



## ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ (Laboratory for Pharmacogenomics)

4<sup>th</sup> 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 <sup>†</sup> : TPMT*2 238G>C:	
TPMT*3A 460G>A, 719 A>G:	
TPMT*3B 460G>A:	
TPMT*3C 719A>G:	
Predicted Genotype <sup>††</sup> :	
Predicted Phenotype:	
Therapeutic recommendation:	
<p>Summary: ในผู้ป่วยรายนี้ ตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน TPMT สามารถแปลผลจีโนไทป์ได้เป็น TPMT*1/*1 (อ้างอิงจาก CPIC guideline) และสามารถทำนายได้ว่า ผู้ป่วยรายนี้มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในระดับปกติ (Normal metabolizer, NM) ดังนั้นผู้ป่วยจึงสามารถเข้ายาในกลุ่ม Thiopurines ได้ในขนาดมาตรฐาน อย่างไรก็ตามแนะนำให้ส่งตรวจยีน NUDT15 เพิ่มเติม เนื่องจากพบความสัมพันธ์ระหว่างยีน NUDT15 กับการเกิด 6-MP-induced toxicity ในประชากรไทยและกลุ่มประชากรเอเชีย จากการศึกษาค้นพบความถี่ของความผิดปกติในยีน NUDT15 พบว่ามี 15% ในประชากรไทย</p>	

หมายเหตุ: <sup>†</sup> การทดสอบนี้ตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค real time PCR โดยตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมเฉพาะรูปแบบ \*2, \*3A, \*3B และ \*3C ซึ่งพบได้บ่อยในกลุ่มประชากร (อ้างอิงจากงานวิจัย) ทั้งนี้การแปลผลทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นเพียงการทำนายจากผลของการตรวจในครั้งนี้เท่านั้น

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

#### PHARMACOGENOMICS INTERPRETATION (More Information)

ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย: -

เอนไซม์ Thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม Thiopurines (ได้แก่ 6-mercaptopurine, 6-thioguanine) ซึ่งนิยมนำมาใช้รักษาเม็ดเลือดขาว รวมทั้งยา Azathioprine ซึ่งนิยมนำมาใช้รักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน โรคทางเดินอาหารอักเสบ (inflammatory bowel disease) และใช้กดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ถึงแม้ว่ากลุ่ม Thiopurines จะมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรค แต่จำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะมีดัชนีในการ

วิเคราะห์และแปลผลโดย	เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ	เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
ภญ.ไอริน โรจนกิจพาณิชย์	ภ. ๓๖๗๙๕	ทพญ.นันทกร สกุลวิทยาสุข
		ท.น. ๑๗๘๓๒



## ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ (Laboratory for Pharmacogenomics)

4<sup>th</sup> 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 กดการทำงานของไขกระดูกได้ โดยเฉพาะผู้ที่มีความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษเหล่านี้เพิ่มขึ้น

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *TPMT* ที่มีรายงานในปัจจุบันมีไม่น้อยกว่า 27 อัลลีล<sup>[1]</sup> จากการศึกษาการทำงานของเอนไซม์ TPMT ในเม็ดเลือดแดง พบว่า ความชุกของผู้ที่มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ระดับปกติ (Normal metabolizer, NM) และผู้ที่มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ระดับปานกลาง (Intermediate metabolizer, IM) ในชาวอเมริกัน มีค่าร้อยละ 89-94 และ 6-11 ตามลำดับ ส่วนความชุกของผู้ที่มีอัตราการทำงานของเอนไซม์ระดับต่ำ (Poor metabolizer, PM) พบประมาณร้อยละ 0.3-0.5<sup>[2]</sup> แต่สำหรับในประเทศไทย พบความชุกของ NM และ IM มีค่าร้อยละ 95 และ 5 ตามลำดับ แต่ไม่มีรายงานความบกร่องของเอนไซม์ที่เป็น PM<sup>[3]</sup> สำหรับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *TPMT* จะแตกต่างกันในประชากรแต่ละชาติพันธุ์ โดยในชาวยุโรป พบว่า *TPMT\*3A* เป็นอัลลีลผิดแผกที่พบมากที่สุด รองลงมาคือ *TPMT\*3C* และ *TPMT\*2* แตกต่างจากชาวเอเชียที่พบว่า *TPMT\*3C* เป็นอัลลีลผิดแผกที่พบมากที่สุด แต่จะไม่พบ *TPMT\*3A* และ *TPMT\*2* ในประชากรเอเชีย<sup>[3-5]</sup>

### ตารางแสดงความถี่ของยีน *TPMT* อัลลีลที่สำคัญในประชากรชาติพันธุ์ต่างๆ<sup>[2-4]</sup>

ประชากร	ค่าร้อยละความถี่ของอัลลีล			
	*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
เอเชียตะวันตก	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 phosphoribosyltransferase (HGPRT) ให้อยู่ในรูป 6-mercaptopurine (6-MP) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา โดยออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างดีเอ็นเอ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ 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 นี้เป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งจากการศึกษาพบว่า พิษการกดไขกระดูกจากยา Azathioprine ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทยที่เป็น heterozygous *TPMT\*1/\*3C* มีความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำกว่า และมีโอกาสเกิดพิษไขกระดูกจากยา Azathioprine สูงกว่าผู้ป่วยที่เป็น homozygous *TPMT\*1* ถึง 14 เท่า<sup>[3]</sup>



## ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ (Laboratory for Pharmacogenomics)

4<sup>th</sup> Floor, Somdech Phra Debaratana Medical Center, Department of Pathology, Faculty of Medicine

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



จากการศึกษาในประชากรชาวคอเคเซียน 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 และส่งผลลดการทำงานของไขกระดูก

### Assignment of likely thiopurine methyltransferase phenotypes based on genotypes <sup>[6]</sup>

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 ( <i>*1</i> ) alleles	<i>*1/*1</i>
Heterozygous or intermediate activity (3-14% of patients)	An individual carrying one functional allele ( <i>*1</i> ) plus one non functional allele ( <i>*2</i> , <i>*3A</i> , <i>*3B</i> , <i>*3C</i> or <i>*4</i> )	<i>*1/*2</i> , <i>*1/*3A</i> , <i>*1/*3B</i> , <i>*1/*3C</i> , <i>*1/*4</i>
Homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (1 in 178 to 1 in 3,736 patients)	An individual carrying two non functional alleles ( <i>*2</i> , <i>*3A</i> , <i>*3B</i> , <i>*3C</i> or <i>*4</i> )	<i>*3A/*3A</i> , <i>*2/*3A</i> , <i>*3C/*3A</i> , <i>*3C/*4</i> , <i>*3C/*2</i> , <i>*3A/*4</i>

### หลักฐานและเอกสารอ้างอิง (Evidence and References)

- Feng, Q., et al., *Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: functional characterization of a novel rapidly degraded variant allozyme*. Biochem Pharmacol. 79(7): p. 1053-61.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Clin Pharmacol Ther 1989; 46:149.
- 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.