

## บทคัดย่อ

Single nucleotide polymorphisms (SNP) ซึ่งเป็นการแทนที่นิวคลีโอไทด์ชนิดหนึ่งด้วยนิวคลีโอไทด์อีกชนิดหนึ่งที่เกิดขึ้นบนลำดับของ ดี เอ็น เอ ได้ถูกนำมาใช้ในการศึกษาทางด้าน genetic หลายชนิด รวมถึงความสัมพันธ์ของ SNPs กับโรคต่างๆ ด้วย SNPs ที่เกิดขึ้นบนบริเวณ promoter, coding และ ปลาย 3' ของยีนซึ่งเป็นตำแหน่งที่ควบคุมการทำงานของยีนอาจมีผลต่อปริมาณการผลิตโปรตีนจากยีนนั้นๆ การศึกษาก่อนหน้านี้ได้พบความสัมพันธ์ของระดับ TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, RANTES, SDF-1, CCR5 และ CCR2 กับการดำเนินโรคภายหลังการติดเชื้อเอชไอวี 1 ทำให้คาดว่า SNPs ที่มีผลต่อระดับการผลิตโปรตีนจากยีน ไซโตไคน์ เคโมไคน์ และตัวรับ เคโมไคน์ เหล่านี้จะมีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 การศึกษาอิทธิพลของ SNPs ณ ตำแหน่ง -308 ของยีน *TNFC $\alpha$* , +874 ของยีน *IFNY*, -589 ของยีน *IL4*, -1082, -819, -592 ของยีน *IL10*, 59029 ของยีน *CCR5*, 190 ของยีน *CCR2*, -28 ของยีน *RANTES* และ 801 ของยีน *SDF1* ต่อการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ที่ติดเชื้อสายพันธุ์ B แต่ไม่ค่อยมีการศึกษาในผู้ที่ติดเชื้อสายพันธุ์อื่น การศึกษานี้จึงได้ศึกษาถึงผลของ SNPs เหล่านี้ต่อการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ในบริเวณภาคเหนือของประเทศไทย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ CRF01\_AE ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 259 คนที่ได้รับเชื้อจากการมีเพศสัมพันธ์กับคู่นอนต่างเพศ การตรวจหาจีโนไทป์ของ SNPs ของยีน *TNFC $\alpha$* , *IFNY*, *IL4*, *CCR5* และ *CCR2* ใช้วิธี PCR-SSP ส่วนการตรวจหา จีโนไทป์ ของ SNPs ของยีน *IL10* ใช้วิธี multiplex PCR-SSP การตรวจหาจีโนไทป์ของ SNPs ของยีน *RANTES* และยีน *SDF1* ใช้วิธี sequencing และ วิธี tetra-primer PCR-SSP ตามลำดับ จากนั้นได้ใช้ Kaplan-Meier survival curves และ Cox proportional hazard models ในการวิเคราะห์ผลของ SNPs เหล่านี้ ต่อการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ผลการศึกษาพบว่า SNPs ของไซโตไคน์ยีนทุกตัว มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ยกเว้น SNP ของยีน *TNFC $\alpha$*  โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี ATA haplotype ของ *IL10* SNPs มีชีวิตโรคดีกว่า และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตต่ำกว่า ( $P = 0.052$  และ  $P = 0.054$  ตามลำดับ) แสดงว่า ATA haplotype มีแนวโน้มสูงที่จะทำให้การดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ช้าลง การศึกษาหาปริมาณ IL-10 mRNA ที่ผลิตจาก PBMCs หลังจากการกระตุ้นด้วย LPS พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการดำเนินของโรคช้า มีแนวโน้มที่จะสร้าง IL-10 mRNA ต่ำกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการดำเนินของโรคปกติ แสดงว่า แนวโน้มของ ATA haplotype ในการทำให้การดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ช้าลง อาจจะเป็นผลมาจากการผลิต IL-10 mRNA ในปริมาณที่ลดลง สำหรับ SNP ของยีน *IL4* นั้นพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี *IL4*-589 TT จีโนไทป์ มีแนวโน้มจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีจีโนไทป์นี้ ( $P = 0.120$ ) แสดงว่า *IL4*-589T อัลลีล มีแนวโน้มที่จะทำให้การดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ช้าลง นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ติด

เชื้อเอชไอวีที่มี *IFN $\gamma$* +874 TT หรือ TA จีโนไทป์มีแนวโน้มจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี *IFN $\gamma$* +874 AA genotype ( $P = 0.133$ ) แสดงว่า *IFN $\gamma$* +874T อัลลีล มีแนวโน้มทำให้การดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ช้าลง สำหรับ SNPs ของยีนเคโมไคน์และตัวรับเคโมไคน์นั้นไม่พบความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ดังนั้นการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ATA haplotype ของ *IL10* SNPs มีแนวโน้มมากที่สุดในการทำให้การดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ช้าลง ตามด้วย *IL4*-589T และ *IFN $\gamma$* +874T อัลลีล ตามลำดับ

การศึกษาที่พบว่า ATA haplotype ของ *IL10* SNPs มีแนวโน้มสูงและ *IL4*-589T และ *IFN $\gamma$* +874T อัลลีล มีแนวโน้มในระดับหนึ่งที่จะทำให้การดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 ช้าลง จะเป็นแรงกระตุ้นให้มีการศึกษาอื่นๆ ที่มีความแตกต่างกันในด้าน สายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี การออกแบบการศึกษา เชื้อชาติ ลักษณะของกลุ่มประชากร ความถี่ของอัลลีล และความถี่ของ haplotype เพื่อยืนยันถึงบทบาทของ haplotype และ อัลลีล เหล่านี้ต่อการดำเนินของโรคภายหลังการติดเชื้อ เอช ไอ วี 1 ซึ่งอาจทำให้ทราบ markers ที่ถูกต้องของการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี 1 เพื่อปรับปรุงการวางแผนการรักษาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright © by Chiang Mai University  
All rights reserved