

family while patients 27 and 28 are from ovarian cancer-only family. Pedigree, heteroduplex analysis and sequencing results of the two families are shown in Figure 1 (A, B and C).

The other four cancer-related mutations are *BRCA1*-744ins20 (exon 10), *BRCA2*-2041delA (exon10), 5527del9 (exon 11) and 6382delT (exon 11). 744 ins20 was identified in a patient who was an isolated case of breast plus ovarian cancers within same patient (patient 32). She had bilateral breast cancer within age of 41 years, and subsequently had ovarian cancer at age 42 years. This mutation is a frameshift mutation leading to premature translational termination at codon 240 (Table 2 and Figure 2 (A,B)).

Among three cancer-related mutations detected in *BRCA2* , 2041delA is a rare mutation which has been previously reported once as mention earlier, and the other two mutation, 5527del9 and 6382delT, are novel. The 2041delA was found in patient 21 who was an isolated breast cancer case and had early-onset of cancer at age 31 years. This mutation leads to premature stop translation at codon 613. The mutation was seen in one out of seven breast cancer only family. *BRCA2* - 6382delT was identified in a 35-year-old patient (patient 20) who is a member of breast-ovarian-uterine cancer family(Figure 4, Pedigree). Her elder sister also had breast cancer while her mother had both uterine cancer and cancer of cervix uteri. In addition, her paternal aunt and uncle had ovarian cancer and liver cancer, respectively. This mutation causes premature stop translation at codon 2069. The 5527del9 mutation is a protien truncating mutation in exon 11 of *BRCA2* and was identified in mother (patient 3)and daughter (patient 4) and both had breast cancer. Loss of three amino acids from residues 1767 to

1769 (Lys-Leu-Asp) was expected in the BRCA2 protein product.

Among these six cancer-related mutations , we found one BRCA1 mutation in 1 out of 2 ovarian cancer families (50%), one BRCA1 (33%) and one BRCA2 (33%) mutations in 2 out of 3 breast-ovarian cancer families, one BRCA2 mutation in 1 out of 7 breast cancer-only families (14%), one BRCA1 mutation in 1 of 2 isolated breast plus ovarian cancer cases (50%) and one BRCA2 mutation in 1 of 4 isolated early-onset breast cancer cases (25%). In terms of the types of nucleotide changed , we identified 5 separated cancer-related mutations , since two unrelated families share the same type of 3300delA mutation. Four of them are novel mutations in Thai patients.

The other four heteroduplex variants found in this series are of unknown significance or they might be of less importance. BRCA1 320T>G (exon 5) , giving rise to Asp67Glu, is a novel conservative MS mutation but appeared in 3 unrelated Thai breast cancer patients in our report. BRCA2 IVS20-26A>G is reported herein as an intronic variant that might be affect transcript splicing. Although it remains to be established whether these two classes of genetic alterations represent deleterious mutations or neutral variants, they were not observed in a study of total 48 normal control DNA. The BRCA1 IVS20+78G>A which has been reported once, is a rare intronic variant and was found in affected mother (patient 1), but not in affected daughter (patient 2) of a breast cancer-only family and we thus addressed this variant as a rare intronic polymorphism. A BRCA2 polymorphism 2565G>T (Leu779) was also detected in a familial advanced-age patient (patient 25). Three of these four genetic variants and polymorphisms (except for BRCA1 IVS20+78G>A) are novel genetic changes that have never been reported previously elsewhere. Also BRCA1 3271C>G which is a conservative MS accompanying with 3300delA in family F15 is a novel nucleotide change found in this work.

Discussion

We report three *BRCA1* and three *BRCA2* cancer-related mutations in 12 breast and/or ovarian cancer risk families and 6 isolated early-onset cases of breast and/or ovarian cancers. Two families (F7, F15) share the same type of nonsense (NS) mutation, the *BRCA1* 3300delA, leading to immediately terminates translation at that deranged codon (codon 1061) when T replaces A followed by AG. All three affected cases (patients 17, 27, 28) from the two families whose DNA exhibited 3300delA had been experiencing ovarian cancer. In family F7, all three sisters had cancers. Two of them had ovarian cancer and the other one had breast cancer. Patient 24 with *BRCA2* intronic variant IVS20-26A>G comes from a large family (14 members of sisters-brothers) with advanced age cancer. The patient had breast cancer at age 57 and her elder sister had bilateral breast cancer at age 59 years. In addition, her mother died from uterine cancer at age 72 years. *BRCA1* 320 T>G is a conservative missense (MS) mutation and was found in two unrelated families (one breast-ovarian cancer family and one breast cancer only family). Also, this change was found in one isolated early-onset breast cancer patient who had family history of melanoma in both of her parents. This mutation gives rise to amino acid change from Asp to Glu at residue 67, which is near to the last cysteine of the ring finger domain of *BRCA1* protein. However, the role of this mutation in breast cancer carcinogenesis is unknown. Surprisingly, we could not find any *BRCA1* and *BRCA2* mutation in a high risk family which 3 of 7 sisters (they have no brother) were affected cases of breast cancer. The other 2 of 7 sisters had cystic lesions of breast in one, and cystic lesions of ovary in another. For families that we could not detect mutation, the mutation may exist in the promotor or enhancer within intronic region of the genes that we did not analysed, or the breast cancer

in this family may be due to mutation in other cancer susceptibility genes.

BRCA1 and *BRCA2* are very large genes, encoding proteins of 1,863 and 3,416 amino acid residues, respectively. Majority of the previously reported *BRCA1* and *BRCA2* mutations come from developed countries. More than 300 inherited *BRCA1* mutations have been reported presently, spreading throughout the coding region of the gene but more common in exons 2, 5, 6, 11, 16, 18, 20, 21 and 24 (Miki et al 1994, Shattuck-Eidens et al 1995, Neuhausen et al 1996, Weber 1996, Serova et al 1996). *BRCA2* mutations were found mainly in exon 10 and 11

(Gayther et al 1997) . The two most frequently found *BRCA1* mutations in caucasian families with breast and ovarian cancer are 185delAG in exon 2 and 5382insC in exon 20. (Miki et al 1994, Neuhausen et al 1996, Gayther et al 1995, Holt et al 1996, Gayther et al 1997) and also thought to be an ancient founder *BRCA1* mutation in Ashkenazi Jewish population(Levy-Lahad et al 1997, Struwing et al 1997). The *BRCA1* exon 5 Cys61Gly mutation, though less common than the first two mutations but suspected to have a functional significance because the mutation occurs within the ring finger motif of *BRCA1*(Fried et al 1994, Serova et al 1996).

There are few data on *BRCA1* and *BRCA2* mutation from Asia and to our knowledge none of those mutations shares the same type as ours. A lower incidence of *BRCA1* mutation has been reported in Japan (Inoue et al 1994, Inoue et al 1995, Katagiri et al 1996). In Taiwan, Li et al analysed *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations and found that 5 of 18 families (27%) carries cancer-associated mutations in these two genes (Li et al 1999). A deletion of 10bp near the branch site in intron 7 of *BRCA1* was identified in two unrelated families. A study of *BRCA1* mutation in 130 unselected breast cancer plus 56 cases of early-onset breast cancer in Hong Kong Chinese patients (Tang et

al 1999) revealed that six of them (3.2 %) had disease- related mutations, and 589delCT was identified in 3 unrelated patients.

Here is the first report of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in hereditary and isolated, early-onset cases of breast and ovarian cancers in Thailand. Cancer related mutations were identified in 4 out of 12 families (33%), two families with *BRCA1* mutations and the other two with *BRCA2* mutations. Fifty percent (1 out of 2) of isolated breast plus ovarian cancer cases exhibited *BRCA1* mutation while twenty-five percent (1 out of 4) of isolated early-onset breast cancer-only cases exhibited *BRCA2* mutation but not *BRCA1* mutation.

BRCA1 and *BRCA2* mutations found in our series are different from the other asian reports , such as from Taiwan and Hong Kong Chinese and four types of mutation in this study are novels. Noteworthy, *BRCA1* 3300delA was detected in two out of twelve unrelated risk families and three of the affected cases had been experiencing of ovarian cancer. We would suggest that 3300delA mutation might be an ovarian cancer-related mutation found within this region. More collective data will be necessary to verify the founder effect of this type of mutation in Thai ovarian cancer. Furthermore, *BRCA1* 320T>G MS mutation, which has never been reported elsewhere , was observed in two breast cancer -only families as well as one isolated early-onset breast cancer. This mutation might either be specific polymorphic amino acid change in Thais , or it might plays some roles in breast cancer carcinogenesis. Further study of cancer related mutations and polymorphic changes in familial breast and ovarian cancers as well as in normal population within different regions of Thailand and neighboring countries within SEA are of our future goals . This area of research will certainly lead to the understanding of hereditary factors of these female cancers and understanding population genetic background within this migratory regions.

Acknowledgement

This work is supported by Thailand Research Fund (RSA4080021) . Supports for this effort were also provided by (1) The International Agency for Research on Cancer (Unit of Viral and Hereditary Factors in Carcinogenesis & Unit of Genetic Epidemiology), The World Health Organization Lyon, France , and (2) The RTG-WHO fellowship 1999 .

We thank patients, their family members and the physicians who contributed to this work.

Rev. Dr. ...
Dis. ...
SVH 16 Nov.

Cancer related mutations in Thai (familial, isolated early-onset) BR/OV cancers

6 types of cancer related mutations
in 4 families and 2 single cases

BRCA1 (3 types)

10:744ins20*

11:3300delA*

11:3300delA+3271C>G*

BRCA2 (3 types)

10:2041delA

11:6382delT*

11:5527del9*

Cancer related mutations: *BRCA1*

Pts.	Exon	Type	Codon	Description
32(S B/O)	10	FS	209→stop	240 744ins20 ★
17(F B/O)	11	FS	1061→stop	1061 3300delA ★
27,28(F O)	11	FS	1061→stop	1061 3300delA ★
+ 11	MS	1051		3271C>G(T1051S)

Cancer related mutations : *BRCA2*

Pts.id.	Exon	Type	Codon	Description
20(F B/O)	11	FS	2052→stop2069	6382delT
3,4(F B)	11	Del	1767-1769	5527del9
21 (S B)	10	FS	605→stop 613	2041delA

Cancer related mutations : *BRC42*

Pts.id.	Exon	Type	Codon
20(F B/O)	11	FS	2052→stop2069
3,4(F B)	11	Del	1767-1769
21 (S B)	10	FS	605→stop 613

Description

6382delT

5527del9

2041delA

Mutations and variants of unknown effect, polymorphism

Pts	Type	Gene	Exon	Description
1(F B)	intronic P	BRCA1		IVS20+78G>A
24(F B)	intronic V	BRCA2		IVS20-26A>G *
25(F B)	P	BRCA2	11	2565G>T (Leu799) *
34(F B/O)	MS	BRCA1	5	320T>G (Asp67Glu) *
35(F B)	ibid			
36(S B)	ibid			



BRC41 10: 744ins20 (FS)

Nt735/206

☆

caa atc acc agg gat gaa atc agg agc cac ctc aag gaa cca
ggg atg aaa tca taa

☆

240-stop

BRC41 11: 3300de1A



Nt 3267



agt act aat gaa gtg ggc tcc agt att aat gaa

ata ggt tcc agt gat.....
↓

3300/1061

BRC42 11: 5527del9

nt5518

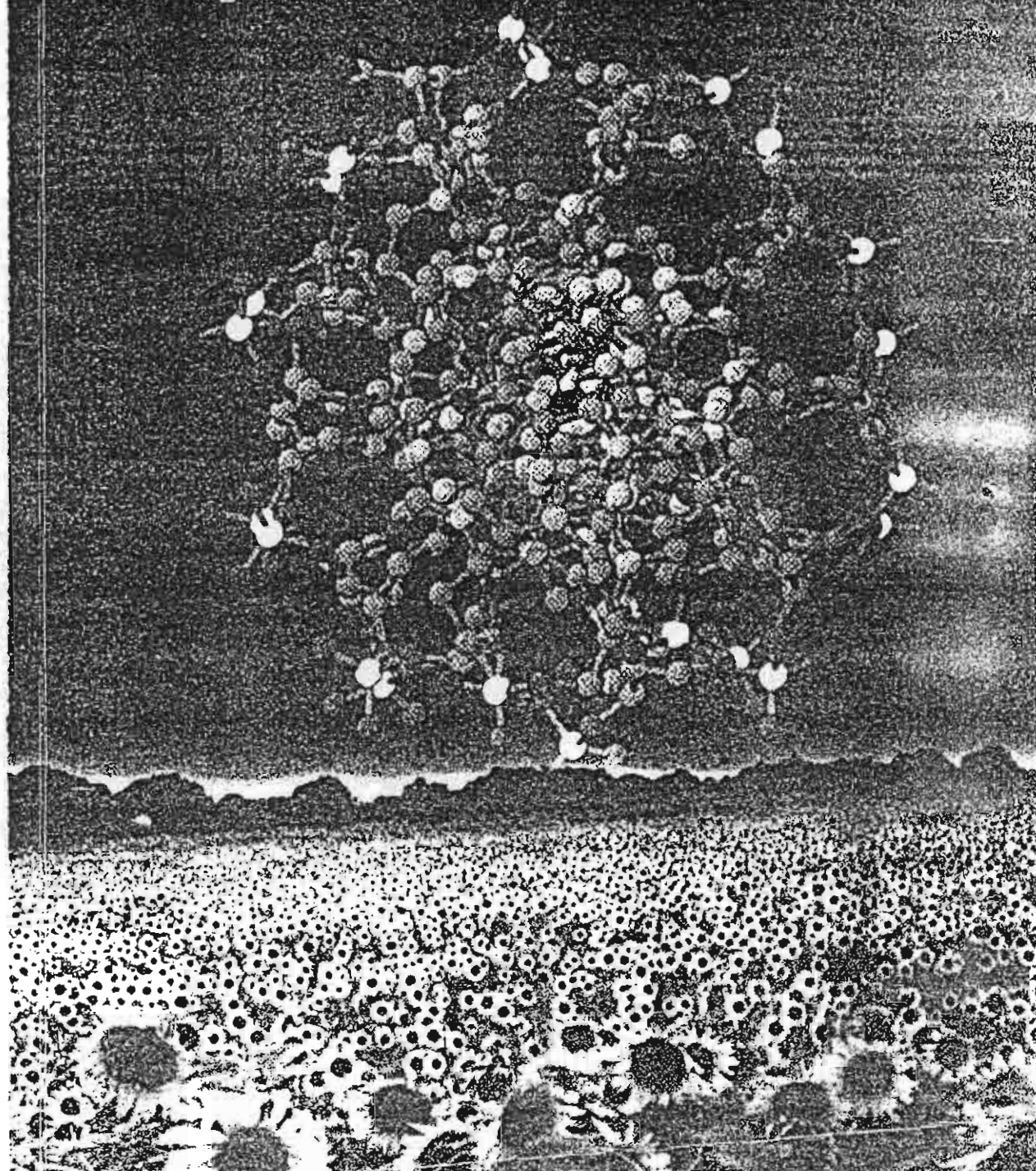


tca aaa aat **aaa ctt gat** tct ggt att gag cca gta ttg aag aat
ggt gaa gat caa aaa aac act....

Loss of 3 amino acids (1767-1769 , Lys-Leu-Asp)

รายงาน
การสัมมนาวิชาการพันธุศาสตร์ ครั้งที่ 11
ปี 2542

พันธุศาสตร์ช่วยชาติแก้วิกฤติ



จัดพิมพ์โดย คณะอนุกรรมการประเมินเอกสาร และสำนักงานสารสนเทศเทคโนโลยีสุรนารี
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี อ.เมือง จ.นครราชสีมา
บรรณาธิการ ไพศาล แก้วสุวรรณ และอารีย์ วรรณวิทย์
พิมพ์โดย บริษัท ธนาพร แอนด์ กราฟิกส์ จำกัด
57-59 ซอยสวนหลวง 1 อ.บรรทัดทอง กรุงเทพฯ 10110
โทร. 215-7220

ISBN 974-7359-8
กันยายน 2549

• AFLP Markers สำหรับการตรวจชนิดของพืชสกุล <i>Garcinia</i>สุรินทร์ โยะโชนกุล, 62 ยุทธพร สถาปนศิริ, สมศักดิ์ อภิสิทธิ์วานิช, ประคินธุ์ พงศ์ทองคำ, เสาวณีย์ สุพนาธิธดา และ ชุมมน มาศธรน	
• ผลของสารโคคิซึนต่อการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานของชวนชม (<i>Adenium obesum</i>)..... 67 ...วิมล ขวัญเกื้อ, สุพรรณณิศา เส็งสาย, สมปอง แก้วขาว และ ปิยะวรรณ วงษ์ภักดี	
พันธุศาสตร์ด้านการแพทย์	
• โครงการศึกษาจีโนมมนุษย์กับการปฏิบัติพันธุกรรม.....เทพา เย็นจิตโสภณัส . 73	
• การวิเคราะห์ความผิดปกติของยีนแบบตัว-โกลบินในครอบครัวผู้ป่วยไทยที่มีแบบตัว-ธาลัสซีเมีย ร่วมกับฮีโมโกลบิน Tak..... วรุฒิ จินซัง, เทพา เย็นจิตโสภณัส, ปาริฉัตร พึ่งอันนุช, 77 ทิพย์ศุภา วงศ์ภรณ์สมศักดิ์ และ วรวรรณ คำนไพจิตร	
• สมรรถภาพในระดับอนุของโรคฮีโมฟีเลีย-เอ ในประเทศไทย.....เทพา เย็นจิตโสภณัส, 82 วรภรณ์ อัครประทุมวงศ์, ปาริฉัตร พึ่งอันนุช, อังจิมา ศรีสุคนธ์, ประภาพร ฐาตุรบุค, ศุภาสิ โอฬารวิรุฬ, สรศักดิ์ อิมารสุตร, สมถ พันธุ์ชัย, ทวีวัฒน์ วิบุล และ จุฬารัตน์ มณฑาภะ	
• โครโมโซมผิดปกติและการแยกโรคในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวของชาวไทย..... 87ดาวรุ่ง กังวามพงศ์, วิชัย อติชาตการ, นสกรวิทย์ ชูหา, สุระวี อภิบาล, วรภา เทียนจันทร์ศรี และ พัชรินทร์ เกื้อวิวัฒน์กุล	
• วิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีนมะเร็งเต้านม BRCA1 และ BRCA2 ในครอบครัวไทย... 98พิมพ์พิชญา ปัทมสิริวัฒน์, เกรวิช โพธิ์สุวรรณ, อังนุรา จีระเรียมรัตน์, Grady E. Saunders และ Gilbert Lemoir และคณะกรรณิการศึกษายีนมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่	
• Detection of Hb Bart's Hydrops Fetals by Polymerase Chain Reaction in Single Blastomeres 109Porompimon Tangcharu, Apichart Olanratnachai and Heinrich F. Steger	
• การตรวจสอบเพศด้วยวิธีพีซีอาร์โดยใช้ดีเอ็นเอจากรก.....ศรบุษ ประคินธุ์ทรัพย์, 114 อังจิมา ศรีสุคนธ์, เทพา เย็นจิตโสภณัส และ จินตนา ศิรินาวัน .	
• พัฒนาการเพาะเลี้ยงบี-ลิมโฟไซต์ เพื่อการวินิจฉัยโครโมโซมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด เกล็ดพันธ์ิมโฟบอดี-บี..... ..สมพร เกียรติศักดิ์, พิมพ์พิชญา ปัทมสิริวัฒน์ 119 และธิดารัตน์ ไควสุวรรณ	
• การศึกษา DNA linkage ของยีน PKD1 ในครอบครัวผู้ป่วยไทยโรคไตเป็นถุงน้ำ 120 ชนิด autosomal dominant.....นันทวรรณ รุ่งโรจน์, วรณา ทองนพคุณ, จินตนา ศิรินาวัน, เกียรติศักดิ์ วรเสงฆ์ทรัพย์ และ เทพา เย็นจิตโสภณัส	
• การตรวจกรอง microdeletion ของโครโมโซม 22q11 ในผู้ป่วยหัวใจพิการมาแต่กำเนิด 132 พัฒนาการช้าหรือเพดานโหว่.....จินตนา ไชยวิญญูชน, นิชรา เรืองคารกานนท์ และ ประวีณา สิมพินันท์	

วิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีนมะเร็งเต้านม BRCA1 และ BRCA2 ในครอบครัวไทย

พิมพ์พิชญา ปัทมศิริวัฒน์¹, กริช โพธิ์สุวรรณ², อังกรร จีระเรืองรัตน¹, Grady F. Saunders³ และ Gilbert Lemoir⁴ และคณะเครือข่ายศึกษามะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่⁵

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยยีนมะเร็งเต้านมนี้ ประกอบด้วยผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมและ/หรือมะเร็งรังไข่ จำนวน 23 คน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มาจากครอบครัวที่มีประวัติมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งรังไข่ จำนวน 12 ครอบครัว (ผู้ป่วย 17 ราย) นอกจากนี้ มีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนเดียวกัน 2 ราย และผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี จำนวน 4 ราย โดยผู้ป่วยสองกลุ่มหลังนี้ไม่มีประวัติของมะเร็งเต้านม/รังไข่ ในพี่น้องหรือญาติสายตรง การตรวจสอบหา variants ใช้วิธี Heteroduplex analysis (HA) จาก DNA ที่ได้จากเนื้อผู้ป่วย ทำการตรวจสอบในทุก ๆ coding exon ของ BRCA1 และ BRCA2 ตัวอย่างตรวจที่พบ variants จึงจะนำไปวิเคราะห์ลำดับเบส โดยเทคนิค DNA sequencing คณะผู้วิจัยพบ BRCA1 variants 5 ชนิด และ BRCA2 variants อีก 5 ชนิดโดย HA จากการวิเคราะห์ลำดับเบส พบว่า HA variants เหล่านี้มี 6 ชนิดที่ DNA มีการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็ง (disease related mutation) ซึ่ง variants ทั้ง 6 ชนิดอยู่ใน exon ที่ 10 หรือ 11 ของ BRCA1 และ BRCA2 มีครอบครัวสองครอบครัวที่ไม่เกี่ยวข้องกัน แต่มี mutation เป็นชนิดเดียวกัน คือ BRCA1 9300delA การกลายพันธุ์ชนิดนี้พบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่ ทั้ง 3 ราย หนึ่งในสองครอบครัวที่พบ BRCA1 9300delA พบว่ามี conservative missense mutation ร่วมด้วย ดังนั้นจากข้อมูลลำดับเบส จึงพบว่ามี disease related mutations ชนิดที่แตกต่างกัน 5 ชนิด และ 4 ใน 5 เป็น mutation ใหม่ที่พบในผู้ป่วยไทยซึ่งไม่เคยมีในรายงานอื่น ๆ มาก่อน ได้แก่ BRCA1-744 ins20, 9300delA และ BRCA2 6382delT, 5527del 9 นอกจากนี้ ยังพบ BRCA2 2041delA ในผู้ป่วยไทยด้วย ซึ่งการกลายพันธุ์ชนิดนี้เคยมีผู้รายงานไว้เพียงครั้งเดียว ใน Breast Cancer Information Core

¹ ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก คณะเทคนิคการแพทย์

² ภาควิชาสรีรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

³ Dept. Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston.

⁴ Unit of Viral and Hereditary Factor, International Agency of Research on Cancer (IARC)-WHO, Lyon.

⁵ คณะเครือข่ายศึกษามะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดในครอบครัวไทย ประกอบด้วยคณะแพทย์ผู้ดูแล และคัดเลือกผู้ป่วยเป้าหมาย 1. อาจารย์นายแพทย์ ภูซังค์ ผดุงสิทธิ์ และคุณอัสระชา ตูพานิช ภาควิชาสูติ-นรีเวช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล 2. นายแพทย์อดิศักดิ์ ศรีพรหม หน่วยศัลยกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 3. แพทย์หญิงวรรณเพ็ญ เบ็ญจชัย หน่วยสูติ-นรีเวชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 4. ศาสตราจารย์ นายแพทย์วันชัย วัฒนศัพท์ และคุณสุพรรณิ หน่วยมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 5. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วรชัย รัตนธรร และอาจารย์นายแพทย์เรวัต พันธุวิเชียร หน่วยศัลยกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามารักษ์

(BIC, โดย S. Narod, Toronto), งานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นชัดเจนว่าในการเกิดมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดในครอบครัวไทย หรือในผู้ที่เป็มะเร็งเหล่านี้เมื่ออายุน้อย มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 และ mutation ใหม่ 4 ชนิด ที่พบในรายงานนั้นน่าจะเป็น mutation ที่เฉพาะในคนไทย นอกจากนี้ BRCA1 S300delA อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งรังไข่ในคนไทย

มะเร็งเต้านมในสตรีเป็นปัญหาทางสุขภาพที่มีความสำคัญมากระดับโลก สตรี 1 คนในทุก ๆ 10 คน มีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมได้ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งของชีวิต และในบรรดาผู้ที่เป็มะเร็งเต้านมทั้งหมด มีประมาณ 5-10% ที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal dominant และเรียกมะเร็งกลุ่มนี้ว่าเป็น inherited breast cancer แต่ในประชากรทั่วไป ประมาณว่าสตรี 200 คนจะมี 1 คนที่เป็น inherited breast cancer จึงนับว่าเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดโรคหนึ่ง

ในประเทศไทย ตามสถิติตั้งแต่ พ.ศ. 2528 เป็นต้นมา พบว่าโรคนี้นับว่ามีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในปี พ.ศ. 2533 สถิติบ่งว่า มะเร็งเต้านมมีมากเป็นลำดับที่ 3 ของโรคมะเร็งทั้งหมดในสตรี (11.3%) รองจากมะเร็งปากมดลูก (19.4%) และมะเร็งตับ (12.4%) เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรโลกพบว่า มะเร็งเต้านมในชาวไทยมีค่า age standardized incidence rate (ASR) 7.0 ต่อประชากรโลก 100,000 คนในปี พ.ศ. 2528 ต่อมาในปี 2533 เพิ่มขึ้นเป็น 13.5 ตามรายงานประจำปีของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2537 ชี้ว่าในภาคกลางรวมทั้งกรุงเทพฯ มะเร็งเต้านมมีมากขึ้นเป็นอันดับที่ 2 ของมะเร็งในสตรีทั้งหมด และตามรายงานผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2537 และ 2538 พบว่ามะเร็งเต้านมมีมากเป็นลำดับที่ 2 เช่นเดียวกัน¹

ประวัติความเจ็บป่วยในครอบครัวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีความสำคัญ ผู้ที่มีสมาชิกครอบครัว/เครือญาติสายตรงที่มีประวัติมะเร็งเต้านมมาก่อนมีโอกาสดีกต่อการเป็นโรคนี้น่ามากกว่าคนทั่วไป ดังนั้นประวัติครอบครัว/ญาตินับว่าเป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) ที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งเต้านม² ตามรายงานของ Newman (1988)³ และ Claus (1991)⁴ สรุปว่า genetic factor มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมประมาณ 5-10% มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และเป็นยีนแรกที่ถูกศึกษาว่ามีการเปลี่ยนแปลงในมะเร็งเต้านม และความถี่นี้จะเพิ่มขึ้น จาก 5-10% เป็น 25% ในสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนวัย 30 ปี

ยีน BRCA1 อยู่บนโครโมโซม 17 บนตำแหน่ง 17q12-q21⁵⁻⁸ Miki et al. สามารถแยก BRCA1 ได้สำเร็จในปี ค.ศ. 1994 โดยวิธีการ positional cloning⁹ ผู้ป่วยบางรายที่มีก้อนเนื้องอกของมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งของรังไข่ เมื่อทำ DNA บริเวณเนื้องอกมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ มักพบว่า DNA บริเวณที่เป็นตำแหน่ง BRCA1 หายไปหนึ่ง allele^{10,11} ส่วน allele ที่เหลือจะเกิดการเปลี่ยนแปลงภายหลังโดย somatic mutation เช่น point mutation เป็นต้น ซึ่งเป็นผลให้ยีนทั้งหมดถูกยับยั้งไปในที่สุด ซึ่งคล้ายตาม "two hits model for inactivation of tumor suppressor gene"¹² ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนหนึ่งอยู่ในครอบครัวหรือมีเครือญาติสายตรงที่เคยมีประวัติของมะเร็งรังไข่มาก่อน^{4,13} และภายหลังจึงพบว่า hereditary breast และ hereditary ovarian cancer มีการเปลี่ยนแปลงของยีนเดียวกัน คือ BRCA1^{5,14}

ในบรรดาครอบครัวที่มีสมาชิกเป็น familial breast และ/หรือ ovarian cancer นั้น พบว่ามี BRCA1 mutation เกิดขึ้นประมาณ 45% ของสมาชิกในครอบครัว familial breast cancer และมากถึง 90% ของ

สมาชิกในครอบครัวที่มีทั้ง breast cancer และ ovarian cancer นอกจากนี้ยังพบว่าภายในครอบครัวที่มีการถ่ายทอดเฉพาะ breast cancer อย่างเดียว ความถี่จะเพิ่มขึ้นจาก 45% เป็น 70% ถ้าหากอายุกลาง (median age) ของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมของสมาชิกครอบครัวมีค่าน้อยกว่า 45 ปี¹⁵ และตามรายงานของ The International Breast Cancer Linkage Consortium บ่งชี้ว่าสตรีที่ BRCA1 มีการกลายพันธุ์ (mutation) ไปจะมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งเต้านมได้ถึง 85% ในเวลาใดเวลาหนึ่งของอายุขัย กล่าวคือ มี lifetime risk 85% หรืออาจกล่าวได้ว่า BRCA1 mutation มี penetrance รวมตลอดอายุขัย เป็น 85% นอกจากนี้สตรีที่มี BRCA1 mutation ยังมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งของรังไข่ได้ ประมาณ 40-60%¹⁵

BRCA2 เป็นยีนที่สัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม ชนิดที่สองที่แยกได้ในเวลาใกล้เคียงกับ BRCA1¹⁶ ความเสี่ยงของสตรีที่มี BRCA2 mutation ต่อการเกิด ovarian cancer มีต่ำกว่าที่พบใน BRCA1 mutation การกลายพันธุ์ของ BRCA2 มีประมาณ 35% ในบรรดาครอบครัวเสี่ยงที่มี breast และ ovarian cancer ในสตรีที่ยังอายุน้อย และยังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมในบุรุษ

BRCA1 และ BRCA2 เป็นยีนที่มีขนาดใหญ่ BRCA1 ประกอบด้วย 24 exons มี 22 coding exons กับ 2 noncoding exons (exon 1 และ 4) BRCA1 encode ให้ โปรตีน BRCA1 ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 1863 ตัว ภายใน BRCA1 ส่วนที่อยู่ใกล้กับ amino terminus มีบริเวณลำดับของกรดอะมิโน ที่เรียกว่า ring finger motif คล้ายกับที่พบใน zinc finger domain ของโปรตีนอื่น^{9,17,18} คือประกอบด้วย cysteine (cys) และ histidine (his) เรียงลำดับกัน กันด้วยกรดอะมิโนอื่น ๆ เป็นระยะ ตามรูปแบบ Cys3 - His - Cys 4- (C3HC4) และเชื่อว่า ring finger motif ของ BRCA1 ก็สามารถ bind กับ DNA ได้ เช่นเดียวกับโปรตีนอื่นๆ ที่มี zinc finger และ ring finger motif ส่วน COOH - terminus ของ BRCA1 มี กรดอะมิโน 180 ตัว ที่ส่วนใหญ่เป็น basic residue ดังนั้นเชื่อว่าโปรตีน BRCA1 มีหน้าที่สำคัญในการควบคุม gene transcription ได้ โดย NH2-terminus ของ BRCA1 จับที่ target DNA และ COOH terminus ที่มี basic residue อยู่มาก มีหน้าที่ transactivation activity ควบคุมการทำงานของ target DNA

BRCA2 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 13 บนตำแหน่ง 13q12-13 BRCA2 มี coding region ทั้งหมด 10,248 nucleotides ประกอบด้วย 26 coding exons และ 1 non-coding exon (exon 1) exon 10 และ 11 มีขนาดใหญ่่มาก เป็น 60% ของ coding region ทั้งหมด¹⁹ BRCA2 มีความคล้ายคลึงกับ BRCA1 หลายอย่างเช่น 1) coding sequence ของ BRCA2 ประกอบด้วย A และ T เป็นส่วนใหญ่ (>60%) เช่นเดียวกับ BRCA1 ซึ่งต่างจากยีนอื่น ๆ ในมนุษย์ 2) ยีนทั้งสองมีขนาดใหญ่ และมี exon ที่ 11 ขนาดโตมาก (คือ 3426 bp ใน BRCA1 และ 4932 bp ใน BRCA2) 3) มี transcriptional start site ที่ exon 2 ทั้งคู่ 4) BRCA2 มี expression ใน breast, thymus, testis, lung, ovary และ spleen 19 แสดงว่ายีนนี้ทำหน้าที่ได้ในเนื้อเยื่อดังกล่าว เช่นเดียวกับที่พบใน BRCA1 อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบชัดในขณะนี้ว่า กลไกที่ขัดขวางการเกิดเนื้องอกของเต้านมโดย BRCA1 และ BRCA2 เหมือนกันหรือเป็นกลไกเดียวกันหรือไม่

จากการที่มะเร็งเต้านมมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี คณะผู้วิจัยจึงประสงค์จะสืบค้นหาสาเหตุของแนวโน้มดังกล่าว ว่ามาจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมหรือเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น การค้นพบของสิ่งแวดล้อม วิธีการดำเนินชีวิตที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเพศหรือพยาธิสรีระอย่างอื่นซึ่งนำไปสู่การก่อมะเร็ง การศึกษาวิจัยในระยะต้นผู้วิจัยต้องการเน้นศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ breast cancer gene BRCA1

และ BRCA2 และเนื่องจากยีนทั้งสองสัมพันธ์กับการถ่ายทอดมรดกแบบยีนเด่น ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์จะ
ทำการศึกษาวิจัยในมะเร็งรังไข่ที่มีการถ่ายทอดในครอบครัว/เครือญาติด้วย

วิธีการวิจัย

ผู้ป่วย

โครงการนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม และ/หรือ มะเร็งรังไข่ จำนวน 23 คน เป็นผู้ที่มี
ประวัติญาติสายตรงในครอบครัว (biological relatives) เป็นมะเร็งเหล่านี้ด้วย จำนวน 12 ครอบครัว (มี
ผู้ป่วย 17 ราย) ซึ่งจะเรียกว่า 'ครอบครัวเสี่ยง' โดยในแต่ละครอบครัว มีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น breast
cancer อย่างน้อย 2 คนหรือมากกว่า หรือ ครอบครัวที่มีผู้ที่เป็น breast cancer หรือ ovarian cancer อย่างละ
1 คนเป็นอย่างน้อย ตลอดจนศึกษาในผู้ป่วยเดี่ยวที่เป็นโรคมะเร็งเต้านม และ/หรือมะเร็งรังไข่ โดยไม่มี
ประวัติครอบครัวเสี่ยง อีก 6 ราย ซึ่งสองรายเป็นผู้ป่วยที่มีทั้งมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในคน ๆ เดียวกัน
กับอีกสี่รายที่เป็นมะเร็งเต้านมเพียงอย่างเดียวเมื่ออายุยังน้อย (<35 ปี) ผู้ป่วยในโครงการเป็นผู้ที่เข้ามา
ตรวจรักษาในโรงพยาบาลต่าง ๆ ซึ่งคณะเครือข่ายศึกษามะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดใน
ครอบครัวไทยสังกัดอยู่

DNA extraction genomic DNA เตรียมจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย breast/หรือ ovarian cancer
และจากตัวอย่างเลือดของสมาชิกในครอบครัวผู้ป่วย การสกัด DNA จากตัวอย่างเลือด นำตัวอย่างไปอุ่น
กับ SDS และ proteinase K ประมาณ 48 ชม. ที่ 50°C แล้วจึงทำการแยกสกัดโดยวิธีมาตรฐาน Phenol-
chloroform extraction

Mutation Analysis ตัวอย่าง DNA ที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งและสมาชิกครอบครัว นำมาตรวจ
วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของยีน BRCA1 และ BRCA2 โดยวิธี PCR-based heteroduplex analysis และ
DNA Sequencing

PCR จาก genomic DNA การเพิ่มขยายแต่ละ exon ของ BRCA1 ใช้ primer sequences ตามที่
เคยมีรายงานไว้โดย Friedman et al.²⁰ โดยทำการ PCR ทุก coding exon ส่วนการเพิ่มขยายของ BRCA2
จาก genomic DNA ใช้ primer sequences สำหรับ exon 2 ถึง exon 27 ตามที่ Tavtigian¹⁹ รายงานไว้ PCR
จาก genomic DNA ของ BRCA1 จะใช้ primer pairs 45 คู่ และของ BRCA2 ใช้ primers 38 คู่ PCR
reaction มีปริมาตร 20 µl ซึ่งมีส่วนผสมของ: genomic DNA 50-200 ng, 1x PCR buffer, 200 mM
dNTPs (Pharmacia), primer แต่ละข้างใช้ 20 pmol, และเติม 0.05 µl 33P- dAT P (Amersham) และ 1
unit Taq DNA polymerase (Platinum Taq, GIBCO) PCR reaction ทำใน thermal cycler Perkin-Elmer cetus

Heteroduplex analysis (HA) นำ radiolabeled PCR product ที่ได้นำอบในตู้อบที่อุณหภูมิ 86-
90°C นาน 4 นาที แล้วทำให้เย็นอย่างช้า ๆ โดยตั้งไว้ในอุณหภูมิห้อง อย่างน้อย 1 ชม. แล้วนำ PCR
products เหล่านี้ไปแยก DNA ใน HA gel (non-denaturing 4.5% polyacrylamide gel) electrophoresis
overnight ใน 0.6x TBE buffer เมื่อครบเวลานำ gel มาทำให้แห้งโดย vacuum gel dryer ที่ 80° C แล้ว
autoradiography บน X-ray film ประมาณ 24 ชม. จึงนำมาอ่านผล HA มีประโยชน์ในการตรวจสอบการ
เปลี่ยนแปลงของ DNA เบื้องต้นว่า มี variant หรือไม่ โดยตรวจสอบ mismatch ระหว่าง double strand
DNA ที่มี strand หนึ่งปกติและจับคู่กับอีก strand หนึ่งมี base ที่เปลี่ยนไปทำให้สามารถตรวจสอบ mutant

ได้โดยความแตกต่างของ mobility shift ระหว่าง ds DNA ที่ทั้งสอง strand ปกติ และ ds DNA ที่ปกติ strand หนึ่งกับผิดปกติอีก strand หนึ่ง (ซึ่งทำให้เกิด incomplete annealing และการเคลื่อนที่บน gel ของ ds DNA 2 แบบนี้ไม่เหมือนกัน)

DNA sequencing DNA samples โคที่พบว่า variant จากการทำ heteroduplex analysis แล้วนำมาวิเคราะห์หา mutation โดย DNA sequencing ตามวิธีของ Sanger dideoxy chain termination method²¹ และใช้ Sequenase kit (U.S. Biochemicals) reaction mixture ที่ได้มาแยกใน 6% denaturing polyacrylamide gel ใน sequencing gel electrophoresis apparatus ขั้นตอนต่อไปทำเช่นเดียวกับ HA. (gel dry, autoradiography)

ผลการวิจัย

ในการศึกษา 12 ครอบครัวเสี่ยง มีอยู่ 4 ครอบครัวที่ได้จากการวิเคราะห์ DNA จากเนื้อเลือดขาวของผู้ป่วยในครอบครัวเดียวกัน 2 คนขึ้นไป ส่วนอีก 8 ครอบครัวได้ตัวอย่างจากผู้ป่วย 1 รายในแต่ละครอบครัว นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเดี่ยว คือ ไม่มีประวัติมะเร็งทั้งสองชนิดนี้ภายในสมาชิกคนอื่น ๆ ของครอบครัวอีก 6 ราย การตรวจสอบหาการแปรผันของยีน (variants) ใช้วิธี heteroduplex analysis (HA) จาก DNA ที่ได้จากเลือดผู้ป่วย โดยทำการตรวจสอบในทุกๆ coding exon ของ BRCA1 และ BRCA2 ตัวอย่างตรงที่พบ variant จึงจะนำไปวิเคราะห์ลำดับเบส โดยเทคนิค DNA sequencing

รายละเอียดของผู้ป่วยในครอบครัวเสี่ยง และผู้ป่วยเดี่ยว โรค อายุ ขณะได้รับการวินิจฉัย และผล HA แสดงไว้ในตารางที่ 1 คณะผู้วิจัยพบ BRCA1 variants 5 ชนิด และ BRCA2 variants อีก 5 ชนิดโดย HA จากการวิเคราะห์ลำดับเบส พบว่า HA variants เหล่านี้มี 6 ชนิดที่ DNA มีการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็ง (disease related mutation หรือ pathologic mutation) ซึ่ง variants ทั้ง 6 ชนิดอยู่ภายใน exon ที่ 10 หรือ 11 ของ BRCA1 และ BRCA2 มีครอบครัวสองครอบครัวที่ไม่ใช่ญาติกัน (unrelated families) แต่มี gene mutation เป็นชนิดเดียวกัน คือ BRCA1 3300delA (รูปที่ 1) การกลายพันธุ์ชนิดนี้พบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรังไข่ ทั้ง 3 รายในสองครอบครัวนี้ หนึ่งในสอง ครอบครัวที่พบ BRCA1 3300delA พบว่ามี conservative missense mutation ร่วมด้วย ดังนั้นจากข้อมูลลำดับเบส ซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 2 จะเห็นว่ามี disease related mutations ชนิดที่แตกต่างกัน 5 ชนิด และ 4 ใน 5 ชนิดเป็น mutation ใหม่ที่พบในผู้ป่วยไทย ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานที่ใดมาก่อน ได้แก่ BRCA1-744 ins20, 3300delA และ BRCA2 6382delT, 5527 del9. นอกจากนี้ยังพบ BRCA2 2041delA ในผู้ป่วยไทยด้วย ซึ่งการกลายพันธุ์ชนิดนี้เคยมีผู้รายงานไว้เพียงครั้งเดียวโดย S. Narod, Toronto ใน Breast Cancer Information Core (BIC) นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงบนยีน BRCA1 และ BRCA2 อื่นๆ ได้แก่ conservative missense mutation, intronic variant ที่ยังไม่ทราบความสำคัญอย่างแน่ชัดและ polymorphism (ตารางที่ 2) งานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นชัดเจนว่าในการเกิดมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดในครอบครัวไทย หรือในผู้ที่เป็มะเร็งทั้ง 2 ชนิดเมื่ออายุน้อย มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 และ mutation ใหม่ 4 ชนิดที่พบในรายงานนี้น่าจะเป็น mutation ที่จำเพาะในคนไทย นอกจากนี้ BRCA1 3300delA อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งรังไข่ในคนไทย

ตารางที่ 1 BRCA1 และ BRCA2 heterpduplex (HA) variants ในผู้ป่วยไทยที่มีประวัติครอบครัว และผู้ป่วยเดี่ยวที่เป็นมะเร็งเต้านมและหรือมะเร็งรังไข่

ลำดับครอบครัว	ผู้ป่วย ID.	ตำแหน่งมะเร็ง	อายุ	HA variants	
				BRCA1	BRCA2
F1	1	BR	60	+	-
F1	2	BR	34	-	-
F2	3	BR	50	-	+
F2	4	BR	?	-	+
F3	5	BR	45	-	-
F4	7	BR	48	-	-
F4	8	BR	40	-	-
F4	10	BR	48	-	+
F14	25	BR	72	-	-
F18	35	BR	54	+	+
F12	24	BR	57	-	-
F8	18	OV	48	-	-
F15	27	OV	42	+	-
F15	28	OV	64	+	-
F7	17	OV	50	+	-
F10	20	BR	35	-	+
F17	34	BR	27	+	-
F11	21	BR	31	-	+
F6	16	BR	31	-	-
F9	19	BR	29	-	-
F19	36	BR	25	+	-
F16	32	BR+OV	42	+	-
F5	15	BR+OV	44	-	-

BR, breast cancer; OV, ovarian cancer

บทวิจารณ์

ใน 12 ครอบครัวเสี่ยง พบว่าการเปลี่ยนแปลงที่เชื่อว่าเป็นการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค (disease related หรือ pathologic mutation) อยู่ 4 ครอบครัว คือ มี BRCA1 mutation ใน 2 ครอบครัว และ BRCA2-mutation อีก 2 ครอบครัว ที่น่าสนใจคือ BRCA1 mutation ที่พบใน 2 ครอบครัวที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกัน (ครอบครัว F7 และ F15) มีความแปรผันของยีนที่ exon 11 เป็นแบบเดียวกันและที่

(A) nt3240
TCA AGC AAT ATT AAT GAA GTA GGT TCC AGT ACT AAT GAA GTG GGC
ser ser asn ile asn glu val gly ser ser thr asn glu val gly
TCC AGT ATT AAT GAA ATA GGT TCC AGT GAT GAA AAC ATT CAA GCA GAA
ser ser ile asn glu ile gly ser ser asp glu asn ile gln ala glu
(B) nt3240
TCA AGC AAT ATT AAT GAA GTA GGT TCC AGT ACT AAT GAA GTG GGC
ser ser asn ile asn glu val gly ser ser thr asn glu val gly
TCC AGT ATT AAT GAA TAG GTT CCA GTG ATG AAA ACA TTC AAG CAG AAC
ser ser ile asn glu stop
(C) nt3240
TCA AGC AAT ATT AAT GAA GTA GGT TCC AGT ACT AAT GAA GTG GGC
ser ser asn ile asn glu val gly ser ser thr asn glu val gly
TCC AGT ATT AAT GAA TAG GTT CCA GTG ATG AAA ACA TTC AAG CAG AAC
ser ser ile asn glu stop

รูปที่ 1. ลำดับเบสจาก DNA ของ BRCA1 exon 11 เริ่มจากลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ 3240 ถึง 3332 (A) ลำดับเบสจาก DNA ของคนปกติ (B) ลำดับเบสจาก DNA ของผู้ป่วย ID17 (กรอบขาว F7) ซึ่งแสดง BRCA1 mutation 3300delA มีผลทำให้เกิดการหยุดสังเคราะห์โปรตีนที่ codon 1081 (C) ลำดับเบสจาก DNA ของผู้ป่วย ID 27 และ ID 28 (กรอบขาว F16) ที่มี BRCA1 mutation 3300delA เช่นเดียวกันและมี conservative missense mutation ที่ลำดับนิวคลีโอไทด์ 3271C>G (T1051S)

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของยีน BRCA1 และ BRCA2 ในผู้ป่วยไทยที่เป็นมะเร็งเต้านม และ/หรือ มะเร็งรังไข่

ยีน	ตำแหน่ง Exon/Intro	ตำแหน่งเบส		รูปแบบ การเปลี่ยนแปลง	ID ผู้ป่วย
		No.	การเปลี่ยนแปลง		
BRCA1	exon 10	744	744ins20 ^a	FS	32
BRCA1	exon 11	3300	3300delA ^a	FS	17
BRCA1	exon 11	3300	3300delA ^a	FS	27,28
BRCA1	exon 11	3271	C>G ^b	MS(Thr>Ser)	27,28
BRCA2	exon 11	6382	6382delT ^a	FS	20
BRCA2	exon 11	5527	5527del9 ^a	lost 3 aa	3,4
BRCA2	exon 10	2041	2041delA	FS	21
BRCA1	exon 5	320	T>G ^b	MS(Asp>Glu)	34,35,36
BRCA1	intron 20	IVS20+78	G>A	intronic P ^c	1
BRCA2	exon 11	2565	G>T	P(Leu-Leu)	25
BRCA2	intron 20	IVS20-26	A>G	intronic V ^d	24

a, การกลายพันธุ์ ชนิดใหม่ที่พบในคนไทยที่ และยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน

b, conservative missense mutations

c, polymorphism

d, intronic variant ที่ยังไม่ทราบความสำคัญแน่ชัด

ตำแหน่งเดียวกัน คือ 3300delA ซึ่งเป็น frameshift (FS) mutation คือ deletion A ที่ตำแหน่ง nucleotide 3300 ทำให้การอ่านรหัส genetic code ใน transcription เลื่อนเข้า 1 ตำแหน่งในทุกๆ nucleotide ถัดมา การเกิด deletion A ทำให้ T ซึ่งอยู่ถัดมาขยับมาอยู่ที่ตำแหน่ง 3300 และถ่ายทอดรหัส เป็น U ใน transcription ซึ่งกลายเป็นรหัสตัวแรกของ codon ที่ 1061 แทนที่ A ทำให้ codon ที่ 1061 กลายเป็น UAG ซึ่งเป็น termination codon ทันที ดังนั้น BRCA1-3300 delA mutation ผลสุดท้ายทำให้เกิดการหยุดสังเคราะห์ BRCA1 ที่ตำแหน่งนั้นโดยทันที นอกจากนี้ในครอบครัว F15 (ผู้ป่วย ID27 และ ID28) ยังมี conservative missense mutation ร่วมด้วยคือ 3271C>G (Thr 1051 Ser)

สำหรับอีกสองครอบครัวที่พบ pathologic mutation คือ ครอบครัว F2 และ F10 ที่มีการกลายพันธุ์ของ BRCA2 BRCA2 6382 delT (exon11) ที่พบในครอบครัว F10 เป็น FS mutation เช่นกัน การถ่ายรหัสเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงที่ codon 2052 และทำให้มีการหยุดสังเคราะห์โปรตีนที่ codon 2069 ครอบครัว F2 มีการกลายพันธุ์ของ BRCA2 5527del9 (exon11) ทำให้มีการสังเคราะห์ BRCA2 ที่กระดอะมิโนหายไป 3 ตัว คือกระดอะมิโนตำแหน่งที่ 1767-1769 และไม่ใช่ frameshift mutation

ในจำนวนผู้ป่วยเดี่ยว 6 ราย เป็นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมอย่างเดี่ยว 4 ราย และทั้ง 4 รายนี้เริ่มเป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุน้อย กว่า 35 ปี ผู้ป่วย 1 ใน 4 รายนี้ (ผู้ป่วย ID21) มี pathologic mutation ของ BRCA2 2041delA (exon10) ซึ่งเป็น FS mutation ที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงการถ่ายรหัสที่ codon 605 และไปหยุดการสังเคราะห์ BRCA2 ที่ codon 613 ผู้ป่วยอีก 2 คนเป็นทั้งมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในคน ๆ เดียวกัน (ผู้ป่วย ID32 และ ID15) และพบว่า ID32 มีการกลายพันธุ์ของ BRCA1 exon10 ที่เป็น mutation ขนาดใหญ่ คือ 744 ins20 ซึ่งเป็น FS mutation ที่มีผลให้หยุดการสังเคราะห์ BRCA1 ที่ codon 240 แทนการสิ้นสุดปกติที่ควรจะเป็นที่ codon 3419 ซึ่งจะได้ truncated BRCA1 ที่มีขนาดสั้นมาก

ดังนั้น ในผู้ป่วยที่มาจากครอบครัวเสี่ยงและผู้ป่วยเดี่ยวรวมกันพบว่ามี pathologic mutations ที่แตกต่างกัน 5 ชนิด และ 4 ใน 5 เป็นการกลายพันธุ์ชนิดใหม่ ที่พบในคนไทย และไม่เคยมีในรายงานอื่นมาก่อน ซึ่งได้แก่ (1) BRCA1-744 ins20 และ (2) BRCA1-3300 delA (พบซ้ำกันใน 2 ครอบครัว) (3) BRCA2-6382 del7 และ (4) BRCA2-5527 del9 ส่วน BRCA2-2041 delA ได้มีนักวิจัยต่างชาติบันทึกไว้เพียงครั้งเดียว เท่านั้นใน Breast Cancer Information Core (S. Narod, Toronto) นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังพบการเปลี่ยนแปลงใน BRCA1 และ BRCA2 อื่น ๆ ที่มีความสำคัญน้อยกว่า mutation ที่กล่าวมาแล้ว (ตารางที่ 2) ได้แก่ intronic polymorphism ใน BRCA1 (IVS20 + 78 G>A), Polymorphism ใน BRCA2 exon11 (2565 G>T (Leu 779), BRCA2 intronic variant (IVS20-26 A>G) และ conservative MS mutations ที่พบใน BRCA1 (Thr 1051 Ser และ Asp 67 Glu) อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ดังกล่าวแม้จะยังไม่ทราบความสำคัญแน่ชัดและความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม/รังไข่มากนักน้อยเพียงใด แต่ก็เป็นการเปลี่ยนแปลงที่พบใหม่และยังไม่มีใครรายงานไว้ก่อนเช่นกัน ยกเว้นเฉพาะ BRCA1 IVS20 + 78 G>A ซึ่งมีผู้รายงานไว้เพียง 1 ครั้งเท่านั้น การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ อาจมีความหมายในด้านของ population genetics ซึ่งขณะนี้คณะผู้วิจัยผู้นี้กำลังศึกษากันต่อไป

จากรายงานการตรวจวิเคราะห์ BRCA1 mutation ในผู้ป่วย breast และ/หรือ ovarian cancer ในต่างประเทศเท่าที่ทราบจนถึงปัจจุบัน พบ mutation ของยีนนี้ ที่ exon ต่างๆ คือ exon 2, 5, 6, 11, 76, 18, 20, 21 และ 24^{9,15,22-24} ซึ่งได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 3 จากรายงานของ Neuhausen et al.²³ ที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 3 แสดงตำแหน่งและชนิดของ BRCA1 mutation ที่มีรายงานใน breast ovarian cancer families

Ref No.	Type	BRCA1 mutation				No. Cases		Loss of transcript
		Exon	Codon	nt	mutation	breast	ovarian	
21,25,26,27	FS	2	22	185	Del AG-ter39	66/219	38/99	No
9,21,26,27	FS	20	1756	5382	InsC-ter1829	62/219	26/99	No
21,27,28	MS	5	61	300	Cys-Gly (T-G)	NA	NA	No
21,26	FS	11	12	94	Del 40	13/219	17/219	NA
21,26	FS	11	41	84	Del 4	21/219	8/219	NA
21,26	MS	11	14	43	Arg- Ter	21/219	4/219	NA
21,26	SP				intron5 splice	36/219	6/219	NA
27	FS	2	23	188	Del 11 - ter39	NA	NA	No
27	SP	5	...	...	Exon 5 missing	NA	NA	No
					in transcript			
27	FS	11	266	916	Del TT -ter285	NA	NA	No
27	NS	11	526	1695	Gln- Ter (C-T)	NA	NA	Yes
27	NS	11	908	2841	Glu-Ter(G-T)	NA	NA	No
27	FS	11	1160	3598	Del 11 - ter 1166	NA	NA	No
27	FS	11	1234	3819	Del 5 - ter 1242	NA	NA	Yes
27	NS	16	1563	4808	Tyr - ter (C-G)	NA	NA	Yes
27	SP	Intron			Del A-Del exon19	NA	NA	Yes
					-ter 1732NA	NA	NA	
27	NS	24	1835	5622		NA	NA	Yes
27	IR	...				NA	NA	Yes
27	IR	...				NA	NA	NA
9	FS(or SP)	2	24	1-11 bp	NA	NA	Yes	
9	NS	11	1313		Gln-ter(C-T)	NA	NA	Yes
9	MS	21	1775		Met - Arg (T-G)	NA	NA	Yes
9	IR					NA	NA	Yes
GFS	FS	11	3121		Del A	NA	NA	Yes

BRCA1 mutations ใน breast และ ovarian cancer จำนวน 61 ครอบครัว พบว่า mutation ที่พบบ่อยที่สุดมี 2 ชนิดคือ 5382 insC ที่ exon 20 และ 185 del AG ที่ exon 2 5382insC พบร้อยละ 28 ของ breast cancer และร้อยละ 26 ของ ovarian cancer ส่วน 185 del AG พบร้อยละ 30 ของ breast cancer และร้อยละ 38 ของ ovarian cancer mutation ทั้งสองนี้พบทั้งในครอบครัว breast และ ovarian cancer และจะเป็น mutation ที่สำคัญมาก เนื่องจากผู้วิจัยกลุ่มอื่น ๆ (ตารางที่ 3) ก็พบ mutation ทั้งสองแบบนี้เช่นกัน BRCA1 mutation ที่มีความถี่รองมาและน่าจะสำคัญเช่นกัน เช่น Cys61Gly ที่ exon5 (ซึ่ง cysteine ที่ตำแหน่ง codon 61 ใน RING finger ถูกแทนที่ด้วย glycine) และ BRCA1 mutations บน exon 11 ได้แก่ 1294del40, 4184del4 และ Arg1443Ter เป็นต้น ประมาณร้อยละ 40-45 ของ BRCA1 mutation เป็นแบบ FS ซึ่งทำให้เกิด Premature termination (เช่น 185delAG ทำให้เกิด premature termination ที่ amino acid ตัวที่ 39 เป็นต้น) mutation อื่น เช่น missense (MS) และ regulatory mutation ก็มีบ้างเช่นกัน แต่ในความถี่ที่น้อยกว่า

ปัจจุบันพบ BRCA1 mutation ต่างๆ ประมาณ 100 ชนิด และร้อยละ 50 เป็นการกลายพันธุ์ที่พบซ้ำ ๆ แบบเดียวกันภายในครอบครัว breast/ovarian cancer เดียวกัน นักวิทยาศาสตร์บางกลุ่มพบว่า อัตราส่วนที่ต่างกันของการเกิด breast cancer ต่อ ovarian cancer ในแต่ละครอบครัวสัมพันธ์กับตำแหน่งของ mutation บน BRCA1 gene^{25,26} Gayther et al. (1977) ก็พบความสัมพันธ์เช่นเดียวกันนี้ใน BRCA2 mutation²⁷ คือครอบครัวที่เสี่ยงต่อการเกิด breast cancer มากกว่ามักจะมี BRCA2 mutation กระจ่ายอยู่ในขอบเขต 3.3 kb ภายใน exon 11 การกลายพันธุ์ของ BRCA1 ที่เคยมีรายงานไว้ในต่างประเทศได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 3

จากงานของ Tavtigian et al.¹⁹ พบว่าใน 18 ครอบครัวของ breast และ ovarian cancer มีการกลายพันธุ์ของ BRCA2 ถึง 10 ครอบครัว (56%) และ 9 ใน 10 ครอบครัวมีการเปลี่ยนแปลงของยีนนี้เป็น microdeletion mutation (หรือ frameshift) ในบางครอบครัวที่ไม่พบ mutation ของทั้ง BRCA1 และ BRCA2 เลยอาจจะอยู่ในกลุ่ม sporadic breast cancer หรืออาจจะเป็น familial breast cancer ที่มีการถ่ายทอดโดยยีนอื่นๆ Gayther et al. (1997)²⁷ รายงานว่าพบ FS mutation ใน 22/25 ครอบครัวที่พบการเปลี่ยนแปลงของ BRCA2 ส่วนอีก 3 ครอบครัวมี nonsense mutation mutation ที่พบซ้ำกันในสี่ครอบครัวคือ 6503delTT และพบ 5573delA, 5573delAA ในสองครอบครัว BRCA2 mutation ส่วนใหญ่เกิดบน exon 11 และ 10 นอกนั้นกระจ่ายอยู่ตาม exon 2, 9, 23, 17, 7, 18 และ 22 ข้อมูลจาก US-National Institute of Health (1995) ระบุว่า specific mutation BRCA1 ชนิด 185delAG พบบ่อยที่สุดในชาวยิว (Ashkenazi Jewish) ที่เป็นสมาชิกของครอบครัว breast/ovarian cancer มากกว่าชาวอเมริกันทั่ว ๆ ไป จากการศึกษาเบื้องต้นคาดว่าประชากรยิว Ashkenazi Jews ในสหรัฐและเชื้อสายทางยุโรปตะวันออกทุก ๆ 100 คนมี 185delAG อยู่ 1 คน และประมาณว่า mutation ชนิดนี้พบ 20% ของผู้ป่วย breast cancer และ 39% ของ ovarian cancer ที่ผู้ป่วยเป็นสตรีชาวยิวซึ่งมีอายุน้อยกว่า 50 ปี BRCA1 mutation อื่นที่พบบ่อยในชาวยิว ได้แก่ specific mutation 5382insC และ 188Del11 แต่ความถี่น้อยกว่าแบบแรก ขณะนี้ National Cancer Institute ของสหรัฐมีโครงการใหญ่ที่ทำการศึกษาค้นหาความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของชาวยิวที่เป็นสมาชิกของครอบครัว breast cancer และมี BRCA1 mutation (carrier cases) ข้อมูลที่เผยแพร่โดย The Genetics & IVF Institute ปี 1996

ระบุว่า BRCA2 6174DelT mutation เป็นชนิดที่พบบ่อยในสตรีเชื้อสาย Ashkenazi Jews ที่เป็นโรค breast cancer ตั้งแต่อายุน้อย และความถี่ของ BRCA2 6174DelT ในสตรีก็มากพอ ๆ กับ 185delAG ใน BRCA1 mutation จากข้อมูลเหล่านี้ได้มีการคาดคะเนว่า ในสตรียิวทุก ๆ 40 คนจะมี BRCA1 mutation ที่ 185delAG หรือที่ 5382InsC หรือมี BRCA2 6174 del T อย่างใดอย่างหนึ่ง ใน 3 อย่างนี้ 1 คน และการถ่ายทอดของ hereditary breast cancer อาจจะมีมากถึง 15-20% ของ breast cancer ทั้งหมดที่ตรวจพบในหมู่ยิว

รายงานนี้บ่งชี้อย่างชัดเจนว่าการเกิดมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดในครอบครัวไทย หรือในผู้ป่วยเดี่ยวที่เป็นมะเร็งทั้งสองเมื่ออายุน้อยมีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของ BRCA1 และ BRCA2 และชี้ให้เห็นความแตกต่างในชนิดของ mutation ที่พบในประชาชนต่างเชื้อชาติกัน mutation ใหม่ 4 ชนิดที่พบในรายงานนี้ น่าจะเป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นอย่างจำเพาะในคนไทย หรือในภูมิภาคแถบนี้ เพราะยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนจากภูมิภาคอื่น ๆ นอกจากนี้ผู้วิจัยคิดว่า BRCA1 3300 delA อาจจะมี ความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับการก่อเกิดมะเร็งรังไข่ในคนไทย

จะเห็นว่า การศึกษาเปลี่ยนแปลงของยีนทั้งสองนี้มีประโยชน์ และจุดมุ่งหมายในอนาคตของการศึกษานี้ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม รังไข่ในสตรีที่เป็น carrier เพื่อลดอัตราการถ่ายทอดมะเร็งทั้งสองให้น้อยลงมากที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (ส.ก.ว.) (Grant No. RSA/21/2540), World Health Organization (RTG-WHO, Project No. SE THA HEP 001 RB98-AMS Code : 60500107) และ The International Agency of Research on Cancer (IARC), Lyon France.

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยและญาติที่เข้าใจและให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดียิ่ง อาณิสสค์ที่ท่านได้สละให้เป็นวิทยาทานแก่งานวิจัยนี้ จงส่งผลให้ท่านมีความสุขตลอดไป

เอกสารอ้างอิง

1. รายงานประจำปีของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2528 ถึง พ.ศ. 2538
2. Lynch MT. Genetics and breast cancer. Van Nostrand Reinhold, New York 1981.
3. Newman B, Austin MA, Lee M, King M-C. Inheritance of human breast cancer; evidence for autosomal dominant transmission in high risk families. Proc. Natl Acad Sci USA 1988; 85: 3044-3048
4. Cluas EB et al., Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991; 48: 232-242
5. Hall JM et al., Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250 : 1684-1689
6. Anderson LA, Friedman L, Osborne-lawrence S, Lynch E, Weissenbach J, Bowcock A, King MC. High-density genetic map of the BRCA1 region of chromosome 17q12-q21. Genomics 1993; 17: 618-623

7. Abel KJ, Boehnke M, Prahallad M, Ho P, Flejter WL, Watkins M, VanderStoep J, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Glover TW, et al. A radiation hybrid map of the BRCA1 region of chromosome 17q12-q21. *Genomics* 1993; 17: 632-641
8. Flejter WL, Barcroft CL, Guo SW, Lynch ED, Boehnke M, Chandrasekharappa S, Hayes S, Collins FS, Weber BL, Glover TW. Multicolor FISH mapping with Alu-pcr-amplified YAC clone DNA determines the order of markers in the BRCA1 region on chromosome 17q12-q21. *Genomics* 1993; 17: 624-631
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Lui Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the 17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71
10. Smith SA, Easton DF, Evans DGR and Ponder BAJ. Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve in wild-type chromosome. *Nature Genet.* 1992; 2 : 128-131
11. Kelsell DP, Black DM, Bishop DT and Spur NK. Genetic analysis of BRCA1 region in a large breast/ovarian family. Refinement of the minimal region containing BRCA1 *Hum Molec Genet* 1993; 2: 1823-1828
12. Knudson AG Jr. Retinoblastoma: a prototypic hereditary neoplasm. *Seminars Oncol* 1978; 5: 57
13. Go RCP, King, M-C, Bailey-Wilson J, Elston RC, Lynch HT. Genetic epidemiology of breast cancer and associated cancers in high risk families. I. Segregation Analysis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 455-461
14. Narod SA, Feunteun M, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J., Lenoir GM. Familial breast ovarian cancer locus on chromosome 17 q12-23. *Lancet* 1991 338; 82-83
15. Weber B. Genetic testing for breast cancer (review article). *Scientific American* 1996, 12-21
16. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792
17. Smith TF, Waterman MS. Identification of common molecular subsequences. *J Mol Biol* 1981; 147: 195-7
18. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* 1990; 215: 403-410
19. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc JF, Goldgar DE, et al. The complete BRCA2 gene and mutation in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996; 12: 333-337
20. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, Dowd P, Lynch ED, Rowell SE, King MC. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 1994; 8: 399-404
21. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-5467
22. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Labrie F, Narod S, Couch F, Hoskins K, Weber B, Castilla L, Erdos M. A collaborative study of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implication for presymptomatic screening and testing. *JAMA* 1995; 273: 535-541
23. Neuhausen SL, Mazoyer S, Friedman L, Stratton M, Offit K, Caligo A, Tomlinson G, Cannon-Albright L, Bishop T, Kelsell D, Solomon E, Weber B, Couch F, Struwing J, Tonin P, Durocher F, Narod S, Skolnick MH, Lenoir G, Serova O, Ponder B, Stoppa-Lyonnet D, Easton D, King

- MC, Goldgar DE. Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA1 mutation in 61 families: results of international study. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 271-280
24. Serova O, Montagna M, Torchard D, Narod SA, Tonin P, Sylla B, Lynch HT, Feunteun J, Lenoir GM. A high incidence of BRCA1 mutation in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 42-51
25. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, Seal S, Hamoudi R, van Rensburg EJ, Dunning AM, et al. Germline mutation of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nature Genet* 1995; 11: 428-433
26. Holt JT, Thompson ME, Szabo C, Robinson-Benion C, Arteaga CL, King MC, Jensen RA. Growth-retardation and tumor-inhibition by BRCA1. *Nature Genet* 1996; 12: 298-302
27. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, Stratton MR, Easton D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genet* 1997; 15: 103-105

วิจัยพบการกลายพันธุ์ของยีนมะเร็งเต้านม

กรุงเทพฯ : นักวิจัยจากมหาวิทยาลัยมหิดลศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีนมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ 4 ชนิด คือเป็นการกลายพันธุ์อย่างจำเพาะในคนไทยหรือในภูมิภาคแถบนี้ ซึ่งผลวิจัยที่ได้มีประโยชน์ต่อการวางแผนป้องกันและการวินิจฉัยโรคเกี่ยวกับมะเร็งเต้านมและรังไข่ได้

รศ.ดร.ศุภมาส ปิณฑะวิจิตร ภาควิชาจุลชีววิทยาและพันธุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และคณะ ได้เผยแพร่งานวิจัยเกี่ยวกับยีน BRCA1 และ BRCA2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย โดยการศึกษาครั้งนี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช โดยมีการสุ่มเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่จำนวน 100 ตัวอย่าง และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูลทางพันธุศาสตร์

ผลวิจัยพบว่า ยีน BRCA1 และ BRCA2 เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย โดยมีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในคนไทยมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย

การวิจัยนี้ใช้วิธีวิเคราะห์ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย

ผลวิจัยพบว่า ยีน BRCA1 และ BRCA2 เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย โดยมีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในคนไทยมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย

การวิจัยนี้ใช้วิธีวิเคราะห์ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย

ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่สามารถวางแผนการป้องกันและรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้ยังมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในคนไทย ซึ่งมีความแตกต่างจากยีน BRCA1 และ BRCA2 ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนไทย

พญ. ศุภมาส ปิณฑะวิจิตร
วันที่ 9 ธ.ค. 2543
หน้า 7

วันที่ 22 ธ.ค. 2543
เวลา 14:20 น.
วันที่ 22 ธ.ค. 2543 AM 14:20 น.
110 : 95 : 100

วันที่ 22 ธ.ค. 2543

ชุดคำถาม ฝ่ายบริหาร.ศ.ดร. พิชญ์ชญา ปิโหมศิริวัฒน์

คณะวิทยุ คลื่นเอมเคต ตอน การวิเคราะห์การถ่ายทอดและการทลายพันธุ์ของยีน
มะเร็งเต้านมในครอบครัวคนไทย

ดำเนินการโดย กิตติมาภรณ์ จิตราทร

ออกอากาศ 25 มีนาคม 2543

ช่วงควเวิจัม (คุยกับอาจารย์เกี่ยวกับ งานวิจัยประมาณ 15 นาที)

1. อาจารย์ช่วยอธิบายเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านมกลไกหลักๆ เช่นการแพร่กระจายเป็นอย่างไร
2. โรคมะเร็งเต้านมเกี่ยวข้องกับช่วงกับดักพันธุกรรมอย่างไร
3. แร่วสูงใจของกรรมกรกับแวงจัมขึ้นได้คืออะไร
4. อาจารย์มีวิธีการคัดเลือกลักษณะยีนทำให้เป็นเต้านมการพันธุกรรมอย่างไร แล้วยีนยีนที่ครอบคลุมทั่ว ใช้ระยะเวลาในการศึกษาเท่าไร
5. เมื่อได้ครอบครัวที่ใช้ในการศึกษาแล้วมีการศึกษาอย่างไร (วิธีการศึกษา)
6. งานวิจัยตั้งแต่เริ่มหรือยัง ถ้ายังไม่ได้เลยตอนนี้กำลังอยู่ในขั้นใด
7. ผลการศึกษาที่ได้ในขณะนี้เป็นอย่างไร
8. จากผลการทดลองที่ได้ สามารถบอกอะไรได้บ้าง แล้วจะมีการศึกษาเรื่องใดต่อไป

ชุดคำถาม สำหรับ ร.ศ.ตว. พิภพจิรญา ปิภพสิริวัฒน์
สารคดีวิทยุ คลื่นเอมแอล ดอนเ อววิเสวระการถ่ายทอดและการกลาบทพันธุ์ของยี่สิบสี่
อะเร้งเต้านม ในครอบครัวคนไทย
ดำเนินรายการโดย กิตติมาภรณ์ จิตรกรว

ช่วงตอนจบ (ประมาณ 15 นาที)

1. การทดลองกับยี่สิบสี่ปีเก่า BRCA 1 และ BRCA 2 และเราจะทำให้มีโอกาสนี้ให้ยี่สิบสี่ปีเก่า และยี่สิบสี่
แล้ว มีโอกาสนี้ให้ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
- (2) การทดลองกับยี่สิบสี่ปีเก่า BRCA 1 และ BRCA 2 และเราจะทำให้มีโอกาสนี้ให้ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
3. ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
4. ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
5. ถ้าหากยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า แล้วเราจะให้ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
- (6) ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
7. ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า
8. ยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่าและยี่สิบสี่ปีเก่า

รายการซื้อวัสดุและเคมีภัณฑ์ (ปี 2543)
(ทุน เมธีวิจัย – พิมพ์ญา ปัทมสิริวัฒน์)

<u>บริษัท</u>	<u>จำนวนเงิน</u> (บาท)
1. เอส.เอ็ม.เคมีคอล ชัพพลาย จำกัด	13,268.00 -
2. พี.อินเตอร์เทรด อีควิปเมนต์ จำกัด	1,819.00 -
3. บี.พี.เทรดดิง	28,000.00 -
4. ห้างหุ้นส่วนจำกัด หริกุล	2,568.00 -
5. N.Y.R.	32,100.00 -
6. N.Y.R.	4,173.00 -
7. N.Y.R.	16,692.00 -
8. กิบบไทย จำกัด	5,778.00 -
9 กิบบไทย จำกัด	5,671.00 -
10.กิบบไทย จำกัด	7,918.00 -
11 กิบบไทย จำกัด	2,354.00 -
12.กิบบไทย จำกัด	33,491.00 -
13 กิบบไทย จำกัด	29,960.00 -
14 N.Y.R.	8,988.00 -
15 N.Y.R.	17,441.00 -
16 กิบบไทย จำกัด	23,379.00 -
17.กิบบไทย จำกัด	4,708.00 -
18 กิบบไทย จำกัด	1,123.50 -
19 กิบบไทย จำกัด	1,423.10 -
20.N.Y.R.	17,976.00 -
21.เบคไทยกรุงเทพ อุปกรณ์เคมีภัณฑ์ จำกัด	3,852.00 -
22.เอสเอ็ม.เคมีคอล ชัพพลาย จำกัด	3,691.50 -

พิมพ์ญา ปัทมสิริวัฒน์