

## บทคัดย่อ

โรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ คือ โรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของสายคอลลาเจนชนิดที่ 1 ซึ่งทำหน้าที่เป็นโครงสร้างหลักของกระดูก เซลล์ผิวหนัง และเอ็น ดังนั้นอาการแสดงของคนที่เป็นโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ที่พบได้บ่อย คือ กระดูกเปราะ แตก หักง่าย โดยเฉพาะบริเวณแขนและขา ผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ตัวเตี้ย รูปหน้าแบนกว้าง เสียงแหลมผิดปกติ ดาขาวจะเป็นสีฟ้าหรือสีเทา ฟันหักง่าย ฟันมีสีเหลืองออกน้ำตาล โรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ในบางรายอาจรุนแรงถึงขั้นอาจเสียชีวิตได้ สามารถแบ่งได้ตามแบบแผนการถ่ายทอดโรค คือ การถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *COL1A1* และ *COL1A2* การถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPIN1*, *SERPINF1* และ *OSX*

ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยเริ่มการศึกษาจากคนไข้เด็กชายหนึ่งซึ่งคลอดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมีประวัติพบกระดูกหักหลายท่อนตั้งแต่ในครรภ์ การตรวจร่างกายและภาพถ่ายทางรังสีหลังคลอดยืนยันการหักของกระดูก แพทย์ให้การวินิจฉัยว่า เป็นโรค osteogenesis imperfecta (OI) เมื่อซักประวัติครอบครัวพบว่า มีญาติผู้ชายที่มีอาการเดียวกันอีก 5 คนในครอบครัว ซึ่งยังมีชีวิตอยู่ พงสาวลีเข้าได้กับการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X ทั้งนี้เป็นที่น่าสนใจมากกว่า ไม่เคยมีรายงานครอบครัว OI ที่มีลักษณะการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X มาก่อน ประกอบกับยังไม่เคยมีรายงานยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างคอลลาเจนในโรค OI อยู่บนโครโมโซม X เลย คณะผู้วิจัยจะดำเนินการศึกษาลักษณะทางคลินิกให้ชัดเจน นอกจากนี้การศึกษาระดับ X-inactivation ในผู้หญิงที่เป็นพาหะ พบว่าผู้หญิงที่เป็นพาหะทุกรายมี skewed X-inactivation ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่าโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ชนิดใหม่นี้มีการถ่ายทอดบนโครโมโซม X คณะผู้วิจัยทำการศึกษาคำแหน่งของยีนที่เป็นสาเหตุของโรคกระดูกเปราะชนิดใหม่ โดยการทำ Linkage Analysis และใช้ค่า LOD score ซึ่งบอกความเชื่อมโยงระหว่างตำแหน่งของโรคกับตำแหน่งตัวบ่งชี้ ผลปรากฏว่า microsatellite ที่ให้ค่า LOD score สูงที่สุดมีค่าเท่ากับ 3.31 ได้แก่ DXS987 ซึ่งมีขนาด 30 Mb คณะผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์เพิ่ม โดยใช้ microsatellite markers บริเวณ 30 Mb ดังกล่าว จำนวน 22 ตำแหน่ง โดยตัวบ่งชี้ที่มีความละเอียดเพิ่มขึ้น ทำให้ critical region ลดลงเหลือ 18.8 Mb โดยตำแหน่งของยีนที่เป็นสาเหตุของโรคนี้อยู่บริเวณ Xp22.3-21.2 ซึ่งประกอบไปด้วยยีนจำนวนกว่า 200 ยีน คณะผู้วิจัยจะศึกษายีนที่เป็นสาเหตุของโรคด้วยเทคนิคในโครงการวิจัยต่อไป

## Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder of connective tissue characterized by the presence of bone fragility and fractures. The clinical manifestations vary from mild to severe perinatal lethal. Associated anomalies include short stature, dentinogenesis imperfecta, and blue sclerae. The precise occurrence of OI in Thailand is not known but an estimated worldwide prevalence is between 1/25,000 to 1/100,000. OI can be divided by mode of inheritance to those inherited in an autosomal dominant fashion, including mutations in *COL1A1* and *COL1A2*, whereas mutations in collagen-modifying enzymes and chaperones (*CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, and *SERPINH1*), mineralization defect (*SERPINF1*) and a mutation in *OSX* resulted in autosomal recessive OI.

In this proposal, we propose to study an OI family with pedigree consistent with an X-linked recessive mode which has never been previously reported in the literature. This family includes at least 6 living affected male patients and at least 4 living female carriers. We visited the family members for detailed information such as history, physical examination and pedigree analysis. After informed consent, sample collection and laboratory investigations were performed. The level of X-inactivation (Xi) using a methylation assay showed that all of the four obligate carriers showed skewed X-inactivation which supported that the disease is inherited as an X-linked pattern. We further PCR-amplified X-chromosomal region using panel 28 of ABI Prism Linkage Mapping Sets-MD10 Version 2.5. Maximum LOD score using the deduced genotyping of unavailable members was 3.31 at marker DXS987. Fine mapping was performed to narrow down the critical region using additional 22 microsatellite markers, defining the critical region down to 18.8 Mb in size, which includes almost 200 genes.

Interestingly, due to the fact that there have been no reports of familial OI with X-linked inheritance, together with no genes on X chromosome were identified to be a causative gene for OI, we now narrow down the critical region into 18.8 Mb. The X-linked OI locus is now narrow down to Xp22.3-21.2. We expect to identify the causative gene in the next project by next generation sequencing which will extend the current knowledge of normal human bone development and may contribute to other forms of bone diseases.