Chulalongkorn Medical Journal

Volume 34
Issue 1 *January 1990*

Article 3

1-1-1990

# ดูเ ชน มัสคูลาร์ ดิสโตฟี กับความก้าวหน้าทางการวิจัย

สมพร สวัสดิสรรพ์

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

## Recommended Citation

สวัสดิสรรพ์, สมพร (1990) "ดูเ ชน มัสคูลาร์ ดิสโตฟี กับความก้าวหน้าทางการวิจัย," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 34: Iss. 1, Article 3.
DOI: https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.34.1.3
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol34/iss1/3

This Special Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ดูเชน มัสคูลาร์ ดิสโตฟี กับความก้าวหน้าทางการวิจัย

This special article is available in Chulalongkorn Medical Journal: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol34/iss1/3

บทความพิเศษ

# ดูเชน มัสคูลาร์ ดิสโตฟี กับความก้าวหน้าทางการวิจัย

สมพร สวัสดิสรรพ์*

**Swasdison S. Duchenne muscular dystrophy and advanced research. Chula Med J 1990 Jan;34(1): 15-20**

*Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common and devastating of human muscular dystrophies. It is inherited as an X-linked recessive trait that affects approximately 1 in 3500 male births. This genetic disorder becomes apparent by 2 to 5 years of age and is usually fatal by the late 20s. DMD is clinically characterized by calf hypertrophy, proximal muscle weakness and the elevation of muscle specific enzymes in the serum. Typical histological patterns of widespread degeneration and regeneration of muscle fibers in most skeletal muscle groups is present in affected individuals. Study by linkage analysis showed that the DMD gene, located in the Xp21 region of the X-chromosome, is responsible for the disease. Defects of this gene result in reduced levels or absence of the gene product and is correlated with the muscle disorder. By utilizing molecular genetic and biochemical techniques, the DMD gene product, dystrophin, has been detected in all normal muscle cells. Dystrophin is abundant in transverse tubules and the sarcolemma and is believed to be a membrane-associated cytoskeletal protein. Muscle tissue isolated from DMD patients contained no detectable dystrophin. Therefore, it is suggested that the DMD gene and dystrophin contribute to the pathogenesis of the disease. As continued research produces a greater understanding of the biochemical nature of DMD, effective therapies for affected individuals will hopefully emerge.*

Reprint request: Swasdison S, Department of cell biology & anatomy VH 605, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35294, U.S.A.
Received for publication. February 9, 1989.

* ภาควิชาทันตพยาธิวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Muscular dystrophy เป็นความผิดปกติอันเกิดจากความบกพร่องของกล้ามเนื้อที่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างปกติ สาเหตุอาจเกิดจากความผิดปกติของประสาทไขสันหลัง เส้นประสาทที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อ หรือผิดปกติที่กล้ามเนื้อโดยตรง โรคนี้แบ่งเป็นหลายชนิด และหลายระดับของความรุนแรง บางชนิดสามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ได้ ที่จะกล่าวถึงในที่นี้เป็นชนิดที่รุนแรง และพบได้บ่อยในคน คือ Duchenne muscular dystrophy หรือ pseudohypertrophic muscular dystrophy แม้ว่าโรคนี้จะพบได้ไม่บ่อยนักในประชากรไทย แต่ที่น่าสนใจ และเรียนรู้เกี่ยวกับโรคนี้ คือการนำเอาวิทยาการใหม่ ๆ ทางการวิจัยมาประยุกต์ใช้ในการแพทย์ และแสดงถึงความพยายามอย่างมหาศาลของมนุษย์ในการที่จะเอาชนะโรคร้ายที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ

Duchenne muscular dystrophy (DMD) รายงานพบครั้งแรกโดย Maryon[1] และ Duchenne[2] โรคนี้ถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์ในแบบ X-linked recessive ดังนั้นจึงมักเกิดกับเพศชาย โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา สถิติการเกิด DMD สูงถึง 1:3500 ของทารกเพศชายที่มีชีวิตรอด มีรายงานพบในเพศหญิงบ้างแต่น้อยมาก[3] ส่วนใหญ่เพศหญิงจะเป็นพาหะของโรค (carrier) อาการทางคลินิกของผู้ป่วยพบว่ากล้ามเนื้ออ่อนเปียก ไม่มีแรง โดยที่กล้ามเนื้ออาจมีขนาดปกติหรือใหญ่ขึ้น ระดับเอ็นไซม์ของกล้ามเนื้อ เช่น creatine phosphokinase ในซีรั่มจะสูงมาก อาจถึง 40 เท่า ของระดับปกติ ซึ่งสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่แรกเกิด อาการจะปรากฏชัดขึ้นเมื่อผู้ป่วยเริ่มหัดเดิน ซึ่งจะหัดได้ช้ากว่าเด็กปกติ และหกล้มบ่อย ๆ ผู้ป่วยจำเป็นต้องนั่งรถเข็นตั้งแต่เด็ก (อายุประมาณ 10-12 ขวบ) และมักเสียชีวิตเมื่ออายุประมาณ 20-30 ปี เนื่องจากการหายใจล้มเหลว ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคจะพบว่ามีการเสื่อมโทรม (degeneration) ของเซลล์กล้ามเนื้ออย่างมากมาย แม้ว่าจะมีการซ่อมแซม (regeneration) ของกล้ามเนื้อในขณะเดียวกัน แต่ก็ไม่เพียงพอที่จะทดแทนส่วนที่เสียไป นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเพิ่มจำนวนอย่างมากของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibrosis) ผลก็คือผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อที่ดูจากภายนอกมีขนาดเท่าเดิมหรือใหญ่ขึ้น แต่ไม่มีแรงเนื่องจากเซลล์ กล้ามเนื้อลดลง และถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

จากการศึกษาทางพันธุศาสตร์ พบว่าผู้ป่วย DMD มีความผิดปกติของยีนที่ตำแหน่ง DMD (ชื่อตำแหน่งหรือ locus นี้ ตั้งตามชื่อโรคที่เกิดขึ้น เมื่อมีความผิดปกติของยีนในตำแหน่งนั้น ๆ -ผู้เขียน) ซึ่งอยู่ในบริเวณ Xp 21 บนแขนข้างสั้นของ X-chromosome[4] จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเกิดของ DMD สูงมาก เนื่องจากยีน DMD มีขนาดใหญ่มาก จึงมีโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติได้มาก มีรายงานว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วย DMD เกิดจากการเปลี่ยนแปลงใหม่ของยีน (new mutation) โดยไม่ได้รับการถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติจากแม่[5] แต่รายงานปัจจุบันพบว่ามีเพียง 10-20% ของผู้ป่วย DMD เท่านั้น ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงใหม่นี้[6]

ยีน DMD นี้ ปกติพบได้ในทุกเซลล์ของร่างกาย แต่มีการแสดงออก (express) เฉพาะบนเซลล์บางชนิดเท่านั้น เช่น ในเซลล์กล้ามเนื้อลาย กล้ามเนื้อเรียบ และกล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากนี้ยังพบในสมองด้วย[7] ซึ่งอาจเป็นข้ออธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วย DMD บางรายมีโรคปัญญาอ่อน (mental retard) ร่วมด้วย แต่คำอธิบายนี้ยังไม่เป็นที่ยืนยัน เพราะสาเหตุอาจเกิดจากการที่ยีนควบคุมโรคปัญญาอ่อนก็อยู่บน X-chromosome และอยู่ใกล้ชิดกับยีน DMD มากด้วยก็ได้ซึ่งเมื่อเกิดความผิดปกติที่บริเวณนั้น จึงเกิดโรคทั้งสองควบคู่กันไป นอกจากโรคปัญญาอ่อนแล้ว ยังมีความผิดปกติอีกหลายอย่างที่เกิดร่วมกับ DMD ในลักษณะเดียวกัน เช่น retinitis pigmentosa, chronic granulomatous disease, McLeod syndrome, glycerol kinase deficiency และ congenital adrenal hypoplasia โดยยีนที่ควบคุมโรคเหล่านี้ก็อยู่บน X-chromosome และอยู่ใกล้ชิดกับยีน DMD มาก[8,9]

เนื่องจาก DMD มีอัตราการเกิดโรคสูงมาก จึงเป็นปัญหาสำคัญอันหนึ่งของสหรัฐอเมริกา ดังนั้นจึงมีการให้ทุนสนับสนุนการวิจัยเกี่ยวกับโรคนี้อย่างมากมาย งานวิจัยเพิ่งประสบผลสำเร็จขั้นต้นเมื่อไม่นานมานี้ โดยทีมนักวิทยาศาสตร์จากโรงพยาบาลเด็กในบอสตัน Dr. Louis M. Kunkel และคณะ ได้ประกาศถึงความสำเร็จในการค้นคว้าเกี่ยวกับโรคนี้ด้วยการแยกยีน DMD ออกมาได้ รวมทั้งพบว่าโปรตีนที่เป็นผลผลิตจากยีนนี้ผิดปกติในผู้ป่วย DMD ทีมงานของ Dr. Kunkel อันประกอบด้วย Koenig และคณะ[10] กับ Hoffman และคณะ[11] ได้ศึกษาเปรียบเทียบยีน DMD ในคนปกติ และผู้ป่วย DMD พบว่าในผู้ป่วย DMD มียีนที่ผิดปกติ โดยความผิดปกตินี้อาจเป็นชิ้นส่วนของยีนขาดหายไป (deletion) หรือมีการเปลี่ยนแปลงของยีนเฉพาะตำแหน่ง (mutation) หรือมีการโยกย้ายที่ของยีน (translocation) เป็นเหตุให้การทำงานของยีน

บกพร่อง ในการศึกษาเกี่ยวกับยีน และความผิดปกติของยีนนี้ บางครั้งเป็นการยากที่จะศึกษาในคน จึงได้มีการหาสัตว์ทดลองมาใช้ทดแทน ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีรายงานเกี่ยวกับ X-linked muscular dystrophy ในหนูพันธุ์พิเศษ ซึ่งได้ชื่อว่าพันธุ์ mdx[7,12,13] และสุนัข CXMD[14] ว่ามีความผิดปกติคล้ายกับ DMD ในคน ทั้งทางด้านพยาธิวิทยาและชีวเคมี จึงเป็นความหวังว่าการวิจัยในสัตว์ทดลองทั้งสองชนิดนี้ ซึ่งทำได้ง่ายกว่าในคน จะให้ผลที่สามารถนำไปใช้หรือเป็นแนวทางในการศึกษา และหาทางรักษาโรคในคนได้

การค้นคว้าเกี่ยวกับยีน DMD ทำโดยวิธีการทางพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) ด้วยการผลิต cDNA complementary DNA) Monaco และคณะ[15] เริ่มการผลิต cDNA ด้วยการใช้ชิ้นส่วนของ DNA ชื่อ pERT 87 ซึ่งพบว่าชิ้นส่วนนี้อยู่ในตำแหน่งที่ใกล้กับยีน DMD มาก และมักจะขาดหายไปในผู้ป่วย DMD pERT 87 นี้ ใช้เป็นจุดเริ่มต้นในการขยาย (expand) ชิ้นส่วน DNA โดยวิธี chromosome walking ใน human recombinant phage libraries แล้วชิ้นส่วน DNA นี้ ถูกย่อยเป็นชิ้นเล็ก ๆ และนำมาจับคู่ (hybridize) กับ RNA ของ human fetal skeletal muscle ซึ่งเป็นวิธีการแยก RNA ที่มาจากยีน DMD แล้วจาก RNA สามารถสร้างกลับเป็น DNA โดยใช้เทคนิค reverse transcription DNA ที่ได้จากเทคนิคนี้ก็คือ cDNA นั่นเอง (การแยก genomic DNA ของยีนสายยาว ๆ ทำได้ยาก และมักจะไม่ได้ผล โดยไม่ทราบสาเหตุ ดังนั้นการศึกษาส่วนประกอบของยีนจะทำได้ง่ายกว่า ถ้าศึกษาจาก RNA หรือ cDNA แต่มีข้อเสียคือ RNA หรือ cDNA จะแสดงเฉพาะส่วน exon ของ genomic DNA เท่านั้น ส่วน intron ซึ่งถูก splice ออกไป จะไม่มีใน RNA หรือ cDNA -ผู้เขียน) cDNA ของยีน DMD นี้มีความยาวถึง 14 กิโลเบส และมีความคล้ายคลึงกันระหว่างของคน และของหนู คาดว่ายีน DMD จริง (genomic DNA) อาจมี ความยาวถึง 2000 กิโลเบส (exon และ intron รวมกัน) ซึ่งนับว่ามีขนาดใหญ่มาก Hoffman และคณะ[11] ได้ทำนาย และสังเคราะห์โปรตีนจากส่วน amino terminal onethird ของ cDNA แล้วนำไปเชื่อมรวมกับยีน Trp E ของ E. coli จากนั้นฉีดเข้าไปในกระต่าย เพื่อทำแอนติ้บอดี้ ที่เฉพาะเจาะจงต่อโปรตีนสังเคราะห์นั้น แอนติ้บอดี้ ที่ได้นี้สามารถทำปฏิกริยากับโปรตีนจริงที่เอามาจากกล้ามเนื้อของคน และหนู ในวิธี Western blot (แอนติ้บอดี้นี้ แม้จะเฉพาะเจาะจงต่อโปรตีนสังเคราะห์ แต่ก็สามารถทำปฏิกริยากับโปรตีนจริงได้ ทั้งนี้เนื่องจากโปรตีนทั้ง 2 ชนิด มีลำดับของกรดอะมิโน ที่แปลมาจากยีนสายเดียวกัน แต่ด้วยวิธีการต่างกัน -ผู้เขียน) โปรตีนจริงที่ค้นพบใหม่จากเทคนิคนี้ ได้ชื่อว่า dystrophin เพราะเป็นโปรตีนที่ได้มาจากยีน DMD dystrophin มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 400 กิโลดัลตัน พบได้ประมาณ 0.002% ของโปรตีนกล้ามเนื้อทั้งหมด Koenig และคณะ[16] กับ Brown และ Hoffman[8] รายงานว่า dystrophin ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3,685 หน่วย มีลักษณะคล้ายกับโปรตีนโครงสร้าง (cytoskeletal protein) ของเซลล์กล้ามเนื้อ และเม็ดเลือดแดง และพบว่ามีความสัมพันธ์กับ transverse tubules[17] และ sarcolemma[18,19] ของเซลล์กล้ามเนื้อ ดังนั้นความผิดปกติของยีน DMD จะทำให้เกิดความผิดปกติหรือไม่มีการสร้าง dystrophin ซึ่งมีผลกระทบไปถึงส่วนของเซลล์ดังกล่าว ทำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อระดับความมากน้อย และขนาดของ dystrophin มีความสำคัญกับอาการของโรคมาก จากการศึกษาในผู้ป่วย DMD 103 ราย โดย Hoffman และคณะ[20] พบว่าหากระดับของ dystrophin ต่ำมาก (น้อยกว่า 3% ของระดับปกติ) หรือไม่มีเลย อาการของโรคจะรุนแรงมาก หากระดับของ dystrophin ค่อนข้างต่ำ อาการจะปานกลาง แต่ถ้าระดับของ dystrophin ปกติ แต่น้ำหนักโมเลกุลผิดไป อาการของโรคจะเบาบาง ซึ่งเรียกว่า Becker muscular dystrophy อันจัดเป็นโรคคู่แบบไม่รุนแรงของ DMD จากรายงานนี้พบว่าการวินิจฉัย และการทำนายอาการของโรคด้วยวิธีการศึกษา dystrophin ทางชีวเคมี จะให้ความแม่นยำมากขึ้น Rowland[21] ได้ให้ข้อคิดเห็นว่า การตรวจทางคลินิกโดยดูจากอาการที่พบเห็นของโรคร่วมไปกับการตรวจเอ็นไซม์ของกล้ามเนื้อ มีความคลาดเคลื่อนสูง การวินิจฉัยโรคด้วยการวิเคราะห์ DNA ก็อาจเกิดความผิดพลาดได้ จากการที่ยีน DMD มีขนาดใหญ่ โอกาสที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงมีได้มาก นอกจากนี้ ยีนยังมีได้หลายลักษณะ (polymorphism) ดังนั้น การทำ dystrophin electrophoresis ร่วมไปกับการวิเคราะห์ DNA (restriction fragment length polymorphism หรือ RFLP) และการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อทางจุลพยาธิวิทยา จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้มาก นอกจากจะช่วยในการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วย DMD แล้ว ปัจจุบันยังใช้ dystrophin และ cDNA ของยีน DMD ช่วยในการตรวจหาผู้เป็นพาหะ (carrier) ของโรค และตรวจดูทารกในครรภ์ว่าเป็น DMD หรือไม่ Arahata และคณะ[22] แสดงให้เห็นว่า สำหรับผู้ที่เป็นพาหะของโรคซึ่งปรากฏ

อาการเพียงเล็กน้อย ก็สามารถที่จะบอกได้ว่าเป็นพาหะของ DMD โดยนอกจากจะตรวจระดับของ serum creatine kinase แล้ว การทำ immunohistochemical staining ด้วย แอนติ้บอดี้ ต่อ dystrophin จะสามารถย้อมโปรตีนนี้ ที่ sarcolemma ของเซลล์กล้ามเนื้อ และแสดงลักษณะการติดสีเป็นแบบ mosaic pattern ในชิ้นกล้ามเนื้อที่ตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ส่วนการตรวจทารกในครรภ์ของหญิงที่เป็นพาหะ หรือที่เป็นปกติ แต่มีประวัติว่ามีสมาชิกในครอบครัวเป็น DMD ก็สามารถตรวจได้ด้วยการวิเคราะห์ DNA ทั้งการใช้ DNA probe (RFLP) และ dystrophin cDNA[23,24]

แม้ว่าการค้นพบ dystrophin จะเป็นที่ตื่นเต้นของวงการ muscular dystrophy ในสหรัฐอเมริกาอย่างมาก แต่นั่นเป็นเพียงจุดเริ่มต้นของการศึกษาโรคเท่านั้น ปัญหาสำคัญคือ จะทำอย่างไรจึงนำเอาความรู้นี้ไปใช้ประโยชน์ในด้านการรักษา นอกเหนือไปจากให้การพิเคราะห์โรคได้แม่นยำขึ้น ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ การออกกำลังกายให้เหมาะสมช่วยได้บ้างเพียงเล็กน้อย มีรายงานการใช้ยาเพรดนิโซน (prednisone) ในการรักษาผู้ป่วย DMD[25,26] ว่า สามารถชลออาการเลวลงของความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ โดยผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยานี้เป็นเวลานาน 6 เดือนขึ้นไป จะสามารถยืดเวลาการเคลื่อนไหวได้ด้วยตัวเองนานขึ้น (ประมาณ 2 ปี) แต่การใช้ยานี้ซึ่งเป็นพวกสเตรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ก็มีข้อเสียที่พบในรายงานนี้คือ เมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน ๆ ผู้ป่วยมีอาการบวมน้ำ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมาก มีอาการแปรปรวนทางอารมณ์ มีสิวขึ้นที่ใบหน้าและไหล่ และมีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีต้อกระจก (cataract) เกิดขึ้นได้คือ เพรดนิโซน จะทำให้กล้ามเนื้อเสื่อม (muscle wasting) ในผู้ป่วยที่สุขภาพทรุดโทรม ซึ่งเหตุผลที่เลือกใช้ยานี้ก็เนื่องมาจากยังหาวิธีรักษาไม่ได้ จึงพยายามหายามาบรรเทาอาการเท่านั้น การที่เพรดนิโซนมีผลช่วยชลอการเลวลงของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด ทั้งยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างยานี้กับยีน DMD หรือ dystrophin แต่อย่างใด เชื่อว่าเพรดนิโซนไปมีผลทางอ้อม เช่น ไปเพิ่มปริมาตรของกล้ามเนื้อ แต่ไม่น่าจะมีผลต่อการซ่อมแซมกล้ามเนื้อ ทั้งนี้เพราะเพรดนิโซนเป็นยาพวกกดการอักเสบ และกดภูมิคุ้มกัน ทั้งยังมีฤทธิ์ทางด้านเผาผลาญโปรตีน ส่วน DMD นั้น ไม่ใช่โรคเกี่ยวกับการอักเสบ หรือโรคทางภูมิคุ้มกัน

จากการที่ยังไม่มีการรักษาใด ๆ ที่ได้ผลในผู้ป่วย กลุ่มนักวิจัยจากบอสตัน จึงคาดหมายว่าจะใช้ความรู้ใหม่เกี่ยวกับ dystrophin เข้าไปมีส่วนในการรักษา แต่ในขั้นแรกจะต้องเข้าใจถึงยีน DMD และหน้าที่ของ dystrophin ในกล้ามเนื้อให้ถ่องแท้เสียก่อน จากนั้นจึงหาทางทดแทน หรือซ่อมแซมส่วนที่ขาดหายไป เพื่อให้เซลล์กลับมาทำหน้าที่ได้ตามปกติ การทดลองฉีด dystrophin เข้าไปในผู้ป่วยโดยตรงนั้นยังทำไม่ได้ เพราะเป็นการเสี่ยงต่อชีวิตมนุษย์ และการฉีดก็จะต้องให้ dystrophin เข้าไปอยู่ในเซลล์เฉพาะตำแหน่งที่ถูกต้องเท่านั้น ซึ่งทำได้ยาก ดังนั้นการวิจัยขั้นแรกจึงต้องทำในสัตว์ทดลองพวกหนู MDX หรือสุนัข CXMD เท่านั้น และหวังว่าผลการทดลองจากสัตว์เหล่านี้อาจเป็นแนวทางในการรักษาในอนาคต อีกวิธีการหนึ่งของการรักษาก็คือ หาทางทดแทน หรือแก้ไขยีนที่บกพร่องด้วยยีนที่แข็งแรง และ สามารถสร้าง dystrophin ได้ วิธีนี้เรียกว่า gene therapy แต่วิธีนี้ยังไม่เป็นที่รับรองสำหรับการรักษาโรค แม้ว่าจะมีการทดลองในสัตว์ ว่าอาจใช้ในการรักษาโรคธาลัสซีเมียได้

วิธีการเหล่านี้ยังมีจุดที่จะต้องแก้ไข และศึกษาเพิ่มเติมอีกมากมาย แม้ว่าการทำ gene therapy หรือการหาทางทดแทน dystrophin จะดูเลื่อนลอย และเหลือเชื่อ แต่ผู้เขียนก็เชื่อว่าด้วยความพยายามอย่างหนักของบุคคลากรทางการวิจัย และการแพทย์ บวกกับเทคโนโลยีใหม่ ๆ ก็อาจทำให้ความหวังที่จะช่วยเหลือเพื่อนมนุษย์ให้หลุดพ้นจากโรคร้ายเป็นความจริงได้สักวันหนึ่งในอนาคต

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ Professor Dr. Richard Mayne อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ให้คำแนะนำในการเขียนบทความนี้ และอาจารย์ ทันตแพทย์หญิงอารยา พงษ์หาญยุทธ ภาควิชาทันตกรรมสำหรับเด็ก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้ความช่วยเหลือในการขัดเกลาภาษาและจัดทำต้นฉบับเป็นภาษาไทย ตลอดจนดำเนินการแทนผู้เขียนซึ่งกำลังศึกษาอยู่ในต่างประเทศ

## อ้างอิง

1. Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. Medico-Chirurgical Trans (London) 1852; 35 : 73

2. Duchenne GB. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclerosique. Arch Gen Med 1868; 11 : 5-25, 179-209, 305-21, 421-43, 552-88

3. Ray PN, Belfall B, Duff C, Logan C, Kean V, Thompson MW, Sylvester JE, Gorski JL, Schmickel RD, Worton RG. Cloning of the breakpoint of an X;21 translocation associated with Duchenne muscular dystrophy. Nature 1985 Dec 19-26; 318(6047) : 672-5
4. Bakker E, Hofker MH, Goor N, Mandel JL, Wrogemann K, Davies KE, Kunkel LM, Willard HF, Fenton WA, Sandkuyl L, Krakauer DM, Van Essen AJ, Jahoda MGJ, Sachs E, van Ommen GJB, Pearson PL. Prenatal diagnosis and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy with closely linked RFLPs. Lancet 1985 Mar 23; 1(8430) : 655-8
5. Moser H. Duchenne muscular dystrophy : Pathogenic aspects and genetic prevention. Hum Genet 1984; 66(1) : 17-40
6. Lane RJM, Partridge T, Rose FC. New mutations in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1988 Oct 22; 2(8617) : 971-2
7. Chamberlain JS, Pearlman JA, Muzny DM, Gibbs RA, Ranier JE, Reeves AA, Caskey CT. Expression of the murine Duchenne muscular dystrophy gene in muscle and brain. Science 1988 Mar 18; 239(4846) : 1416-8
8. Brown RHJr, Hoffman EP. Molecular biology of Duchenne muscular dystrophy. Trends Neurosci 1988 Nov; 11(11) : 480-4
9. Hoffman EP, Kunkel LM. Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron 1989 Jan; 2 : 1019-29
10. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987 Jul; 50(3) : 509-17
11. Hoffman EP, Brown RHJr, Kunkel LM. Dystrophin : the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987 Dec; 51(6) : 919-28
12. Bulfield G, Siller WG, Wight PA, Moore KJ. X-chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA 1984 FEb; 81(4) : 1189-92
13. Ryder-Cook AS, Sicinski P, Thomas K, Davies KE, Worton RG, Barnard EA, Darlison MG, Barnard PJ. Localization of the mdx mutation within the mouse dystrophin gene. EMBO J 1988 Oct; 7(10) : 3017-21
14. Cooper BJ, Winand NJ, Stedman H, Valentine BA, Hoffman EP, Kunkel LM, Scott M-O, Fischbeck KH, Kornegay JN, Avery RJ, Williams JR, Schmickel RD, Sylvester JE, The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. Nature 1988 Jul 14; 334(6178) : 154-6
15. Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, Bertelson CJ, Kurnit DM, Kunkel LM. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature 1986 Oct 16; 323(6089) : 646-50
16. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell 1988 Apr; 53(2) : 219-28
17. Hoffman EP, Knudson CM, Campbell KP, Kunkel LM. Subcellular fractionation of dystrophin to the triads of skeletal muscle. Nature 1987 Dec 24-31; 330(6150) : 754-7
18. Bonilla E, Samitt CE, Miranda AF, Hays AP, Salviati G, DiMauro S, Kunkel LM, Hoffman EP, Rowland LP. Duchenne muscular dystrophy : deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. Cell 1988 Aug; 54(4) : 447-52
19. Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, Burghes AHM, Belfall B, Klamut HJ, Talbot J, Hodges RS, Ray PN, Worton RG. The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. Nature 1988 Jun 2; 333(6172) : 466-9
20. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, Harris JB, Waterston R, Brooke M, Specht L, Kupsky W, Chamberlain J, Caskey CT, Shapiro F, Kunkel LM. Characterization of dystrophin in muscle biopsy specimens from patients with Duchennes or Beckers muscular dystrophy. N Engl J Med 1988 May 26; 318(21) : 1363-8
21. Rowland LP. Dystrophin. A triumph of reverse genetics and the end of the beginning. N Engl J Med 1988 May 26; 318(21) : 1392-4
22. Arahata K, Ishihara T, Kamakura K, Tsukahara T, Ishiura S, Baba C, Matsumoto T, Nonaka I, Sugita H, Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchennes muscular dystrophy. N Engl J Med 1989 Jan 19; 320(3) : 138-42
23. Ward PA, Hejtmancik JF, Witkowski JA, Baumbach LL, Gunnell S, Speer J, Hawley P, Tantravahi U, Caskey CT. Prenatal diagnosis of Duchenne Muscular dystrophy : prospective linkage analysis and retrospective dystrophin cDNA analysis. Am J Hum Genet 1989 Feb; 44(2) : 270-81

24. Darras BT, Koenig M, Kunkel LM, Francke U. Direct method for prenatal diagnosis and carrier detection in Duchenne/Becker muscular dystrophy using the entire dystrophin cDNA. Am J Med Genet 1988 Mar; 29(3) : 713-26
25. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley III RT, Miller JP, Kaiser KK, Florence JM, Pandya S, Signore L, King W, Robison J, Head RA, Province MA, Seyfried W, Mandel S. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone, Arch Neurol 1987 Aug; 44(8) : 812-7
26. DeSilva S, Drachman DB, Mellits D, Kunel RW. Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Long-term benefit. Arch Neurol 1987 Aug; 44(8) : 818-22