

27 JUN 2001



**STUDY ON POLYMORPHISM OF THE GENE ENCODING
METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE IN THAI
CORONARY ARTERY DISEASE SUBJECTS**

TATSANEE SUTEEVUN

อธิพนธ์นาการ

จาก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

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

2001

ISBN 974-665-594-9

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

TH
T2195
2001
C.2

4137686 SIBC/M : MAJOR : BIOCHEMISTRY ; M.Sc. (BIOCHEMISTRY)
KEY WORDS : C677T MUTATION, HYPERHOMOCYSTEINEMIA,
HOMOCYSTEINE, METHYLENETETRAHYDROFOLATE
REDUCTASE, POLYMORPHISM

TATSANEE SUTEEVUN : STUDY ON POLYMORPHISM OF THE GENE
ENCODING METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE IN THAI
CORONARY ARTERY DISEASE SUBJECTS. THESIS ADVISOR : SOMPONG
ONG-AJ YOOTH M.Sc., NEDNAPIS TIRAWANCHAI Ph.D., LEENA ONG-AJ
YOOTH MD., WATTANA LEOWATTANA MD., ATIP LIKIDLILID M.Sc.103p.
ISBN 974-665-594-9.

Hyperhomocysteinemia is known as an independent risk factor for coronary artery disease. Elevated plasma homocysteine may result from both environmental and hereditary factors. As a hereditary factor, it is the defect of genes that encode enzymes in the homocysteine metabolism. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key enzyme in the remethylation cycle in homocysteine pathway in catalyzing the conversion of methylenetetrahydrofolate to methyltetrahydrofolate which is a methyl donor. The C677T mutation on the MTHFR gene was found in many investigations to be hereditary cause of hyperhomocysteinemia. Allelic frequency of C677T mutation on the MTHFR gene was found to be 0.33 in Caucasian people, to be 0.10 in Africans. In Asia, the frequency of this mutation was studied in Japanese people and found to be 0.33. Several reports explained this discrepancy of these allelic frequencies. They were due to environmental, geographical and ethnic differences.

Recently, many investigations support the hypotheses that the C677T mutation elevates plasma homocysteine and associated with coronary artery disease. In our study, we examined 401 CAD patients, 181 normal angiogram control subjects and 107 healthy control subjects. MTHFR genotypes were analyzed by polymerase chain reaction followed by *Hin* *fi* digestion. We found that the frequency of this mutation was 0.10 in these subjects. Mean plasma homocysteine concentrations were significantly higher ($p < 0.001$) in homozygous (TT) genotype in CAD patients ($38.8 \pm 10.4 \mu\text{m/L}$) than in wild type (CC) in CAD patients ($11.77 \pm 4.30 \mu\text{m/L}$). It was concluded that the C677T mutation of MTHFR gene had a significant effect in increasing plasma homocysteine level but it was not associated with the development of coronary artery disease.

4137686 SIBC/M: สาขาวิชา: ชีวเคมี; วท. ม(ชีวเคมี)

ทัศนีย์ สุทิวรรณ: การศึกษา ความหลากหลายของยีน เมธิลีนเตตระไฮโดรโฟเลต รีดักเทส ในคนไทยที่เป็นโรคหัวใจ (STUDY ON POLYMORPHISM OF THE GENE ENCODING METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE IN THAI CORONARY DISEASE SUBJECTS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: สมพงษ์ อองอาจ ยุทธ, M.Sc., เนตรนภิส ธีระวัลย์ชัย, Ph.D. 103 หน้า ISBN 974-665-594-9.

ภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงในกระแสเลือดเป็นภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ โดยระดับโฮโมซิสเตอีนที่เพิ่มขึ้นเนื่องมาจาก 2 สาเหตุ คือ สภาพแวดล้อม และสารพันธุกรรม โดยเฉพาะอัตราเสี่ยงที่เกิดจากสารพันธุกรรม โดยมีสาเหตุจากยีนที่ควบคุมการผลิตและการทำงานของเอนไซม์ภายในวิถีโฮโมซิสเตอีน ที่มีชื่อว่าเอนไซม์เมธิลีนเตตระไฮโดรโฟเลต รีดักเทส ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในวงจรเมธิลเลชันของวิถีโฮโมซิสเตอีน ยีนที่ควบคุมการผลิตและการทำงานของเอนไซม์นี้คือ ยีนเมธิลีนเตตระไฮโดรโฟเลต รีดักเทส โดยจะช่วยให้การเปลี่ยนสารเมธิลีนเตตระไฮโดรโฟเลต ไปเป็นสารเมธิลเตตระไฮโดรโฟเลต ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่ให้กลุ่มเมธิลแก่ โฮโมซิสเตอีน เปลี่ยนกลับไปเป็น เมไทโอนีน ยีนเมธิลีนเตตระไฮโดรโฟเลต รีดักเทส นี้ มีความผิดปกติที่พบได้บ่อย คือ การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ 677 โดยเปลี่ยนเบสไซโตซีน เป็นไทมีน ซึ่งเป็นผลให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก อะลานีนเป็นแวลีน ทำให้ความสามารถของเอนไซม์เมธิลีนเตตระไฮโดรโฟเลต รีดักเทส ลดลง 20-50% เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ และพบว่านำไปสู่ภาวะโฮโมซิสเตอีนสูงในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับความถี่ของอัลลีลในการกลายพันธุ์ชนิดนี้ เท่ากับ 0.33 ในคนผิวขาว, เท่ากับ 0.10 ในคนแอฟริกัน และเท่ากับ 0.33 ในประเทศญี่ปุ่น จากผลการรายงานเกี่ยวกับความถี่ของอัลลีล ที่มีความแตกต่างกัน หลายการศึกษาอธิบายว่าเกิดจากสาเหตุหลายประการ ได้แก่ ความแตกต่างกันในสิ่งแวดล้อม, ภูมิประเทศ และเชื้อชาติ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาผลกระทบของการกลายพันธุ์ที่เนื่องมาจากยีนต่อระดับโฮโมซิสเตอีนในกระแสเลือดในคนไทย และศึกษาความสัมพันธ์ในการกลายพันธุ์ของยีนนี้ที่มีต่อการพัฒนานำไปสู่การเกิดโรคหัวใจในคนไทย โดยศึกษาในคนไทยที่เป็นโรคหัวใจและพบว่ามีความผิดปกติของหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) จำนวน 401 คน, คนไข้โรคหัวใจที่ไม่มีภาวะหลอดเลือดแข็งจำนวน 181 คน และคนทั่วไป 107 คน โดยใช้วิธี PCR-RFLP ในการวิเคราะห์และจากผลการทดลองพบว่าความถี่ของอัลลีลในคนไทยสำหรับการกลายพันธุ์ชนิดนี้เท่ากับ 0.10 นอกจากนี้ความผิดปกตินี้ยังส่งผลให้ระดับโฮโมซิสเตอีนในกระแสเลือดสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด แต่พบว่าความผิดปกติดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์ต่อการพัฒนานำไปสู่การเกิดโรคหัวใจในคนไทย