

ชื่อวิทยานิพนธ์	การวินิจฉัยการขาดหายของโครโมโซมส่วนปลายในผู้ป่วยโรคออทิซึม และภาวะปัญญาอ่อนไม่ทราบสาเหตุ โดยใช้เทคนิค Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH)
ผู้เขียน	นางสาวจริยา ข่ายม่าน
สาขาวิชา	ชีวเวชศาสตร์
ปีการศึกษา	2548

### บทคัดย่อ

โรคออทิซึม (Autism) เป็นกลุ่มอาการที่มีความบกพร่องทางด้านพัฒนาการในด้านการใช้ภาษาสื่อสาร การมีปฏิสัมพันธ์กับบุคคลอื่นในสังคม และพฤติกรรมที่แสดงออก สังเกตเห็นได้ในช่วงอายุก่อน 3 ขวบ อุบัติการณ์ของโรคพบประมาณ 4-5 รายต่อประชากร 10,000 คน สาเหตุของโรคแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ ยังไม่ทราบแน่ชัด (idiopathic autism) และ ออทิสซึมแบบที่ทราบสาเหตุ (secondary autism) สาเหตุสำคัญของออทิซึมแบบที่ทราบสาเหตุ ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม และสาเหตุจากสิ่งแวดล้อม ความผิดปกติทางพันธุกรรม เกิดจากความผิดปกติแบบยีนเดี่ยว (single gene disorder) และ ความผิดปกติของโครโมโซม ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 3-9 โดยที่ความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยคือโครโมโซมคู่ที่ 7, 15 และ โครโมโซมเอกซ์ นอกจากนี้ร้อยละ 50-70 ของเด็กออทิสติกมีภาวะปัญญาอ่อนร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะปัญญาอ่อน พบประมาณร้อยละ 1-3 ในกลุ่มประชากรทั่วไป ระดับสติปัญญาของผู้ป่วยที่มีภาวะปัญญาอ่อนมีค่าต่ำกว่า 70 สาเหตุของการเกิดภาวะปัญญาอ่อน พบว่า ร้อยละ 4-28 เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม ซึ่งรวมถึงความผิดปกติของบริเวณส่วนปลายของโครโมโซม (subtelomeric rearrangement) เนื่องจากบริเวณส่วนปลายของโครโมโซมนั้นมียืนอยู่อย่างหนาแน่น ดังนั้นหากเกิดการขาดหายของโครโมโซมบริเวณนี้จะส่งผลต่อลักษณะที่ปรากฏของผู้ป่วย เช่น การเกิดภาวะปัญญาอ่อน หรือ ความผิดปกติของร่างกาย โดยวิธีมาตรฐานทางไซโตเจเนติกส์ (standard conventional cytogenetic) ไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติบริเวณส่วนปลายของโครโมโซมได้ เนื่องจากความผิดปกติที่บริเวณนี้มีขนาดที่เล็กกว่า 3-5 เมกะเบส (Megabase; Mb) การนำเทคนิค ฟิช (FISH: Fluorescence *in situ* hybridization) มาใช้ สามารถตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติของโครโมโซมส่วนปลายได้อย่างถูกต้อง และแม่นยำกว่าวิธี มาตรฐาน วัตถุประสงค์ของการศึกษาคั้งนี้ เพื่อหาความชุกของความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วยโรคออทิซึม และการขาดหายของ

โครโมโซมส่วนปลาย (subtelomeric deletion) ในผู้ป่วยปัญญาอ่อนไม่ทราบสาเหตุ โดยใช้เทคนิคฟิช (FISH)

การศึกษาความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วยโรคออทิซึม 30 ราย พบความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 7 แบบขาดหายไปบางส่วน (interstitial deletion) บริเวณตำแหน่ง 7p12.2-12.3 ในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.33%) การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอไม่พบผู้ป่วยออทิซึมที่มีความผิดปกติของยีน *FMR1* และ *FMR2* และไม่พบความผิดปกติของตำแหน่ง PWS/AS, DiGeorge/VCF และบริเวณส่วนปลายของโครโมโซมโดยการใช้โพรบมาตรวจจับด้วยเทคนิคฟิช การศึกษาการขาดหายของโครโมโซมส่วนปลายโดยใช้เทคนิคฟิชในผู้ป่วยที่มีภาวะปัญญาอ่อนไม่ทราบสาเหตุ 82 ราย พบว่า ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 6.1) มีความผิดปกติของบริเวณส่วนปลายของโครโมโซมทั้งแบบขาดหาย (deletion) 2 ราย และการแลกเปลี่ยนโครโมโซมแบบไม่สมดุล (unbalanced derivative chromosome) 3 ราย และจากการตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติของโครโมโซมของพ่อแม่ผู้ป่วย 2 ราย พบว่า ความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย เกิดขึ้นเอง (de novo) ผลการศึกษานี้ยืนยันว่าการขาดหายไปของบริเวณส่วนปลายของโครโมโซมเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะปัญญาอ่อน แต่ไม่น่าจะเป็นสาเหตุสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยออทิซึม

<b>Thesis Title</b>	Analysis of Subtelomeric Deletion by Using Fluorescence <i>in situ</i> Hybridization (FISH) in Children with Autism and Idiopathic Mental Retardation
<b>Author</b>	Miss Jariya Khayman
<b>Major Program</b>	Biomedical Sciences
<b>Academic Year</b>	2005

### ABSTRACT

Autism is a neurodevelopment disorder characterized by severe problems in communication, social skills and repetitive behaviors. The prevalence of autism is approximately 4-5 per 10,000 children. Less than 10% of autistic children are categorized as secondary autism, which results from environmental factors, chromosomal abnormalities and single gene disorders such as fragile X syndrome. Recently, subtelomeric deletions have been reported in autistic patients. In addition, about 50-70% of autistic children have mental retardation. Mental retardation (MR) has been defined as an individual with an intelligence quotient (IQ) below 70, occurring in 1-3% of the general population. Both genetic and environmental factors can cause MR. More than half of MR is categorized as idiopathic mental retardation (IMR), and cryptic subtelomeric rearrangement is one of the significant causes of IMR. Subtle chromosomal rearrangement occurs in 4.8-10% of patients with IMR. The purpose of this study was to determine the frequency and nature of subtelomeric rearrangements in Thai patients with IMR and/or multiple congenital anomalies (MCA) and autistic children using the fluorescence in situ hybridization (FISH) technique.

We detected subtelomeric rearrangements in five of 82 IMR patients (6.1%) with and without MCA. Subtelomeric abnormalities included two terminal deletions and three unbalanced derivative chromosomes. Also, we found interstitial deletion (7p12.2-p12.3) of chromosome 7 in one of 30 autistic children. However, we found no positive case for fragile X syndrome screening and FISH technique using subtelomeric-specific and gene-specific probes (PWS/AS and DiGeorge/VCF). Our data indicate that subtelomeric rearrangements are a cause of IMR, but may not be a significant cause of autism.