

บทคัดย่อ

โรค Leber hereditary optic neuropathy (LHON) เป็นโรคไมโตคอนเดรียที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ผู้ป่วยโรคนี้จะมีอาการตาบอดและจะมีอาการเมื่ออยู่ในช่วงอายุ 15-25 ปีและเป็นในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง โรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนไมโตคอนเดรีย ตำแหน่งที่เกิดการกลายพันธุ์แล้วทำให้เกิดโรคมีอยู่หลายตำแหน่ง จากการที่พบโรคนี้มากในผู้ชาย และสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วยที่ถึงแม้จะมีการกลายพันธุ์นี้หลายคนไม่เกิดมีอาการของโรค ทำให้เชื่อว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของโรค นอกเหนือจากการกลายพันธุ์ของยีนไมโตคอนเดรียแต่เพียงอย่างเดียว งานศึกษานี้มีจุดประสงค์จะค้นหา ยีนในนิวเคลียสที่จะมีผลต่อการแสดงออกของโรคไมโตคอนเดรียโรคนี้ จึงได้ทำการศึกษาในครอบครัวผู้ป่วยที่มีขนาดใหญ่จำนวน 8 ครอบครัว โดยทำ genome scan ด้วย microsatellite marker จำนวน 400 ตัว ผลการศึกษาโดยใช้ nonparametric linkage analysis พบว่ามีส่วนที่อยู่บนโครโมโซม 1, 3, 12, 13, 18 และ โครโมโซมเอกซ์ น่าจะมียีนที่อาจมีความสำคัญต่อการแสดงออกของโรคนี้ ส่วนบนโครโมโซมทั้ง 6 ส่วนนี้ได้ถูกนำไปวิเคราะห์ในแต่ละครอบครัวและพบว่าในแต่ละส่วนมีผลต่อการแสดงออกของโรคในแต่ละครอบครัวไม่เท่ากันซึ่งเป็นไปตามลักษณะดังที่คาด

Abstract

EXECUTIVE SUMMARY

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a mitochondrial genetic disease that commonly causes blindness in young adult males. Three primary mitochondrial DNA mutations are found in more than 95% of LHON cases world wide. The marked incomplete penetrance and gender bias of this disease indicates that additional genetic and/or environmental factors are required for the phenotypic expression of the pathogenic mtDNA mutations in LHON. In this study, we conducted a genomewide linkage scan in order to search for nuclear genes influencing the expression of LHON in our 8 large LHON pedigrees of Thai or Chinese-Thai origin and one of Indian origin. Using the 16 different allele scoring models of multipoint nonparametric linkage analysis, 13 regions in 12 chromosomes which showed Z1r score > 2 ($p < 0.05$) were found. The maximum Z1r was 2.87 ($p = 0.002$) at the marker D12S352 in chromosome 12 using exponential allele equal model. However, when compared all the 16 models, only 4 regions on chromosomes 3, 12, 13 and 18 showed Z1r > 2 fairly consistently across several models. The peak of Z1r > 2 at marker D1S207 in chromosome 1 was excessively contributed in one of our LHON family whereas the peak at marker DXS1227 in chromosome X was also worth looking at. We then ended up with 6 interesting chromosomal region on chromosome 1, 3, 12, 13, 18 and X which could be promising candidates for the nuclear modifier gene (s) in Thai LHON. These 6 regions were analysed in each individual of each family and it was found that different families contributed to the overall allele sharing score at different extent. Our result, to our knowledge, is the first genomewide scan analysis for the nuclear modifier genes of LHON.