195726

รัชช์ดล สว่างพาณิชย์ 2550: การตรวจหาการกลายพันธุ์ในยีนตัวรับแอลดีแอลในผู้ป่วยคนไทยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงแบบปฐมภูมิ ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พันธุวิศวกรรม) สาขาพันธุวิศวกรรม โครงการสหวิทยาการระดับบัณฑิตศึกษา ประธานกรรมการที่ปรึกษา: รองศาสตราจารย์ธันยชัย สุระ, พ.บ. 94 หน้า

สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเกิดจากการที่มีสภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงโดยเฉพาะภาวะโคเลสเตอรอลสูงในเลือดแบบปฐมภูมิ สาเหตุหนึ่งของการเพิ่มขึ้นของแอลดีแอลเกิดจากความผิดปกติของยีนตัวรับแอลดีแอล (low density lipoprotein receptor, *LDLR*) ซึ่งทำให้เกิดโรคทางพันธุกรรมที่เรียกว่า familial hypercholesterolemia (FH) ความผิดปกตินี้มีผลทำให้การสลายของแอลดีแอลในกระแสเลือดลดลง และเมื่อเจาะเลือดคนไข้ตั้งทิ้งไว้จะไม่พบการขุ่นในชั้นพลาสมา แอลดีแอลที่ค้างอยู่ในกระแสเลือดเป็นเวลานานอาจถูก oxidized และ ตัวรับแอลดีแอลไม่สามารถรับเข้าสู่เซลล์มีผลทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดซึ่งเป็นอาการที่นำไปสู่โรคหัวใจ (cardiovascular disease, CAD) ในที่สุด ได้มีการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนตัวรับแอลดีแอลพบว่ามีการกลายพันธุ์กว่า 700 ตำแหน่ง การศึกษาในครั้งนี้ได้ตรวจค้นการกลายพันธุ์ของยีนตัวรับแอลดีแอลในผู้ป่วยคนไทยที่มีสภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงแบบปฐมภูมิ โดยศึกษา *LDLR* ด้วยการตรวจด้วยวิธี SSCP (n=19) ปรากฏว่าพบ SSCP pattern ที่แตกต่างไป 15 รายใน exon 10 , 6 รายใน exon 11 , 11 รายใน exon 12 และ อีก 2 รายใน exon 15 จากนั้นได้ทำการศึกษาลำดับเบสบนดีเอ็นเอใน SSCP pattern ที่แตกต่างไปด้วยวิธี automated DNA sequencing พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเบสใน exon 10 ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 24134 (A>G) exon 11 ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 26669 (C>T) exon 12 ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 27471 (C>T) และ exon 15 ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 33810 (A>G) การเปลี่ยนแปลงของเบสทั้ง 4 ตำแหน่งนี้ไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโนและได้มีการรายงานไว้ก่อนหน้านี้แล้วซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป

195726

Ruchchadol Sawangpanich 2007: Identification of Low Density Lipoprotein Receptor (*LDLR*) Gene Mutation in Thai Patients with Familial Hypercholesterolemia (FH). Master of Science (Genetic Engineering), Major Field: Genetic Engineering, Interdisciplinary Graduate Program. Thesis Advisor: Associated Professor Thanyachi Suru, M.D. 94 pages.

Hypercholesterolemia is one of the major risk factors for Coronary Artery Disease (CAD). Both hereditary and environmental factors lead to a wide variation in concentrations of low density lipoprotein cholesterol (LDL) in the general population. One form of primary in the *LDLR* gene causes an inherited primary hypercholesterolemia namely familial hypercholesterolemia (FH). Such mutation result in impaired clearance of plasma LDL and accumulation of LDL in bloodstream for a long time. At present, more than 700 mutations have been identified worldwide. In the present study, mutations at *LDLR* gene in Thai subjects with primary hypercholesterolemia were screened by PCR-SSCP. Different SSCP patterns in DNA samples from patients (n=19) were found as follows, fifteen in exon 10, six in exon 11 , eleven in exon 12 and another two in exon 15. Different SSCP patterns in exon 10, exon 11, exon 12 and exon 15 were characterized by automated DNA sequencing. Transition from A to G at nucleotide 24134, C to T at nucleotide 26669, C to T at nucleotide 27471 and A to G at nucleotide 33810 were found in exon 10, 11, 12 and 15 respectively. Single base change in each exon did not cause amino acid change and these changes have been reported previously.