บทที่ 2

ตรวจสอบเอกสาร

สมองเล็ก (cerebellum) เป็นส่วนหนึ่งของสมองส่วนหลัง (rhombencephalon) (มีชัย ศรีใส, 2530) อยู่ด้านหลังของก้านสมอง โดยมี superior peduncle middle peduncle และ inferior peduncle เป็นส่วนที่ติดต่อกับ cerebellum (ราตรี สุดทรวง, 2532) (ดังรูปที่ 1.) ประกอบด้วยเนื้อเทาชั้นนอก คือ cerebellar cortex และเนื้อขาวชั้นใน คือ medullary layer (ดังรูปที่ 2.) สมองเล็กจะมี neocerebellum ควบคุมการประสานงานของกล้ามเนื้อ สมองเล็กเป็นอวัยวะที่สำคัญในระบบควบคุมการเคลื่อนไหวโดยเฉพาะควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อที่ต้องใช้ความรวดเร็ว เช่น การวิ่ง พิมพ์ดีด เล่นเปียโน การพูด สมองเล็กจะทำหน้าที่ประสานงานร่วมกับสมองใหญ่ และระบบ extrapyramidal เพื่อควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neurons) ของไขสันหลังซึ่งมีผลทำให้การทรงตัว (equilibrium) ความตึงของกล้ามเนื้อ (tone) และการเคลื่อนไหว (movements) เป็นไปโดยราบเรียบ

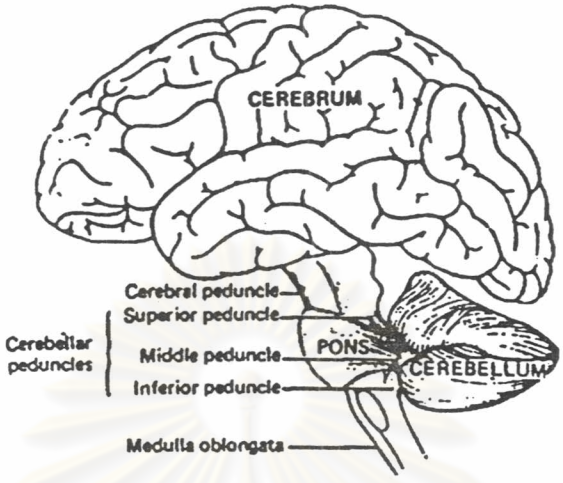
Brodal (1969) แบ่งสมองเล็กตามวิวัฒนาการ (phylogenetic development) เป็นการแบ่งตามหน้าที่ การติดต่อและวิวัฒนาการออกเป็น 3 ส่วน คือ

1. Vestibulocerebellum (Archicerebellum) เป็นส่วนที่มีวิวัฒนาการเก่าแก่ที่สุด ประกอบด้วย flocculonodular lobe มีการติดต่อกับระบบเวสติบูลาร์ ทำหน้าที่ควบคุมการทรงตัวและสมดุลของร่างกาย

2. Spinocerebellum (Paleocerebellum) มีวิวัฒนาการเก่าแก่ถัดจาก vestibulocerebellum ประกอบด้วย vermis ของ anterior lobe เป็นส่วนใหญ่ และบางส่วนของ vermis ของ posterior lobe รับสัญญาณประสาทจากไขสันหลังทาง spinocerebellar pathways มีหน้าที่ควบคุมความตึงของกล้ามเนื้อโดยการทำงานร่วมกับส่วนอื่น ๆ ของระบบประสาทในการปรับ stretch reflexes

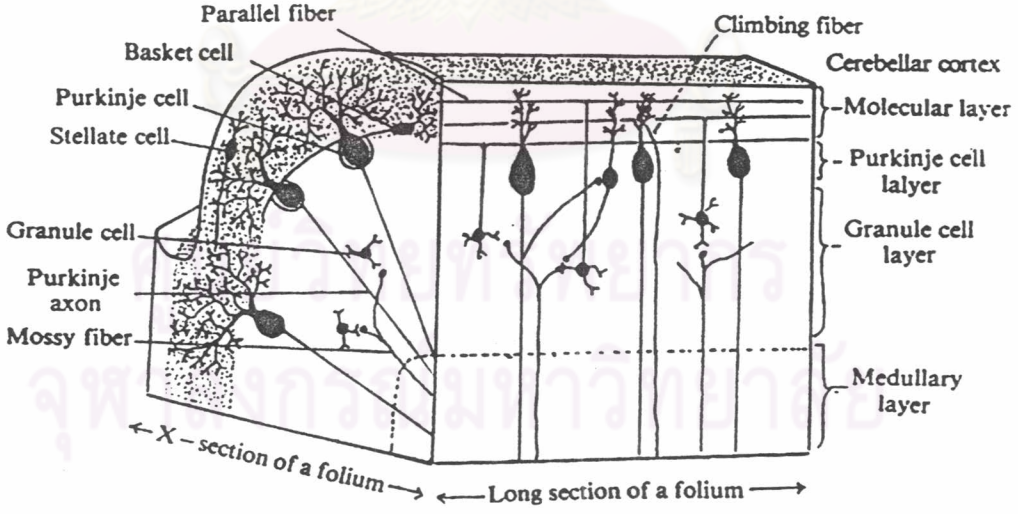
3. Pontocerebellum (Neocerebellum) มีวิวัฒนาการใหม่ที่สุด ประกอบด้วย cerebellar hemishere เป็นส่วนใหญ่ รับสัญญาณประสาทจากซีรีบรัลคอร์เท็กซ์ โดยผ่าน pontine nuclei และ inferior olivary nucleus มีหน้าที่ควบคุมการประสานงานของกล้ามเนื้อ (muscle coordination) โดยเฉพาะกล้ามเนื้อของแขนและขา

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1. ส่วนประกอบภายในส่วนต่าง ๆ ของสมอง

(ที่มา : Ganong, 1991)



รูปที่ 2. ส่วนของสมองเล็กตามยาวในชั้นต่าง ๆ

(ที่มา : Crosby, Humphrey, and Lauer, 1962)

ความผิดปกติทางคลินิก

ถ้าคอร์เท็กซ์ของซีรีเบลลัมถูกทำลายเป็นบริเวณไม่มากนักจะไม่พบความผิดปกติเกี่ยวกับหน้าที่ของระบบมอเตอร์ หรือถ้าเอาคอร์เท็กซ์ออกไปครึ่งหนึ่ง หลังจากนั้นหลาย ๆ เดือนหน้าที่ของระบบมอเตอร์จะกลับคืนสู่ปกติ แต่การเคลื่อนไหวจะเป็นไปช้า ๆ แสดงว่าส่วนที่เหลืออยู่สามารถทำงานชดเชยส่วนที่ขาดไปได้ การเกิดความผิดปกติรุนแรงต้องมีการทำลาย deep cerebellar nuclei ทั้ง 4 ซึ่งเป็นกลุ่มเซลล์ประสาทในบริเวณชั้นลึกของสมองเล็ก ร่วมด้วยกับการทำลายคอร์เทกซ์ของซีรีเบลลัม (ราตรี สุดทรวง, 2535) กลุ่มอาการที่พบมี

1. กลุ่มอาการ Dysmetria และ ataxia เป็นกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าว่าจะเคลื่อนไหวไปไกลเท่าไร ดังนั้นการเคลื่อนไหวจะไปไกลกว่าจุดที่ต้องการ คือการกะระยะผิด (passed pointing) เรียก dysmetria และผลของการเคลื่อนไหวที่ไม่ประสานงานกันเรียก ataxia คือ กล้ามเนื้อมัดใหญ่ ๆ ของแขนและลำตัวไม่ประสานงานกัน เวลาเดินหรือยืนมักจะล้มหรือเซไปข้างที่มีพยาธิสภาพ เช่น ถ้าคอร์เท็กซ์ของซีรีเบลลัมข้างซ้ายสูญเสีย ก็จะมีการเดินเซไปในทางด้านซ้าย

2. กลุ่มอาการ Dysdiadochokinesia เป็นกลุ่มอาการของผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวต่อเนื่องสูญเสียไป เช่น ถ้าให้ผู้ป่วยหงายและคว่ำมือสลับกันอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยจะไม่สามารถทำได้

3. กลุ่มอาการ Dysarthria คือกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยพูดไม่ชัด เนื่องจากขาดการประสานงานกันของกล้ามเนื้อแต่ละมัดในกล่องเสียง (larynx) ของปากและระบบหายใจ

4. กลุ่มอาการ Intention tremor เป็นกลุ่มอาการของผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อในลักษณะกระตุก ยิ่งถ้ามีความตั้งใจมากก็ยิ่งเก้งก้างมากขึ้น เนื่องจากขาดซีรีเบลลัมมาควบคุม

5. กลุ่มอาการ Nystagmus เป็นกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยมีอาการตากระตุก

6. กลุ่มอาการ Hypotonia เป็นกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยสูญเสีย deep cerebellar nuclei ทำให้ความตึงตัวของกล้ามเนื้อลดลง

7. กลุ่มอาการ Rebound เป็นกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยสูญเสียการควบคุมของซีรีเบลลัมต่อ strech reflex เช่นถ้าให้ผู้ป่วยงัดข้อแล้วปล่อยแขนทันที ผู้ป่วยจะไม่สามารถหยุดแขนของตนเองที่ออกแรงงัดข้อได้ ดังนั้นแขนของผู้ป่วยอาจกลับมาตีหน้าของตัวเองได้

Autosomal dominant cerebellar ataxias

Autosomal dominant cerebellar ataxias มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นอยู่ในกลุ่มอาการเดินเซ ประกอบด้วยกลุ่มอาการ ataxia dysarthria dysmetry และ intention tremor นอกจากนี้ยังพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับระบบการรับ – ส่งสัญญาณในส่วนของซีรีเบลลาร์ (Roger, 1995)

จากอาการทางคลีนิค Harding (1993) ได้แบ่งแยก autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCAs) ออกเป็น 2 type คือ type 1 และ type 2 โดยที่ type 1 จะมีกลุ่มอาการที่เป็น pyramidal signs extrapyramidal signs และ opthalmoplegia ส่วน type 2 จะแตกต่างกันตรงที่มีการเสื่อมของเรตินา (retinal degeneration) ประกอบด้วย

Roger N. Rosenberg (1995) ได้จัดแบ่งกลุ่มอาการ autosomal dominant cerebelar ataxias ตามช่วงอายุและอาการ คือ type 1 จะเริ่มจากผู้ป่วยแสดงอาการในช่วงอายุ 30 – 40 ปี และมีกลุ่มอาการ pyramidal signs และ extrapyramidal signs type 2 จะแสดงอาการในช่วงอายุประมาณ 20 – 50 ปี และแสดงอาการ cerebellar pyramidal signs และ extrapyramidal signs และ type 3 จะแสดงอาการในช่วงอายุประมาณหลัง 50 ปี และมีการแสดงอาการของโรค pancerebellar syndrome และ peripheral neuropathy

Autosomal dominant cerebellar ataxia I (ADCA I) พบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุประมาณ 30 – 40 ปี มักจะพบในกลุ่มอาการที่เกี่ยวกับสมองส่วนซีรีเบลลาร์ กลุ่มอาการดังกล่าวได้แก่ supranuclear opthalmoplegia optic atrophy mild dementia peripheral neuropathy และ extrapyramidal dysfunction (http://www.emqn.org/sca.htm) จากกลุ่มอาการที่ปรากฏจนถึงปัจจุบันสามารถรวบรวมโรคที่เกี่ยวข้องได้ดังนี้ Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) และSpinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) โดยที่แต่ละกลุ่มจะมีความแตกต่างกันในการเกิดความผิดปกติของการซ้ำกันของลำดับเบสบนโครโมโซมที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1. และอาการทางคลีนิคในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการที่คล้ายคลึงกัน อาทิเช่น การเดินเซ ตากระตุก การกลืนอาหาร หรือมีการสำลักน้ำ มีการเคลื่อนไหวที่ช้า (slow saccade) มีการเกร็ง (dystonia) เป็นต้น และพบว่าในแต่ละครอบครัวสามารถที่จะพบความแตกต่างกันในความผิดปกติในแบบต่าง ๆ ซึ่งจะต้องใช้การตรวจในระดับโมเลกุลตรวจสอบความผิดปกติในแบบต่าง ๆ ได้ (Eng – King Tan และ Ashizawa, 2001)

Autosomal dominant cerebellar ataxia II (ADCA II) พบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุประมาณ 20 – 50 ปี ผู้ป่วยมีการแสดงอาการคล้ายกับผู้ป่วยที่ป่วยในกลุ่ม ADCA I แต่จะมีการเสื่อมของจอประสาทตา โดยที่จอประสาทตาจะพบว่าไม่มีรงควัตถุ (pigmentary macular) และมีการเสื่อมของเรตินา (retinal degeneration) ร่วมอยู่ด้วย โรคที่พบในกลุ่มนี้ คือ spinocerebellar ataxia type VII (SCA7) ซึ่งจะมีความผิดปกติที่มีการซ้ำกันของลำดับเบส CAG บนโครโมโซมแท่งที่ 3p21.1 – p12

Autosomal dominant cerebellar ataxia III (ADCA III) พบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีช่วงอายุประมาณ 50 ปีขึ้นไป การแสดงอาการมักจะแสดงอาการที่ซีรีเบลลาร์อย่างเห็นได้เด่นชัด (pure cerebellar syndrome) ความผิดปกติที่พบในกลุ่มนี้เกิดจากการซ้ำกันของลำดับเบส $(CAG)_n$ ที่บริเวณตำแหน่ง CACNL1A4 locus โรคที่พบในความผิดปกติของกลุ่มนี้ คือ spinocerebellar ataxia type VI (SCA6) ซึ่งจะพบความผิดปกติที่บริเวณโครโมโซมแท่งที่ 19p13

ตารางที่ 1. รายละเอียดต่าง ๆ ของโรค autosomal dominant cerebellar ataxia type I

Disease	Main Target	Age at onset (years)	Gene and product	Gene (Repeat) Location	Trinucleotide Repeat	Normal Range	Disease Range
SCA1	Cerebellum brainstem	5 – 70	SCA1 ataxin 1	6p22 – 23 (exon)	CAG (CAT)	6 – 44	40 – 82
SCA2	Cerebellum brainstem	9 – 44	SCA2 ataxin 2	12q24.1 (exon)	CAG (CAA)	14 – 31	34 – 59
SCA3 / MJD	Cerebellum brainstem	17 - 72	SCA3 ataxin 3	14q32.1 (exon)	CAG (none)	12 - 40	55 - 200

Spinocerebellar Ataxia type I (SCA1)

Spinocerebellar ataxias (SCAs) เป็นกลุ่มอาการของโรคที่เกิดจากการเสื่อมสลายของบริเวณที่เป็นประสาท (neurodegenerative) โดยจะพบว่าส่วนที่เป็นซีรีเบลลาร์จะไม่ทำหน้าที่ คือจะมีการเสื่อมสลาย หรืออาจจะมีอาการร่วมกับการเสื่อมของระบบประสาท สาเหตุเกิดมาจากการที่มี CAG ไตรนิวคลีโอไทด์ที่ซ้ำมากผิดปกติ นอกเหนือจาก SCA1 แล้วยังมี SCA2 SCA3 SCA6 และ SCA7 รวมทั้ง dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA) จากการที่มี CAG ไตรนิวคลีโอไทด์ที่ซ้ำมากผิดปกติ จึงมีการถอด และแปลรหัสออกมาเป็นโปรตีนที่ประกอบด้วยสาย polyglutamine ซึ่งนำไปสู่การที่เซลล์ประสาทได้รับความเป็นพิษเพิ่มมากขึ้น จากการตรวจสอบทางด้าน genetic จะเป็นกำลังที่สำคัญในการวินิจฉัยโรคได้อย่างแน่นอน และสามารถจำแนกชนิดของ SCA ได้ (Eng – King Tan และ Ashizawa, 2001)

จากการที่มีลักษณะที่แสดงออกของเหล่า SCA ต่าง ๆ มักจะมีอาการที่ใกล้เคียงกัน จึงยากที่จะวินิจฉัยลักษณะที่แสดงเฉพาะเจาะจงกับ SCA ชนิดใดชนิดหนึ่งได้ ครอบครัวที่ป่วยด้วยโรค SCAs ซึ่งมีสาเหตุมาจากการมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ ทำให้มีการถอดรหัสเป็น polyglutamine และได้มีแนวคิดว่า การเกิดอาการของโรคจะเร็วหรือช้า ขึ้นอยู่กับจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG และยังสามารถถ่ายทอดไปยังอีกรุ่นหนึ่งได้ และมักพบว่ามีการถ่ายทอดจากพ่อไปยังลูก ผู้ป่วยที่มีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG มากจะแสดงอาการของโรคได้เร็ว รวมทั้งมีอาการของโรคที่รุนแรงกว่าผู้ที่มีจำนวนซ้ำของลำดับเบสน้อยกว่า

โรค spinocerebellar ataxia type I (SCA1) สามารถถ่ายทอดได้แบบ autosomal dominant อาการทางพยาธิวิทยาของโรคนี้เกิดเนื่องมาจากการสูญเสีย Purkinje cells ในซีรีเบลลาร์คอร์เท็กซ์ (kameya, Abd, Aoki et al., 1995) และจะมีผลส่งไปยัง spinal cord brain stem basal ganglia retina และบริเวณรอบ ๆ ระบบประสาท (Klockgether และ Evert, 1998) ต่อมาจะพบว่ามีการเสื่อมภายใน brain stem และ spinocerebellar tracts (Chong, McCall, Cota et al., 1995)

อาการทางคลีนิคมักพบว่ามีการเดินเซ พูดตะกุกตะกัก ตากระตุกไปมา เป็นต้น โรค spinocerebellar ataxia type I จะมีอาการที่แสดงออกในวัยผู้ใหญ่ที่มีช่วงอายุตั้งแต่ 30 – 40 ปี เป็นต้นไป และเริ่มมีอาการที่แย่ลงหลังจากเริ่มแสดงอาการให้เห็นในช่วงระยะเวลา 10 – 30 ปี ในท้ายที่สุดคนไข้ก็จะเสียชีวิต เนื่องมาจากการเสื่อมสภาพของก้านสมอง (Burright, Clark, Servadio et al., 1995) และกลไกต่าง ๆ ของเซลล์จะทำหน้าที่ที่ผิดไป ทำให้มีการตายของเซลล์เกิดขึ้น

การจัดชนิดโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการซ้ำกันของลำดับเบส 3 เบส

ในปี 1994 Spada, Paulson และ Fischbeck ได้เปรียบเทียบอาการทางคลีนิค และศึกษาในระดับโมเลกุลของโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการซ้ำกันของลำดับเบส 3 เบส (ดังรูปที่ 3.) อาทิเช่น

1. X – linked Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)

ลักษณะอาการของโรค คือพบการอ่อนแรงในบริเวณส่วนต้นของกล้ามเนื้อ มีการห่อหรือลีบแฟบของกล้ามเนื้อ ลักษณะทางพยาธิวิทยา คือจะมีการเสื่อมของ anterior horn cells และbulbar motor neuron ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองอย่างรวดเร็วกับฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) เช่น ภาวะนมโตในผู้ชาย (gynecomastia) การเสื่อมถอยของการสืบพันธุ์ (reduced fertility) และการลีบหรือแฟบของอัณฑะ (testicular atrophy) ในปี ค.ศ. 1986 ได้พบยีน SBMA ที่เป็นสาเหตุของโรคนี้มีตำแหน่งอยู่บริเวณแขนข้างยาวของโครโมโซม X และพบว่ามีความผิดปกติของลำดับเบส $(CAG)_n$ (n = จำนวนซ้ำของลำดับเบส) ในเอกซอน (exon) แรกของยีน androgen receptor (AR gene) ซึ่งในคนปกติจะมีลำดับเบส CAG ซ้ำประมาณ 11 – 34 ซ้ำ แต่ในผู้ป่วยจะมีลำดับเบส CAG ซ้ำประมาณ 40 – 62 ซ้ำ

2. Fragile X Syndrome (FRAXA)

ผู้ป่วยมีลักษณะของร่างกายที่บางส่วนใหญ่โต อาทิเช่น หู ศีรษะ และอัณฑะ รวมไปถึงใบหน้าจะมีความยาวมาก รูปแบบของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคนี้ประมาณ 20% ของเพศชายจะเป็นพาหะ ซึ่งจะปรากฏลักษณะให้เห็นเป็นคนปกติ ในขณะที่ประมาณ 30% ของเพศหญิงที่เป็นพาหะจะมีการแสดงอาการอย่างไม่รุนแรง ในระดับโมเลกุลพบว่าโรคนี้มียีน FMR – 1 ซึ่งมีลำดับเบส CGG ที่ซ้ำอยู่บริเวณ 5′ ของส่วนที่ไม่ได้ถูกถอดรหัสในบริเวณที่เป็นยีน FMR – 1 ในคนปกติจะพบลำดับเบส CGG ที่ซ้ำประมาณ 6 – 50 ซ้ำ ส่วนในคนที่เป็นพาหะจะพบประมาณ 52 –200 ซ้ำ แต่ในคนไข้จะพบลำดับเบสที่ซ้ำประมาณมากกว่า 2,000 ซ้ำ

3. FRAXE Mental Retardation

ผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคนี้จะแสดงอาการที่รุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค FRAXA ต่างกันตรงบริเวณที่ซ้ำของลำดับเบส GCC ซึ่งจะพบในโรคนี้ โดยในคนปกติจะมีลำดับเบส GCC ที่ซ้ำประมาณ 6 – 20 ซ้ำ แต่ในคนไข้จะมีลำดับเบสที่ซ้ำประมาณ มากกว่า 200 ซ้ำ ขึ้นไป

4. Myotonic Dystrophy (DM)

ลักษณะทางคลีนิคที่แสดงให้เห็น คือ จะปรากฏให้เห็นถึงความอ่อนแรง และมีการหดนิ่งของกล้ามเนื้อ (myotonic) บ้างมีส่วนเกี่ยวข้องกับต้อกระจก (cataracts) และการทำหน้าที่ของต่อมไร้ท่อบกพร่อง บางครอบครัวมักพบว่าในรุ่นลูกจะปรากฏในลูกผู้หญิงซึ่งจะแสดงอาการรุนแรงในช่วงแรก

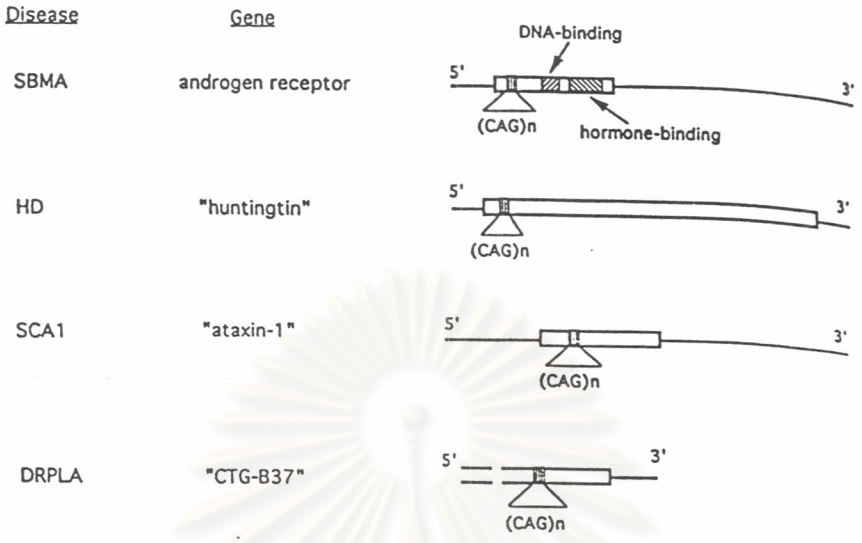
เกิด ในระดับโมเลกุลพบว่ายีน DM อยู่บนโครโมโซมแท่งที่ 19 และมีลำดับเบส CTG ที่ซ้ำอยู่บริเวณ 3' ในบริเวณที่ไม่มีการถอดรหัสของยีน myotonin – protein kinese (DMK) ในคนปกติจะมีลำดับเบสที่ซ้ำประมาณ 5 – 30 ซ้ำ ส่วนในคนที่เป็นพาหะจะมีลำดับเบสที่ซ้ำประมาณ 42 – 180 ซ้ำ แต่ในคนไข้จะมีลำดับเบสที่ซ้ำประมาณมากกว่า 200 – 2,000 ซ้ำ

5. Huntington's Disease (HD)

ลักษณะทางคลีนิคที่ปรากฏให้เห็น คือ จะมีอาการของโรคประสาทชักกระตุก (chorea) มีพฤติกรรมที่เปลี่ยนไป สมองส่วนที่ใช้ความคิดและหาเหตุผลมีการเสื่อมถอยลง (cognitive impairment) โรคนี้จะมีความหลากหลายในด้านอายุที่แสดงอาการ จากการทำ Linkage analysis พบว่ามีความบกพร่องที่บริเวณโครโมโซมแท่งที่ 4 ซึ่งในคนปกติจะมีลำดับเบส $(CAG)_n$ ที่ซ้ำ โดยที่ n = 11 – 34 ซ้ำ แต่ในคนไข้จะมีลำดับเบสที่ซ้ำประมาณ 37 – 121 ซ้ำ

6. Spinocerebellar Ataxia Type I (SCA1)

มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ลักษณะทางคลีนิคจะมีการเสื่อมของระบบประสาท มีอาการเดินเซ มีการสูญเสีย Purkinje cells ในบริเวณส่วนที่เป็นซีรีเบลลาร์ และจากการสูญเสีย Purkinje cells ในบริเวณนี้จะส่งผลกระทบไปยัง spinal cord brain stem (Orr, Chung, Banfi et al., 1993) basal ganglia retina และบริเวณรอบ ๆ ระบบประสาท รวมไปถึงความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ จากการศึกษาในระดับโมเลกุลพบว่าบริเวณที่เป็นยีน SCA 1 หรือ ยีน ataxin – 1 มีตำแหน่งอยู่ในบริเวณที่ใกล้กับยีน HLA นอกจากนี้ยังพบว่า SCA1 SCA2 SCA3 SCA6 และ SCA7 มีสาเหตุมาจากการที่มีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG มากเกินไป ในคนปกติมีจำนวนซ้ำของลำดับเบสอยู่ในช่วงประมาณ 6 – 34 ซ้ำ ส่วนในคนที่ป่วยเป็นโรคมีจำนวนซ้ำของลำดับเบสอยู่ในช่วงประมาณ 35 – 135 ซ้ำ ในคนปกติพบว่าในบริเวณลำดับเบสของ CAG ที่ซ้ำกันนั้นจะมีลำดับเบส CAT แทรกอยู่ด้วย และสามารถถ่ายทอดลำดับเบส CAT นี้ไปให้กับรุ่นลูก ส่วนในผู้ป่วยพบว่าเบส CAT จะแทรกอยู่อย่างไม่แน่นอน มีแนวโน้มที่จะพบความผิดปกติอยู่ในช่วงไมโอซิส (meiosis) ของการสร้างสเปิร์ม (spermatogenesis) จากกลไกของการสร้างสเปิร์มเหล่านี้นำมาซึ่งการถ่ายทอดความผิดปกติไปสู่รุ่นลูกด้วย ส่งผลโดยเฉพาะต่อลูกชาย นอกจากนี้ในแต่ละเนื้อเยื่อจะมีจำนวนซ้ำของลำดับเบสที่เท่ากันอีกด้วย



รูปที่ 3. โครงสร้างของยีนที่ก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ ที่เกิดจากการซ้ำกันของลำดับเบส CAG (ที่มา : Spada, Paulson และ Fischbeck, 1994)

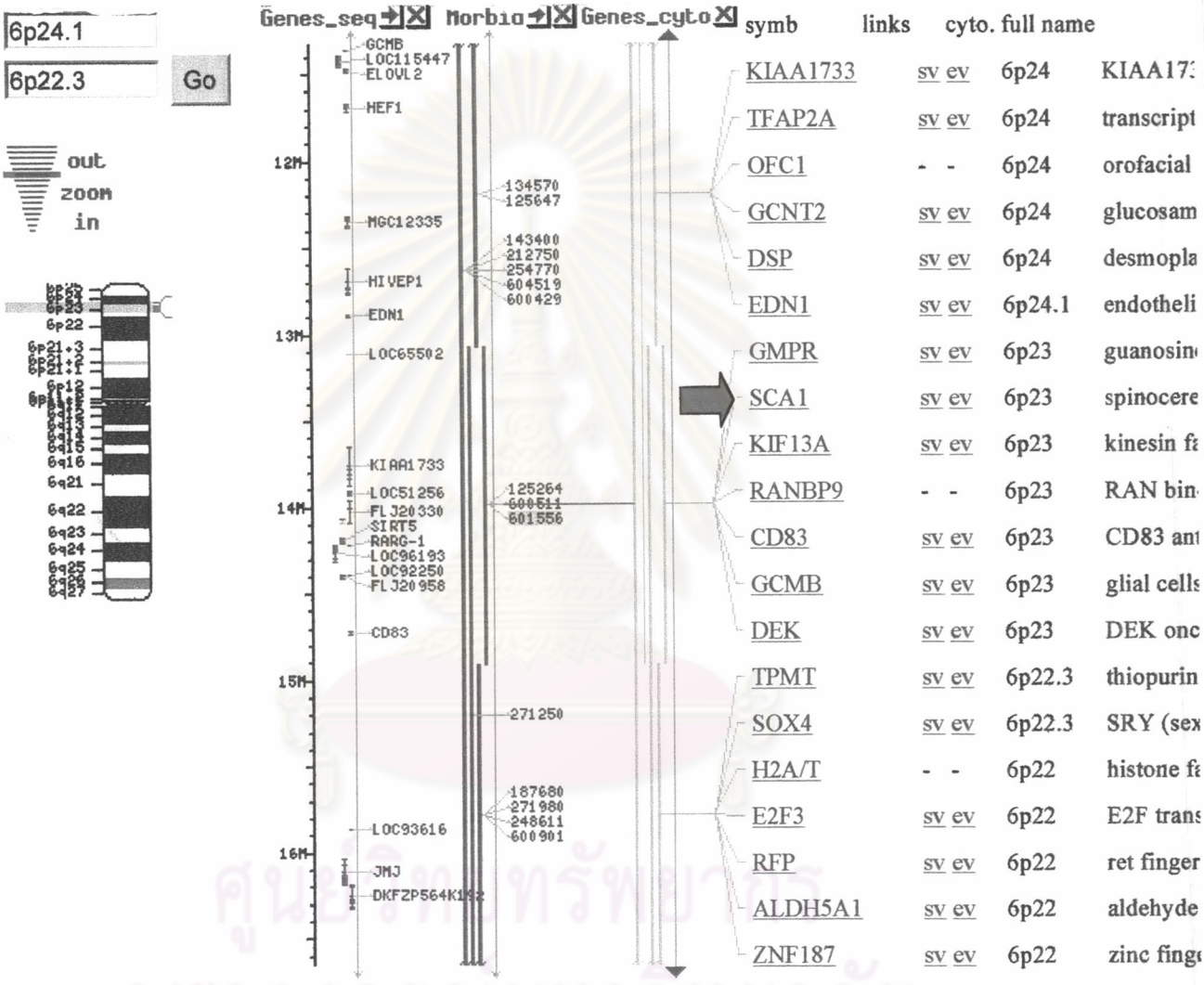
การเกิดจำนวนซ้ำของลำดับเบสในลักษณะ trinucleotide repeat เป็นสาเหตุหนึ่งที่พบได้ถึงความผิดปกติในการก่อให้เกิดโรคในปัจจุบันมากกว่าครึ่งหนึ่ง สามารถแบ่งกลุ่มอาการของโรคจากจำนวนซ้ำของลำดับเบสได้เป็น 2 กรณี คือ

กรณีที่ 1 จำนวนซ้ำของลำดับเบสที่มีไม่มากนัก ประกอบด้วยโรคที่เกี่ยวกับระบบประสาท (neurological diseases) อาทิเช่น Huntington disease spinocerebellar ataxias ซึ่งมีสาเหตุมาจากการมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำในลักษณะที่ผิดปกติ ในคนปกติพบว่ามีจำนวนซ้ำ 10 – 35 ซ้ำ แต่ในกรณีผู้ป่วยที่เป็นโรคมักพบจำนวนซ้ำได้ประมาณ 50 – 100 ซ้ำ และมักพบว่าเกิดจากการถ่ายทอดจากพ่อมากกว่าการถ่ายทอดจากแม่

กรณีที่ 2 ในกลุ่มนี้มีจำนวนของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำมากกว่าในกรณีที่ 1 นั่นคือในกรณีที่ผู้ป่วยป่วยเป็นโรคในกลุ่มนี้มีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ประมาณ 200 – 1,000 ซ้ำ เช่น fragile X syndrome myotonic dystrophy Friedreich ataxia และมักพบว่าเกิดจากการถ่ายทอดที่มาจากแม่มากกว่าพ่อ

โครงสร้างยีน SCA1 หรือ ยีน ataxin – 1

ยีน SCA1 มีความยาวประมาณ 10.5 - 11 กิโลเบส (Kb) (Banfi, Servadio, Chung et al., 1994) จากการวิเคราะห์ด้วย Northern analysis พบว่ายีน SCA1 อยู่บนโครโมโซมแห่งที่ 6 (6p22 – 23) (ดังรูปที่ 4.) ใกล้กับตำแหน่งของยีน human leukocyte antigen (HLA) (Zoghbi, Pollack, Lyons et al., 1988)



รูปที่ 4. แสดงยีน SCA1 ในโครโมโซมแห่งที่ 6. และยีนอื่น ๆ ที่อยู่บริเวณตำแหน่งต่าง ๆ

(ที่มา : www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi–bin/Entrez/maps.cgi...)

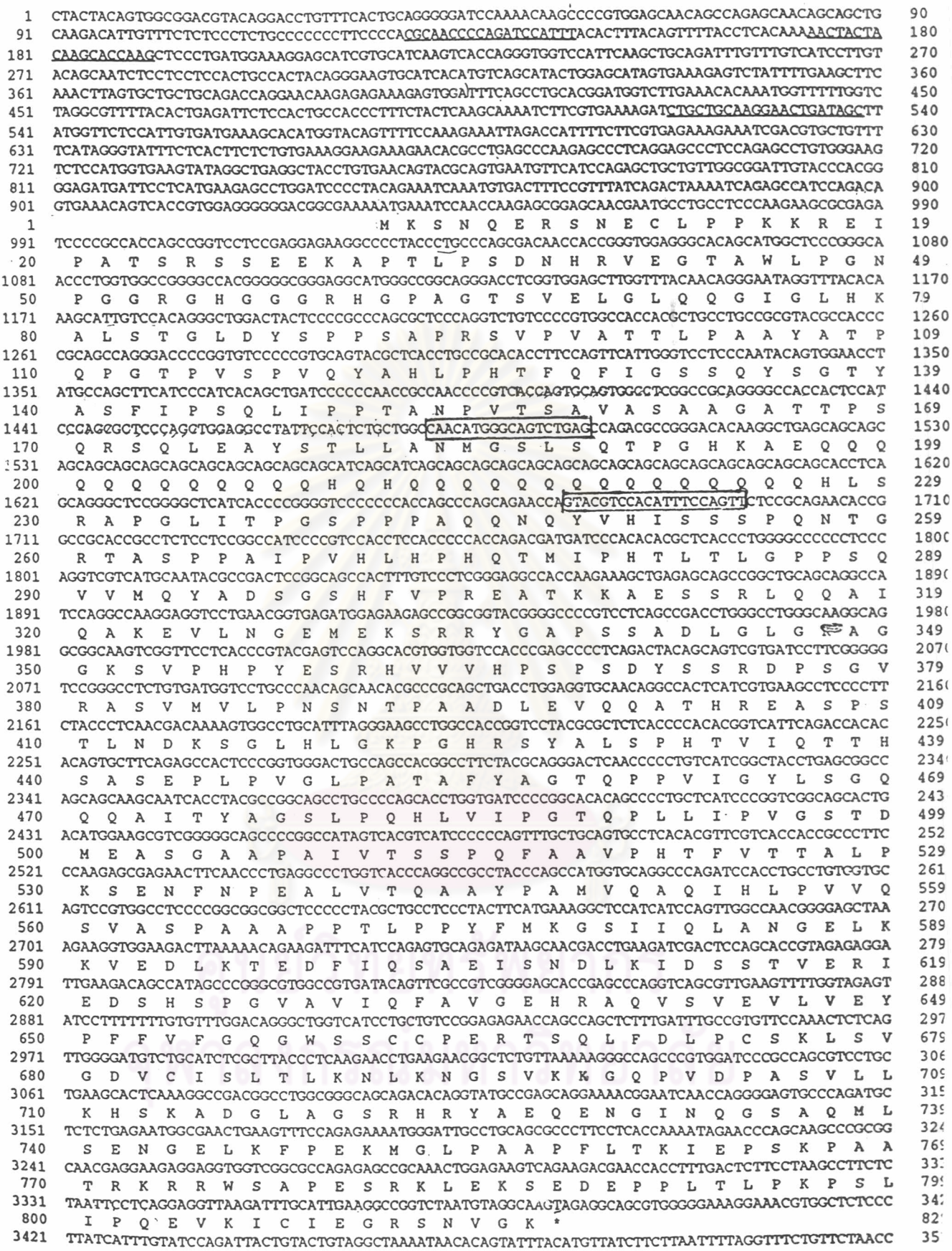
ลักษณะที่ผิดปกติไปของโรค SCA1 เกิดจากมิวเตชั่นในลักษณะการเพิ่มจำนวนของไตรนิวคลีโอไทด์ที่ซ้ำของลำดับเบส CAG ซึ่งลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ พบว่ามีความหลากหลายในด้านจำนวนที่ซ้ำ (polymorphic) ในคนปกติมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ประมาณ 6 – 39 ซ้ำ แต่ในผู้ป่วย SCA1 มีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ประมาณ 41 – 81 ซ้ำ

ยีน SCA1 ถอดรหัส และแปลรหัสเป็นโปรตีนอะแท็กซิน – 1 (ataxin – 1 protein) ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 792 – 825 โมเลกุล และมีความแตกต่างกันในช่วงของความยาวของ polyglutamine (Banfi และคณะ, 1994) ซึ่งความยาวของ polyglutamine จัดเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสื่อมของระบบประสาท หลังจากการเริ่มแปลรหัสที่มีกรดอะมิโนเมไธโอนีน (methionine) เป็นโมเลกุลแรก ลำดับของเบส CAG (อ่านเป็นกรดอะมิโนกลูตามีน) ที่ซ้ำจะเริ่มที่บริเวณตั้งแต่ 588 bp เป็นต้นไป ด้วยลำดับเบสที่ซ้ำ ๆ กันนี้สามารถอ่านเป็นสาย polyglutamine ได้ การอ่านจะสิ้นสุดที่ลำดับเบส TAG ซึ่งพบว่าอยู่ที่โคดอน (codon) ที่ 3384

ตำแหน่งที่พบยีน SCA1 ประกอบด้วย 9 เอกซอน (ดังรูปที่ 5. และ รูปที่ 6.)

รูปที่ 5. โครงสร้างการถอดรหัส SCA1 ซึ่งประกอบไปด้วย 9 เอกซอน
(ที่มา : Banfi และคณะ, 1994)

ช่วงที่สามารถถอดรหัสได้ (codon region) อยู่ในช่วงบริเวณ 2 เอกซอนใหญ่ ๆ คือ เอกซอนที่ 8 ช่วงความยาว 2,080 bp และ เอกซอนที่ 9 ช่วงความยาว 7,805 bp การถอดรหัสของยีน SCA1 พบว่าลำดับเบสของ 5′ UTR มีความยาวเบสประมาณ 934 เบส ซึ่งประกอบด้วยเอกซอนที่ 1 ถึงบางส่วนของเอกซอนที่ 8 แต่ละเอกซอนมีความยาวประมาณ 49 – 157 bp และรหัสโมเลกุลแรกที่สามารถแปลเป็นเมไธโอนีนจะเริ่มที่รหัสที่ 935 ในส่วนของ 3' UTR พบว่ามีลำดับเบสอยู่ถึง 7,077 bp ซึ่งเป็นส่วนของเอกซอนที่ 9 และในระหว่างเอกซอนเหล่านี้จะมีอินทรอนมา (intron) คั่น นอกจากนี้ยังมีลำดับเบส ATG 11 รหัส เชื่อกันว่าเบส ATG นี้มีบทบาทในการควบคุมการแปลรหัสของยีน SCA1



รูปที่ 6. ช่วง 5' UTR และลำดับเบสของการถอดรหัส SCA1

(ที่มา : Banfi และคณะ, 1994)

การแสดงออกของโปรตีน ataxin – 1

ในปี ค.ศ. 1995 Servadio, Koshy, Armstrong et al. ได้วิเคราะห์โปรตีน ataxin – 1 ในคนปกติและผู้ป่วย SCA1 ด้วยวิธีimmunoblot และ immunohistochemical พบว่าโปรตีน ataxin – 1 พบทั้งในนิวเคลียสและในไซโตปลาสซึมของ Purkinje cells โดยโปรตีน ataxin – 1 ของผู้ป่วย SCA 1 ซึ่งอยู่ในบริเวณนิวเคลียสมีขนาดของนิวเคลียสประมาณ 2 ไมโครเมตร ในขณะที่โปรตีน ataxin – 1 ของคนปกติที่อยู่ในนิวเคลียสมีขนาดเพียง 0.5 ไมโครเมตร ในผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค SCA1 พบว่าบริเวณสมองในส่วนของนิวเคลียสของเซลล์สมองได้รับผลกระทบจากโปรตีน ataxin - 1 แต่จะไม่เกิดขึ้นในส่วนที่เป็นสมองทั้งหมด (Klonggether และ Evert, 1998) นอกจากนี้ยังพบโปรตีน ataxin – 1 เฉพาะในนิวเคลียสของเซลล์อื่น ๆ ได้แก่ เซลล์ประสาทในสมอง (neuronal cell) เซลล์หัวใจ เซลล์กล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) และเซลล์ตับ เป็นต้น หน้าที่ของโปรตีน ataxin – 1 จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการถอดรหัสของยีนที่ก่อให้เกิดการแสดงอาการของโรค โดยเฉพาะมีการแสดงออกในระบบประสาท กล่าวคือ การถอดรหัส และแปลรหัสในเซลล์ของผู้ป่วย SCA1 จะได้โปรตีนที่เป็นโปรตีนกลายพันธ์ (mutant protein)

ในปี ค.ศ. 2001 Yue, Serra, Zoghbi et al. ได้ศึกษาโปรตีน ataxin – 1 พบว่าหน้าที่การทำงานของโปรตีน ataxin – 1 ในนิวเคลียสมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการของ RNA โดยที่โปรตีน ataxin – 1 ที่ผิดปกติจะไปทำลายหรือรบกวนส่วนที่เป็น nuclear matrix ส่งผลกระทบไปยังกระบวนการ nuclear RNA โปรตีน ataxin – 1 จะมีการทำงานร่วมกับโปรตีนอีก 2 ชนิดที่พบในนิวเคลียส คือ leucine – rich acidic nuclear protein (LANP) และ A1Up โดยที่ในปี ค.ศ. 1994 Matsuoka, Taoka, Satozawa et al. พบว่า LANP มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณภายในนิวเคลียส (nuclear signal transduction) ซึ่ง ataxin – 1 กับ LANP จะมีบทบาทในกระบวนการของ RNA (RNA processing)

ในปี ค.ศ. 2000 Davidson, Riley, Burright et al. พบว่า A1Up มีการทำงานร่วมกับ ataxin – 1 chaperone และ ubiquitin / proteasome pathways (Yue และคนอื่น ๆ, 2001) โดยที่ A1Up อาจจะมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของ ataxin – 1 ทำให้กลไกการควบคุมการถอดรหัสลดลง จากการทดลองในหลอดทดลองพบการแสดงออกของยีนในกระบวนการของ RNA (RNA metabolism) ลดลง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติทำให้มีการแสดงออกของยีน ataxin – 1 ในเซลล์เปลี่ยนไป

ผลงานการค้นคว้าวิจัยในการศึกษาโรค SCA 1

จากผลงานการค้นคว้าวิจัย พบว่ามีการศึกษาทั้งในด้านอาการทางคลีนิค การถ่ายทอดจากรุ่นพ่อแม่ไปสู่รุ่นลูก รวมทั้งการศึกษาดูภูมิลำเนาเดิมของผู้ป่วย SCA1 เป็นต้น ดังมีรายงานการวิจัยดังนี้

ในปี ค.ศ.1994 Guinti, Sweeney, Spadaro et al. ได้ทำการศึกษาครอบครัวผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค ADCAs 73 ครอบครัว พบว่า ครอบครัวผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค ADCA I จำนวนครึ่งหนึ่งมีถิ่นกำเนิดมาจากอังกฤษ และอิตาลี นอกจากนี้ยังได้มีการเปรียบเทียบอาการทางคลีนิคระหว่างผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค ADCA I กับ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรค ADCA I จากการวิเคราะห์ค่าทางสถิติ Mann – Whitney test และ λ^2 test พบว่าอาการ Fasciculation Face/tongue Increased reflexes และ Depressed/absent reflexes มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอาการของผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค ADCA I กับผู้ป่วยที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรค ADCA I

ในปี ค.ศ.1994 Klonggether, Burk, Schulz et al. ได้ทำการทดลองกับครอบครัวของชาวเยอรมัน 19 ครอบครัว พบว่าอายุเฉลี่ยที่เริ่มแสดงอาการจะอยู่ที่ประมาณ 53.6 ปี และพบว่า โรค SCA1 ไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของซีรีเบลลาร์เท่านั้น

ในปี ค.ศ.1995 Robitaille, Schut และ Kish ได้เปรียบเทียบลักษณะทางประสาทวิทยา (neuropathologic features) ของ SCA1 กับรายงานที่มีของ SCA2 และ SCA3 พบว่า ส่วนที่เป็นสมองใน SCA1 ได้แสดงให้เห็นว่ามีการสูญเสียส่วนที่เป็นเซลล์ประสาท (neuron) จาก pars compacta ของ substantia nigra หรือในส่วนที่เป็น coeruleus เป็นส่วนน้อยมาก แต่พบว่าส่วนใหญ่มีการสูญเสีย Purkinje cells รวมทั้งมีการสูญเสียกลไกการทำงานของ olivocerebellar (olivocerebellar pathways) แต่จะไม่พบในผู้ป่วยด้วยโรค SCA3 ผู้ป่วยทั้ง SCA1 SCA2 และ SCA3 จะพบว่ามีการห่อหรือลีบแฟบของ nucleus pontis retina และ optic nerve อย่างรุนแรง และมีการห่อลีบแฟบบางส่วนของ Clarke columns และ Spinocerebellar tracts

ใน Catalonia ปี ค.ศ.1995 Genis, Matilla, Volpini et al. ได้ทำการทดลองกับครอบครัวใหญ่ 1 ครอบครัวที่มีบรรพบุรุษเกิดในปี ค.ศ. 1735 พบว่าผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค SCA1 จะมีจำนวนลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วงระหว่าง 41 – 59 ซ้ำ ส่วนในคนปกติจะอยู่ในช่วง 6 – 39 ซ้ำ แต่พบว่ามี 2 รายที่ไม่ได้แสดงอาการ คือ หญิงอายุ 18 ปี และ ชายอายุ 25 ปี ที่มีจำนวนลำดับเบสที่ซ้ำอยู่ 41 ซ้ำ

ในประเทศรัสเซีย ปี ค.ศ.1996 Illarioshkin, Slominsky, Ovchinnikov et al. ได้พบว่าคนรัสเซียซึ่งป่วยด้วยโรค SCA1 มีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG 41 – 51 ซ้ำ (46.1 ± 3.1) และในกลุ่มคนปกติ จะมีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ 21 – 27 ซ้ำ (24.7 ± 1.3) และพบว่าอาการที่สามารถจำแนกได้อย่างแน่ชัดว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม ADCA เป็นผู้ป่วย SCA1 คือผู้ป่วยจะมีทั้งอาการพูดไม่ชัด และมี pyramidal signs อีกด้วย

ในปี ค.ศ.1997 Schols, Amoiridis, Buttner et al. ได้ทำการเปรียบเทียบอาการทางคลีนิค electrophysiology และ magnetic resonance imaging (MRI) เพื่อดูลักษณะของการแสดงออกทางยีนในกลุ่ม SCA รูปแบบต่าง ๆ พบว่าในรูปแบบของ SCA1 SCA2 SCA3 และ SCA6 จะมีการแสดงออกทางคลีนิคต่างกันเล็กน้อย โดยพบว่า SCA1 จะมีการแสดงออกในส่วนที่เป็น central motor conduction ใน motor evoked potentials ในส่วนทางด้าน MRI ได้แสดงให้เห็นถึงการห่อลีบหรือแฟบของ pontine และ cerebellar ในกลุ่มผู้ป่วย SCA1 และ SCA2

ในปี ค.ศ.1999 Matsuyama, Izumi, Kameyama et al. ได้ศึกษาคนไข้ SCA1 จำนวน 17 ราย พบว่าหนึ่งในจำนวนของผู้ป่วยมีลำดับเบส CAT คั่น ส่วนจำนวนของลำดับเบส CAG ทั้งหมดมี 58 ซ้ำ และได้มีการคาดการณ์ล่วงหน้าว่าในช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการตอนอายุ 22 ปี จะมีความแตกต่างกับในช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการตอนอายุประมาณ 50 ปี และจากการวิเคราะห์ด้วย sequence analysis ได้รายงานว่ามีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำกันอยู่ 52 ซ้ำ อีกทั้งยังพบว่าจากการวิเคราะห์ด้วย sequence analysis พบว่าในลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ มีลำดับเบส CAT มาคั่นอยู่ด้วย และ Matsuyama ได้สรุปว่าอายุที่เริ่มแสดงอาการของผู้ป่วย SCA1 ไม่สามารถนิยามได้ด้วยจำนวนทั้งหมดของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำได้แต่จะสรุปได้ดีกว่ากับจำนวนทั้งหมดของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ โดยไม่มีลำดับเบสใดมาคั่นเลย

ในประเทศสเปน ปี ค.ศ.1999 Pujana, Corral, Gratacos et al. ได้พบว่าผู้ป่วย SCA1 จะมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วง 41 – 59 ซ้ำ SCA2 จะมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วง 17 – 29 ซ้ำ SCA3 จะมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วง 67 – 77 ซ้ำ SCA7 จะมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วง 38 –113 ซ้ำ และพบผู้ป่วยที่ป่วย SCA6 เพียง 1 ราย และมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ 25 ซ้ำ และผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค DRPLA จะมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ 63 ซ้ำ

ในปี ค.ศ.1999 Pareyson และคณะ ได้ทำการศึกษาระหว่างอาการทางคลีนิค และการศึกษาระดับโมเลกุลของครอบครัวชาวอิตาลี 73 ครอบครัว ที่ป่วยด้วยโรค SCA1 และ SCA2 พบว่า

ชาวอิตาลีมักจะป่วยด้วยโรค SCA1 มากกว่า SCA2 พร้อมทั้งไม่พบผู้ป่วยด้วยโรค SCA3 ซึ่งโรค SCA3 มักจะพบในประเทศฝรั่งเศส เยอรมัน ญี่ปุ่น และโปรตุเกส แต่ในทางตรงกันข้าม โรค SCA1 จะพบในทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศญี่ปุ่น และในบางครอบครัวของประเทศอังกฤษ และจากการทดลองในครั้งนี้ พบว่าจำนวนขนาดของลำดับเบส CAG มีอิทธิพลต่ออายุที่เริ่มแสดงอาการทั้งในผู้ป่วยด้วยโรค SCA1 และ SCA2 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยด้วยโรค SCA2 ได้แสดงให้เห็นว่าการแสดงอาการเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยด้วยโรค SCA1 และอาการทางคลีนิคมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย คือ ผู้ป่วย SCA1 จะมีอาการเพิ่มของ deep tendon reflexes (DTR) มากกว่า ผู้ป่วยด้วยโรค SCA2 นอกจากนั้นอาการทางคลีนิคของผู้ป่วยด้วยโรค SCA1 และ SCA2 จะมีอาการแสดงให้เห็นใกล้เคียงกัน อาทิเช่น อาการ dementia nystagmus dysarthria และdysphagia เป็นต้น

ในปี ค.ศ.2000 Basu, Chattopadhyay, Gangopadhaya et al. ได้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากร 9 กลุ่มที่มาจากภาคตะวันออกของประเทศอินเดีย พบว่าความถี่ในการเกิดโรค SCAs มีหลายแบบ คือ 10.5% 17.5% 7% และ 1.8% เป็นโรค SCA1 SCA2 SCA3 และ SCA6 ตามลำดับ แต่จะไม่พบผู้ป่วยโรค SCA7 และ DRPLA

ในปี ค.ศ.1993 Chung, Ranum, Duvick et al. ได้พบว่า 63% ของการถ่ายทอดทางพ่อได้แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มจำนวนซ้ำของลำดับเบส แต่ในขณะที่ 69% ของการถ่ายทอดทางแม่แสดงให้เห็นถึงการไม่เปลี่ยนแปลงหรือมีการลดจำนวนซ้ำของลำดับเบสในรุ่นลูก และจากการทำ sequence analysis 98% ของคนปกติจะพบว่ามีการแทรกของลำดับเบสอื่น แต่ในขณะที่ผู้ป่วยด้วยโรค SCA1 จะมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ ๆ อยู่ติดกัน

ในปี ค.ศ.1993 Matilla, Volpini, Genis et al. ได้ศึกษาถึงยีน SCA1 ในครอบครัวใหญ่ครอบครัวหนึ่ง พบว่ามีผู้ป่วย 41 คนที่ไม่ได้แสดงอาการในตอนเด็ก ๆ ค่าเฉลี่ยของอายุที่เริ่มแสดงอาการ คืออายุประมาณ 36 ปี และจากการทำการวิจัยในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มจากการได้รับการถ่ายทอดจากทางด้านพ่อ รวมทั้งอายุที่เริ่มแสดงอาการในรุ่น ๆ ต่อมาจะแสดงอาการในอายุที่อ่อนกว่าในรุ่นพ่อแม่ และในช่วงระยะเวลาในการเจ็บป่วยก่อนที่จะเสียชีวิตจะเป็นช่วงระยะเวลาสั้นกว่าในสมาชิกที่ได้รับการถ่ายทอดมาจากทางด้านแม่ ในปี ค.ศ.1993 Matilla และคณะ ได้ศึกษาในครอบครัวสเปน พบว่ามีคนปกติอยู่ 9 คนที่มีอายุระหว่าง 18 – 40 ปี บุคคลเหล่านี้มีจำนวน CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วงของการแสดงอาการของโรค และอีก 22 คนอยู่ในภาวะของความเสี่ยง ซึ่งพบว่าพวกเขาเหล่านี้มีจำนวน CAG ที่ซ้ำของยีน SCA1 อยู่ในช่วงของคนปกติ

ในปี ค.ศ.1994 Jodice, Malaspina, Persichetti et al. ได้ทำการทดลองโดยใช้การวิเคราะห์แบบ haplotype analysis จากทั้งหมด 19 ครอบครัว พบ 64 รายที่ป่วยด้วยโรค SCA1 ซึ่งมีทั้งที่แสดงอาการ และยังไม่แสดงอาการออกมา รวมทั้งยังพบว่าเพศยังเข้ามามีส่วนเกี่ยวข้องในการถ่ายทอดลำดับเบสให้กับรุ่นลูก นั่นคือ ถ้ามีจำนวนของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำมากกว่า 54 ซ้ำ มักพบว่าจะเกิดมาจากการถ่ายทอดมาจากทางด้านพ่อ แต่ถ้าอยู่ในระหว่าง 46 – 54 ซ้ำ มักจะพบว่าสามารถถ่ายทอดได้ทั้งจากพ่อ และแม่ นอกเหนือจากนั้นในช่วงรุ่นลูกที่มักพบจำนวนของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำมากกว่า 54 หรือน้อยกว่า 54 ซ้ำมักจะพบอย่างละครึ่ง 50 : 50 และยังพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG กับอายุที่เริ่มแสดงอาการ และการดำเนินอาการของโรคที่ดำเนินไปอย่างรวดเร็ว รวมทั้งช่วงระยะเวลาของการเสียชีวิตที่เร็วขึ้น

ในปี ค.ศ.1995 Dubourg และคณะ ได้ทำการศึกษาครอบครัวผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค ADCA type I โดยศึกษาความสัมพันธ์ทางคลีนิค และการศึกษาในระดับโมเลกุลในกลุ่มประชากรที่มาจากประเทศฝรั่งเศส และที่ไม่ใช่คนฝรั่งเศส พบว่ามี 12 ครอบครัวที่ป่วยด้วยโรค SCA1 ซึ่งในคนปกติจะมีจำนวน CAG 27 – 35 ซ้ำ และในผู้ป่วยจะมีจำนวน CAG 42 – 67 ซ้ำ อายุของผู้ป่วยที่พบจะอยู่ในช่วง 33 ± 9 ปี รวมทั้งยังพบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างอายุที่เริ่มเกิดโรค และจำนวนซ้ำของ CAG อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า โรค SCA1 สามารถถ่ายทอดจากพ่อไปยังลูกมากกว่าถ่ายทอดจากทางแม่ และได้มีการเปรียบเทียบระหว่างคนไข้ที่ป่วยด้วยโรค SCA 1 กับ SCA 3 พบว่าไม่เห็นความแตกต่าง ยกเว้นแต่เพียงว่าพบระดับของการลดลงหรือขาดหายไปของ tendon reflexes

ในปี ค.ศ.1995 Kameya และคณะ ได้ทำการศึกษาครอบครัวผู้ป่วยที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียง เหนือ ประเทศญี่ปุ่น ซึ่งเป็นพื้นที่ที่พบว่ามีผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค SCA1 มากที่สุด พบว่าประชากร 100,000 คน จะพบผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค SCA1 8.4 คน อาการทางคลีนิคมักจะพบอาการ hyperreflexia opthalmoparesis และ dysphagia อายุที่เริ่มเกิดโรคของคนไข้มักจะพบว่าในรุ่นลูกที่ได้รับการถ่ายทอดมาทางด้านพ่อจะแสดงอาการก่อนลูกที่ได้รับการถ่ายทอดทางด้านแม่ ในทางด้านระบบประสาทวิทยา พบว่าผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค SCA1 จะมีการสูญเสียเซลล์ Purkinje cell dentate nuclei และ pontine nuclei รวมทั้งยังได้ศึกษาถึงจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ กัน เช่น สมอง กล้ามเนื้อ เม็ดเลือดขาว และสเปิร์ม ในการวิเคราะห์ RNA ในการศึกษาการเพิ่มจำนวนซ้ำของ SCA1 allele ที่ถูกถอดรหัสออกมาในอวัยวะต่าง ๆ ได้มีการสกัด DNA และ RNA นำมาทำการเพิ่มจำนวนด้วยวิธี PCR และ RT – PCR ตามลำดับ จากนั้นนำมาหาจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG พบว่าจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ของผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค SCA1

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จะอยู่ในช่วง 42 – 58 ซ้ำ ส่วนในคนปกติจะมีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG 26 – 32 ซ้ำ และพบว่าอายุของการเกิดโรคมีความสัมพันธ์กับจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG โดยตรง โดยมีค่าความสัมพันธ์เป็น $r = 0.81$ ($p < 0.0001$, $n = 20$) และพบว่าแต่ละชิ้นส่วนในเนื้อเยื่อจะมีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ที่เท่ากัน

ในปี ค.ศ.1995 Genis และคณะ พบว่าผู้ป่วยส่วนมากมีอาการกลืนลำบาก ซึ่งการล้มเหลวในระบบหายใจเป็นอาการที่พบได้หลังจากมีอาการทางคลีนิคเริ่มแสดงอาการออกมา แต่อาการนี้ไม่ได้จัดให้เป็นอาการที่สำคัญของโรค SCA1 นอกจากนี้ยังพบถึงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG และอายุที่เริ่มแสดงอาการ ในการศึกษาดูจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ในลูกรุ่นที่ 8 และลูกรุ่นที่ 9 พบว่าลูกรุ่นที่ 9 มีจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG มากขึ้น และพบว่าในลูกรุ่นที่ 8 ที่ได้รับการถ่ายทอดความผิดปกติทางพ่อจะแสดงอาการของโรคในอายุที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับลูกที่ได้รับการถ่ายทอดทางแม่ แต่ความแตกต่างระหว่างจำนวนซ้ำของลำดับเบส ของกลุ่มที่ได้รับการถ่ายทอดจากพ่อและแม่ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ในประเทศญี่ปุ่น ในปี ค.ศ.1995 Suzuki, Sasaki, Wakisaka et al. ได้ทำการทดลองแล้วพบว่าช่วงของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำในผู้ป่วย จะพบอยู่ในช่วง 39 – 63 ซ้ำ จำนวนซ้ำจะมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับอายุที่เริ่มแสดงอาการ และยังพบว่าขนาดของจำนวนซ้ำของลำดับเบสไม่มีความสัมพันธ์กับเพศของพ่อแม่ที่ถ่ายทอดมาให้กับลูก

ในปี ค.ศ.1996 Goldfarb และคณะ ได้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากร Sakha – Siberian พบผู้ป่วยที่มีอายุน้อยคือ อายุ 15 ปี ซึ่งมีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ 60 และ 72 ซ้ำ และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 45 ปี จะมีช่วงของลำดับเบส CAG ที่ซ้ำอยู่ในช่วง 39 – 45 ซ้ำ นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มของลำดับเบส CAG และอาการทางคลีนิคในแต่ละรุ่นจะมีความแตกต่างกันในแต่ละครอบครัว

ในปี ค.ศ.1994 Ranum, Chung, Banfi et al. ได้ทำการทดลองโดยดูความถี่และความหลากหลายของจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ที่ผู้ป่วยด้วยโรค SCA1 โดยมีพื้นฐานของภูมิหลัง (background) แตกต่างกันทั้งหมด จากจำนวนคนไข้ 113 คนพบว่า มีความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG อายุที่เริ่มแสดงอาการ และช่วงระยะเวลาของการป่วยเท่าที่พอสังเกตได้ 66% พบว่ามีความหลากหลายของอายุที่เริ่มแสดงอาการ นั่นแสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางด้าน genetic มีอิทธิพลต่อการแสดงออกของผลิตผลของยีน SCA1

ในปี ค.ศ.1999 Jin, Oh, Song et al. ได้ทำการศึกษาถึงความถี่ของการเกิดโรค spinocerebellar ataxia types 1 2 3 6 7 และ dentatorubral pallidoluysian atrophy ในคนไข้ชาวเกาหลี พบว่าประชาชนชาวเกาหลีมักจะเป็นโรค SCA2 มากกว่าชนิดอื่น ๆ และจากการทดลองในครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่า ประการแรกอาการทางคลีนิค และการศึกษาทางด้านพันธุศาสตร์ของโรค spinocerebellar ataxia สามารถนำเอาภูมิลำเนาเดิมมาพิจารณาถึงโรคของผู้ป่วยว่าจะมีโอกาสเป็นแบบชนิดใด ประการที่สองจากการศึกษาประชากรคนไข้ทั้งหมดมักจะพบอาการเดินเซ มีการทำงานไม่ประสานงานกัน (uncoordination) และพูดไม่ชัด (dementia) ประการที่สามในทุก ๆ ปี หรือทุก ๆ สองปีมักจะพบว่ามีการเกิดยีนใหม่ ๆ ขึ้นมาในตระกูลของ ADCA ซึ่งในขณะนี้ได้มีมากกว่า 100 ยีนที่มีลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ และมีหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับกลไกทางด้านสมอง ซึ่งต่อไปในอนาคตก็จะได้มีการศึกษาถึงยีนที่ก่อให้เกิดโรค และกลไกในการที่ก่อให้เกิดโรคของยีนอีกด้วย

ในปี ค.ศ.1996 Banfi และคณะ ได้ทำการโคลนยีน SCA1 และศึกษาลักษณะการแสดงออกของยีน SCA1 พบว่าทั้งในคนและหนูที่ทำการทดลองจะมีความคล้ายคลึงกัน แต่ในหนูจะพบว่าลำดับเบส CAG ที่ซ้ำน้อยกว่าในคน นั่นย่อมแสดงให้เห็นว่า ความยาวของ polyglutamine ไม่ได้มีความจำเป็นสำหรับการทำงานอันเป็นปกติของโปรตีน ataxin 1 ในหนู การศึกษาในระดับเซลล์ และการพัฒนาการแสดงออกในหนู ได้ทำการทดลองโดยการใช้ RNA ในหลอดทดลอง (RNA in situ hybridization) ในระหว่างช่วงการพัฒนาของซีรีเบลลาร์ พบว่าจะมีการแสดงออกของยีน SCA1 ในช่วง 14 วันก่อนการเกิด เมื่อส่วนที่เป็นซีรีเบลลาร์คอร์เท็กซ์เริ่มมีการพัฒนาจนกระทั่งทำงานได้ ซึ่งจะมีการแสดงออกของยีน SCA1 ใน mesenchymal cells ของ invertebral discs ในช่วงการพัฒนาของ spinal column

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย