

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์กับโรคของยีน HLA-DRB1, และ-DQB1 ในผู้ป่วย Graves' disease
ผู้เขียน	นางสาววรรณวิมล ยินดี
สาขาวิชา	ชีวเวชศาสตร์
ปีการศึกษา	2549

### บทคัดย่อ

HLA ที่สัมพันธ์กับโรค Graves' disease (GD) ได้รับการศึกษาอย่างแพร่หลายในหลายประเทศในกลุ่มคนผิวขาว (Caucasian) และกลุ่มชาวเอเชีย เช่น จีน ญี่ปุ่น และเกาหลี อย่างไรก็ตาม การศึกษาความสัมพันธ์ของ HLA และ GD ในประเทศไทยยังจำกัด โดยเมื่อเร็วๆ นี้ได้มีรายงานถึงความสัมพันธ์ของ HLA-DRB1\*1602 -DQA1\*0102-DQB1\*0502 ในกลุ่มคนไทยกับ GD ผู้วิจัยจึงศึกษาความหลากหลายของ DRB1 และ DQB1 โดยใช้เทคนิคเดียวกันคือ PCR - sequence - specific primers (PCR-SSP) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรค GD 124 ราย และกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผู้บริจาคโลหิตปกติจำนวน 103 รายที่อยู่ในภูมิภาคเดียวกัน นำมาหาความถี่ของอัลลีลโดยวิธี Direct gene counting และเปรียบเทียบกันในแต่ละอัลลีล โดยใช้วิธีการทางสถิติคือ Chi-square with Yate's correction และ Odds ratio (OR) โดยพิจารณาว่าอัลลีลนั้นจะมีความสัมพันธ์กับโรคที่ต่อเมื่อค่า p-value < 0.05 ซึ่งพบว่า HLA-DRB1\*0701 และ \*08(01-19, ยกเว้น \*0805 and \*0818) สัมพันธ์เชิงลบกับโรค GD เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม  $\chi^2_{yates} = 9.095, p = 0.003$  and  $\chi^2_{yates} = 4.570, p = 0.033$  โดยมี OR = 0.289 (95% CI 0.131 - 0.637) และ 0.291 (95% CI 0.1-0.846) ตามลำดับ ความสัมพันธ์เชิงลบของ HLA-DRB1\*0701 ยังคงมีความสัมพันธ์กับโรคอย่างมีนัยสำคัญหลังปรับค่าความสัมพันธ์ด้วยจำนวนของอัลลีลทั้งหมดที่นำมาเปรียบเทียบกันในกลุ่มประชากร (p-correct = 0.045) แม้ว่าค่าความสัมพันธ์กับโรคของยีน HLA-DQB1\*0503 และ \*0304 จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วย GD ในคนไทยภาคใต้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม  $\chi^2_{yates} = 7.232, p = 0.007$  และ  $\chi^2_{yates} = 4.903, p = 0.027$  ตามลำดับ โดยมี OR = 3.463, 95% CI = 1.431- 8.38 และ OR = 2.64, 95% CI = 1.17-5.94 ตามลำดับ ความมีนัยสำคัญของความสัมพันธ์นี้หายไปหลังจากปรับค่าความสัมพันธ์ด้วยจำนวนของอัลลีลทั้งหมดที่นำมาเปรียบเทียบกันในกลุ่มประชากร การวิจัยนี้ไม่สนับสนุนความสัมพันธ์กับโรคของยีน HLA-DRB1\*1602 ตามที่เคยมีรายงานในงานวิจัยก่อนหน้านี้ (T. Wongsurawat. 2006) และไม่พบความสัมพันธ์กับโรค GD ของ DRB1 และ DQB1 ในกลุ่มประชากรภาคใต้ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ก็สนับสนุนความสัมพันธ์เชิงลบของ HLA-DRB1\*0701

อัลลีลที่เป็น protective allele ในกลุ่มประชากรภาคใต้ ซึ่งยีน HLA- DRB1\*0701 มีคุณสมบัติคือ arginine ที่ตำแหน่ง 74 บนสาย $\beta$  ถูกแทนที่ด้วย glutamine ที่เป็น polar residue และมี side chain ที่สั้นกว่า อาจมีผลในการจับกับ peptides และทำให้เกิดผลในการป้องกันการเกิดโรค Graves' disease

**Thesis Title** The Association of HLA - DRB1, and –DQB1 Genotypes in Patients with Graves' Disease.

**Author** Miss Wanwimon Yindee

**Major Program** Biomedical Sciences

**Academic Year** 2006

### ABSTRACT

The HLA association with Graves' disease (GD) is well documented in many European Caucasoids and some Asian populations such as Chinese, Japanese and Korean. However, the study of HLA association with GD in Thais is rather limited. Recently, the significant association of HLA-DRB1\*1602-DQA1\*0102-DQB1\*0502 alleles and haplotype with GD in Thai population has been reported. Using a similar technique of PCR- sequence-specific primers (PCR-SSP), we have investigated the HLA-DRB1 and DQB1 polymorphisms in 124 Thai patients with GD and 103 healthy controls (volunteers and blood donors) of the same geographical region. The frequencies of alleles were determined by direct gene counting and compared using Chi-square with Yate's correction. The strength of the association is given as odds ratio and considered significant when the p-value is <0.05 after correction with the number of comparison alleles. HLA- DRB1\*0701 and \*08 (01-19, except \*0805 and \*0818) alleles are negatively associated with GD patients compared to controls ( $\chi^2_{\text{yates}} = 9.095$ ,  $p = 0.003$  and  $\chi^2_{\text{yates}} = 4.570$ ,  $p = 0.033$ ) with odds ratios (OR) = 0.289 (95% CI 0.131 to 0.637) and 0.291 (95% CI 0.1 to 0.846), respectively. The significance of this negative association is sustained with HLA-DRB1\*0701 allele after correction with the number of comparison alleles ( $p < 0.045$ ). Though HLA-DQB1 \*0503 and \*0304 alleles are significantly increased among southern Thai patients with GD compared to controls,  $\chi^2_{\text{yates}} = 7.232$ ,  $p = 0.007$  and  $\chi^2_{\text{yates}} = 4.903$ ,  $p = 0.027$ , respectively, with odds ratios (OR) = 3.463, 95% confidence interval (CI) = 1.431 - 8.38 and OR = 2.64, 95% CI = 1.17 - 5.94, respectively. The significance of these associations are lost after correction with the number of comparison alleles. In contrast to the former report, no significant positive association of HLA-DRB1 and DQB1 with GD was observed in the southern Thai

population. However, the negative association of HLA-DRB1\*0701 allele (which has no arginine at position 74) with GD was confirmed in the southern Thai population. Therefore, the lack of arginine at position 74 on the  $\beta$ -chain of HLA-DR molecule does provide a protective effects on GD susceptibility across the populations. In conclusion, our study do not support the disease susceptibility of HLA-DRB1\*1602 allele with GD but confirm the protective effect of HLA-DRB1\*0701 allele in the southern Thai population.