

บทคัดย่อ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบได้ทั่วโลก ผลลัพธ์จากการติดเชื้อในบางคนภูมิคุ้มกันสามารถกำจัดเชื้อและสร้างแอนติบอดีได้ แต่ในบางคนไม่สามารถกำจัดเชื้อได้นำไปสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรังซึ่งมีความเสี่ยงที่จะพัฒนาเป็นโรคตับแข็งและมะเร็งตับ ความแตกต่างของภูมิคุ้มกันในแต่ละบุคคลน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีผลลัพธ์จากการติดเชื้อที่ต่างกัน งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม (SNP) ของยีนไซโตไคน์ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยศึกษาจำนวน 5 ยีนรวม 9 ตำแหน่งที่มีรายงานมาก่อนว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มหรือลดการแสดงออกของยีน โดยศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้บริจาคโลหิตจากสภาอากาศชาวไทยจำนวนทั้งสิ้น 359 รายแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง กลุ่มที่หายจากการติดเชื้อและมีภูมิคุ้มกัน และกลุ่มควบคุมซึ่งไม่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยวิธี polymerase chain reaction sequence specific primer (PCR-SSP) พบว่า SNP ของยีน *IL-10* ณ ตำแหน่ง -1082 G/T พบว่าอัลลีล G (Odds ratio = 4.30, 95% confidence interval = 1.44-13.67, $p = 0.003$) และจีโนทัยป์ GG+GA (Odds ratio = 4.61, 95% confidence interval = 1.51-15.03, $p = 0.002$) มีความสัมพันธ์แบบเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อแบบเรื้อรังเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่มีการติดเชื้อ และที่ตำแหน่ง -819 C/T พบว่าอัลลีล C (Odds ratio = 3.13, 95% confidence interval = 1.57-8.55, $p = 0.011$) และจีโนทัยป์ CC+CT (Odds ratio = 4.43, 95% confidence interval = 1.74-11.11, $p < 0.001$) มีความสัมพันธ์แบบเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อแบบเรื้อรังเมื่อเทียบกับกลุ่มที่หายจากการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังพบว่าตำแหน่ง -592 C/A พบว่าอัลลีล C (Odds ratio = 1.50, 95% confidence interval = 1.00-2.26, $p = 0.040$) และจีโนทัยป์ CC (Odds ratio = 2.89, 95% confidence interval = 1.21-6.73, $p = 0.006$) มีความสัมพันธ์แบบเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อแบบเรื้อรัง เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไม่ติดเชื้อและคนที่หายจากการติดเชื้อตามลำดับ ซึ่ง SNP ทั้ง 3 ตำแหน่งข้างต้นล้วนเป็นอัลลีลที่มีการแสดงออกของ *IL-10* ระดับสูง ดังนั้นความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นนี้อาจเนื่องจาก *IL-10* มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกันทำให้เซลล์ติดเชื้อไม่ถูกกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเชื้อจึงเจริญต่อไปได้และเกิดการติดเชื้อเรื้อรังในที่สุด เมื่อวิเคราะห์แบบแฮพโลทัยป์ก็พบว่า GCC และ ACC มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HBV แบบเรื้อรังเมื่อเทียบกับคนปกติไม่ติดเชื้อ และคนที่หายจากการติดเชื้อตามลำดับ ซึ่งทั้งสองแฮพโลทัยป์นี้เป็นชนิดที่มีการแสดงออกสูง นอกจากนี้ยังพบว่า ACA มีความสัมพันธ์แบบลดความเสี่ยงการติดเชื้อแบบเรื้อรังเมื่อเทียบกับแฮพโลทัยป์ ATA ซึ่งเป็นแฮพโลทัยป์ที่มีการแสดงออกของ *IL-10* ระดับต่ำสุด ขณะที่ ACA มีการแสดงออกระดับปานกลาง จึงอาจเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่พอเหมาะเนื่องจาก *IL-10* ทำหน้าที่รักษาสสมดุลของ Th1 & Th2 response ส่วนการวิเคราะห์ SNP ของยีน *TNF- α* , *IFN- γ* , *IL-6* และ *TGF- β* พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการติดเชื้อ HBV ทั้งการวิเคราะห์แบบความถี่อัลลีล จีโนทัยป์ และแฮพโลทัยป์ ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปว่า *IL-10* มีบทบาทสำคัญต่อผลลัพธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is worldwide. The outcomes of infection compose of viral clearance and produce protective antibody, and some people with chronic infection who risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The different of immunity may be one of the risk factor. This research aimed to detect the polymorphism (SNP) of cytokine genes involved in immune response. Five genes with 9 SNPs were detected by polymerase chain reaction sequence specific primer (PCR-SSP). A total 359 blood donors obtained from The Thai Red Cross Society were divided to 3 groups; chronic HBV infection, recovery from HBV infection and healthy control who never infected with HBV. The genetic associations were found in SNPs of *IL-10* at position -1082 G/T allele G (Odds ratio = 4.30, 95% confidence interval = 1.44-13.67, $p = 0.003$) and genotype GG+GA (Odds ratio = 4.61, 95% confidence interval = 1.51-15.03, $p = 0.002$) as the risk factor for chronic infection comparing with healthy control. In addition, at -819 C/T, allele C (Odds ratio = 3.13, 95% confidence interval = 1.57-8.55, $p = 0.011$) and genotype CC+CT (Odds ratio = 4.43, 95% confidence interval = 1.74-11.11, $p < 0.001$) were also correlated with increased risk for chronic infection when compared with recovery group. Furthermore, at -592 C/A, allele C (Odds ratio = 1.50, 95% confidence interval = 1.00-2.26, $p = 0.040$) and genotype CC (Odds ratio = 2.89, 95% confidence interval = 1.21-6.73, $p = 0.006$) were associated as the risk for chronic infection comparing with healthy control and recovery group, respectively. All 3 alleles of *IL-10* SNP found as the risk for chronic HBV, were previously reported as high producer. Thus the risk association may be the result of immune suppression activity of IL-10. For haplotype analysis, GCC and ACC, the high producer, also correlated with increased risk for chronic infection comparing with healthy control and recovery group, respectively. Furthermore, ACA, the moderate producer was associated as protective from chronic infection. This result was supported by the activity of IL-10 that regulate immune response by balance Th1 and Th2 cytokines. This study was not found the association between SNPs of TNF- α , IFN- γ , IL-6 and TGF- β , and the outcome of HBV infection. In conclusion, *IL-10* may play an importance role in the HBV outcome.