

ปกิณกะ

กลุ่มอาการหมวกโมโรโมโซมสั้น

มานพ พิทักษ์ภากร*, สมชัย บวรกิตติ**

บทคัดย่อ

วงการแพทย์ไทยยังสนใจเรื่องหมวกโมโรโมโซมน้อยมาก* เท่าที่พบผ่านตามีไม่กี่ชิ้น อาทิ บทรายงานการศึกษาวัยาวของหมวกโมโรโมโซมเพื่อประมาณอายุคนไทย ของสุภาวรรณ เศรษฐบรรจง และคณะ (พ.ศ. ๒๕๕๗)^๑ แต่ในปัจจุบัน เรื่องหมวกโมโรโมโซมกำลังเป็นที่สนใจศึกษาในต่างประเทศ อาทิ ในวารสารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ของออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ (Internal Medicine Journal) ฉบับเดือนเมษายน พ.ศ. ๒๕๕๙ มีบทปริทัศน์เรื่อง Short telomere syndrome^๒ ซึ่งมีข้อมูลน่าสนใจมาก ผู้เขียนก็เคยรายงานโรคในกลุ่มอาการนี้ในวารสารต่างประเทศแล้ว^๓ บทความนี้จึงสรุปข้อมูลสำคัญของทั้งกลุ่มมาให้อ่านกัน สำหรับความรู้พื้นฐานเรื่องหมวกโมโรโมโซมผู้เขียนได้เรียบเรียงลงพิมพ์ไว้เมื่อ พ.ศ. ๒๕๕๘^{๔, ๕}

นักวิชาการส่วนใหญ่รู้จักดีว่าหมวกโมโรโมโซม (ทีโลเมียร์) เป็นโครงสร้างอยู่ที่ปลายโมโรโมโซม ในมนุษย์มีอักษรเบส ๖ ตัว (TTAGGG) มีความยาวประมาณ ๕ - ๑๕ กิโลเบส (kb) ทำหน้าที่ป้องกันปลายโมโรโมโซมเพื่อดำรงเสถียรภาพของตัวแบ่งพันธุ์สเทต (จีโนม) โดยธรรมชาติความยาวของหมวกโมโรโมโซมจะสั้นลงทุกครั้งที่เกิดการแบ่งตัว ซึ่งอัตราการสั้นลง (attrition rate) ของหมวกโมโรโมโซมอยู่ภายใต้อิทธิพลหลายอย่าง นอกเหนือจากอัตราการร่อนปรนปกติ โครงสร้างที่พิทักษ์ปลายโมโรโมโซมที่ได้รับสมญา “หมวกโมโรโมโซม (chromosome cap)” มีส่วนประกอบหลักเป็นส่วนปลายของสายดีเอ็นเอและมีโปรตีน ๖ ตัวที่จับยึดอยู่กับทีโลเมียร์ ได้แก่ TRF1, TRF2, Rap1, TIN2, TPP1 และ POT1 ซึ่งมีชื่อเรียกรวมทั้งชุดว่า shelterin complex และเป็นตัวร่วมในกระบวนการทอนทีโลเมียร์ด้วย

วันที่รับบทความ: ๒๓ มีนาคม ๒๕๕๙

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๕ เมษายน ๒๕๕๙

* สาขาเวชพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

** สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

กลุ่มอาการหมวกโมโรโมโลมสั้น (Short telomere syndromes; STS) เป็นอุบัติการณ์กรรมพันธุ์ ที่เริ่มรู้จักกันตั้งแต่ช่วงต้นศตวรรษที่ ๒๐ ในรูปภาวะ dyskeratosis congenita (DC) ที่มีความผิดปกติของเยื่อเมือกและหนัง (mucocutaneous disorder) แบบไตรลักษณ์ คือ มีปื้นขาวในช่องปาก (oral leukoplakia) เล็บงอกผิดปกติ (nail dystrophy) และสีผิวหนังลายเป็นตาข่าย (reticular skin pigmentation) แต่ปัจจุบันนี้ มีความก้าวหน้าของเทคโนโลยีทางห้องปฏิบัติการ ทำให้พบลักษณะเวชกรรมแบบต่างๆ เพิ่มขึ้นมากมาย ดังรายการบรรจุใน

ตารางที่ ๑ ในบทความนี้จะไม่ลงรายละเอียดด้านเวชกรรมของกลุ่มอาการต่างๆ ซึ่งมีลักษณะเวชกรรมหลากหลายมากกว่าไตรลักษณ์ของภาวะเนื้อแข็งแต่กำเนิดต้นแบบ กล่าวโดยสรุปคือกลุ่มอาการหมวกโมโรโมโลมสั้นไม่มีเพียงภาวะดีสเคอราโทลิสคอนเจนิตา เท่านั้น ยังเป็นสาเหตุของหลายกลุ่มอาการ เช่น กลุ่มอาการ Hoyer-Hreidarsson กลุ่มอาการ Revesz กลุ่มอาการ Coats plus บทความนี้จะขอจำกัดข้อมูลอยู่ในด้านพันธุศาสตร์เท่านั้น

ตารางที่ ๑ ลักษณะเวชกรรมที่พบในกลุ่มอาการหมวกโมโรโมโลมสั้น

ลักษณะ	ค่าร้อยละที่พบในภาวะ DC
เล็บงอกผิดปกติ	๗๐ - ๘๘
สีผิวหนังเป็นลายตาข่าย	๖๗ - ๘๕
ปื้นฝ้าขาวในช่องปาก	๓๗ - ๗๘
เลือดมีเม็ดเลือดขาวน้อย	๕๐ - ๘๖
น้ำตาไหลพราก (อีพิฟอรา)	๒๕ - ๓๑
ฟันผิดปกติ	๑๓ - ๑๗
ตัวเตี้ย	๑๒ - ๒๐
เรียนรู้อยาก/ ช้า	๑๓ - ๒๕
ภาวะปอดพังผืด	๗ - ๒๐
หัวหงอก/ หัวล้านก่อนวัยอันควร	๑๖ - ๑๕
หลอดอาหารแคบ ตีบ หรือมีเยื่อภายใน	๘ - ๑๗
การเจริญเติบโตในครรภ์ช้า เด็กมีน้ำหนักตัวน้อย	๘ - ๕
หัวเล็กมาก	๖ - ๕
ลำไส้พิการ	๗
สมองน้อย เล็ก และหรือมีอาการชว่นเซ	๕ - ๗
ท่อปัสสาวะตีบหรือตัน/ หนังหุ้มปลายตีบ	๕ - ๗
กระดูกเล็กหรือพรุน/ กระดูกเน่าแห้ง/ หลังคด	๕ - ๖
อัมพาตครึ่งซีก	๓ - ๖
หินปูนจับสมอง/ สมองส่วนเนื้อขาวน่วม หรือมีถุงน้ำในสมอง	๓
หูตึง	๑ - ๒
หัวใจผิดปกติ	๑
จอตาและ	

หมายเหตุ คัดลอกข้อมูลจากตารางที่ ๑ ของเอกสารฉบับที่ ๓

พันธุศาสตร์ของกลุ่มอาการหมวกโมโรโมโซมสั้น

กลุ่มอาการนี้เกิดจากพยาธิวิทยาเชิงอนุพันธุกรรม คือ มีหมวกโมโรโมโซมสั้นเกินธรรมดา (excessively shortened telomeres) ซึ่งเป็นความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมที่ใส่

รหัสแก่หน่วยย่อยของเอนไซม์ทีโลเมอเรส (gene encoding the telomerase subunit) ชื่อ dyskerin เป็นผลให้วิสัยสามารถ การถอดแบบซ้ำๆ ของเซลล์ลดลง ทำให้อวัยวะสูญเสียการทำงานที่

ตารางที่ ๒ รายชื่อหน่วยพันธุกรรมและผลผลิตที่เป็นสาเหตุของกลุ่มอาการหมวกโมโรโมโซมสั้น

ชื่อหน่วยพันธุกรรม	ผลผลิต	ผลลัพธ์
DKC1	Dyskerin	Telomerase subunit – TERC binding
TERC	TERC	Telomerase subunit – RNA template
TERT	TERT	Telomerase subunit – reverse transcriptase
TINF2	TIN2	Component of Shelterin
NOLA3	NOP10	Telomerase biogenesis
NOLA2	NHP2	Telomerase biogenesis
RTEL1	RTEL1	Resolves t-loop during telomere replication
WRAP53	TCAB1	Telomerase localization
CTC1	CTC1	Telomeric DNA replication
ACD	TPP1	Shelterin component
PARN	PARN	Exonuclease which controls mRNA stability

หมายเหตุ ข้อมูลคัดลอกจากตารางที่ ๓ ของเอกสารฉบับที่ ๓

หน่วยพันธุกรรมและผลผลิตของหน่วยพันธุกรรมแต่ละตัวในตารางที่ ๒ เป็นสาเหตุของกลุ่มอาการและอาการของหมวกโมโรโมโซมสั้น เป็นข้อมูลที่คัดลอกจากตารางที่ ๓ ของเอกสารอ้างอิงฉบับที่ ๓

ความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมและผลผลิตที่ทำให้หมวกโมโรโมโซมสั้นผิดปกติเกิดจากผลกระทบต่อเอนไซม์ทีโลเมอเรส ที่เป็นสารพิทักษ์ความยาวและส่งเสริมหมวกโมโรโมโซมให้สั้นลงมากในช่วงเซลล์แบ่งตัว เรื่องราวละเอียดของเอนไซม์ทีโลเมอเรสหาอ่านได้จากบทความเฉพาะเรื่อง

เอกสารอ้างอิง

๑. สมชัย บวรกิตติ. งานวิจัยหวมกโมโรโมโลมโน ประเทศไทย. พุทธชินราชเวชสาร ๒๕๕๘;๓๒:๒๑๐.
๒. สุภาวรรณ เศรษฐบรรจง, ศราวุธ สาคิตศรี, วรรณาทองนพคุณ, เนตรนภิส ชีระวัลย์ชัย. The study on telomere length for age estimation in Thai population. Am J Forensic Med Pathol 2014;35(2):148-53.
๓. Barbaro PM, Ziegler DS, Reddel RR. The wide-ranging clinical implication of the short telomere syndromes. Intern Med J 2016;46:393-403.
๔. เบญจพร พานิชเจริญ, ธนวัฒน์ สีดาพันธ์, วรรณาทองนพคุณ, ชนินทร์ ลิ้มวงษ์, มานพ พิทักษ์ภากร, ถาวรชัย ลิ้มจินดาพร. Novel mutation of the TINF1 gene in a patient with dyskeratosis congenita. Dermatology 2015;7:212-9.
๕. มานพ พิทักษ์ภากร, สมชัย บวรกิตติ. หวมกโมโรโมโลม. ธรรมชาติศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๘;๑๕:๑๔๓-๗.

Abstract

Short telomere syndromes

Manop Pitakpakorn*, Somchai Bovornkitti**

* Medical Genetics Division, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

** The Academy of Science, The Royal Society of Thailand

Telomeres are specialized structures at the ends of each human chromosome; they comprise repetitive TTAGGG hexameric deoxyribonucleic acid (DNA) sequences and range in length from 5 to 15 kilobases (kb). Telomeres protect the ends of linear chromosomes from end-to-end fusions, genetic instability and cell death. There is now an increasing number of inherited disorders in which excessive telomere shortening underlies the molecular defect. Dyskeratosis congenita (DC) is the archetypal short telomere syndrome (STS) which was described in the early 20th century as a mucocutaneous disorder. Collectively, there are varieties of STS currently with wide-ranging clinical manifestations, including bone marrow failure, pulmonary fibrosis, liver cirrhosis and predisposition to malignancies.

There is no consensus diagnostic guide for DC or other forms of STS. Clinical diagnosis can be made in patients presenting with the classic mucocutaneous triads (nail dystrophy, oral leukoplakia, skin pigmentation) or with at least one of these classic features plus two other organ manifestations. Diagnosis is now, however, significantly aided by the availability of telomere length testing, supplemented with genetic analysis (sequencing of the genes potentially involved).

In as much as STS affects multiple organ systems, curative therapies are currently lacking. Supportive measures with close observation and follow-up for medium- and long-term complications form the basis of management. Human somatic cell transfer (HSCT) is the only treatment modality that can cure bone marrow failure associated with DC.

Key words: Tolomere, Tolomerase, Short telomere syndrome