

# การกลายพันธุ์ของยีนที่พบในผู้ป่วยเด็กไทยกลุ่มอาการเนโฟรติก ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์

นางสาวไพลิน สาครนาวิชัย

บทคัดย่อ

**บทนำ:** การศึกษาเป็นจำนวนมากในปัจจุบันได้ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่าง podocyte-expressed gene mutation กับกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ซึ่งมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน และมักมีผลขึ้นเนื้อไตเป็นแบบ focalsegmental glomerulosclerosis ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้ายในอนาคต หลายยีนมีบทบาทดังกล่าวและพบที่มีความแตกต่างของความชุกในแต่ละช่วงอายุและเชื้อชาติ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาถึงการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยเด็กไทยกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์(แรกเกิดถึงอายุ15ปี)ในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

**วิธีการวิจัย:** การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน โดยใช้วิธี DNA sequencing ทั้ง 8 Exons สำหรับยีน NPHS2, 13 Axons สำหรับยีน TRPC6 และ 21 Exons สำหรับยีน ACTN4 ส่วนยีน WT1 กับยีน CD2AP ใช้วิธี screening ด้วย DHPLC (Denaturing high performance liquid chromatography) แล้วเลือกคนที่ positive (มี peak ที่แตกต่างจาก normal control) นำมาทำ DNA sequencing 18 Exons in CD2AP และ 10 Exons in WT1

**ผลการวิจัย:** จากการศึกษาในประชากรจำนวน 10 คนพบว่า มี heterozygous missense mutations จำนวน 3 รายในยีน CD2AP, ACTN4 และ TRPC6 ตามลำดับ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อนเมื่อเปรียบเทียบกับจากการตรวจคัดกรองในกลุ่มประชากรปกติเชื้อชาติเดียวกันจำนวน >200 allele ไม่พบหรือพบมีการกลายพันธุ์ดังกล่าวในประชากรทั่วไปน้อยกว่า 1% ประกอบกับตำแหน่งนี้เป็นตำแหน่งอนุรักษ์ในสัตว์หลายๆ species ซึ่งแสดงถึงความสำคัญของยีนดังกล่าว ร่วมกับการใช้โปรแกรมในการทำนายผลของการกลายพันธุ์ คาดได้ว่าเป็นการกลายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคจริง

**สรุป:** การกลายพันธุ์ของยีน CD2AP, ACTN4 และ TRPC6 ที่พบในการศึกษานี้ อาจเป็นสาเหตุของกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในเด็กไทยแต่อาจมีความแตกต่างของตำแหน่ง และลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนที่พบในประชากรต่างเชื้อชาติ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีประชากรจำนวนน้อย แต่อาจใช้เป็นฐานข้อมูลในการศึกษาต่อไป

# GENETIC MUTATION IN STERIOD RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN THAI CHILDREN

MISS PAILIN SAKORNAWEECHAI

## Abstract

**Introduction:** Mutations in several single genes expressed of glomerular podocytes have been identified in patients with steroid resistance nephrotic syndrome (SRNS). It related to abnormal renal histology which typically showed focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) with poor response to immunosuppressive therapy.

**Objective:** Identified podocyte-expressed genetic mutation in NPHS2, WT1, CD2AP, ACTN4, and TRPC6 in SRNS in Thai children.

**Methods:** Mutation analysis was performed by DNA sequencing the 8 Exons in NPHS2, 13 Axons in TRPC6 and 21 Exons in ACTN4 genes. WT1 and CD2AP genes were screening with DHPLC (Denaturing high performance liquid chromatography). The DNA sequencing 18 Exons in CD2AP and 10 Exons in WT1 were performed in only positive screening DHPLC.

**Results:** We identified unpublished heterozygous missense mutation in CD2AP, ACTN4 and TRPC6 genes in 3 of 10 Thai children with SRNS. These heterozygous missense mutations could be pathogenic because we did not find or found the mutations less than 1% when screening in normal control with the same ethnic group at > 200 alleles. We also use polyphen2 and mutation taster to predict the disease causing mutation.

**Conclusion:** The heterozygous missense mutations in CD2AP, ACTN4 and TRPC6 genes could be pathogenic cause of steroid resistant nephrotic syndrome in Thai children but the mutations may different in other population. Limitation in this study is due to small sample size.

**Keyword:** Steroid resistance nephrotic syndrome, Thai children, Genetic mutation, Focal segmental glomerulosclerosis, Nephrotic syndrome