

การศึกษาาระดับโมเลกุลของผู้ป่วยคนไทยโรค Mucopolysaccharidosis ชนิดที่ 1 Molecular Analysis of Thai Patients with Mucopolysaccharidosis Type I

ลักขณา งามวิมล^{1*}, วรรัตน์ แซ่มพัฒน์ชัย¹, รัตนา เจริญวัฒนาเสถียร¹, ศิริพร กิริติจำเจริญ¹, เจมส์ เกตุทัต-คาร์นส์^{1,2},
สุทธิพงษ์ ปังคานนท์³, จุฬาลักษณ์ คุปตานนท์³, พรสวรรค์ วสันต์⁴, และ ชินนุสรณ์ สวัสดิวัตน์¹

Lukana Ngaiwsara^{1*}, Voraratt Champattanachai¹, Ratana Charoenwattanasatien¹, Siriporn Keeratichamroen¹,
James R. Ketudat-Cairns^{1,2}, Suthipong Pangkanon³, Chulaluck Kuptanon³, Pomswan Wasant⁴, and Jisunon Svasti¹

¹สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ กรุงเทพฯ 10210; ²สาขาวิชาชีวเคมี สำนักวิชาวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี นครราชสีมา 30000;

³สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรุงเทพฯ 10400; ⁴คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล 10700

¹Chulaborn Research Institute, Bangkok 10210; ²School of Biochemistry, Institute of Science, Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima 30000; ³Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok 10400; ⁴Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University Bangkok, 10700.

*Corresponding author: Lukana@cri.or.th, Lngiwsara@hotmail.com

บทคัดย่อ

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) เป็นโรคพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อยเกิดจากความบกพร่องของเอนไซม์ alpha-L-iduronidase (IDUA; E.C. 3.2.1.76) ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการย่อยสลายสาร glycosaminoglycans (GAGs) เช่น heparin sulfate และ dermatan sulfate โรค MPS I มีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกันได้ 3 แบบ คือ แบบแสดงอาการรุนแรง (Hurler) แบบก้ำกึ่ง (Hurler-Scheie) และแบบแสดงอาการไม่รุนแรง (Scheie) ยีน IDUA ปรากฏอยู่บนตำแหน่งโครโมโซม 4p16.3 ซึ่งประกอบด้วย exon จำนวน 14 ช่วง รายงานจากฐานข้อมูล Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.org>) ว่าพบการผ่าเหล่าเกิดขึ้นที่ยีน IDUA มากกว่า 100 ชนิด คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผู้ป่วย MPS I จำนวน 6 ราย ด้วยเทคนิคทางชีวเคมีและชีววิทยา ระดับโมเลกุล โดยสองรายได้มีการรายงานผลงานวิจัยแล้วและพบว่า รายแรกมีการผ่าเหล่าแบบ heterozygous ของ c.311G>A (p.A75T) และ c.1986C>T (p.S633L) ส่วนอีกรายพบการผ่าเหล่าแบบ frameshift mutation 252insert C และ nonsense mutation c.983G>T (p.E299X) ในการรายงานครั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผู้ป่วยอีก 4 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกแล้วว่า เป็น MPS I และพบว่าผู้ป่วย 2 ใน 4 ราย มีการผ่าเหล่าแบบ homozygous ของ c.*1T>C (p.X654R) ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของกรดอะมิโน 46 ตัว บนสายโปรตีนก่อน poly A tail signal และไม่พบ stop codon ในลำดับเบส ผู้ป่วยอีกสองรายมีการผ่าเหล่าแบบ compound heterozygotes ของ c.*1T>C (p.X654R) ซึ่งเกิดร่วมกับการผ่าเหล่า c.345G>A (p.R89Q) และอีกรายพบเกิดร่วมกับ nonsense mutation c.1023G>A (p.W312X) ซึ่งเป็น การผ่าเหล่าที่ยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน การศึกษาการผ่าเหล่าของยีน IDUA นี้ซึ่งหลายชนิดค้นพบเป็นครั้งแรกในประเทศไทย ช่วยในการเพิ่มข้อมูลความบกพร่องทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าว ในกลุ่มประชากรไทย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยและรักษาต่อไป งานวิจัยได้รับการสนับสนุนจากสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a rare autosomal recessive disorder resulting from the deficiency of alpha-L-iduronidase (IDUA; E.C. 3.2.1.76) which is involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs), namely heparin sulfate and dermatan sulfate. MPS I presents a wide variation of clinical manifestations from attenuated to severe forms, which can be divided in three distinct phenotypes: severe (Hurler), intermediate (Hurler-Scheie) and mild (Scheie). The gene encoding IDUA maps in chromosome 4p16.3 and contains 14 exons. Recently, more than 100 different IDUA mutations have been reported in the Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.org>). Six Thai unrelated patients with MPS I have been characterized using biochemical and molecular biology approaches in our facility. Two Hurler patients have previously reported: one was heterozygous for c.311G>A (p.A75T) and c.1986C>T (p.S633L) mutations while the other had a frameshift mutation 252insert C and a nonsense mutation c.983G>T (p.E299X). In recent study, we have characterized four more Thai patients whose their conditions have been clinically diagnosed as MPS I. Two patients were found to have homozygous mutation for c.*1T>C (p.X654R), which caused the elongation of an extra 46 amino acid residues before the poly A tail signal and does not contain any stop codon in this extra sequence. The other two patients were compound heterozygotes of the mutation c.*1T>C (p.X654R) in association with either the mutation c.345G>A (p.R89Q) or the nonsense mutation c.1023G>A (p.W312X) which is novel. These findings, some of mutations were the first found in Thailand, expand the diverse set of defective IDUA genes in the Thai population that will be useful for molecular diagnosis and treatment of disease. This work was supported by Chulaborn Research Institute, Thailand.

คำสำคัญ: มิวโคโพลีแซคคาไรโดซิส, แอลฟา-แอล-อิโดูโรนิเดส, โกลโคอะมิโนไกลแคน

Keywords: mucopolysaccharidosis, alpha-L-iduronidase, glycosaminoglycans