
- Martinez, S. E., J. Shi, H. J. Zhu, T. E. Perez Jimenez, Z. Zhu, and M. H. Court. 2019. Absolute quantitation of drug-metabolizing cytochrome p450 enzymes and accessory proteins in dog liver microsomes using label-free standard-free analysis reveals interbreed variability. *Drug Metab. Dispos.* 47: 1314-1324.
- Martinez, S. E., M. C. Andresen, Z. Zhu, I. Papageorgiou, and M. H. Court. 2020. Pharmacogenomics of poor drug metabolism in Greyhounds: Cytochrome P450 (CYP) 2B11 genetic variation, breed distribution, and functional characterization. *Sci. Rep.* 10: 69-82.
- Martinez, M., S. Modric, M. Sharkey, L. Troutman, L. Walker, and K. Mealey. 2008. The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 31: 285-300.
- Mealey, K. L., J. Fidel, J. M. Gay, J. A. Impellizeri, C. A. Clifford, and P. J. Bergman. 2008. ABCB1-1Delta polymorphism can predict hematologic toxicity in dogs treated with vincristine. *J Vet. Intern. Med.* 22: 996-1000.
- Mealey, K. L., S. A. Bentjen, Gay, J. A., and G. H. Cantor. 2001. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics.* 11(8): 727-733.
- Mealey, K. L. and K. M. Meurs. 2008. Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 233: 921-924.
- Mealey, K. L., S. E. Martinez, N. F. Villarino, and M. H. Court. 2019. Personalized medicine: going to the dogs? *Hum Genet.* 138(5): 467-481.

- Mealey, K. L., S. Greene, R. Bagley, J. Gay, R. Tucker, P. Gavin, K. Schmidt, and F. Nelson. 2008. P-glycoprotein contributes to the blood-brain, but not blood-cerebrospinal fluid, barrier in a spontaneous canine p-glycoprotein knockout model. *Drug Metab. Dispos.* 36(6): 1073-1079.
- Navapour, L., and N. Mogharrab. 2021. In silico screening and analysis of nonsynonymous SNPs in human CYP1A2 to assess possible associations with pathogenicity and cancer susceptibility. *Sci. Rep.* 11: 4977-4991.
- Pashazadeh, P., M. Abdoljalal, A. Jahanbakhsh, and K. Masoud. 2019. Thiopurine methyltransferase genetic polymorphisms and activity and metabolic products of azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.* 19(4): 541-547.
- Paulson, S. K., L. Engel, B. Reitz, S. Bolten, E. G. Burton, T. J. Maziasz, B. Yan, and G. L. Schoenhard. 1999. Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib. *Drug Metab. Dispos.* 27: 1133-1142.
- Steffey, E. P. and D. Howland. 1977. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am. J. Vet. Res.* 38: 1833-1836.
- Tanaka, N., R. Shinkyo, T. Sakaki, M. Kasamatsu, S. Imaoka, Y. Funae, and H. Yokota. 2005. Cytochrome P450 2E polymorphism in feline liver. *Biochim. Biophys. Acta.* 1726(2): 194-205.
- Viviano, K. R. 2019. Pharmacotherapeutics of immune-mediated disease. In: K. L. Mealey, editor, *Pharmacotherapy for veterinary dispensing*. John Wiley & Sons, Inc., New York. p. 339-360.
- Wang, B., and S. F. Zhou. 2009. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. *Curr. Med. Chem.* 16(31): 4066-4218.
- Whiterock, V. J., T. A. Delmonte, L. E. Hui, T. L. Orcutt, and M. W. Sinz. 2007. Frequency of CYP1A2 polymorphism in beagle dogs. *Drug Metab. Lett.* 1: 163-165.
- Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory. College of Veterinary Medicine. Washington State University. 2021 (cited 10 November 2021). Affected Breeds. Available from: <https://vcpl.vetmed.wsu.edu/affected-breeds>.

