

บทที่ 1

บทนำ



Autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCAs) เป็นกลุ่มอาการของการเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative) โดยจะมีการเสื่อมของ cerebellar spinal cord และ brain stem (Pareyson, Gellera, Castellotti et al., 1999) ซึ่งเป็นสาเหตุในการเกิด ataxia (กล้ามเนื้อที่ทำงานไม่พร้อมกัน) dysphagia (การกลืนลำบาก) dysarthria (การพูดอย่างตะกุกตะกัก) เป็นต้น (Roger, 1995) อาการต่าง ๆ เหล่านี้สามารถเห็นได้ทางคลินิก และสามารถถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม โดยจะพบว่าบุคคลที่ป่วยด้วยโรคนี้จะมีลักษณะแบบ heterogenous นั่นคือ บุคคลที่ป่วยมักจะพบ allele ในตำแหน่งเดียวกัน 2 alleles ที่แตกต่างกัน

ADCAs สามารถแบ่งตามอาการของโรคที่แสดงออกและอายุที่เกิดได้เป็น 3 แบบ ซึ่งแต่ละแบบจะมีอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันออกไปเพียงเล็กน้อย และมักพบว่า ADCAs แต่ละแบบจะพบในช่วงอายุที่แตกต่างกัน อาทิเช่น ADCA type I มักจะปรากฏอาการของโรคในช่วงอายุ 30 ปีขึ้นไป ADCA type II ช่วงอายุที่เริ่มมีอาการคือ 15-35 ปี และ ADCA type III มักพบในช่วงอายุที่มากกว่า 50 ปี (Roger, 1995)

ADCA type I สามารถแบ่งออกได้ตามการเกิดมิวเตชันแบบ duplication โดยส่วนมากพบว่ามีการซ้ำกันของลำดับเบส CAG ที่ตำแหน่งต่าง ๆ บนโครโมโซมแต่ละแท่ง ซึ่งมีการเรียกการเกิดของโรคนี้ว่า spinocerebellar ataxia (SCA) จากรายงานในต่างประเทศพบว่ากลุ่ม ADCA type I แบ่งออกเป็น 4 แบบ คือ SCA1 SCA2 SCA3 และ SCA4 (Dubourg, Durr, Cancel et al., 1995) และพบว่ามีการซ้ำกันของลำดับเบส CAG ที่ผิดปกติ เช่น SCA type I จะมีการซ้ำกันของลำดับเบส CAG อยู่มากกว่า 40 ซ้ำขึ้นไป

ในต่างประเทศมีรายงานว่าพบผู้ป่วยที่ด้วยโรค autosomal dominant cerebellar ataxia แบบ spinocerebellar ataxia type I (SCA1) ซึ่งผู้ป่วยเมื่อถึงช่วงอายุหนึ่ง จะมีอาการเดินเซ (เดินไม่เป็นเส้นตรง) ควบคุมการเดินได้ไม่ดี มักจะมีอาการของความจำเสื่อมเล็กน้อย ophthalmoplegia (อัมพาตของกล้ามเนื้อตา) optic atrophy (การฝ่อลีบของนัยน์ตา) การกลืนลำบาก การพูดตะกุกตะกัก เป็นต้น และพบว่าภายในครอบครัวของผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคนี้จะแสดงอาการของโรคใน

ช่วงอายุที่ใกล้เคียงกัน และยังสามารถถ่ายทอดจากรุ่นหนึ่งไปยังอีกรุ่นหนึ่งได้ มักพบช่วงอายุที่สามารถเกิด SCA1 ได้ในช่วงอายุ 20 – 60 ปี

จากการศึกษาวิจัยในพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (molecular genetics) พบว่าการเกิด spinocerebellar ataxia type ต่าง ๆ เนื่องมาจากการมี CAG repeat ที่อยู่บนโครโมโซมแตกต่างกัน เช่น SCA1 จะพบ CAG repeat บนโครโมโซมแท่งที่ 6p 22 – 23 SCA2 จะพบ CAG repeat บนโครโมโซมแท่งที่ 12q 24.1 SCA 3 จะพบ CAG repeat บนโครโมโซมแท่งที่ 14q 32.1 เป็นต้น (Eng – King Tan และ Ashizawa, 2001) และในการศึกษาจำนวน CAG trinucleotide repeat ใน exon 8 ของยีน ataxin – 1 ของผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค spinocerebellar ataxia type I บนโครโมโซม 6p 23 พบว่าในคนปกติจะมีจำนวนของ CAG repeat อยู่ในระหว่าง 6 - 39 ซ้ำ แต่ในผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรค spinocerebellar ataxia type I จะมีจำนวน CAG repeat ตั้งแต่ 40 ซ้ำขึ้นไป และจากการวิจัยพบว่าจำนวนของ CAG repeat จะมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับอายุที่เริ่มเกิดโรค และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค (Goldfarb, Vasconcelos, Platonov et al., 1996)

เนื่องจากยังไม่พบงานวิจัยในการศึกษาโรค spinocerebellar ataxia type I ในประเทศไทย งานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้ และคาดว่าจะได้ประโยชน์ในการยืนยันการตรวจทางคลินิก จากแพทย์ว่าได้วินิจฉัยโรคได้ถูกต้อง รวมถึงการดูแลและรักษาผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคนี้ได้อย่างถูกต้อง

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. วิเคราะห์หาจำนวน CAG trinucleotide repeat ในผู้ป่วยโรค SCA1
2. หาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG trinucleotide repeat กับ อาการทางคลินิก และ อายุเริ่มต้นป่วยของผู้ป่วยโรค spinocerebellar ataxia type I

ขอบเขตของการวิจัย

ขอบเขตของงานวิจัยในครั้งนี้ จะมีการศึกษาการดูประวัติของผู้ป่วย และทำการยืนยันว่าผู้ป่วยได้ป่วยด้วยโรค SCA1 ด้วยวิธีการตรวจแบบ PCR และคำนวณหาลำดับเบส CAG ที่ซ้ำ โดยใช้สูตรในการคำนวณ พร้อมทั้งยืนยันวิธีการวิจัยทั้งหมดว่าถูกต้อง โดยการใช้วิธี gene sequence แล้วนำมาหาความสัมพันธ์ทั้งอาการทางคลินิกที่แสดงออกในผู้ป่วย อายุที่เริ่มแสดงอาการ และจำนวนซ้ำของลำดับเบส CAG ว่ามีความสัมพันธ์แบบใด โดยใช้ค่าทางสถิติสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation Coefficient) (r)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

สามารถให้การตรวจวินิจฉัยโรคที่แน่นอนและตรวจวินิจฉัยโรคในสมาชิกของครอบครัวผู้ป่วย ก่อนที่จะมีการแสดงอาการของโรค รวมทั้งสามารถวินิจฉัยโรคของทารกในครรภ์ก่อนคลอด และสามารถให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเตรียมตัวก่อนที่จะเกิดอาการของโรค ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและครอบครัวของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังสามารถยืนยันโรคในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกว่าเป็น SCA1



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย