

ลักษณะทางพันธุกรรมที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก

นางสาว นริศร คงรัตนโชค



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์

หลักสูตรวิทยาศาสตรการแพทย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-0393-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# GENETIC SUSCEPTIBILITY OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

MISS Narisorn Kongruttanachok

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medical Science

Program of Medical Science

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University


Academic Year 2001

ISBN 974-03-0393-5


Thesis Title                    GENETIC SUSCEPTIBILITY OF NASOPHARYNGEAL  
    CARCINOMA  
By                                    Miss Narisorn Kongruttanachok  
Field of Study                    Medical Science  
Thesis Advisor                 Associate Professor Apiwat Mutirangura


---

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial  
Fulfillment of the Requirements for the Master Degree


  
.....Dean of Faculty of Medicine  
(Professor Pirom Kamolratanakul, M.D.)

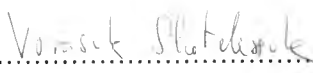
Thesis Committee

  
.....Chairman  
(Associate Professor Vilai Chentanez, M.D. Ph.D.)

  
.....Thesis Advisor  
(Associate Professor Apiwat Mutirangura, M.D. Ph.D.)

  
.....Member  
(Associate Professor Narin Voravud, M.D.)

  
.....Member  
(Assistant Professor Wilai Anomasiri, Ph.D.)

  
.....Member  
(Vorasuk Shotelersuk, M.D.)

นริศร คงรัตนโชค : ลักษณะทางพันธุกรรมที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ( GENETIC SUSCEPTIBILITY OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA ) อ. ที่ปรึกษา : รศ.นพ.อภิวัฒน์ มุทิรางกูร, 90หน้า. ISBN 974-03-0393-5.

โรคมะเร็งโพรงหลังจมูก (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้น้อย แต่กลับพบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคสูงในประชากรชาวจีน ซึ่งพบอุบัติการณ์เกิดโรค 30-50 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี ส่วนกลุ่มประชากรที่ไม่ใช่ชาวจีน ได้แก่กลุ่มประเทศทางเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น มาเลเซีย ไทย และเวียดนาม มีอัตราการเกิดโรคในระดับปานกลาง ซึ่งพบอุบัติการณ์เกิดโรค 3-10 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี ถึงแม้ชาวจีนจะย้ายถิ่นฐานไปอยู่ต่างประเทศแล้วก็ตาม ยังคงพบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคสูงกว่าประชากรของประเทศนั้นๆ จากการศึกษาพบว่าปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก เช่น ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การติดเชื้อ Epstein-Barr Virus (EBV) และการรับประทานอาหาร เช่น ปลาเค็ม ที่มีสารประกอบจำพวกnitrosamine ซึ่งเป็นสารก่อให้กำเนิดมะเร็ง นอกจากนั้นแล้วยังมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรม โดยมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ยีน HLA และยีนCYP2E1 กับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างยีนHLAกับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก ในกลุ่มประชากรของประเทศแถบเอเชีย ส่วนยีนCYP2E1 พบในกลุ่มประชากรจีนของประเทศไต้หวัน ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้ต้องการศึกษาว่ายีนใดเป็นยีนที่ส่งเสริมต่อการเกิด NPC ในคนไทย ยีนที่จะทำการศึกษานี้ได้แก่ ยีนCR2, pIgR และCYP2E1 ซึ่งยีน2ตัวแรกเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเข้าสู่ epithelial cell ของเชื้อEBV ส่วนยีนCYP2E1 เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ metabolism ของสารจำพวกprocarcinogen เช่น สารประกอบnitrosamine การศึกษาเป็นแบบ case-control study ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยจำนวน 255 คน และคนปกติจำนวน 297 คน โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจะถูกแบ่งตามเชื้อชาติไทย จีน และไทยจีน จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphism ของยีนกับการเกิด NPC พบว่ายีน CYP2E1 น่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิด NPC เช่นเดียวกับประเทศไต้หวัน เนื่องจากมีค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 2.10; 95%CI = 0.90-4.96] และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยีนCR2กับการเกิด NPC แต่กลับพบความสัมพันธ์ระหว่างยีนpIgRกับการเกิด NPC เนื่องจากมีค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูง ทั้งในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด [RR = 1.38; 95%CI = 1.05-1.82] และ ในกลุ่มคนที่เป็นคนจีน [RR = 2.81; 95%CI = 1.52-5.34] จากผลการทดลองอาจชี้ให้เห็นว่า การเข้าสู่ epithelial cell ของเชื้อEBV น่าจะเกี่ยวข้องด้วยยีนpIgR รวมทั้งอาจจะอธิบายได้ว่าเพราะเหตุใดโรคนี้จึงพบมากในกลุ่มคนจีน

หลักสูตร วิทยาศาสตร์การแพทย์  
สาขาวิชา วิทยาศาสตร์การแพทย์  
ปีการศึกษา 2544

ลายมือชื่อนิสิต... นริศร คงรัตนโชค  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา... รศ.นพ.อภิวัฒน์ มุทิรางกูร  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม -

## 417 52444 30: MAJOR MEDICAL SCIENCE

KEYWORDS: GENETIC SUSCEPTIBILITY / NASOPHARYNGEAL CARCINOMA /  
LINKAGE DISEQUILIBRIUM

NARISORN KONGRUTTANACHOK: GENETIC SUSCEPTIBILITY OF  
NASOPHARYNGEAL CARCINOMA. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. APIWAT  
MUTIRANGURA, M.D. Ph.D., 90 pp. ISBN 974-03-0393-5.

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a rare tumor in most parts of the world but occurs at relatively high rates among Chinese (30-50 per 100,000 people/year). The disease also occurs at moderate frequencies (3-10 per 100,000 people/year) in several non-Chinese ethnic groups such as Malays, Thai and Vietnamese. Emigrant Chinese population in several countries continue to show a higher incidence of NPC than the respective indigenous populations. Numerous factors, such as environment and genetics, have been associated with the risk of developing NPC. The environmental factors include infection with the Epstein-Barr virus (EBV), as well as frequently consumption high level of nitrosamine from preserved food such as salted fish. In addition, host factors also play a major role for NPC development. Unique alleles of human leukocyte antigen (HLA) and cytochrome P4502E1 (CYP2E1) have been shown to be associated with high relative risk from several Asia ethnic groups and Chinese in Taiwan, respectively. This study evaluated whether EBV receptor (*CR2*), polymeric immunoglobulin receptor (*pIgR*), and *CYP2E1* were NPC susceptibility genes. The first two genes may involve the mechanism of EBV infection into nasopharyngeal epithelium. The *CYP2E1* is an enzyme involved in the metabolic activation of various procarcinogens especially nitrosamine. A case-control study was conducted on 255 cases diagnosed with NPC and 297 healthy controls including Thai, Chinese, and Thai-Chinese in Thailand to evaluate the correlation between the polymorphism of each gene and NPC. The similar role of *CYP2E1* as in Taiwan was revealed in this study from people living in Thailand [RR = 2.10; 95%CI = 0.90-4.96]. Whereas relative risk of *CR2* in this study did not reveal statistical significance, the *pIgR* showed its potential to be a susceptibility gene of NPC patients from total sample group [RR = 1.38; 95%CI = 1.05-1.82], and who have Chinese ancestor [RR = 2.81; 95%CI = 1.52-5.34]. This data may indicate how EBV enters nasopharyngeal epithelium and why the disease has high frequency in Chinese population.

Field of study Medical Science

Academic year 2001

Student's signature *Narisorn Kongruttanachok.*

Advisor's signature *Apiwat Mutirangura*



## ACKNOWLEDGEMENT

First of all, I would like to express my gratitude and sincere appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Apiwat Mutirangura, for his excellent guidance, invaluable advice, encouragement, understanding and many kinds of help throughout this study.

My grateful appreciation is extended to Associate Professor Dr. Vilai Chentanez and Assistant Professor Wilai Anomasiri for serving as my committee and for their valuable discussions and suggestions. In addition, my gratitude is also expressed to Dr. Vorasuk Shotelersuk for his helpful suggestions and kindness during the thesis research.

I feel deeply indebted to Mr. Wichai and Miss Sairung for their assistance, sincerity and friendship, which will be an everlasting memory. Specials thank to Miss Rungnapa, Mr Chupong and my friend for their help, encouragement. If I lacked them, this work would not be accomplishment.

Finally, I would like to express my deepest gratitude to my parents for their love and understanding to has brought me today's success.

## TABLE OF CONTENTES

	Page
Abstract (Thai).....	iv
Abstract (English).....	v
Acknowledgment.....	vi
Table of contents.....	vii
List of Tables.....	ix
List of Figures.....	x
List of Abbreviation.....	xi
 Chapter	
I. Introduction.....	1
II. Review of Related Literatures.....	8
III. Materials and Methods.....	29
IV. Results.....	41
V. Discussion and Conclusion.....	57
References.....	63
Appendices.....	75
Appendix A.....	76
Appendix B.....	80

Appendix C.....81

Biography.....82



## LIST OF TABLE

Table	Page
1. Possible pathogenetic mechanism of EBV-associated disease.....	15
2. Frequency distribution and relative risks associated with <i>CYP2E1</i> .....	44
3. Correlation between Autosomal Dominant Like pattern of <i>CYP2E1</i> and NPC.....	45
4. Correlation between Autosomal Recessive Like pattern of <i>CYP2E1</i> and NPC.....	46
5. Frequency distribution and relative risks associated with <i>CR2</i> .....	49
6. Correlation between Autosomal Dominant Like pattern of <i>CR2</i> and NPC.....	50
7. Correlation between Autosomal Recessive Like pattern of <i>CR2</i> and NPC.....	51
8. Frequency distribution and relative risks associated with <i>pIgR</i> .....	54
9. Correlation between Autosomal Dominant Like pattern of <i>pIgR</i> and NPC.....	55
10. Correlation between Autosomal Recessive Like pattern of <i>pIgR</i> and NPC.....	56

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	A model of the Epstein-Barr Virus infection and disease development.....	9
2.	Adsorption and fusion of Epstein-Barr virus with cytoplasmic membrane.....	12
3.	Genome organization of Epstein-Barr virus.....	13
4.	Schematic representation of transported polymeric IgA and pentameric IgM.....	25
5.	Schematic representation of three levels may provide immune protection.....	26
6.	Schematic structure of human <i>pIgR</i> .....	28
7.	PCR-RFLP assay to detect the polymorphism of the <i>CYP2E1</i> gene.....	43
8.	Schematic representation of cleavage site for <i>TaqI</i> on the <i>CR2</i> gene.....	48
9.	PCR-RFLP assay to detect the polymorphism of the <i>CR2</i> gene.....	48
10.	Schematic representation of cleavage site for <i>PvuII</i> on the <i>pIgR</i> gene.....	53
11.	PCR-RFLP assay to detect the polymorphism of the <i>pIgR</i> gene.....	53
12.	Hypothesis of EBV entering nasopharyngeal epithelium and NPC.....	62

## LIST OF ABBREVIATIONS

NPC	=	Nasopharyngeal Carcinoma
EBV	=	Epstein Barr Virus
RR	=	Relative Risk
95%CI	=	95% Confidence Interval
CYP2E1	=	Cytochrome P450 2E1
CR2	=	Complement receptor type 2
pIgR	=	Polymeric immunoglobulin receptor
AD	=	Autosomal Dominance
AR	=	Autosomal Recessive
PCR	=	Polymerase Chain Reaction
RFLP	=	Restriction Fragment Length Polymorphism