ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน *ทีพี53* ที่เอ็กซอน 1, 9, 10 และ 11 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดในเขตภาคเหนือตอนบนของประเทศไทยและความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงจากสิ่งแวดล้อม

ผู้เขียน นางสาวภาวิณี อินนาค

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ชีววิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ดร. ดาวรุ่ง กังวานพงศ์	ประธานกรรมการ
ผศ.ดร. รัชดา เครสซี่	กรรมการ
ผศ.ดร. สิริวดี ชมเดช	กรรมการ

บทคัดย่อ

เขตภาคเหนือตอนบนของประเทศไทยเป็นพื้นที่ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดสูงกว่าพื้นที่อื่นของประเทศ นักวิจัยได้พยายามศึกษาหาสาเหตุการเกิดมะเร็งปอดในพื้นที่ดังกล่าว แต่ยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่ชัด จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มีอัตราการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็ง *TP53* สูงในมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งปอด ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ประมาณร้อยละ 40 ถึง 70 จากผลการศึกษาของกลุ่มวิจัยมะเร็งปอด ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่า ตำแหน่งและรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ในเอ็กซอน 2-8 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดภาคเหนือตอนบน มีความแตกต่างจากประชากรอื่นที่มีรายงานไว้

งานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งเอ็กซอน 1, 9, 10 และ 11 เพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลครบทั้งยีน โดยใช้ตัวอย่างดีเอ็นเอจากเซลล์เม็ดเลือดขาวและเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยอย่างละ 55 ตัวอย่าง และดีเอ็นเอจากเซลล์เม็ดเลือดขาวของกลุ่มควบคุม 57 ตัวอย่าง ทำการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอบริเวณเอ็กซอนดังกล่าว นำไปหาลำดับเบส แล้ววิเคราะห์ลำดับเบสจากตัวอย่างทั้งหมดเปรียบเทียบกับลำดับเบสอ้างอิงของยีน *TP53* จากฐานข้อมูล GenBank (accession number: X54156)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

จากการศึกษาพบการกลายพันธุ์แบบ G:C to T:A transversion จำนวน 3 ตำแหน่งที่เอ็กซอน 10 ในเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วย 2 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 55 ราย (ร้อยละ 3.6) ประกอบด้วย E339X (17593G→T) พบในผู้ป่วยรหัส PHA001 L348F (17622G→T) และ E349X (17623G→T) พบในผู้ป่วยรหัส LPO001 แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ที่เอ็กซอน 1, 9 และเอ็กซอน 11 ส่วน coding sequence ในทุกตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยนี้ นอกจากนี้ที่บริเวณ 3′ UTR ของเอ็กซอน 11 พบการแทนที่ของเบส 1 ตำแหน่ง (18717T→A) ในตัวอย่างทั้งหมดจากทั้งผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ซึ่งคาดว่าเป็น single nucleotide polymorphism (SNP) ชนิดใหม่ที่ไม่เคยมีผู้ใดค้นพบ เพราะยังไม่มีรายงานมาก่อนในฐานข้อมูล SNP และอาจจะเป็นรูปแบบเฉพาะของกลุ่มประชากรภาคเหนือตอนบนของประเทศไทย จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* กับปัจจัยเสี่ยงจากสิ่งแวดล้อม โดยสถิติ logistic regression พบว่า การอาศัยอยู่ในบ้านซึ่งมีห้องครัวอยู่ภายในบ้าน มีผลทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้น่าจะเกิดเนื่องจากได้รับสารก่อกลายพันธุ์จากควันในกระบวนการทำอาหาร

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Thesis Title *TP53* Gene Mutation Analysis at Exons 1, 9, 10 and 11 in Upper Northern Thai Lung Cancer Patients and the Association with Environmental Risk Factors

Author Miss Pawinee Innark

Degree Master of Science (Biology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Dr. Daoroong Kangwanpong	Chairperson
Asst. Prof. Dr. Ratchada Cressey	Member
Asst. Prof. Dr. Siriwadee Chomdej	Member

ABSTRACT

Lung cancer incidence in the upper northern part of Thailand is higher than in the other regions of the country. Researchers have tried to find out the etiology of lung cancer in this region, but no clear conclusion is made. According to the previous studies, *TP53* tumor suppressor gene mutations were highly observed in various cancers, especially in lung cancer, in which around 40-70% of *TP53* mutation were detected. Results of lung cancer studies from the lung cancer research group, at the Department of Biology, Faculty of Science, Chiang Mai University, indicated that the

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

mutational position and pattern of *TP53* gene of the exon 2-8 in the upper northern Thai lung cancer patients were different from other reported populations.

This research aims to study the *TP53* mutation of exon 1, 9, 10 and 11 in order to complete the whole gene study. DNA extracted from peripheral blood leukocytes and cancerous lung tissues from 55 lung cancer patients as well as DNA extracted from peripheral blood leukocytes from 57 control subjects were employed. *TP53* gene at the above mentioned exons were amplified and sequenced. DNA sequences were then compared to the *TP53* gene reference sequence from GenBank (accession number: X54156).

The results showed that three G:C to T:A transversion mutations were found in exon 10 of cancerous lung tissue samples from two of fifty-five patients (3.6%), E339X (17593G→T) in patient PHA001, L348F (17622G→T) and E349X (17623G→T) in patient LPO001. No mutation was observed in exon 1, 9 and the coding sequence of exon 11 in other samples. A base substitution (18717T→A) was observed at the 3′UTR of exon 11 in all samples from both lung cancer patients and control subjects. This alteration might be a new single nucleotide polymorphism (SNP), since it had never been reported in the SNP databases. It may possibly be a specific pattern of the upper northern population of Thailand. When the association between *TP53* mutations and the environmental risk factors was analyzed by logistic regression. Having a kitchen inside the house was found to be significantly associated with *TP53* mutation. It might possibly be resulted from exposure to cooking fume.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved