229310

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5080003

ชื่อโครงการ: การศึกษายีนที่เป็นสาเหตุของโรคนิ่วไตในประชากรภาคอีสานของไทย

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ดร.นัญวรรณ รุ่งโรจน์ หน่วยอณูพันธุศาสตร์
ศ.ดร.เพทาย เย็นจิตโสมนัส หน่วยอณูชีววิทยาการแพทย์
สถานส่งเสริมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: sinrr@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 กรกฎาคม 2550 - 1 กรกฎาคม 2552

โรคนิ่วไตเป็นปัญหาสาธารณสุขในประชากรภาคอีสานของไทย ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของโรค แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เพื่อตรวจสอบปัจจัยทางพันธุกรรม โครงการวิจัยนี้จึงทำการศึกษาเพื่อค้นยีนที่เกี่ยวข้องเป็นสาเหตุของโรคนิ่วไตในประชากรภาคอีสานของไทย โดยใช้วิธีการศึกษา 2 วิธี คือ genome-wide linkage analysis และ candidate genes association study

การศึกษาสาเหตุของโรคนิ่วไตด้วยวิธี genome-wide linkage analysis ทำการศึกษาในครอบครัวที่มีจำนวนผู้ป่วยมาก จำนวน 2 ครอบครัว รวม 26 ตัวอย่าง โดยใช้ DNA microarray (Affymetrix GeneChip® Mapping 10K Xba 142 2.0) ในการตรวจ SNP ทั่วทั้งจีโนม ทำการวิเคราะห์แบบ two-point, multipoint parametric และ non-parametric ด้วยโปรแกรมชุด easyLINKAGE ผลการวิเคราะห์พบบริเวณบนโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค (LOD>3) คือ 3p22.3, 7q31.1, และ 17q25.1 ในหนึ่งครอบครัว และบริเวณที่คาดว่าน่าจะมียีนที่เป็นสาเหตุหรือเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค (LOD>2) คือ 11q24.1 ในอีกหนึ่งครอบครัว การคัดเลือก candidate gene จากบริเวณ 7q31.1, และ 11q24.1 จำนวน 5 ยีน คือ *CAV1*, *CAV2*, *BLID*, *MIRN125B1*, *MIRNLET7A2*, และ *MIRN100* มาทำการศึกษาลำดับนิวคลีโอไทด์แต่ไม่พบ mutation ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาโดยการทำ fine mapping และตรวจหา candidate gene จากบริเวณดังกล่าวต่อไป

การศึกษาสาเหตุของโรคนิ่วไตด้วยวิธี candidate gene association study จากกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มเปรียบเทียบ กลุ่มละ 112 คน โดยวิเคราะห์ SNP จำนวน 67 SNP ของ 8 ยีนคือ *TFF1*, *S100A8*, *S100A9*, *S100A12*, *AMBP*, *SPP1*, *UMOD* และ *F2* ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนในปัสสาวะซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการเกิดนิ่วไต คือ trefoil factor I, calgranulin (A, B, และ C), bikunin, osteopontin, Tamm-Horsfall protein, และ urinary prothrombin fragment I ตามลำดับ การวิเคราะห์เชิงสถิติพบความแตกต่างของความถี่ allele และ genotype ของ 8 SNP ในยีน *F2* ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวของ SNP ในอีก 7 ยีนที่เหลือ เมื่อวิเคราะห์ haplotype พบความถี่ haplotype ของยีน *F2* จำนวน 2 ชนิดที่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่า haplotype ชนิด TGCCGCCGCG มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคนิ่วไต (P = 0.0013, OR 1.612, 95% CI 1.203-2.160) และ haplotype ชนิด CGTTCCGCTA มีความสัมพันธ์กับการส่วนลดความเสี่ยงของการเกิดโรคนิ่วไต (P = 0.0007, OR 0.464, 95% CI 0.296-0.727) ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความผันแปรของยีน *F2* ส่งผลต่อความไวหรือความต้านทานต่อการเกิดโรคนิ่วไตในกลุ่มประชากรที่ศึกษา

229310

Abstract

Project Code: TRG5080003

Project Title: The Study of Genes Causing Kidney Stone in Northeastern Thai Population

Investigators: Dr. Nanyawan Rungroj Division of Molecular Genetics

Prof. Dr. Pa-thai Yenchitsomanus Division of Medical Molecular Biology

Department of Research and Development

Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Mahidol University

E-mail Address: sinrr@mahidol.ac.th

Project Period: 2 July 2007 – 1 July 2009

Kidney stone disease is a public health problem in the northeastern (NE) Thai population. Its etiology is unknown but is proposed to result from an interaction between genetic predisposition and environment factor. To investigate into the role of genetic factor, this study aims to identify the genes that are involved in pathogenesis of kidney stone in the NE Thai patients using 2 study approaches, genome-wide linkage analysis and candidate genes association study.

Genome-wide linkage analysis was performed in 2 extended families with kidney stone disease. Twenty six subjects were subjected to a genome-wide scan using Affymetrix GeneChip® Mapping 10K Xba 142 2.0 Array. Two-point, multipoint parametric and non-parametric analyses were conducted with the software package, easyLINKAGE. Significant linkages (LOD>3) on 3p22.3, 7q31.1, and 17q25.1 were found in one family and a positive result of suggestive linkage (LOD>2) on 11q24.1 was observed in the other family. Five candidate genes (*CAV1*, *CAV2*, *BLID*, *MIRN125B1*, *MIRNLET7A2*, and *MIRN100*) were selected from 2 linkage loci (7q31.1 and 11q24.1) but no mutation was identified. Fine mapping and identification of candidate genes within these regions need further investigate.

Candidate genes association study was carried out in 112 subjects each of patient and control groups by genotyping 67 single nucleotide polymorphisms (SNPs) within 8 genes including *TFF1*, *S100A8*, *S100A9*, *S100A12*, *AMBP*, *SPP1*, *UMOD*, and *F2*, encoding trefoil factor 1, calgranulin (A, B, and C), bikunin, osteopontin, Tamm-Horsfall protein, and urinary prothrombin fragment I, respectively. Significant differences between the case and control groups of allele and genotype frequencies of 8 SNPs in *F2* were found while those of the remaining 7 genes were not. Interestingly, frequencies of two *F2* haplotypes were significantly different between the case and control groups, one haplotype (TGCCGCCGCG) associated with increased kidney stone risk (P = 0.0013, OR 1.612, 95% CI 1.203-2.160) and the other (CGTTCCGCTA) with reduced disease risk (P = 0.0007, OR 0.464, 95% CI 0.296-0.727). These findings indicate that variations of *F2* influence susceptibility or protection to kidney stone disease in the population studied.