

**EFFECT OF CYP3A GENETIC POLYMORPHISMS ON RISK OF  
CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

**EKCHOL MUKDA**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
(CLINICAL PATHOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY  
2004**

**ISBN 974-04-4731-7  
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ผลกระทบของ CYP3A genetic polymorphisms ต่ออัตราเสี่ยง โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด Lymphoblastic ในเด็ก (EFFECT OF CYP3A GENETIC POLYMORPHISMS ON RISK OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA)

เอกชล มุกดา 4536251 RACP/M

วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สุรินทร์ อภิบาล, วท.ม., สาธารณ ภัคภษมา, พ.บ.

### บทคัดย่อ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblastic หรือ ALL เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยในเด็กซึ่งสาเหตุของการเกิดโรคนี้นี้ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่พบว่าปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและการสัมผัสสิ่งแวดล้อมที่เป็นพิษต่อยีน โดยเฉพาะในช่วงที่ร่างกายเจริญเติบโตอาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคนี้นี้ กลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 3A หรือ CYP3A เป็นกลุ่มเอนไซม์หลักในเฟสแรกของการ metabolism สารแปลกปลอมซึ่งรวมทั้งสารก่อมะเร็งและยาต่างๆ single nucleotide polymorphisms ของ CYP3A ซึ่งได้แก่ CYP3A4\*1B, CYP3A5\*3 และ CYP3A5\*6 ส่งผลให้การทำหน้าที่ของ CYP3A ลดลงหรือไม่ทำหน้าที่ซึ่งพบแตกต่างกันในแต่ละบุคคลซึ่งการทำหน้าที่ผิดปกติของยีน CYP มีรายงานว่าทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิดในผู้ใหญ่ จุดประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อทดสอบบทบาทของ CYP3A genetic polymorphisms ต่ออัตราเสี่ยงการเกิดเป็นมะเร็งชนิด ALL ในเด็กโดยใช้วิธี PCR-RFLP ในการทำ genotyping เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเด็กจำนวน 107 รายและกลุ่มควบคุมจำนวน 320 ราย ซึ่งผลการศึกษาพบว่าจำนวนความถี่ของ genotype ของยีนที่ทำการศึกษาทั้งสามชนิดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้พบว่า CYP3A5\*3 G allele มีแนวโน้มของการแสดงบทบาทในการปกป้องความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดชนิด ALL โดยมีค่า OR = 0.80, 95% CI, 0.58-1.11 สรุปคือทั้ง CYP3A4\*1B, CYP3A5\*3 และ CYP3A5\*6 polymorphism ไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราเสี่ยงการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL ในเด็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

107หน้า ISBN 974-04-4731-7

**EFFECT OF CYP3A GENETIC POLYMORPHISMS ON RISK OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.**

EKCHOL MUKDA 4536251 RACP/M

M.Sc. (CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORS: SUNTAREE APIBAL M.Sc., SAMART PAKAKASAMA M.D.

**ABSTRACT**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer. It has been suggested that the development of this malignancy arises by a combination of genetic susceptibility and environmental exposure during early development in fetal life and infancy. The human cytochrome P450 (CYP) 3A subfamily is the major phase I of xenobiotic (carcinogens and used drugs) enzyme metabolism. The single nucleotide polymorphisms in CYP3A4\*1B, CYP3A5\*3, and CYP3A5\*6 resulting in the absence or low CYP3A activity were noted in some people. Functional variants of various CYPs have been shown to influence the risk of a variety of solid tumors in adults. The purpose of this study is to determine whether CYP3A polymorphisms play a role in childhood leukemogenesis. This study performed genotyping of CYP3A4\*1B, CYP3A5\*3, and CYP3A5\*6 by using PCR-RFLP in 107 childhood ALL patients and 320 controls. The obtained result demonstrated that there was no difference in genotype frequencies of these three polymorphisms between cases and controls. However, CYP3A5\*3 G allele showed a trend of protective effect on this disease (OR = 0.80, 95% CI, 0.58-1.11). In conclusion, CYP3A4\*1B, CYP3A5\*3, and CYP3A5\*6 genetic polymorphisms have no significant effect on the risk of childhood ALL.

**KEY WORDS:** ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA/CYP3A/  
GENETIC POLYMORPHISM/PHARMACOGENETIC/  
XENOBIOTIC METABOLISM

107 pp. ISBN 974-04-4731-7