REVIEW ARTICLE

N-acetylglucosamine-6-sulfatase Enzyme Deficiency in Anglo-Nubian Goat

Siriwat Wasiksiri[1*], Sirichai Sripongpun[2]

Abstract

N-acetylglucosamine-6-sulfatase (G6S) enzyme deficiency or MPS IIID lysosomal storage disease was first identified in Anglo-Nubian goat in 1992 at Michigan State University, USA. Nonsense mutation of G6S gene at nucleotide 322 changes arginine codon to stop codon which truncate the protein. G6S enzyme deficiency causes accumulation of heparan sulfate within lysosome that interfere normal cellular function. Affected goat shows disorder of nervous system such as movement distress and muscle dystrophy and malfunction of liver and spleen. Heterologous or carrier goat will not show any sign and passes the defect gene to offspring but homologous recessive animal will die at early or mature stage of age. Genetic testing of sire and dam goat by DNA sequencing, RFLP or SSCP method can eliminate the defect from goat herd.

KKU Vet J. 2012;22(1):79-87. http://vmj.kku.ac.th/

Keywords: G6S; *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase; Anglo-Nubian goat

[1]Faculty of Veterinary Science (establishment project), Prince of Songkla University, HatYai, Songkhla, Thailand
[2]Department of Animal Science, Faculty of Natural Resources, Prince of Songkla University, HatYai, Songkhla, Thailand
[*]**Corresponding authors** E-mail: siriwat.wasiksiri@gmail.com

โรคการขาดเอ็นไซม์ *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase ในแพะ Anglo-Nubian

ศิริวัฒน์ วาสิกศิริ[1*], ศิริชัย ศรีพงศ์พันธุ์[2]

บทคัดย่อ

โรคการขาดเอ็นไซม์ *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase (G6S) เป็นโรคในกลุ่ม Lysosome storage disease ชนิด MPS IIID ถูกพบในแพะ Anglo-Nubian ตั้งแต่ปี 1992 ที่ Michigan State University สหรัฐอเมริกา เกิดจากการผ่าเหล่าของยีน G6S แบบ Nonsense mutation ที่นิวคลิโอไทด์ 322 เปลี่ยนรหัสสร้างกรดอะมิโน Arginine ไปเป็นรหัสหยุด ทำให้สายโปรตีนสั้นลงและไม่สามารถทำงานได้ การขาดเอ็นไซม์นี้ทำให้เกิดการสะสมของสาร Heparan sulfate ในไลโซโซมและรบกวนการทำงานปกติของเซลล์ สัตว์จะแสดงอาการทางประสาท เช่น เคลื่อนไหวลำบาก กล้ามเนื้อลีบและมีความผิดปกติของตับและม้าม แพะที่มีการผ่าเหล่าของยีนแบบ Heterologous จะอยู่ในสภาวะพาหะ (Carrier) ซึ่งไม่แสดงอาการใดๆ แต่จะถ่ายทอดยีนผิดปกติสู่ลูกหลาน ส่วนแพะที่มียีนแบบ Homologous recessive มักจะแสดงอาการและตายตั้งแต่อายุน้อยหรือเจริญเติบโตปกติจนถึงวัยเจริญพันธุ์ก่อนแล้วจึงแสดงอาการ อย่างไรก็ตามการผ่าเหล่านี้สามารถถูกกำจัดออกจากฝูงได้โดยอาศัยการตรวจทางพันธุกรรมเช่นวิธี DNA sequencing, RFLP และ SSCP เป็นต้น

วารสารสัตวแพทยศาสตร์ มข. 2555;22(1):79-87. http://vmj.kku.ac.th/

คำสำคัญ: G6S; *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase; แพะ Anglo-Nubian

[1] โครงการจัดตั้งคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ สงขลา

[2] ภาควิชาสัตวศาสตร์ คณะทรัพยากรธรรมชาติ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ สงขลา

[*] **ผู้เขียนที่ให้การติดต่อ** E-mail: siriwat.wasiksiri@gmail.com

บทนำ

โรคการขาด *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase มีชื่ออื่นว่าโรค Sanfilippo syndrome type D หรือ Mucopolysaccharidoses IIID (MPS-IIID) หรือ G6S เกิดจากการขาดเอ็นไซม์ *N*-Acetylglucosamine-6-sulfatase ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่พบในไลโซโซม (Lysosome) ใช้ในการย่อยสลายสาร Heparan sulfate การขาดเอ็นไซม์นี้จะทำให้เกิดการคั่งของสาร Heparan sulfate ในไลโซโซมเป็นจำนวนมาก [1, 2] ทำให้ออร์แกเนลล์ต่างๆในเซลล์ รวมทั้งเนื้อเยื่อมีโครงสร้างผิดจากเดิมโดยเฉพาะระบบประสาท มีผลให้แพะแสดงอาการทรงตัวลำบาก ผอม กล้ามเนื้อลีบ โตช้า อาจตาบอด บางตัวอาจจะโตจนถึง

วัยเจริญพันธุ์ได้ แต่มักตายเนื่องจากหัวใจล้มเหลว [3, 4]

การทำหน้าที่ของไลโซโซมและความผิดปกติที่พบ

ไลโซโซมเป็นออร์แกเนลล์สำคัญภายในเซลล์ มีขนาด 0.25-0.75 ไมครอน ภายในบรรจุอยู่ด้วยเอ็นไซม์หลายชนิดที่ทำงานภายใต้สภาวะที่เป็นกรด (Acid hydrolysis) เพื่อย่อยสลายสารต่างๆ ภายในเซลล์เช่น คาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน กรดนิวคลิอิก รวมทั้งสิ่งแปลกปลอมเช่นไวรัสหรือแบคทีเรีย หากมีความผิดปกติของเอ็นไซม์เหล่านี้ จะทำให้เซลล์มีการคั่งของสารที่จะต้องถูกย่อยด้วยเอ็นไซม์นั้นๆ มากขึ้น มีผลให้ ไลโซโซมขยายขนาดขึ้นจนเซลล์ไม่สามารถทำงานตามปกติและสัตว์แสดงอาการป่วยให้เห็น [5]

โรคที่เกิดจากความผิดปกติของการทำงานของเอ็นไซม์ในไลโซโซมเรียกโดยรวมว่า Lysosome storage disease ซึ่งมีการค้นพบโรคในกลุ่มนี้มากกว่า 40 ชนิดทั้งในมนุษย์และสัตว์ โรค Lysosome storage disease แบ่งได้เป็น 4 กลุ่มประกอบด้วย

1. โรคกลุ่ม Sphingolipidoses เป็นการขาดเอ็นไซม์ที่ใช้ย่อยสารกลุ่ม Sphingolipid เช่นเอ็นไซม์ β-Galactosidase, Hexosaminidase, Glucocerebrosidase เป็นต้น สาร Sphingolipid เป็นสารประกอบระหว่างกรดไขมัน (fatty acid) กับ Sphingosine ซึ่งสาร Sphingosine จะเกิดพันธะกับน้ำตาลหลายชนิดที่ผิวเซลล์ ทำหน้าที่ป้องกันเซลล์จากสิ่งแปลกปลอมต่างๆ และทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นการทำงานภายในเซลล์ (Signal transducer)

2. โรคกลุ่ม Cholesterol ester storage disease เกิดจากการขาดเอ็นไซม์ Lysosome acid lipase ทำให้มีการคั่งของกรดไขมัน (Fatty acid) และ Cholesterol ester ภายในเซลล์

3. โรคกลุ่ม Glycoproteinoses เกิดจากการขาดเอ็นไซม์ α-mannosidase หรือ β-mannosidase ซึ่งใช้ในการย่อยสลายสาร Glycoprotein ซึ่งเป็นองค์ประกอบระหว่างน้ำตาล Mannose กับ *N*-acetylglucosamide ที่เชื่อมต่ออยู่กับกรดอะมิโน Asparagine ของโปรตีน

4. โรคกลุ่ม Mucopolysaccharidoses เกิดจากการขาดเอ็นไซม์ที่ใช้ในการย่อยสารกลุ่ม Mucopolysaccharides หรือ Polysaccharide ของ Proteoglycan สารสำคัญที่ต้องถูกย่อยในกลุ่มนี้คือ Heparan sulfate, Keratan sulfate, Chondroitan sulfate การขาดเอ็นไซม์จะทำให้มีการคั่งของสารเหล่านี้ภายในเซลล์ ซึ่งโรคในกลุ่ม Mucopolysaccharidoses นี้ยังแบ่งย่อยได้ 7 รูปแบบ (**Table 1**)

โรคการขาดเอ็นไซม์ *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase หรือ G6S ที่พบในแพะ Anglo-Nubian ซึ่งมีผลให้เกิดการคั่งของสาร Heparan sulfate จัดอยู่ในกลุ่ม Mucopolysaccharidoses นี้ โดยอยู่ในรูปแบบ IIID จึงเรียกโรคนี้อีกชื่อหนึ่งว่า Mucopolysaccharidoses IIID (MPS-IIID)

Table 1. Classification of the Mucopolysaccharidoses

Disease	Glycosaminoglycan stored	Enzyme deficiency
MPS I	Dermantan sulfate, Heparan sulfate	α-L-Iduronidase
MPS II	Dermantan sulfate, Heparan sulfate	Iduronidase sulfatase
MPS III		
A	Heparan sulfate	Heparan-*N*-sulfatase
B	Heparan sulfate	α-*N*-acetylglycosaminadase
C	Heparan sulfate	Acetyl-CoA: acetyltransferase
D	Heparan sulfate	*N*-acetylglucosamide-6-sulfatase
MPS IV		
A	Keratan sulfate, Chondroitan sulfate	Galactose-6-sulfatase
B	Keratan sulfate	β-Galactosidase
MPS VI	Dermantan sulfate	Arysulfatase B
MPS VII	Dermantan sulfate, Heparan sulfate, Chondroitan sulfate	β-Glucuronidase

Source: Jolly and Walkley [2]

Heparan sulfate คืออะไร

Heparan sulfate คือสารในกลุ่ม Glycoaminoglycan ซึ่งเป็นสายโพลีเมอร์เส้นตรงของน้ำตาล ซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อยซ้ำๆของน้ำตาลโมเลกุลคู่ ระหว่างน้ำตาล *N*-acetylglucosamine (GlcNAc) กับสารประกอบในกลุ่ม Uronic acid เช่น L-iduronic acid หรือ D-glucuronic acid โดยพันธะระหว่างน้ำตาล *N*-acetylglucosamine กับ Uronic acid เหล่านี้เป็นแบบ α หรือ β 1-4

ปลายด้านหนึ่งของสาย Heparan sulfate จะเชื่อมต่อกับโปรตีนหลายชนิดที่ตำแหน่งกรดอะมิโน Serine ซึ่งโปรตีนใดก็ตามที่มีหมู่ Heparan sulfate เชื่อมต่ออยู่จะถูกเรียกว่า Heparan sulfate proteoglycan [6, 7]

Heparan sulfate proteoglycan ทำหน้าที่อะไร

โปรตีนกลุ่ม Heparan sulfate proteoglycan ปรากฏอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (Cell membrane) ทั้งบริเวณด้านล่างที่ติดกับเนื้อเยื่อฐาน (Basement membrane) และที่เยื่อหุ้มเซลล์ทั่วๆไปเช่นโปรตีน Perlecan พบที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านล่างของเซลล์เยื่อบุเส้นเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบทำหน้าที่ยึดเกาะ

กับเนื้อเยื่อฐาน ส่วนโปรตีน Syndecans, Glypican, Betaglycan, CD44E และ Cerebroglycan จะพบที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านบน ทำหน้าที่เป็นรีเซปเตอร์ร่วม (co-receptor) เพื่อให้เกิดอันตรกริยากับโปรตีนอื่นๆหลายกลุ่มเช่น Growth factors, Morphogens และ Receptors ทำให้มีผลต่อการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์ [6, 7]

การสังเคราะห์ Heparan sulfate proteoglycan

การสังเคราะห์โปรตีน Heparan sulfate proteoglycan เกิดที่บริเวณเอนโดพลาสมิก เรติคูลัมแบบขรุขระ (rough endoplasmic reticulum) จากนั้นโปรตีนที่สร้างขึ้นนี้จะถูกเติมหมู่น้ำตาล Xylose (Xyl) เข้าที่กรดอะมิโน Serine โดยใช้เอ็นไซม์ Xylosyltransferase ต่อด้วยการเติมน้ำตาล Galactose (Gal) 2 โมเลกุลด้วยพันธะ β 1-3 โดยเอ็นไซม์ Galactosyltransferases I and II และสุดท้ายเป็นการเติมหมู่ Glucuronic acid (GlcA) ด้วยพันธะ β 1-4 โดยเอ็นไซม์ Glucuronosyltransferase I จะได้น้ำตาล 4 โมเลกุลแรกที่ต่อกับโปรตีนที่เรียกว่า Tetrasaccharide linkage (Xyl-Gal-Gal-GlcA)

โมเลกุลของน้ำตาล *N*-acetylglucosamine (GlcNAc) โมเลกุลแรกจะต่อเชื่อมกับ Tetrasaccharide linker สลับกับน้ำตาล Glucuronic acid หรือ Iduronic acid ด้วยพันธะ α หรือ β 1-4 [8] อย่างต่อเนื่องเป็นเส้นตรงไม่มีการแตกแขนง น้ำตาลเหล่านี้ต่อมาจะถูกดัดแปลงภายใน Golgi apparatus ด้วยเอ็นไซม์ Sulfotransferases และ Epimerase ทำให้มีการเติมหมู่ Sulfate ที่ตำแหน่งต่างๆ ในโมเลกุลน้ำตาลแบบสุ่มเช่นที่อะตอมไนโตรเจน (เรียกว่า N Sulfation) หรือที่อะตอมออกซิเจนที่ตำแหน่ง C2 (เรียกว่า 2-O Sulfation) หรือ C3 (เรียกว่า 3-O Sulfation) หรือ C6 (เรียกว่า 6-O Sulfation) [9]

การย่อยสลาย Heparin sulfate proteoglycan

หลังจาก Heparan sulfate proteoglycan ที่ผิวเซลล์หมดหน้าที่ในการทำงานแล้ว จะถูกดึงเข้าสู่ภายในเซลล์ (Pinocytosis) เกิดเป็นช่อง (Vacuole) ในไซโตพลาสซึมซึ่งจะเชื่อมต่อเข้ากับไลโซโซมและถูกย่อยด้วยเอ็นไซม์ต่างๆ โดยส่วนประกอบที่เป็นโปรตีนจะถูกย่อยด้วยเอ็นไซม์โปรติเอส (Proteases) ส่วนโพลิเมอร์ของ Heparan sulfate จะถูกย่อยด้วยเอ็นไซม์ Heparanase ทำให้ได้สาย Heparan sulfate สั้นๆ (Oligosaccharide) [10] จากนั้นเอ็นไซม์อีกหลายชนิดประกอบด้วย Iduronic acid-2-sulfatase, α-iduronidase, Heparan *N*-sulfatase, Acetyl-CoA *N*-acetyltransferase, α-*N*-acetylglucosaminidase, β-glucuronidase, *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase และ α-*N*-acetylglucosaminidase จะย่อยสลายโมเลกุลของ Heparan sulfate ส่วนที่เหลือ การขาดเอ็นไซม์ตัวใดตัวหนึ่งจะทำให้กระบวนการย่อยสลายหยุดลง [9]

โรคการขาด *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase หรือ MPS IIID

N-acetylglucosamine-6-sulfatase เป็นเอ็นไซม์ชนิดหนึ่งที่ใช้ในกระบวนการย่อยสลาย Heparan sulfate การขาดเอ็นไซม์ชนิดนี้เกิดจากการผ่าเหล่าของยีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase (G6S) ทำให้เกิดการสะสมของสาร Heparan sulfate ภายในไลโซโซมเป็นจำนวนมาก โรคนี้ถูกรายงานครั้งแรกในมนุษย์ในปี 1987 จากผู้ป่วย 2 คนพี่น้องซึ่งมีความผิดปกติทางพฤติกรรม มีปัญหาเกี่ยวกับการนอนหลับ มีการติดเชื้อซ้ำๆ กลืนอาหารลำบาก และอาการปวดเนื่องจากความผิดปกติของกระดูก [11, 12]

Thomson และคณะ [3] ได้รายงานการเกิดโรคในแพะ Anglo-Nubian ในปี 1992 โดยเป็นแพะเกิดใหม่เพศผู้ที่มีอาการทางระบบประสาท ซึ่งผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา การตรวจระดับ Heparan sulphate ในปัสสาวะและในเซลล์เนื้อเยื่อผิวหนังแพะที่นำมาเพาะเลี้ยง ระบุว่าแพะเป็นโรคการขาด *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase

ลักษณะทางพยาธิวิทยาและจุลพยาธิวิทยาของมนุษย์และแพะที่เป็นโรคนี้ เกิดจากการขยายขนาดของไลโซโซมจนเบียดออร์แกเนลล์อื่นๆ ในเซลล์ มีผลให้เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้อวัยวะเริ่มผิดรูป เช่น ลิ้นหัวใจเปลี่ยนรูปจากแบบกระสวย (Fusiform) ไปเป็นแบบกลม (Round) เนื้อเยื่อลิ้นหัวใจและ Cordae tendinea หนาขึ้นทำให้ลิ้นหัวใจตีบ เซลล์บุกระจกตาหนาขึ้นทำให้กระจกตามัว เซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางจะบวมโดยเฉพาะบริเวณรอยต่อของตัวเซลล์ประสาทกับแอกซอน (Meganeurites) มีผลต่อการส่งสัญญาณประสาทและการเชื่อมต่อกับเส้นประสาทอื่นๆ ทำให้เกิดความผิดปกติทั้งทางพฤติกรรม และการทำงานของอวัยวะที่ถูกควบคุมโดยระบบประสาท [13, 14]

ยีน *N*-acetylglucosamine 6-sulfatase ในมนุษย์และแพะพันธุ์ Anglo-Nubian

หลังจากมีการค้นพบโรคการขาดเอ็นไซม์ *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase ในมนุษย์ ก็ได้เริ่มมีการศึกษาลำดับเบสของยีนนี้โดย Robertson และคณะ [15-16] ได้ออกแบบ DNA probe ขนาด 20 bp ที่มีรหัส codon ตรงกับลำดับอะมิโนส่วน N-terminal ของโปรตีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase (ได้ลำดับอะมิโนจากการทำ Protein sequencing แล้วนำข้อมูลมาออกแบบเป็น Oligonucleotide DNA probe) เพื่อนำมาตรวจหาโคลนของยีนนี้ที่อยู่ใน cDNA library ของตับมนุษย์ ทำให้ได้โคลนของยีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase หลายขนาด แต่โคลนขนาด 5144 bp มี Coding region ตั้งแต่เบสที่ 171-1829 ซึ่งแปลรหัสเป็นโปรตีนขนาด 552 กรดอะมิโน ต่อมา Mok และคณะ [17] ได้ออกแบบ Primer เพื่อศึกษาลำดับเบสของ cDNA ของยีนนี้เปรียบเทียบกับ Genomic DNA ทั้งหมดของมนุษย์ พบว่ายีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase อยู่บนโครโมโซม 12 ตำแหน่ง 12q14 ประกอบด้วย 14 Exon นอกจากนี้ยังพบการผ่าเหล่าของยีนนี้เป็นครั้งแรกในมนุษย์ ที่ Exon 9 ซึ่งทำ

ให้กรดอะมิโน Arginine ที่ตำแหน่ง 355 กลายเป็นรหัสหยุด (R355X)

Friderici และคณะ [18] ได้ทำการศึกษาลำดับเบสของยีนนี้ในแพะโดยใช้ชิ้นส่วนโคลนของมนุษย์ที่ได้จากงานของ Robertson และคณะ [15-16] ขนาด 1700 และ 400 bp มาทำเป็น DNA probe เพื่อใช้ในการหาโคลนใน cDNA library ของไตแพะและพบโคลนจาก Messenger RNA ขนาด 2499 bp โดยเป็น Coding region ตั้งแต่เบสที่ 19-1698 ซึ่งแปลรหัสเป็นโปรตีนขนาด 559 กรดอะมิโน และเมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบลำดับเบสและลำดับอะมิโนระหว่างแพะและมนุษย์ พบว่าลำดับเบสมีความเหมือนกัน 88% และลำดับกรดอะมิโนมีความเหมือนกัน 94%

การผ่าเหล่าของยีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase ในแพะ

หลังจากที่ Thompson และคณะ [3] ได้รายงานการค้นพบโรคการขาดเอ็นไซม์ *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase ในแพะ Anglo-Nubian แล้ว Cavanagh และคณะ [19] ได้ทำการศึกษาการผ่าเหล่าของยีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase ในแพะโดยวิธีการทำ RT-PCR เปรียบเทียบระหว่างแพะที่มีอาการในกลุ่ม MPS IIID กับแพะปกติ พบว่าแพะที่มีอาการของโรคมีการผ่าเหล่าของยีนนี้ที่นิวคลิโอไทด์ 322 ของ Messenger RNA (โคดอนที่ 102) โดยเกิดการเปลี่ยนของเบส Cytosine (C) เป็นเบส Thymine (T) ทำให้เปลี่ยนรหัสสร้างกรดอะมิโน Arginine ไปเป็นรหัสหยุด มีผลให้สายโปรตีนสั้นลงและไม่สามารถทำงานได้

อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของเบสดังกล่าวทำให้เกิดจุดจดจำของเอ็นไซม์ *Alu*I ซึ่งใช้ในการตรวจสอบการผ่าเหล่าโดยวิธี RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ได้ Hoard และคณะ [20] จึงได้ออกแบบ Primer เพื่อใช้ในการตรวจหาการผ่าเหล่าโดยวิธี RFLP โดยการทำ PCR จาก Genomic DNA ได้สายดีเอ็นเอขนาด 96 bp และเมื่อย่อยดีเอ็นเอที่ได้ด้วยเอ็นไซม์ *Alu*I ซึ่งจะตัดสายของดีเอ็นเอที่ตำแหน่งที่เกิดการกลายพันธุ์ ได้ดีเอ็นเอขนาด 66 bp และ 30 bp ตามลำดับ

ยีน *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase ที่ปกติมีลักษณะเป็นยีนเด่น (สัญลักษณ์ A) ส่วนยีนที่มีการผ่าเหล่ามีลักษณะเป็นยีนด้อย (สัญลักษณ์ a) แพะที่มีการเข้าคู่ของยีนแบบ Homologous dominant (AA) เป็นแพะปกติและไม่แสดงอาการของโรค แพะที่มีการเข้าคู่ของยีนแบบ Heterologous (Aa) ก็จะไม่แสดงอาการของโรคเช่นกันแต่จะกลายเป็นพาหะซึ่งจะถ่ายทอดพันธุกรรมที่ผิดปกติสู่รุ่นลูกได้ ส่วนแพะที่มีการเข้าคู่ของยีนแบบ Homologous recessive (aa) จะมีการแสดงของโรคในระดับต่างๆ

จากการสำรวจแพะในรัฐมิชิแกน พบว่า 25% ของแพะ Anglo-Nubian เป็นพาหะ (Aa) และอีก 1.3% เป็นแพะที่ผิดปกติ (aa) โดยทั้งหมดเกิดจาก Single mutation ที่ตำแหน่ง Nucleotide 322 โดยไม่พบในแพะพันธุ์อื่น [20] นอกจากนี้ยังมีการสำรวจแพะ Anglo-Nubian ในประเทศอื่นเช่น ไต้หวัน ก็พบแพะที่เป็นพาหะ 8.2-15.0% ของแพะที่ทำการสำรวจ [21, 22] สำหรับในประเทศไทยกำลังมีการดำเนินการวิจัยในพื้นที่ภาคใต้โดยมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ปี 2553 เป็นต้นมา

สรุป

โรคการขาดเอ็นไซม์ *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบในแพะพันธุ์ Anglo-Nubian การเกิดโรคนี้มีลักษณะเป็นแบบ Homologous recessive ทำให้แพะแสดงอาการผิดปกติได้ตั้งแต่อายุน้อย แต่แพะบางส่วนจะอยู่รอดได้จนถึงวัยเจริญพันธุ์และถ่ายทอดพันธุกรรมนี้ไว้ในฝูง สำหรับประเทศไทยมีการนำแพะ Anglo-Nubian พันธุ์แท้เข้ามาผสมกับแพะพันธุ์พื้นเมืองเป็นเวลานานแล้วเพื่อผลิตแพะลูกผสมที่โตเร็ว ทนทานต่อโรคและสภาพแวดล้อม แพะลูกผสมดังกล่าวถูกกระจายให้กับเกษตรกรทั่วไปโดยเฉพาะในพื้นที่ภาคใต้ อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีรายงานเกี่ยวกับโรคดังกล่าว อาจเนื่องจากโรคนี้มีอัตราการตายที่ต่ำ ลูกแพะมักตายตั้งแต่อายุน้อย และอาการคล้ายกับการตายจากโรคอื่นๆที่พบได้ทั่วไปทำให้ไม่มีการตรวจวินิจฉัยสาเหตุที่แท้จริง หรืออาจเกิดจากการไม่มีการผ่าเหล่าในแพะลูกผสมพื้นเมือง x Anglo-Nubian เหลืออยู่ในประเทศไทย การตรวจพันธุกรรมจะช่วยให้สามารถคัดเลือกแพะเพื่อใช้เป็นพ่อแม่พันธุ์ที่ปลอดโรค และช่วยลดการตายที่อาจพบในลูกแพะเนื่องจากปัญหานี้ได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Gatti R, Borrone C, Durand P, De Virgiliis S, Sanna G, Cao A, et al. Sanfilippo type D disease: clinical findings in two patients with a new variant of mucopolysaccharidosis III. *Eur J Pediatr.* 1982; 138(2): 168-171.
2. Jolly RD, Walkley SU. Lysosomal storage diseases of animals: an assay in comparative pathology (Review). *Vet Pathol*. 1997; 34(6): 527-548.
3. Thompson JM, Jones MZ, Dawson G, Huffman PS. *N*-acetylglucosamine 6-sulphatase deficiency in a Nubian goat: a model of Sanfilippo syndrome type D (mucopolysaccharidosis IIID). *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15(5): 760-768.
4. Jones MZ, Alroy J, Boyer PJ, Cavanagh KT, Johnson K, Gage D, et al. Caprine mucopolysaccharidosis-IIID: clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical characteristics. *J Neuropath Exp Neur.* 1998; 57(2): 148-157.
5. Frandson RD, Spurgeon TL. *Anatomy and Physiology of Farm Animals*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
6. Kreuger J, Spillmann D, Li JP, Lindahl U. Interactions between heparan sulfate and proteins: the concept of specificity (Review). *J Biol Chem*. 2006; 174(3): 323-327.
7. Carlsson P, Presto J, Spillmann D, Lindahl U, Kjellén L. Heparin/heparan sulfate biosynthesis: processive formation of *N*-sulfated domains. *J Biol Chem.* 2008; 283(29): 20008-20014.
8. Baynes JW, Dominiczak MH. *Medical Biochemistry*, 2nd ed. New York: Elsevier Mosby; 2005.
9. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. Essentials of Glycobiology, 2nd edition. New York : Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008.
10. Bame KJ. Heparanase: endoglycosidases that degrade heparin sulfate proteoglycans (mini review).

Glycobiology. 2001; 11(6): 91R-98R.

11. Kaplan P, Wolfe LS. Sanfilippo syndrome type D. *J Pediatr*. 1987; 110(2): 267-271.
12. Jansen AC, Cao H, Kaplan P, Silver K, Leonard G, De Meirleir L, et al. Sanfilippo syndrome type D: natural history and identification of 3 novel mutations in the GNS Gene. *Arch Neurol*. 2007; 64(11): 1629-1634.
13. Haskins M, Casal M, Ellinwood NM, Melniczek J, Mazrier H, Giger U. Animal models for mucopolysaccharidoses and their clinical relevance (review). *Acta Paediatrica suppl*. 2002; 91(439): 88–97.
14. 1Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Baranska S, Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses, *Eur J Hum Genet*. 2006; 14(7): 846–852.
15. Robertson DA, Freeman C, Nelson PV, Morris CP, Hopwood JJ. Human glucosamine-6-sulfatase cDNA reveals homology with steroid sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988; 157(1): 218-224.
16. Robertson DA, Freeman C, Morris CP, Hopwood JJ. A cDNA clone for human glucosamine-6-sulphatase reveals differences between arylsulphatases and non-arylsulphatases. *Biochem J*. 1992; 288(Pt 2): 539-544.
17. Mok A, Cao H, Hegele RA. Genomic basis of mucopolysaccharidosis type IIID (MIM 252940) revealed by sequencing of GNS encoding *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase. *Genomics*. 2003; 81(1): 1-5.
18. Friderici K, Cavanagh KT, Leipprandt JR, Traviss CE, Anson DS, Hopwood JJ. et al. Cloning and sequence analysis of caprine *N*-acetylglucosamine-6-sulfatase cDNA. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1271(2-3): 369-373.
19. Cavanagh KT, Leipprandt JR, Jones MZ, Friderici K. Molecular defect of caprine *N*-acetylglucosamine-6-sulphatase deficiency. A single base substitution creates a stop codon in the 5′-region of the coding sequence. *J Inherit Metab Dis*. 1995; 18(1): 96.
20. Hoard HM, Leipprandt JR, Cavanagh KT, Trusscott NK, Levene BAL, Friderici K, et al. Determination of genotypic frequency of caprine mucopolysaccharidosis IIID. *J Vet Diagn Invest*. 1998; 10(2): 181-183.
21. Lin DY, Huang YC, Chen JC, Lu G, Huang JC, Chang HL. DNA typing of inherited deficiency of caprine mucopolysaccharidosis IIID (abstract). *J Chin Soc Anim Sci*. 2002; 31(4): 118.
22. Lin DY, Huang YC, Chen JC, Chang HL, Wu MC. SSCP Genotyping for Inherited Deficiency of Caprine Mucopolysaccharidosis IIID (abstract). *J Chin Soc Anim Sci*. 2004; 33(4): 100.