

ชื่อวิทยานิพนธ์	การตรวจหาการผ่าเหล่าของยีน <i>BRCA1</i> ในผู้ป่วยคนไทยที่เป็นมะเร็งเต้านม โดย วิธี Single-Stranded Conformation Polymorphism (SSCP)
ผู้เขียน	นางสาวพรเพ็ญ พนมวัลย์
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์
ปีการศึกษา	2548

### บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นเนื้องอกร้ายที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุหลักของการตายในผู้หญิง มะเร็งเต้านมในวงศ์ตระกูลเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับยีน *BRCA1* การศึกษาการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* ที่ผ่านมาศึกษาเฉพาะในประชากรไทยทางภาคกลางรวมทั้ง กรุงเทพมหานคร อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* ในประชากรทางภาคใต้ของประเทศไทย การศึกษาครั้งนี้ตรวจหาการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* ในผู้ป่วยคนไทยที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 31 คน (5 คนที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม) ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ การวิเคราะห์การผ่าเหล่าอาศัยวิธี Single-Stranded Conformation Polymorphism (SSCP) และยืนยันผลโดยวิธี direct sequencing

ผลจากการศึกษาไม่พบการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* ในผู้ป่วยที่มาจากรอบครัวที่ไม่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านม พบการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* intron 7 (IVS7 + 34\_47delTTCTTTTCTTTTTT) ในผู้ป่วย 1 คนจากรอบครัวที่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย 5 คนที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง) นอกจากนี้ยังได้ตรวจหาการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* ของบุตรสาวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้ตรวจพบการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* พบการผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* intron 7 ในบุตรสาวที่มีสุขภาพดีของผู้ป่วยดังกล่าว (IVS7+34\_47delAAGAAAAGAAAAA และ IVS7+50\_63delTTCTTTTCTTTTTT และ IVS7+38T>C) จากผลการศึกษาที่มีความเป็นไปได้ว่าบุตรสาวที่มีสุขภาพดีของผู้ป่วยมีลักษณะ heterozygous จึงไม่แสดงการเกิดมะเร็งเต้านม การผ่าเหล่าของยีน *BRCA1* ที่พบทั้งในผู้ป่วยและบุตรสาวของผู้ป่วยนี้เป็นชนิดใหม่ที่ซึ่งไม่มีรายงานใน Breast Information Core (BIC) นอกจากนี้พบการขาดหายไปของ TTC repeat 1 ชุด ในบริเวณที่มีการผ่าเหล่าดังกล่าวของผู้ป่วยและบุตรสาวที่มีสุขภาพดีของผู้ป่วย เป็นที่น่าสนใจว่าบริเวณที่เกิดการผ่าเหล่านี้อยู่ใกล้เคียงกับ triplet repeat sequence ของ TTC.GAA การผ่าเหล่านี้อาจทำให้จีโนมมีการจัดเรียงตัวใหม่หรือดีเอ็นเอมีโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงไปโดยกลไก slipped strand mispairing ระหว่างการจำลองแบบของ ดีเอ็นเอ ชนิดของการผ่าเหล่าใหม่นี้จะเป็นพื้น

ฐานสำหรับการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสำหรับผู้หญิงที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม และเป็นข้อมูลที่สำคัญสำหรับการวางแผนและการรักษามะเร็งเต้านมที่มี การถ่ายทอดทางพันธุกรรม

<b>Thesis Title</b>	Screening Mutation of <i>BRCA1</i> in Thai breast Cancer Patients by Single-Stranded Conformation Polymorphism (SSCP)
<b>Author</b>	Miss Pornpen Panomwan
<b>Major program</b>	Pharmaceutical Sciences
<b>Academic Year</b>	2005

## ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common female malignancies in Thailand and a major cause of death in women. Most of the predisposition to familial breast cancer has been attributed to inherited defects in tumor suppressor gene1, *BRCA1*. The *BRCA1* mutations in Thai populations have been identified in the patients especially in the central region of Thailand including Bangkok. However, it has not been studied in the southern part of Thailand. We have screened for mutation in the entire coding sequence of *BRCA1* in 31 Thai breast cancer patients (only 5 breast cancer cases with a family history of cancer) admitted to Songklanagarind Hospital. Mutation analysis was carried out using single-stranded conformation polymorphism (SSCP) technique and subsequently identified by direct sequencing.

One out of the 5 breast cancer cases (20%) with a family history of cancer did have *BRCA1* mutation. In this patient, intronic *BRCA1* mutation (IVS7 + 34\_47delTTCTTTTCTTTTTT) was detected. In addition, two unclassified intronic *BRCA1* mutations (IVS7+34\_47delAAGAAAAGAAAAA in the sense strand and IVS7+50\_63delTTCTTTTTTTTTTTT in the antisense strand) and one unclassified intronic point mutation (IVS7+38T>C) were also identified in the patient's healthy daughter. It is possible that the wild-type *BRCA1* allele in the patient's healthy daughter may be a heterozygous, germ-line *BRCA1* mutation which is not an absolute requirement for tumor formation. These mutations are novel which have not previously been reported in the Breast Information Core (BIC). In addition, the deletion mutation of a set of TTC repeat was identified in the patient and the patient's healthy daughter. Interestingly, the mutation site was in close proximity to the triplet repeat sequence of TTC·GAA. It is predicted that such mutation could cause genomic rearrangement or alteration of DNA structures, potentially through slipped strand mispairing mechanism during DNA replication.

These novel *BRCA1* mutations will be the basis for estimating disease risks in Thai women with a family history of breast cancer and provide important information for plan and treatment of familial breast cancer.