

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ Cytochrome P450 2C19 ในประชากรไทยภาคใต้
ผู้เขียน	นางอุทัยวรรณ ซ้ายเกลี้ยง
สาขาวิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2547

### บทคัดย่อ

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการแปรรูปยาหลายชนิดที่นิยมใช้ทางคลินิก เช่น omeprazole, hexobarbital, mephobarbital, amitriptyline, proguanil, propranolol และ diazepam เป็นต้น สำหรับลักษณะการแสดงออก (phenotype) ของเอนไซม์ CYP2C19 ในประชากรแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ บุคคลที่มีการกำจัดยาออกจากร่างกายได้ดี (Extensive metabolizer, EM) และบุคคลที่มีการกำจัดยาออกจากร่างกายได้น้อย (Poor metabolizer, PM) ประชากรกลุ่ม PM มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการกำจัดยาออกจากร่างกายได้ช้าทำให้ระดับยาในร่างกายสูงกว่าในประชากรกลุ่ม EM ซึ่งความชุกของการเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ความชุกของประชากรกลุ่ม PM พบในชาวเอเชีย (13-23%) มากกว่าชาวตะวันตก (2-5%) จากการศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ในชาวตะวันออก ซึ่งส่วนใหญ่ศึกษาในกลุ่มประชากรเอเชียตะวันออก (เช่น จีน ญี่ปุ่น และเกาหลี)

ปัจจุบันพบว่าประชากรกลุ่ม PM ส่วนใหญ่เป็นผลมาจากมีความผิดปกติของยีน (gene) CYP2C19 โดยมีความแตกต่างของคู่ยีน (allele) ไม่น้อยกว่า 15 ชนิด โดยความผิดปกติที่พบมากที่สุดได้แก่ความผิดปกติของยีน CYP2C19 ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 681 (CYP2C19\*2) และตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 636 (CYP2C19\*3) ข้อมูลของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาในประชากรชาวไทยยังมีจำกัดมากเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีรายงานการศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ในประชากรไทยอีสาน (Tassaneeyakul, 2002) ซึ่งพบ PM 6.54% ความถี่ของยีนแบบ CYP2C19\*2 และ CYP2C19\*3 มีค่าต่ำกว่าประชากรเอเชียอื่นๆมาก เป็นที่ทราบกันดีว่าในประชากรไทยในแต่ละภาคมีความแตกต่างกันค่อนข้างมากไม่ว่าจะเป็นลักษณะทางวัฒนธรรมขนบธรรมเนียมประเพณี และภาษาพูด ดังนั้นข้อมูลที่ได้จากประชากรเพียงกลุ่มเดียวอาจจะไม่สามารถนำมาใช้ทำนายความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาในประชากรกลุ่มอื่นได้

ดังนั้นวัตถุประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้คือเพื่อศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของอาสาสมัคร ประชากรไทยในภาคใต้ โดยใช้เทคนิค polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism ซึ่งผลการศึกษาค้นพบว่าประชากรไทยภาคใต้ 50.62% มีลักษณะทาง พันธุกรรมแบบ  $CYP2C19^*1/CYP2C19^*1$  40.12% เป็นแบบ  $CYP2C19^*1/CYP2C19^*2$  6.17% เป็นแบบ  $CYP2C19^*2/CYP2C19^*2$  1.85% เป็นแบบ  $CYP2C19^*1/CYP2C19^*3$  และ 1.23% เป็น  $CYP2C19^*2/CYP2C19^*3$  โดยไม่พบลักษณะทางพันธุกรรมแบบ  $CYP2C19^*3/CYP2C19^*3$  และเมื่อคำนวณความถี่ของ allele  $CYP2C19^*1$ ,  $CYP2C19^*2$  และ  $CYP2C19^*3$  ได้เท่ากับ 0.72, 0.27 และ 0.01 ตามลำดับ เมื่อนำมาคำนวณความถี่ของ allele ของกลุ่ม PM ( $CYP2C19^*2/CYP2C19^*2$  และ  $CYP2C19^*2/CYP2C19^*3$ ) ได้เท่ากับ 7.4% ซึ่งไม่แตกต่างจากที่ พบในประชากรไทยภาคอีสาน แต่ต่ำกว่าที่พบในประเทศอื่นๆ ของชาวเอเชียตะวันออกเฉียง

Thesis Title                    Analysis of the CYP2C19 Polymorphism in the Southern  
   Thai Population  
Author                            Ms Utaiwan Cykleng  
Major Program                Pharmacology  
Academic Year                2004

### ABSTRACT

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) is an enzyme that metabolizes several common clinically used drugs such as omeprazole, hexobarbital, mephobarbital, amitriptyline, proguanil, propranolol and diazepam. The phenotype of enzyme CYP2C19 activity can be characterized into two groups, i.e. extensive metabolizers (EMs) who have normal CYP2C19 activity and poor metabolizers (PMs) who exhibit lower CYP2C19 activity. Poor metabolizers are more prone to adverse drug reactions because of lower rate of the drug metabolism result in higher level of the drug in blood and higher toxicity of the drug than EMs. The frequency of this genetic polymorphism varies markedly in different racial populations. The incidence of the PM trait is much more in Asians populations (13-23%) than in Caucasians (2-5%). PM populations could be explained by the genetic polymorphism of CYP2C19 which had more than 16 allele variants. The two major defective alleles are mutation at nucleotide position 681 (*CYP2C19\*2*) and at nucleotide position 636 (*CYP2C19\*3*) which account for 99% and 87% of PM defective alleles in Asians and Caucasian, respectively.

Most of the CYP2C19 polymorphism studied in Asians populations were performed in East Asian populations (i.e. Chinese, Japanese or Korean). Information on the CYP2C19 polymorphism in Thai populations is limited. Previous study had analyzed the CYP2C19 polymorphism of North-Eastern Thai population and found that 6.54% (7 in 107 subjects) of the population were poor metabolizers (Tassaneeyakul, 2002). The frequency of *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3* was much lower than other Asian populations. Heterogeneity among Thai populations residing in different part of Thailand is well

recognized. Therefore the data obtained from one population may not be a good representative of a Thai population.

The objective of this study is to characterize the genetic polymorphism of CYP2C19 in a Southern Thai population by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism techniques. It was found that there were 50.62% of homozygous wild-type *CYP2C19\*1/CYP2C19\*1*, 40.12% of heterozygous *CYP2C19\*1/CYP2C19\*2*, 6.17% of homozygous *CYP2C19\*2/CYP2C19\*2*, 1.85% of heterozygous *CYP2C19\*1/CYP2C19\*3*, 1.23% of heterozygous *CYP2C19\*2/CYP2C19\*3*, and no homozygous *CYP2C19\*3/CYP2C19\*3*. The allele frequencies of the *CYP2C19\*1*, *CYP2C19\*2* and *CYP2C19\*3* were 0.72, 0.27 and 0.01 respectively. There are about 7.41% of PM alleles of CYP2C19 (*CYP2C19\*2/CYP2C19\*2* and *CYP2C19\*2/CYP2C19\*3*). The frequencies of CYP2C19 defective alleles in the Southern Thais are not significantly different from those of the North-Eastern Thais but much lower than those observed in other East Asians populations.