

**HLA-B AND CYP2D6 GENE POLYMORPHISMS IN THAI CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS: A CASE-CONTROL STUDY**

PONGWUT SUWANNARAT 5337671 RACP/M

M.Sc. (CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: CHONLAPHAT SUKASEM, Ph.D., WASUN CHANTRATITA, Ph.D., WILAI NOONPAKDEE, Ph.D., APICHAYA PUANGPETCH, Ph.D.

**ABSTRACT**

Autism spectrum disorders (ASD) is a complex disorders that appears to be caused by interactions between genetic predisposition and environmental during early developmental. At present, several studies have been shown the relationship between ASD and immune genes that located in the human leukocyte antigen (HLA). The associations between HLA genotypes and ASD have established wide coverage in different ethnic background. Moreover, *CYP2D6* has also been contributed to endogenous metabolism of neuroactive substrates which can explain the hitherto observed on the relation between human behaviors and disease susceptibility. A potential influence of *CYP2D6* polymorphisms in the balanced function and physiological crosstalk of dopamine and serotonin endogenous systems

Consequently, the main aim of this retrospective case-control study was to compare the *HLA-B* (ASD 364 and Non ASD 952) and *CYP2D6* (ASD 79 and Non ASD 154) polymorphisms in 364 Thai ASD children and adolescents with 1106 control subjects in order to investigate more precise the genetic association. *HLA-B* and *CYP2D6* genotyping were performed by two platforms including sequence-specific oligonucleotide probe system (PCR-SSOP) and microarray-based technology (AmpliChip CYP450 Test), respectively.

In this study, *HLA-B\*1302* ( $P=0.019$ , OR; 2.229), *HLA-B\*4403* ( $P=0.016$ , OR; 1.645) and *HLA-B\*5601* ( $P=1.78 \times 10^{-4}$ , OR; 4.927) alleles were found significantly higher in ASD ( $n=364$ ) than in controls ( $n=1,106$ ). Interestingly, *HLA-B\*1802* ( $P=0.016$ , OR; 0.375) and *HLA-B\*4612* ( $P=0.008$ , OR; 0.147), were negatively associated with disease. For *CYP2D6* polymorphism, the most common allelic frequencies were 48.07% (\*10), 25.11% (\*1), 8.80% (\*2) and 5.15% (\*5) which related to 7.80% of intermediate metabolizer (IM), 90.37% of extensive metabolizer (EM), and 0.46% of poor metabolizer (PM), respectively. There were no statistically significant difference in *CYP2D6* genotypes and alleles frequencies between 79 ASD and 154 control subjects.

Our results demonstrated the association of *HLA-B\*1302*, *HLA-B\*4403* and *HLA-B\*5601* with Thai ASD patients. It is our suggestion that genetic polymorphisms in the HLA region may be important in the etiology of ASD in certain subjects.

**KEY WORDS: AUTISM SPECTRUM DISORDERS/HLA-B/CYP2D6/GENETIC POLYMORPHISMS**

148 pages

ภาวะพหุสัณฐานของยีน *HLA-B* และ *CYP2D6* ในเด็กและวัยรุ่นไทย ซึ่งถูกวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการออทิซึมสเปกตรัม : การศึกษากลุ่มตัวอย่าง และกลุ่มควบคุม

*HLA-B* AND *CYP2D6* GENE POLYMORPHISMS IN THAI CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS: A case-control study

พงษ์วุฒิ สุวรรณรัตน์ 5337671 RACP/M

วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: ชลภัทร สุขเกษม, Ph.D., วสันต์ จันทราทิตย์, Ph.D., วิไล หนูนกักดี, Ph.D., อภิษฎา พวงเพ็ชร์, Ph.D.

#### บทคัดย่อ

ออทิซึมสเปกตรัม (ASD) เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติที่มีความซับซ้อน ซึ่งมีสาเหตุมาจากการมีปฏิสัมพันธ์ร่วมกัน ระหว่าง ปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ของการพัฒนาในช่วงต้น มีหลายการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยออทิซึมสเปกตรัม และยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (HLA) ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA* และ *CYP2D6* มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มประชากร นอกจากนี้ยีน *CYP2D6* มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารสื่อประสาทซึ่งสามารถอธิบายได้จากการสังเกตทางด้านพฤติกรรม และความไวต่อการเกิดโรค ความหลากหลายของยีน *CYP2D6* มีอิทธิพลต่อสมดุล หน้าที่ และพยาธิสรีรวิทยาของสารสื่อประสาท โดปามีน และเซโรโทนิน

ดังนั้นจุดมุ่งหมายหลักของการศึกษาแบบย้อนหลังครั้งนี้ เพื่อทำการเปรียบเทียบภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *HLA-B* และ *CYP2D6* ในเด็กและวัยรุ่น 364 คนที่มีภาวะออทิซึมสเปกตรัม เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะออทิซึมสเปกตรัม 1106 คน ด้วยเทคนิค พีซีอาร์-เอสเอสไอพี และไมโครอาร์เรย์ ตามลำดับ

ผลการศึกษาพบว่ายีน *HLA-B\*1302* ( $P=0.019$ , OR; 2.229), *HLA-B\*4403* ( $P=0.016$ , OR; 1.645) และ *HLA-B\*5601* ( $P=1.78 \times 10^{-4}$ , OR; 4.927) มีความสัมพันธ์ของความถี่อัลลีลสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิด ASD และยีน *HLA-B\*1802* ( $P=0.016$ , OR; 0.375) และ *HLA-B\*4612* ( $P=0.008$ , OR; 0.147) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการป้องกันโรค, สำหรับยีน *CYP2D6* พบความถี่สูงสุดลำดับแรกของอัลลีลเหมือนกันคือ *CYP2D6\*10*, \*1, \*2 และ \*5 ซึ่งสัมพันธ์กับการทำนายลักษณะฟีโนไทป์ที่พบสูงสุดลำดับแรกเหมือนกันคือ EM, IM และ PM ในกลุ่มผู้ป่วยออทิซึมสเปกตรัม 79 ราย และผู้ป่วยโรคอื่นๆ 154 ราย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มตัวอย่าง

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นครั้งแรกในการตรวจความหลากหลายของยีน *CYP2D6* และ *HLA-B* ในคนไทยที่มีภาวะออทิซึมสเปกตรัม ซึ่งข้อมูลนี้อาจมีประโยชน์ในการนำมาพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับคนไทยที่มีภาวะออทิซึมสเปกตรัม