

Thesis Title Genetic Polymorphisms and Their Association
with Lung Cancer in Northern Thai Population

Author Miss Jaewwaew Klinchid

Degree Master of Science (Medical Technology)

Thesis Advisor Assistant Professor Dr. Ratchada Cressey

ABSTRACT

Lung cancer is a major cause of cancer-related death in the developed countries and the incidences is increasing in the developing countries. In Thailand cancer incidences greatly differed from region to region, however, lung cancer is the most common cancer found in the Northern population. Although the geographical variability in cancer patterns reflects exposure of the population to different risk factors unique to the different regions, a possible role of genetic polymorphism as modifiers of environmental cancer risk has been addressed. Identifying such susceptibility polymorphisms may lead to the development of tests that allow a more focused follow-up of a high-risk group.

In this study the polymorphic frequency of ten well-investigated genetic susceptibility genes, including CYP1A1(MspI), CYP1A1(Ilu462Val), CYP2E1(PstI), CYP2E1(DraI), GSTM1, GSTT1, MPO(AciI), hOGG1(Ser326Cys) p53(Arg72Pro), and MMP-1(AluI), and their association with lung cancer were examined in Northern Thai population. The totals of 173 subjects who live in the Northern region of Thailand were recruited for the study comprising 91 lung cancer patients and 82 healthy volunteers. The average age of the case and control groups was (mean \pm SD) 59.8 \pm 9.73 and 55.8 \pm 13.39, respectively.

The result showed that the frequency of variant allele of most of the investigated genes among the healthy controls in our study was similar to those

previously described in Asian population. No significant association between any single genetic variant and lung cancer risk was observed. However, when multiple variants were analyzed in combination, it was found that variant allele combination of genes known to be involved in oxidative stress and inflammatory response including GSTM1(null), MPO(-463A), hOGG1(326Cys), p53(72Pro), MMP-1(2G) showed a significant impact on lung cancer risk. By using a group of individual who carrying at least 2 wild-type of these 5 genes as reference group, it was found that an individual who carrying 3 or more variant genotype is at significant higher risk of developing lung cancer with the increasing of odds ratios (OR) in concurrence with the number of variant genes. The OR was 2.41 (95%CI: 0.76-7.64, p=0.128), 3.90 (95%CI: 1.23-12.34, p=0.017) and 5.20 (95%CI: 1.31-20.54, p=0.015) for individual who carrying 3, 4 and 5 variants, respectively. Fascinatingly, when OR was calculated with stratification of gender, the same, but more powerful, pattern was observed with the OR 4.05 (95% CI: 0.44-36.94, p=0.189), 9.00 (95% CI: 0.95-84.89, p=0.037) and 18.00 (95% CI: 1.49-216.62, p=0.017) for female individual who carrying 3, 4 and 5 variants genotypes, respectively. This augment impact on lung cancer risk of genetic variant of genes involved in oxidative stress and inflammatory response in females with a low prevalence of smoking may indicate their modifying effect on other risk factors, such as environmental cigarette smoke, air pollution, radon radiation or infection of airway.

In conclusion our results indicate that polymorphisms of variant allele of genes involved in oxidative stress and inflammatory response including GSTM1 (null), MPO(-463A), hOGG1(326Cys), p53(72Pro), MMP-1(2G) have a modifying effect on lung cancer risk in the Northern Thai population, however, further investigations are needed in order to clarify why women were more affected than men.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

ลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมและ

ความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งปอดของประชากร

ในภาคเหนือของประเทศไทย

ชื่อผู้เขียน

นางสาวแจ้วแว้ว กลิ่นชิด

ชื่อปริญญา

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เทคนิคการแพทย์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ผศ. ดร. รัชดา เกรสซี่

บทคัดย่อ

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศที่พัฒนาแล้วและอุบัติการณ์ของโรคนี้นี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆในประเทศที่กำลังพัฒนา สำหรับประเทศไทยอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งจะแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค แต่สำหรับในเขตภาคเหนือมะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด ถึงแม้ว่าลักษณะความแตกต่างของมะเร็งในแต่ละภูมิภาคสะท้อนให้เห็นถึงปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามลักษณะทางพันธุกรรมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ช่วยเสริมหรือลดอิทธิพลของปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมดังกล่าว การพิสูจน์ถึงลักษณะทางพันธุกรรมที่มีผลเพิ่มความไวของบุคคลต่อปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมอาจนำไปสู่การทดสอบที่จำเพาะเจาะจง เพื่อการเฝ้าระวังกลุ่มเป้าหมายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งต่อไป

การศึกษานี้ได้ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนจำนวน 10 ยีน ที่มีรายงานยีนก่อนหน้านี้นี้แล้วว่ามียุทธผลต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอด อันได้แก่ CYP1A1(MspI), CYP1A1(Ilu462Val), CYP2E1(PstI), CYP2E1(DraI), GSTM1, GSTT1, MPO(AciI), p53(Arg72Pro), hOGG1(Ser326Cys) และ MMP-1(AluI) และความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งปอดของประชากรในภาคเหนือของประเทศไทย โดยทำการศึกษาในตัวอย่างจำนวน 173 ราย โดย แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดจำนวน 91 ราย และอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 82 ราย กลุ่มตัวอย่างนี้มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 59.8 ± 9.73 ปีและ 55.8 ± 13.39 ปีตามลำดับ

จากผลการศึกษาพบว่าความถี่ของ variant allele ของยีนที่ทำการศึกษาทั้งหมดมีค่าใกล้เคียงกับที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในประชากรชาวเอเชีย ผลการวิเคราะห์โดยรวมพบว่า

variant allele ของยีนที่ทำการศึกษาทั้งหมด ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์ลักษณะ variant ของหลายๆ ยีนร่วมกัน กลับพบว่า allele ของยีนที่เกี่ยวข้องต่อการตอบสนองต่อ oxidative stress และกระบวนการอักเสบ อย่างเช่น GSTM1(null), MPO(-463A), hOGG1(326Cys), p53(72Pro) และ MMP-1 (2G) มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปอด อย่างมีนัยสำคัญ โดยเมื่อให้กลุ่มประชากรที่มี wild type genotype อย่างน้อย 2 ในจำนวน 5 ยีน เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่ากลุ่มที่มี variant genotype ตั้งแต่ 3 ยีนขึ้นไปจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่า odds ratio จะมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีความสัมพันธ์กับจำนวนของยีนที่มีลักษณะเป็นแบบ variant ค่า odds ratio ของผู้ที่มี variant genotype ของยีนจำนวน 3, 4 และ 5 ยีน มีค่าเท่ากับ 2.41 (95%CI: 0.76-7.64, p=0.128), 3.90 (95%CI: 1.23-12.34, p=0.017) และ 5.20 (95%CI: 1.31-20.54, p=0.015) ตามลำดับ จุดที่น่าสนใจก็คือ เมื่อพิจารณาโดยการแยกตามกลุ่มเพศ พบว่าในประชากรเพศหญิงอิทธิพลของ variant genotype ของยีนเหล่านี้ที่มีต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดนั้นมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นคล้ายๆกันกับเมื่อพิจารณาโดยรวมแต่เด่นชัดกว่า โดยพบว่าค่า odds ratio ของหญิงที่มี variant genotype ของยีนจำนวน 3, 4 และ 5 ยีน มีค่าเท่ากับ 4.05 (95%CI: 0.44-36.94, p=0.189), 9.00 (95%CI: 0.95-84.89, p=0.037) และ 18.00 (95%CI: 1.49-216.62, p=0.017) ตามลำดับ อิทธิพลของ variant allele ของยีนที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ oxidative stress และกระบวนการอักเสบของเซลล์ ต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดที่เพิ่มมากขึ้นอย่างเด่นชัดในกลุ่มประชากรเพศหญิงซึ่งเป็นกลุ่มที่มีอุบัติการณ์ของการสูบบุหรี่ต่ำ ซึ่งให้เห็นถึงอิทธิพลของยีนเหล่านี้ที่มีผลเสริมต่อปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อย่างเช่น ควันสูบบุหรี่ มลภาวะทางอากาศ รังสีเรดอนและการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

โดยสรุปการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงอิทธิพลของลักษณะความหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อ oxidative stress และกระบวนการอักเสบของเซลล์ อย่างเช่น GSTM1(null), MPO(AciI), hOGG1(Ser326Cys), p53(Arg72Pro), MMP-1(AluI) ที่มีต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปอดในประชากรภาคเหนือของประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ควรที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่าเพราะเหตุใดอิทธิพลนี้จึงมาเด่นชัดมากในกลุ่มประชากรเพศหญิงมากกว่าเพศชาย