

**IDENTIFICATION OF A NOVEL MUTATION IN THE
TGFBI GENE AS THE UNDERLYING MOLECULAR
LESION IN A THAI FAMILY WITH LATTICE
CORNEAL DYSTROPHY TYPE I**

SARINEE PINGSUTHIWONG

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(BIOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2004**

**ISBN 974-04-4956-5
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การตรวจสอบการเป็นสาเหตุทางพันธุกรรมในโรคกระจกตาเสื่อมชนิดแลททิซแบบที่ 1 ของยีน *TGFBI* ในครอบครัวคนไทย

(IDENTIFICATION OF A NOVEL MUTATION IN THE *TGFBI* GENE AS THE UNDERLYING MOLECULAR LESION IN A THAI FAMILY WITH LATTICE CORNEAL DYSTROPHY TYPE I)

สาริณี ปิงสุทธีวงศ์ 4437345 SIBC/M

วท.ม. (ชีวเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์, M.D. Ph.D., พัชรีย์ วิชยานุวัตติ, M.D. Ph.D., ละอองศรี อึ้งนียะสกุล, M.D., แพทย์ เย็นจิตโสมนัส, Ph.D.

บทคัดย่อ

โรคกระจกตาเสื่อมชนิดแลททิซ (Lattice corneal dystrophy, LCD) แบบที่ 1 มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเด่น (autosomal dominant) ผู้ป่วยจะมีการสายตาเลือนลงในช่วงอายุ 10 ถึง 20 ปี เมื่อตรวจตาจะพบ lattice line ซึ่งเกิดขึ้นจากการสะสมของ amyloid ในกระจกตาชั้น stroma เป็นผลทำให้กระจกตาขุ่น และเกิดการหลุดลอกซ้ำของพื้นผิวกระจกตา ซึ่งโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของยีน Transforming growth factor β induced (*TGFBI*) บนโครโมโซมที่ 5q31 การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการตรวจหามิวเตชันในยีน *TGFBI* ที่ทำให้เกิดโรคกระจกตาเสื่อมชนิดแลททิซ แบบที่ 1 ในครอบครัวคนไทยที่ป่วยด้วยโรคนี้ จากการตรวจหามิวเตชันของยีน *TGFBI* ด้วยวิธี PCR direct sequencing พบมิวเตชันแบบเฮเทอโรไซกัสที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 1762 ใน exon 13 ซึ่งทำให้เกิดการแทนที่ของกรดอะมิโนจากฮิสทีดีนเป็นอาร์จินีนที่ตำแหน่ง 572 (H572R) ขณะที่ไม่พบมิวเตชันนี้ในประชากรปกติจำนวน 100 คน ด้วยวิธี allele specific amplification (ASA) จากการวิจัยครั้งนี้มีข้อสรุปว่ามิวเตชัน H572R ใน exon 13 ของยีน *TGFBI* เป็นมิวเตชันที่ทำให้เกิดโรคกระจกตาเสื่อมชนิดแลททิซแบบที่ 1 ในคนไทยครอบครัวนี้ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานการพบมิวเตชันนี้มาก่อน นอกจากนี้ ยังตรวจพบมิวเตชันในสมาชิกครอบครัวที่ไม่แสดงอาการของโรคซึ่งมีอายุน้อยกว่า 20 ปี การตรวจพบมิวเตชันนี้ช่วยในการวินิจฉัยโรค อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ต่อการทำนายการเกิดโรคในคนที่ยังไม่มีอาการได้ นอกเหนือไปจากการตรวจทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา

IDENTIFICATION OF A NOVEL MUTATION IN THE *TGFBI* GENE AS THE UNDERLYING MOLECULAR LESION IN A THAI FAMILY WITH LATTICE CORNEAL DYSTROPHY TYPE I

SARINEE PINGSUTHIWONG 4437345 SIBC/M

M.Sc. (BIOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORS: CHATCHAWAN SRISAWAT, M.D. Ph.D., PATCHAREE WICHYANUWAT, M.D. Ph.D., LA-ONGSRI ATCHANEYASAKUL, M.D., PA-THAI YENCHITSOMANUS, Ph.D.

ABSTRACT

Lattice corneal dystrophy (LCD) type I is an autosomal dominant disorder of the cornea, characterized by branching, refractile lattice lines within the corneal stroma resulting from amyloid deposition. The symptoms include recurrent corneal erosion and a gradual decrease of vision, which usually begins during the first or second decade of life. The abnormalities of *TGFBI* gene on chromosome 5q31 have been identified as the cause of LCD type I. In Thailand, a large family affected with LCD type I was identified; 50 members were affected by the disease. The underlying mutation in the candidate gene, *TGFBI*, was studied by PCR direct sequencing of all 17 exons and the adjacent regions of introns of the gene. A novel, heterozygous point mutation at the nucleotide position 1762 of exon 13 resulting in a substitution of A to G was identified in the affected family members. This mutation changes the highly-conserved amino acid histidine at the position 572 into arginine (H572R). The study in 100 unrelated normal subjects using allele specific amplification (ASA) analysis showed that the mutation was absent in all subjects, suggesting that H572R mutation was the underlying pathological basis in this family. In addition, the mutation was also detected in some presymptomatic family members, who were at young age. Therefore, the identification of this novel mutation would be useful in providing diagnosis and prognosis for the patients as well as giving insight into the pathogenesis of LCD type I.

KEYWORDS: LATTICE CORNEAL DYSTROPHY TYPE I/ CORNEAL DYSTROPHIES/ *TGFBI* GENE/ AMYLOID DEPOSITION

67 pp. ISBN 974-04-4956-5