180584

เพชรรัตน์ เลยกลาง : การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน p63 ในผู้ป่วยโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่มีความพิการอื่นร่วมด้วย (MUTATIONAL ANALYSIS OF THE *p63* GENE IN PATIENTS WITH NONSYNDROMIC CLEFT LIP WITH OR WITHOUT PALATE ) อ.ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, 57 หน้า ISBN 974-53-2037-4

โรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่มีความพิการอื่นร่วมด้วย (nonsyndromic cleft lip with or with our cleft palate, CL/P) เป็นความพิการแต่กำเนิดที่เกิดขึ้นของกะโหลกศีรษะ และใบหน้า ที่พบได้บ่อยที่สุด ทั้งนี้โรคนี้อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ในยีนที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการที่มี CL/P เป็นลักษณะร่วมด้วยลักษณะหนึ่ง (syndromic CL/P) การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ยีน *p63* สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายโรคที่มี CL/P ร่วมด้วย การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อหาว่าการกลายพันธุ์ของยีน *p63* เป็นสาเหตุของปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่มีความพิการอื่นร่วมด้วยหรือไม่ โดยการตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในผู้ป่วยโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่มีความพิการอื่นร่วมด้วย 100 คน ด้วยวิธีการหาลำเบส (sequencing) ผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ในยีน *p63* พบการเปลี่ยนลำดับเบสทั้งหมด 22 ตำแหน่ง เป็นเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสที่ส่งผลให้เปลี่ยนกรดอะมิโน (nonsynonymous variant) 3 ตำแหน่ง คือ S90L, R313G และ D564H ซึ่งอยู่ใน exon 4, 8 และ 14 ตามลำดับ โดย R313G น่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลให้เกิดโรค (pathogenic variant ) จากหลักฐาน ดังนี้ 1. กลุ่มของกรดอะมิโน เปลี่ยนจากอาร์จีนีนเป็นไกลซีน 2.การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่พบในบิดามารดา (*de novo*) 3. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในตำแหน่งนี้ในคนไทยปกติ 500 คน 4. การเปลี่ยนแปลงนี้อยู่ใน DNA bindnig domain 5. กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 313 นี้เป็นอาร์จีนีน ทั้งใน zebrafish, African clawed frog, chicken, house mouse และ Norway rat 6. โปรแกรม PolyPhen บ่งว่า R313G น่าจะส่งผลให้โปรตีนทำงานผิดปกติ จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าการกลายพันธุ์ในยีน *p63* สามารถทำให้เกิด CL/P ที่ไม่มีความพิการอื่นร่วมด้วย และเน้นให้เห็นถึงการแสดงออกของลักษณะทางคลินิกที่หลากหลายและอาจส่งผลถึงการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์กับผู้ป่วยและครอบครัว

180584

# # 467 47544 30 : MAJOR MEDICAL SCIENCE

KEY WORDS: Oral cleft CL/P Mutation analysis *p63*

PETCHARAT LEOYKLANG: MUTATIONAL ANALYSIS OF THE *p63* GENE IN PATIENTS WITH NONSYNDROMIC CLEFT LIP WITH OR WITHOUT PALATE THESIS ADVISOR: ASSOC.PROF.VORASUK SHOTELERSUK, M.D., 57 pp. ISBN 974-53-2037-4

Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P) is the most common birth defects of craniofacial anomalies worldwide with complex etiology. Nonsyndromic CL/P can be caused by mutation in genes responsible for monogenic disorders. Mutations in the *p63* gene underlie several monogenic malformation syndromes manifesting cleft lip with or without cleft palate. We investigated whether *p63* mutations also result in non-syndromic CL/P. Specifically, we performed mutation analysis of the 16 exons of the *p63* gene for 100 Thai patients with non-syndromic CL/P. A total of 22 variant sites were identified. All were single nucleotide changes, with six in coding regions, including three non-synonymous changes, S90L, R313G and D564H. The R313G was concluded to be pathogenic on the basis of its amino acid change, evolutionary conservation, its occurrence in functionally important domain, its predicted damaging function, its *de novo* occurrence, and its absence in 500 control individuals. Our data indicate, for the first time, a causative role of a mutation in *p63* in non-syndromic CL/P, highlighting the wide phenotypic spectrum and the genetic counseling implications of *p63* mutations.