

175520

ศิริประภา ทองกอบเพชร : ความโน้มเอียงทางพันธุกรรมของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ. (GENETIC PREDISPOSITION FOR NON-SYNDROMIC ORAL CLEFT)

อ. ที่ปรึกษา : รศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ. พิชิต ศิริวรรณ, จำนวน 63 หน้า.
ISBN 974-53-1154-5.

โรคปากแหว่งเพดานโหว่ (Oral Cleft) เป็นความพิการแต่กำเนิดที่เกิดขึ้นกับกะโหลกศีรษะและใบหน้า ที่พบได้บ่อย โรคปากแหว่งเพดานโหว่ จำแนกเป็นสองกลุ่มคือ มีปากแหว่งเพียงอย่างเดียว หรือปากแหว่งร่วมกับเพดานโหว่ (cleft lip with or with our cleft palate, CL/P) และมีเพดานโหว่เพียงอย่างเดียว (cleft palate only, CPO) อุบัติการณ์การเกิดนั้นแตกต่างกันออกไปในแต่ละกลุ่มประชากร ตั้งแต่ 1/500 – 1/2000 ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์เกิดประมาณ 1/600 ในการศึกษาครั้งนี้มุ่งเน้นหาการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการได้แก่ยีน *MSX1* และยีน *PVRL1* โดยใช้ข้อมูลจาก association studies, linkage analyses, linkage disequilibrium และ animal model ที่สนับสนุนต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ ในการศึกษาี้ตรวจหาการเปลี่ยนแปลงเบสในผู้ป่วย 100 คน และคนปกติ 100 คน เพื่อวิเคราะห์หาการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* และยีน *PVRL1* ที่เป็นสาเหตุของปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ และทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วย 81 คน และคนปกติ 100 คน สำหรับอัลลีล V396M ในยีน *PVRL1* ผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* พบการเปลี่ยนแปลงทั้งหมด 8 ตำแหน่ง แบ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่ยังไม่มีการรายงานมาก่อน 2 ตำแหน่ง (G267C และ P278S) โดยทั้งสองตำแหน่งอยู่ใน exon 2 และโพลิมอร์ฟิซึม 6 ตำแหน่ง ซึ่งมี 2 ตำแหน่งที่เคยมีรายงานว่าเป็นการกลายพันธุ์ (A30A และ P147Q) และมี 1 ตำแหน่งที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน (452-14delT) ส่วนยีน *PVRL1* พบการเปลี่ยนแปลงที่สันนิษฐานว่าเป็นการกลายพันธุ์ 1 ตำแหน่ง (V396M ใน exon 6) เนื่องจากไม่พบอัลลีลดังกล่าวในโครโมโซมปกติ 400 โครโมโซม การกลายพันธุ์พบเฉพาะแอลฟาไอโซฟอร์ม ส่งผลให้มีรูปแบบการถ่ายทอดแบบยีนเด่นบนออโตโซมซึ่งแตกต่างจากที่เคยมีรายงานมาก่อน จากการศึกษาี้สรุปได้ว่าผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคปากแหว่งเพดานโหว่พบการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* ประมาณ 2% และ 1% ในยีน *PVRL1* ส่งผลต่อการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์กับผู้ป่วยและครอบครัว

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์การแพทย์

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิสิต ศิริประภา ทองกอบเพชร

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา นพ. พิชิต ศิริวรรณ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

457 52557 30 : MAJOR MEDICAL SCIENCE

175520

KEYWORD: MSX1/ PVRL1/ NON-SYNDROMIC ORAL CLEFT/ SEQUENCE

SIRAPRAPA THONGKOBPETCH : GENETIC PREDISPOSITION FOR NON-SYNDROMIC

ORAL CLEFT. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VORASUK SHOTELERSUK, M.D.,

THESIS COADVISOR : PICHIT SIRIWAN, M.D., 63 pp, ISBN 974-53-1154-5.

Oral cleft is among the most severe congenital craniofacial malformations. Oral cleft consists of two major groups, cleft lip with or without cleft palate (CL/P) and cleft palate only (CPO). The variability incidence of cleft lip and/or palate is related to geographic origin, and is estimate to occur 1/600 live birth in Thailand. CL/P incidence is 1/600. Our study focused on the mutations that are causation of non-syndromic CL/P. Using information from association studies, linkage analyses, linkage disequilibrium and animal models, we selected *MSX1* and *PVRL1* as candidate genes. In this study, 100 cases of nonsyndromic CL/P and 100 controls were sequenced for mutation analysis. An additional 81 patients and 100 controls were analyzed for the *PVRL1* V396M. The results showed 8 genetic changes in *MSX1*. Six were nonpathogenic polymorphisms and the other two, G267C and P278S, were novel disease causing mutations. Of the six polymorphisms, one, 452-14delT, were novel and other two, A30A and P147Q, were previous reported as mutations. For *PVRL1* mutation analysis, one non synonymous change, V396M in exon 6, was found. It is presumably disease causing based on the nonexistence in 400 control chromosomes. It presents only in the alpha isoform of *PVRL1* and may inherited in an autosomal dominant manner. In conclusion, we found that *MSX1* and *PVRL1* mutations are observed in 2% and 1% of Thai patients with nonsyndromic CL/P, respectively, having an implications in genetic counseling.

Field of study Medical Science Student's signature Siraprapa Thongkobpetch
Academic year 2004 Advisor's signature Voravit Photikunkul
Coadvisor's signature Pichit Sirin