บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ (non-syndromic oral cleft) เป็นโรคที่พบได้ทั่วไป โดยพบความชุกของการเกิดโรคในคนผิวเหลืองหรือคนเอเชียมากที่สุด ประมาณ 1/470-850 รองลงมาคือคนผิวขาว และพบน้อยมากในคนผิวดำประมาณ 1/1370-5000[1] ส่วนในประเทศไทยพบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคสูงถึง 1/546-698[2] โรคนี้ก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิดโดยการแหว่งของปากจะเกิดขึ้นที่ริมฝีปากบน (upper lip) อาจเกิดขึ้นในลักษณะของรอยบาก (notch) เพียงเล็กน้อยจนกระทั่งการแหว่งลึกเข้าไปถึงจมูก ในขณะที่การเกิดเพดานโหว่จะแตกต่างออกไป เกิดขึ้นที่เพดานปาก (roof of mouth) เริ่มจากบริเวณลิ้นไก่ถึงบริเวณเพดานแข็ง (hard palate)[3] ทารกที่ป่วยเป็นโรคนี้จะมีปัญหาเรื่องการดูดนม ส่งผลให้น้ำหนักตัวน้อย นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อพัฒนาการทางการพูด (speech) และเกิดการติดเชื้อในหูง่ายกว่าเด็กทั่วไป ปัจจุบันโรคนี้สามารถรักษาและแก้ไขปัญหาต่าง ๆ ได้ แต่ต้องใช้บุคลากรที่เชี่ยวชาญในด้านต่าง ๆ มากมาย อาทิเช่น กุมารแพทย์ ศัลยแพทย์ ทันตแพทย์ ฯลฯ ทำให้เสียงบประมาณในการรักษาเป็นจำนวนมาก

การศึกษาทางด้านพันธุศาสตร์เพื่อหากลไกการเกิดโรคของโรคหนึ่งๆ จะต้องทราบถึงรูปแบบการถ่ายทอดของโรคนั้น จากการศึกษารายงานว่าปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ multifactorial inheritance[4] มีทั้งปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม สารอาหาร และพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค[5] วิธีที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ association study, linkage analysis และ linkage disequilibrium ซึ่งมีการศึกษาดังกล่าวในยีนหลายยีนที่น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค แต่เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค บางการศึกษาเมื่อทำซ้ำจึงได้ผลต่างจากเดิม ไม่ว่าจะในกลุ่มคนที่มีเชื้อชาติเดียวกัน หรือต่างเชื้อชาติ ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด

ในปี 2003[6] มีการศึกษาการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ ในหลายเชื้อชาติ พบการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยประมาณ 2 % แสดงให้เห็นว่ามีผู้ป่วยบางรายที่มีรูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเดี่ยว (single gene disorder) นอกจากนี้มีการศึกษา association study

และ linkage disequilibrium ในยีน *MSX1* กับปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ พบว่ายีน *MSX1* มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ[7] และในปี 2004[8] มีการศึกษาการกลายพันธุ์ในยีน *IRF6* ซึ่งมีรายงานการเป็นสาเหตุการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการเช่นเดียวกับยีน *MSX1* แต่จากผลการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ก่อให้เกิดโรค พบเพียงโพลิมอร์ฟีซึมเท่านั้น ต่อมาในปีเดียวกันได้มีผู้ทำการศึกษาโพลิมอร์ฟีซึมในยีน *IRF6* พบว่ามีความสัมพันธ์กับปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการแบบ linkage disequilibrium[9] จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าการศึกษาการกลายพันธุ์นอกจากจะหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคได้แล้ว ยังอาจใช้หา candidate gene เพิ่มเติมในการศึกษา association และ linkage disequilibrium ได้อีกด้วย การศึกษาดังกล่าวเป็นแนวทางในการเลือกยีน และเป็นวิธีใหม่เพื่อที่จะหาสาเหตุและกลไกการเกิดโรค ในงานวิจัยนี้กลุ่มผู้วิจัยได้เลือก candidate gene โดยพิจารณาจาก 1) ยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมกับกลุ่มอาการทั้งในสัตว์ทดลองและในคน 2) มีการศึกษา association study 3) linkage analysis หรือ 4) linkage disequilibrium ที่สนับสนุนต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการเพื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ ยีนดังกล่าวได้แก่ยีน *MSX1* และยีน *PVRL1*

ยีน *MSX1* เป็นยีนที่ทำงานในช่วงที่มีการพัฒนาของตัวอ่อน โดยเฉพาะช่วงที่มีการเชื่อมกันของ palatal shelves มีการศึกษาความผิดปกติของยีนนี้ทั้งในสัตว์ทดลอง และในคน ในหนูเมื่อ knock out ยีนพบว่าจะมีลักษณะของเพดานโหว่ร่วมกับอาการอื่น ๆ ส่วนในคนพบว่าถ้ายีนขาดหายไป หรือมีการกลายพันธุ์ในบางตำแหน่ง จะส่งผลให้เกิดลักษณะของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมกับอาการอื่น ๆ[10-12] และจากการศึกษา association[6, 13, 14] และ linkage disequilibrium[13] ในกลุ่มประชากรหลาย ๆ ประเทศ พบว่ายีน *MSX1* และปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการมีความเกี่ยวข้องกัน

ยีน *PVRL1* ทำหน้าที่เป็น cell-cell adhesion molecule จากการศึกษาพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *PVRL1* ที่กรดอะมิโนตำแหน่ง 185 (W185X) ทั้ง 2 อัลลีล (allele) ส่งผลให้เกิด Cleft lip/palate-ectodermal dysplasia syndrome (CLPED1) ซึ่งโรคนี้มีลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมด้วย[15] นอกจากนี้ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของยีน *PVRL1* กับโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ พบว่ายีน *PVRL1* และปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการมีความเกี่ยวข้องกัน และการศึกษาในหนูพบว่าหนูที่ขาดยีน *PVRL1* ทั้ง 2 อัลลีลจะมีลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่ [16]

ปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการมีประมาณ 400 กลุ่มอาการ กลุ่มอาการที่ทราบยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคแล้วมีประมาณ 30 ยีน แต่มียีนเพียง 5-10 ยีนที่มีการศึกษา association study และ/หรือ linkage disequilibrium และให้ผลสนับสนุนต่อการเกิดโรค โดยยีน *MSX1*

และยีน *PVRL1* อยู่ในกลุ่มดังกล่าวด้วย ยีน *MSX1* มีการศึกษาการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการแล้ว แต่ในผู้ป่วยไทยยังไม่มีการศึกษา ซึ่งอาจได้ข้อมูลที่แตกต่างออกไป ส่วนยีน *PVRL1* ยังไม่มีการศึกษาในลักษณะนี้มาก่อน ดังนั้นทั้ง 2 ยีนจึงมีความน่าสนใจที่จะนำมาศึกษาเพื่อหาการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ

คำถามงานวิจัย

การกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* และยีน *PVRL1* ทำให้เกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการได้หรือไม่

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

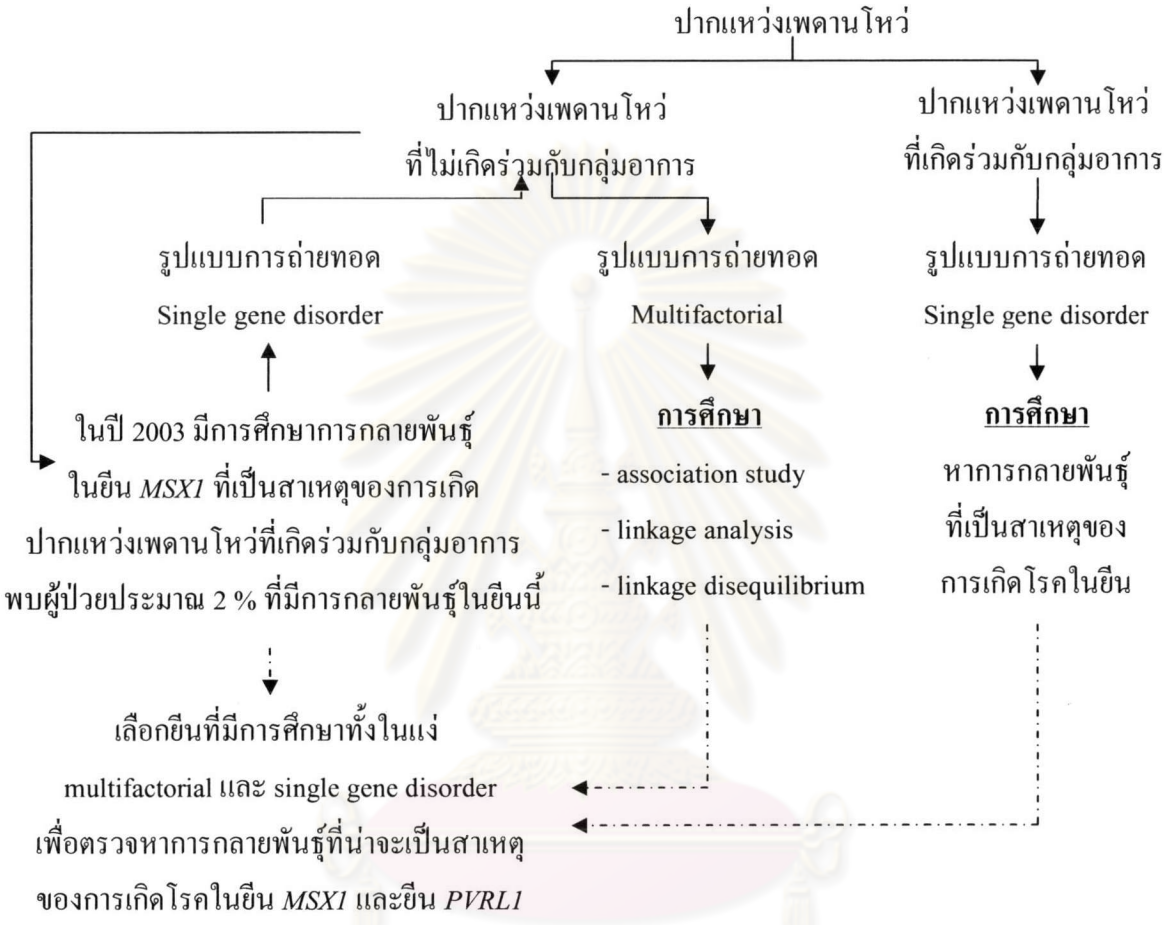
เพื่อตรวจสอบว่าการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* และยีน *PVRL1* ทำให้เกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการได้

สมมติฐานงานวิจัย

ผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการบางรายมีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* และยีน *PVRL1*

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรอบแนวความคิดงานวิจัย



ข้อตกลงเบื้องต้น

เลือดจากกลุ่มศึกษา (case) มาจากผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ ส่วนกลุ่มควบคุม (control) เป็นเลือดคนปกติได้มาจากผู้บริจาคโลหิต โดยได้ทำการสอบถามแล้วว่าไม่มีคนในครอบครัวหรือญาติเป็นโรคปากแหว่งเพดานโหว่

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษานี้อาจทำให้ทราบถึงสาเหตุและกลไกที่แน่ชัดของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ อาจช่วยในการให้คำปรึกษาที่ถูกต้องมากขึ้นสำหรับครอบครัวที่มีบุตรเป็น

โรค และอาจเป็นแนวทางใหม่ในการเลือก candidate gene ในการศึกษาสาเหตุและกลไกการเกิดโรคต่อไป รวมทั้งอาจหาวิธีการป้องกันการเกิดโรคได้

วิธีดำเนินการวิจัย

1. เก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยและคนปกติ
2. สกัดดีเอ็นเอเพื่อนำมาเพิ่มปริมาณและส่งตรวจหาการกลายพันธุ์
3. วิเคราะห์การกลายพันธุ์เพื่อหาว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหรือเป็นเพียงโพลิมอร์ฟิซึม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย