

การตรวจการผ่าเหล่าของยีน *FOXG1* ในผู้ป่วยเด็กไทยที่เป็นโรคลมชักชนิดที่ต่อต้านการรักษาที่มีอาการตั้งต้นในวัยทารก

Mutation Screening of the *FOXG1* Gene in Patients with Cryptogenic Infantile Intractable Epilepsy

ธัญญา ศรีโพธิ์^{1*}, ออรภาววรรณ ปลั่งอ่อน¹, อัจฉรีย์ อินทุโสมา², พรพรต ลิ้มประเสริฐ¹, และ สนิทธร รุจิระบรรเจิด¹

Thanya Sripo^{1*}, Oradawan Plong-on¹, Utcharee Intusoma², Pornprot Limprasert¹, and Sinitdhorn Rujirabanjerd¹

¹ภาควิชาพยาธิวิทยา; ²ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

¹Department of Pathology, ²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

*Corresponding author: tsripo@gmail.com

บทคัดย่อ

ยีน *FOXG1* เป็นยีนในกลุ่ม forkhead box protein G1 โปรตีนจากยีนนี้มีการแสดงออกมากในสมองของมนุษย์ระยะตัวอ่อนและผู้ใหญ่ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของยีนนี้ต่อพัฒนาการและการทำงานของสมอง ยีน *FOXG1* อยู่บนแขนยาวของโครโมโซมที่ 14 (14q12) จากการศึกษาความสำคัญของยีนนี้ พบการผ่าเหล่าของยีนในผู้ป่วยกลุ่ม Atypical Rett syndrome ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้บางส่วนจะมีอาการชักร่วมด้วย ดังนั้นยีนที่มีการผ่าเหล่าในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ จึงน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดอาการชัก การวิจัยนี้จึงเป็นการตรวจหาการผ่าเหล่าของยีน *FOXG1* ในผู้ป่วยที่มีอาการชักเริ่มตั้งแต่วัยเด็กและต่อต้านการรักษาทั้งหมด 30 คน เป็นครั้งแรก โดยผู้ป่วยในโครงการทั้งหมดเป็นผู้ป่วยมีโครโมโซมปกติ และตรวจไม่พบการผ่าเหล่าในยีน *FMR1*, *ARX*, *MeCP2* และ *CDKL5* งานวิจัยนี้มีการตรวจลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *FOXG1* ในแอกซอนและบริเวณ 5'UTR โดยวิธี Directed DNA sequencing พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนในผู้ป่วยทั้ง 30 คน จากผลการทดลองสรุปว่า แม้จะตรวจไม่พบการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลีโอไทด์ ยีน *FOXG1* ยังอาจเป็นสาเหตุของการชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อยู่ เนื่องจากยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของการผ่าเหล่ายีน *FOXG1* ในผู้ป่วยชาวไทย ดังนั้นจึงไม่สามารถคำนวณจำนวนตัวอย่างที่ควรนำมาตรวจได้ จากสาเหตุนี้ ทำให้จำนวนตัวอย่างทั้ง 30 ตัวอย่าง อาจจะไม่เพียงพอที่จะตรวจพบการผ่าเหล่าได้เช่นกัน นอกจากนี้ ยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงบริเวณ regulatory region ของยีน *FOXG1* มาก่อน ซึ่งการผ่าเหล่าในบริเวณดังกล่าวสามารถทำให้หน้าที่ของยีนสูญเสียไปได้เช่นกัน ดังนั้น ผู้ป่วยจึงอาจมีการเปลี่ยนแปลงในบริเวณนี้ได้ และหากมีการเปลี่ยนแปลงในบริเวณนี้ จะไม่สามารถตรวจพบการผ่าเหล่าได้ในการทดลองนี้เช่นเดียวกัน จากเหตุผลที่กล่าวมาทั้งหมด จึงน่าจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อยอดต่อไปเกี่ยวกับบทบาทของยีน *FOXG1* ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการชักเริ่มตั้งแต่วัยเด็กและต่อต้านการรักษาต่อไปในอนาคต

ABSTRACT

FOXG1 gene encodes a forkhead box protein G1. It is a transcriptional factor with expression in fetal and adult brains. *FOXG1* is located on a long arm of chromosome 14 (14q12). Mutations in this gene were detected in a group of patients affected with atypical Rett syndrome. Since a portion of patients affected with atypical Rett syndrome have epileptic features, genes responsible for causing Rett syndrome also have a possibility to involve in any epileptic pathways. Therefore, in this study, we screened 30 patients with cryptogenic infantile intractable seizure for *FOXG1* mutation. All patients have normal karyotype with no mutation in *FMR1*, *ARX*, *MeCP2* and *CDKL5* genes. The coding region and 5'UTR of *FOXG1* gene were screened by directed DNA sequencing. The result shows that no nucleotide change was detected. Although no mutation was found, *FOXG1* still cannot be excluded from the cause of seizure in these patients. Since only 30 patients were tested in this study and no incidence of *FOXG1* mutation has been reported in Thai population. The negative result may be from inadequate numbers of samples acquired. The other reason is that, a nucleotide change may occur in the regulatory region of the *FOXG1* gene. Because there have not been previous studies or reports of regulatory elements of the gene, this is still a possibility. Further study of *FOXG1* control region and more samples screened may be needed.

คำสำคัญ: ชัก, *FOXG1*, การผ่าเหล่า

Keywords: epilepsy, *FOXG1*, mutations