



ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ (Laboratory for Pharmacogenomics)

4th Floor, Somdech Phra Debaratana Medical Center, Department of Pathology, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital Tel. +662-200-4331 Fax +662-200-4332



PHARMACOGENOMICS AND PERSONALIZED MEDICINE REPORT

ชื่อ-สกุล (Name):	อายุ (Age):	ปี (years)	เพศ (Gender):
เลขประจำตัว (HN):	หน่วยงานที่ส่งตรวจ (Hospital):		
สิ่งส่งตรวจ (Specimen): EDTA Blood	เบอร์ติดต่อ (Phone/Fax):		
เชื้อชาติ (Ethnicity):	วันที่ส่งตรวจ (Requested date):		
แพทย์ (Physician):	วันที่รายงานผล (Reported date):		

TPMT genotyping (รหัสการทดสอบ 400290)

TPMT gene
Genotype [†] : TPMT*2 238G>C:
TPMT*3A 460G>A, 719 A>G:
TPMT*3B 460G>A:
TPMT*3C 719A>G:
Predicted Genotype ^{††} :
Predicted Phenotype:
Therapeutic recommendation:
<p>Summary: ในผู้ป่วยรายนี้ ตรวจไม่พบความผิดแพกทางพันธุกรรมของยีน TPMT สามารถแปลผลจีโนไทป์ได้เป็น TPMT*1/*1 (อ้างอิงจาก CPIC guideline) และสามารถทำงานได้ดี ผู้ป่วยรายนี้มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในระดับปกติ (Normal metabolizer, NM) ดังนั้นผู้ป่วยจึงสามารถใช้ยาในกลุ่ม Thiopurines ได้ในขนาดมาตรฐาน อย่างไรก็ตามแนะนำให้ส่งตรวจยีน NUDT15 เพิ่มเติม เนื่องจากพบความสัมพันธ์ระหว่างยีน NUDT15 กับการเกิด 6-MP-induced toxicity ในประชากรไทยและกลุ่มประชากรเอเชีย จากการศึกษาพบความถี่ของการผิดแพกในยีน NUDT15 พぶกว่า 15% ในประชากรไทย</p>

หมายเหตุ: [†] การทดสอบนี้ตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค real time PCR โดยตรวจความผิดแพกทางพันธุกรรมเฉพาะรูปแบบ *2, *3A, *3B และ *3C ซึ่งพบได้บ่อยในกลุ่มประชากร (อ้างอิงจากงานวิจัย) ทั้งนี้การแปลผลทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นเพียงการท่านาข้อมูลของการตรวจในครั้งนี้เท่านั้น

^{††} Annotation of CPIC guideline for thiopurines and TPMT (<https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/>)

PHARMACOGENOMICS INTERPRETATION (More Information)

ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย:

เนื่องจาก Thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม Thiopurines (ได้แก่ 6-mercaptopurine, 6-thioguanine) ซึ่งนิยมใช้รักษาเม็ดเลือดขาว รวมทั้งยา Azathioprine ซึ่งนิยมใช้รักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน โรคทางเดินอาหารอักเสบ (inflammatory bowel disease) และใช้กดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ถึงแม้ยาในกลุ่ม Thiopurines จะมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรค แต่จำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะมีดัชนีในการ

วิเคราะห์และแปลผลโดย ภญ.ไอลิน โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์	เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ ภ. ๓๖๗๙๕	เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ พญ.นันทกร ศักดิ์วิทยาสุข ท.น. ๑๐๔๗๒
---	-----------------------------------	--



ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ (Laboratory for Pharmacogenomics)

4th Floor, Somdech Phra Debaratana Medical Center, Department of Pathology, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital Tel. +662-200-4331 Fax +662-200-4332



รักษาค่อนข้างแคบ (narrow therapeutic index) อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น กดการทำงานของไขกระดูกได้โดยเฉพาะผู้ที่มีความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษเหล่านี้เพิ่มขึ้น

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน TPMT ที่มีรายงานในปัจจุบันมีไม่น้อยกว่า 27 อัลลิล^[1] จากการศึกษาการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในเม็ดเลือดแดง พบว่า ความชุกของผู้ที่มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ระดับปกติ (Normal metabolizer, NM) และผู้ที่มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ระดับปานกลาง (Intermediate metabolizer, IM) ในชาวเอเชีย มีค่าร้อยละ 89-94 และ 6-11 ตามลำดับ ส่วนความชุกของผู้ที่มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ระดับต่ำ (Poor metabolizer, PM) พบประมาณร้อยละ 0.3-0.5^[2] แต่สำหรับในประเทศไทย พบความชุกของ NM และ IM มีค่าร้อยละ 95 และ 5 ตามลำดับ แต่ไม่มีรายงานความนักพร่องของเอนไซม์ที่เป็น PM^[3] สำหรับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน TPMT จะแตกต่างกันในประชากรแต่ละชาติพันธุ์ โดยในชาวยุโรปพบว่า TPMT*3A เป็นอัลลิลพิเศษที่พบมากที่สุด แต่จะไม่พบ TPMT*3A และ TPMT*2 ในประชากรเอเชีย^[3-5]

ตารางแสดงความถี่ของยีน TPMT อัลลิลที่สำคัญในประชากรชาติพันธุ์ต่างๆ^[2-4]

ประชากร	ค่าร้อยละความถี่ของอัลลิล			
	*2	*3A	*3B	*3C
ไทย	0	0	0	3.2-5.3
จีน	0	0	0	1-2.3
ญี่ปุ่น	0	0	0	1.6
เอเชียตะวันออก	0	0.1	-	0
ยุโรป	0.1-0.7	2.3-8.6	0-0.1	0.1-0.8
แอฟริกัน	0	0	-	5.4-7.6
แอฟริกัน-อเมริกัน	0.4	0	-	2.4

ยา Azathioprine จัดเป็น prodrug โดยเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์หลัก ได้แก่ hypoxanthine guanine phosphorybosyltransferase (HGPRT) ให้อยู่ในรูป 6-mercaptopurine (6-MP) ซึ่งเป็นเมตабอลิตที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา โดยออกฤทธิ์ขึ้นกระบวนการสร้างดีเอ็นเอ ขึ้นจากการแบ่งตัวของเซลล์ และเอนไซม์ TPMT จะทำหน้าที่เปลี่ยน 6-MP ให้เป็น methylmercaptopurine (6-MMP) และเอนไซม์ xanthine oxidase (XO) จะทำหน้าที่เปลี่ยน 6-MP ให้เป็นกรด 6-thiouric ซึ่งทั้ง 6-MMP และ 6-thiouric นี้เป็นเมตабอลิตที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งจากการศึกษาพบว่า พิษการกดไขกระดูกจากยา Azathioprine ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทยที่เป็น heterozygous TPMT*1/*3C มีความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำกว่า และมีโอกาสเกิดพิษไขกระดูกจากยา Azathioprine สูงกว่าผู้ป่วยที่เป็น homozygous TPMT*1 ถึง 14 เท่า^[3]



ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ (Laboratory for Pharmacogenomics)

4th Floor, Somdech Phra Debaratana Medical Center, Department of Pathology, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital Tel. +662-200-4331 Fax +662-200-4332



จากการศึกษาในประชากรชาวโคเเชijn พบว่าความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในเม็ดเลือดแดงในแต่ละบุคคลจะแตกต่างกัน โดยสามารถแบ่งประชากรออกได้ 3 กลุ่มคือ ประมาณ 89% ของประชากรที่เป็น homozygous wild type TPMT*1/*1 จะมีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในระดับปกติหรือค่อนข้างสูง (normal or high TPMT activity) ในขณะที่ 11% ของประชากรที่เป็น heterozygous mutant จะมีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ระดับปานกลาง (intermediate TPMT activity) และมีเพียง 0.3% ของประชากรที่เป็น homozygous mutant จะมีการทำงานของเอนไซม์ต่ำมาก (low or deficient enzyme activity) ซึ่งมีผลทำให้มีปริมาณ 6-thioguanosine monophosphate สูง และส่งผลกระทบการทำงานของไขกระดูก

Assignment of likely thiopurine methyltransferase phenotypes based on genotypes^[6]

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Homozygous wild type or normal, high activity (constitutes 86-97% of patients)	An individual carrying two or more functional (*1) alleles	*1/*1
Heterozygous or intermediate activity (3-14% of patients)	An individual carrying one functional allele (*1) plus one non functional allele (*2, *3A, *3B, *3C or *4)	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4
Homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (1 in 178 to 1 in 3,736 patients)	An individual carrying two non functional alleles (*2, *3A, *3B, *3C or *4)	*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4

หลักฐานและเอกสารอ้างอิง (Evidence and References)

1. Feng, Q., et al., *Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: functional characterization of a novel rapidly degraded variant allozyme.* Biochem Pharmacol. 79(7): p. 1053-61.
2. Collie-Duguid, E.S., et al., *The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations.* Pharmacogenetics, 1999. 9(1): p. 37-42.
3. Vannaprasaht, S., et al., *Impact of the heterozygous TPMT*1/*3C genotype on azathioprine-induced myelosuppression in kidney transplant recipients in Thailand.* Clin Ther, 2009. 31(7): p. 1524-33.
4. Srimartpirom, S., W. Tassaneeyakul, and V. Kukongviriyapan, *Thiopurine S-methyltransferase genetic polymorphism in the Thai population.* Br J Clin Pharmacol, 2004. 58(1): p. 66-70.
5. Hongeng, S., et al., *Frequency of thiopurine S-methyltransferase genetic variation in Thai children with acute leukemia.* Med Pediatr Oncol, 2000. 35(4): p. 410-4.
6. Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Child 1993; 69:577.
7. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Clin Pharmacol Ther 1989; 46:149.
8. Gardiner SJ, Gearry RB, Begg EJ, et al. Thiopurine dose in intermediate and normal metabolizers of thiopurine methyltransferase may differ three-fold. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:654.