

Thesis Title Frequency Distribution of Genetic Polymorphisms of the
CYP2A13 Gene in the Northern Thai Population

Author Mr. Veerawat Sansri

Degree Master of Science (Physiology)

Thesis Advisory committee

Asst. Prof. Pornpimon Tangchaisin

Chairperson

Prof. Tanin Bhoopat

Member

ABSTRACT

The *CYP2A13* has recently been great interesting of many molecular epidemiologists of associations between its genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility due to its predominant expression in the respiratory tract and its high efficiency in the metabolic activation of NNK, a tobacco-specific lung carcinogen. The aim of this study was to investigate the allele frequency and genotype distribution of *CYP2A13* polymorphisms in a Thai population of 336 unrelated healthy subjects who were born and resided in the upper Northern region of Thailand. The six SNPs, four SNPs in coding region [74G>A (Arg25Gln) in exon 1, 578C>T (Arg101Stop) in exon 2, 1662G>C (Gly144Arg) in exon 3 and 3375C>T (Arg257Cys) in exon 5] and other two SNPs in non coding 3'-untranslated region (7520C>G and 7571G>C), were detected through PCR-based analysis i.e. PCR-RFLP; mASA; and tetra-primer PCR assay and their haplotypes were inferred from genotype data using an expectation-

maximization algorithm. The frequencies of the 74G>A, 578C>T, 1662G>C, 3375C>T, 7520C>G, and 7571G>C polymorphisms were 4.9% (95%CI 3.5-6.9), 0.1% (95%CI 0.0-1.0), 0.0 (0.0-0.7), 4.9% (95%CI 3.5-6.9), 4.2% (95%CI 2.8-6.1), and 4.6% (95%CI 3.2-6.6), respectively. The most of variant alleles were detected as heterozygotes except for the 7520G>C, which were both heterozygous and homozygous mutant. The most common haplotype observed in 336 Thai subjects were 7520G; 74A, 3375T, and 7571C; and 74A and 3375T which corresponded to *1H or *3; *2B; and *2A alleles of the *CYP2A13* gene, respectively. The present study confirmed that the *CYP2A13* genetic polymorphisms exist in Thai population with the frequency being similar to the Asian groups particularly, Chinese populations. These findings provided data for further studies to clarify that the *CYP2A13* polymorphisms might constitute a genetic background contributing to ethnic differences in the susceptibility to some tobacco-related cancer.

ตำแหน่งการกลายพันธุ์ในบริเวณที่ถอดรหัสเป็นโปรตีน 4 ตำแหน่ง [74G>A (Arg25Gln) ใน exon 1; 578C>T (Arg101Stop) ใน exon 2; 1662G>C (Gly144Arg) ใน exon 3; และ 3375C>T (Arg257Cys) ใน exon 5] และในบริเวณที่ไม่แปลรหัสเป็นโปรตีนด้านปลาย 3' 2 ตำแหน่ง (7520C>G และ 7571G>C) โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ ด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสเป็นหลัก คือ PCR-RFLP, mASA และ tetra-primer PCR พบว่าตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ 74G>A, 578C>T, 1662G>C, 3375C>T 7520C>G และ 7571G>C มีความถี่เป็น 4.9% (95%CI 3.5-6.9), 0.1% (95%CI 0.0-1.0), 0.0% (95%CI 0.0-0.7), 4.9% (95%CI 3.5-6.9), 4.2% (95%CI 2.8-6.1) และ 4.6% (95%CI 3.2-6.6) ตามลำดับ และจีโนไทป์ของแต่ละตำแหน่งการกลายพันธุ์ ที่ตรวจพบส่วนใหญ่เป็นแบบ heterozygotes ยกเว้นที่ตำแหน่ง 7520C>G ซึ่งพบทั้งแบบ heterozygous และ homozygous mutant โดย haplotype ที่ตรวจพบเป็นส่วนใหญ่ในอาสาสมัครทั้งหมด 336 คน เป็นแบบ 7520G; 74A, 3375T, และ 7571C; และ 74A และ 3375T ซึ่งตรงกับอัลลีล *1H or *3, *2B, และ *2A ของยีน *CYP2A13* ตามลำดับ การศึกษาในครั้งนี้ยืนยันถึงการมีหลายรูปแบบของยีน *CYP2A13* ในประชากรไทย โดยมีความถี่ที่ใกล้เคียงกับคนเอเชีย โดยเฉพาะกับประชากรจีน การศึกษาครั้งนี้นำมาซึ่งข้อมูลเพื่อใช้ในการศึกษาต่อไป

เพื่อให้ความกระจ่างที่ว่า การมีหลายรูปแบบของยีน *CYP2A13* อาจใช้เป็นพื้นฐานทางพันธุกรรมที่บ่งชี้ความแตกต่างทางชาติพันธุ์นำไปสู่ความไวต่อการเป็นโรคมะเร็งบางประเภทที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่แตกต่างกันด้วย