

TNF- ALPHA GENE POLYMORPHISMS IN THAI COPD AND
SILICOSIS PATIENTS

KANNIKAR CHOTVILAIWAN

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

ISBN 974-04-5351-1
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน TNF-alpha ในคนไทยซึ่งป่วยเป็นโรคปอดอุดกั้นชนิดเรื้อรัง และโรคปอดที่เกิดจากการสูดฝุ่นที่มีส่วนผสมของซิลิกา (TNF-ALPHA GENE POLYMORPHISMS IN THAI COPD AND SILICOSIS PATIENT)

กรรณิการ์ โชติวิไลวรรณ 4336069 SITS/M:

วท.ม. (วิทยาศาสตร์การบริการโลหิต)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ศศิจิต เวชแพศย์ M.D., Dr.Med., นิธิพัฒน์ เกียรติกุล M.D.,

วิโรจน์ จงกลวัฒนา M.D.

บทคัดย่อ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง(COPD) และโรคปอดที่เกิดจากการสูดฝุ่นที่มีส่วนผสมของซิลิกา (silicosis) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมโดยเฉพาะการสูบบุหรี่และการประกอบอาชีพที่ต้องสัมผัสกับฝุ่นซิลิกาเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรค จากการที่พบว่าในคนที่สูบบุหรี่มีเพียงจำนวนน้อยเท่านั้นที่เป็นโรค COPD ทำให้คาดว่าระบบพันธุกรรมน่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค COPD และเช่นเดียวกับในโรค silicosis พบว่าคนที่มีประวัติการทำงานในลักษณะที่ต้องสัมผัสกับฝุ่นซิลิกาเหมือนกันไม่ได้เป็นโรคนี้นักคน ถึงแม้ว่าสาเหตุหลักของการเกิดโรคซิลิโคซิสคือการสูดฝุ่นที่มีส่วนผสมของซิลิกา แต่การตอบสนองต่อการเกิดโรคของแต่ละบุคคลก็น่าจะมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคเช่นกัน

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เป็นสารคัดหลั่งที่มีอิทธิพลในการทำให้เกิดการอักเสบต่างๆภายในร่างกาย สามารถทำลายโครงสร้างของปอด และ/หรือกระตุ้นกระบวนการอักเสบ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการแบ่งตัวของของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อเรียบเปลี่ยนไป ในเสมหะของผู้ป่วย COPD จะมีปริมาณ TNF- α สูงขึ้น ร่วมกับมีกระบวนการทำงานทางระบบภูมิคุ้มกันของ TNF- α ในระบบทางเดินหายใจ ส่วนในโรค Silicosis มีการพิสูจน์แล้วว่า TNF- α มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค โดยการทดลองยับยั้ง TNF receptors ในหนูทดลอง พบว่าสามารถป้องกันการอักเสบและการเกิด fibrotic จากการสัมผัสฝุ่นซิลิกาได้

จากการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนต้นกำเนิด TNF- α พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค COPD และ silicosis ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ กัน ดังนั้นในการศึกษารังนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน TNF- α ในกลุ่มผู้ป่วย COPD และ silicosis ในประเทศไทย โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เหมาะสมด้วยเทคนิควิธี PCR-SSP จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของยีน TNF- α ในกลุ่มผู้ป่วย COPD, กลุ่มควบคุมที่สูบบุหรี่ และกลุ่มประชากรปกติ แต่ในกลุ่มผู้ป่วย silicosis พบว่ายีน TNF- α ในตำแหน่ง -308 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มประชากรปกติ

TNF- ALPHA GENE POLYMORPHISMS IN THAI COPD AND SILICOSIS PATIENT.

KANNIKAR CHOTVILAIWAN 4336069 SITS/M

M.Sc. (TRANSFUSION SCIENCE)

THESIS ADVISORS: SASIJIT VEJBAESYA, M.D., Dr.Med, NITIPATANA CHIERAKUL, M.D., VIROJE CHONGKOLWATANA, M.D.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and silicosis are common disease entities in Thailand. Environmental factors especially cigarette smoking and occupational exposures are the greatest contributors to the disease development. Based on the evidence that only a minority of cigarette smokers develops COPD and genetic background may contribute to the disease pathogenesis. This is likely in silicosis that not all individuals develop severe lung fibrosis despite having similar work histories. Although the major determinant of silicosis is the level of exposure to silica containing dust, individual susceptibility to the disease may also play an important role.

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), a potent proinflammatory cytokine, can damage lung structure and/or sustaining neutrophilic inflammation. It also promotes bronchial smooth muscle proliferation and alters smooth muscle function. The increment of sputum TNF- α levels and TNF- α immunoreactivity in the airways of COPD patients were well recognized. There is also evidence that TNF- α plays an important role in the pathogenesis of silicosis and the experimental inhibition of TNF receptors has been shown to protect mice from the inflammatory and fibrotic effects of silica.

The promoter polymorphism of TNF- α gene was associated with COPD and silicosis in different study populations. The aim of the present study was to evaluate the frequency of TNF- α gene promotor polymorphisms in Thai patients with COPD and silicosis, and compare them with the frequencies in appropriate control subjects; PCR-SSP was used to detect the frequencies of TNF- α . There were no significant differences in the distribution of TNF- α gene promoter among patient with COPD, smoker control subjects, and normal population control subjects. But the distribution of TNF- α -308 allele was significantly different between silicosis patients and population control subjects ($p < 0.05$).

KEYWORDS: TNF- alpha GENE / POLYMORPHISM / COPD / SILICOSIS /PCR-SSP

91 pp. ISBN 974-04-5351-1