

Abstract

Project Code: RMU 5180024

Project Title: Identification of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of human folypolyglutamate synthetase (FPGS) gene and effect of FPGS SNPs on methotrexate efficacy in acute lymphoblastic leukemia

Investigator : Associate Professor Dr. Budsaba RERKAMNUAYCHOKE

E-mail address : rabrk@mahidol.ac.th

Project Period: 15 May 2008 - 14 May 2010

Folypolyglutamate synthetase (FPGS), an important enzyme in the folate metabolic pathway, plays a central role in intracellular accumulation of folate and antifolate in the cell. Loss of FPGS activity results in decreased cellular levels of antifolates and consequent drug resistance in leukemia. We performed a mutation analysis of the coding regions of the FPGS gene and investigated the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) within FPGS in a case-control sample of Thai children. Seven SNPs were indentified from mutation analysis, 3 of which, IVS13+55C>T, g.1297T>G and g.1508C>T were novel SNPs not previously reported. Association analysis of 6 SNPs covering FPGS showed a significant increase in ALL risk for SNPs rs7039798 ($p= 0.014$, OR=2.14), rs1544105 ($p=0.010$, OR= 2.24) and rs10106 ($p=0.026$, OR= 1.99) in our samples. In conclusion, our finding suggested that common genetic variants within FPGS were significantly associated with ALL risk in Thai children.

Keywords: folypolyglutamate synthetase (FPGS), association study, acute lymphoblastic leukemia, single nucleotide polymorphism, folate metabolizing gene

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RMU 5180024

ชื่อโครงการ : การตรวจหา Single nucleotide polymorphism (SNP) ของยีน folypolyglutamate synthetase (FPGS) และผลของ SNP ของยีน FPGS ต่อประสิทธิภาพของยา methotrexate ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวलिपोblastชนิดเฉียบพลัน

ชื่อนักวิจัย : รองศาสตราจารย์ ดร. บุษบา ฤกษ์อำนวยโชค

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

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

ระยะเวลาโครงการ : 15 พฤษภาคม 2551 ถึง 14 พฤษภาคม 2553

Folypolyglutamate synthetase (FPGS) เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในขบวนการโฟเลตเมตาโบลิซึม ทำหน้าที่หลักในการเติมหมู่ glutamic acid ให้แก่ folate หรือยาในกลุ่ม anti-folate ทำให้สารเหล่านี้อยู่ในเซลล์ได้นานและทำหน้าที่ได้ดีขึ้น ซึ่งเซลล์ leukemia ที่มีการดื้อยาพบว่าในเซลล์มี activity ของเอนไซม์ FPGS ลดลง จากการศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการศึกษา mutation analysis ในส่วนของ coding region ของยีน FPGS และยังได้ศึกษา association study ระหว่าง single nucleotide polymorphism ของยีน FPGS และความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในตัวอย่างคนไทย ผลการศึกษาในขั้นตอนการตรวจหาตำแหน่ง SNP ของยีน FPGS พบว่ามี SNP 7 ตำแหน่ง โดยมี SNP จำนวน 3 ตำแหน่ง เป็น SNP ใหม่ไม่เคยมีรายงานการพบมาก่อน ได้แก่ SNP ตำแหน่ง IVS13+55C>T, g.1297T>G และ g.1508C>T นอกจากนี้จากการศึกษา association study ของ SNP 6 ตำแหน่ง ที่ครอบคลุม FPGS ทั้งยีน พบว่า SNP 3 ตำแหน่ง มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ได้แก่ SNPs rs7039798 ($p=0.014$, $OR=2.14$), rs1544105 ($p=0.010$, $OR=2.24$) และ rs10106 ($p=0.026$, $OR=1.99$) จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่า common genetic variant ของยีน FPGS มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในตัวอย่างประชากรไทย

คำหลัก : folypolyglutamate synthetase (FPGS), association study, มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน,
single nucleotide polymorphism, folate metabolizing gene