

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

CETP efficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes
Atherosclerosis, 2011 vol216: 370-373

Objectives: To identify the genetic variant in the CETP gene of the proband with high HDL-C and low CETP activity and to investigate whether HDL from the CETP-deficient subject was dysfunctional in the reverse cholesterol transport (RCT) pathway. **Methods:** We sequenced the CETP gene and assessed its promoter activity. Cholesterol efflux and hepatic cholesteryl ester delivery studies were also performed using the proband's HDL. **Results:** A proband was a compound heterozygote for a known D459G variant and a novel 18-bp deletion mutation in the CETP promoter. This promoter mutation markedly reduced the transcriptional activity in HepG2 cells. HDL2 from this subject increased SR-BI-mediated cholesterol efflux, whereas cholesteryl ester delivery into hepatocytes was maintained. **Conclusion:** A novel deletion mutation in the CETP promoter is associated with high HDL-C and decreased promoter activity. HDL from this CETP-deficient subject was not dysfunctional in mediating two main steps of RCT assessed in vitro.

บทคัดย่อภาษาไทย

CETP efficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes

Atherosclerosis, 2011 vol216: 370-373

อนุภาคไขมันเอชดีแอล (high density lipoprotein: HDL) เป็นอนุภาคไขมันในเลือดชนิดหนึ่งซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการขนถ่ายโคเลสเตอรอล ส่วนเกินออกจากเนื้อเยื่อหรือผนังหลอดเลือด การทำงานของอนุภาคไขมันชนิดนี้ต้องอาศัยเอนไซม์หลายตัวในการควบคุมให้มีการขนส่งโคเลสเตอรอลเป็นไปโดยปกติ Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) เป็นเอนไซม์ตัวหนึ่งที่สำคัญ ทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยนไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) และโคเลสเตอรอลระหว่างอนุภาคเอชดีแอลกับวีแอลดีแอล (VLDL: very low density lipoprotein) การพร่องเอนไซม์ซีอีทีพี (CETP deficiency) มีผลทำให้การขนถ่ายโคเลสเตอรอล (Cholesterol) ของเอชดีแอลผิดปกติและส่งผลทำให้ระดับเอชดีแอลสูงขึ้น จากการศึกษาซึ่งทำในคนชนชาติญี่ปุ่นพบว่าระดับไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงซึ่งเกิดจากการพร่องเอนไซม์ซีอีทีพีมีความเกี่ยวข้องกับแ่งที่อาจจะเพิ่มการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ

การศึกษานี้ได้ตรวจสอบความผิดปกติทางพันธุกรรมในส่วนโปรโมเตอร์ของยีนซีอีทีพี ในคนไทย เพื่อจะได้ทราบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมในโปรโมเตอร์ของยีนซีอีทีพีมีบทบาทมากน้อยเพียงใดต่อระดับ HDL ซึ่งคณะผู้วิจัยได้พบความผิดปกติแบบ novel 18 bp deletion mutation ในคนไข้ 1 คน และไม่พบความผิดปกติดังกล่าวในสมาชิกในครอบครัว หลังจากได้ทำการยืนยันในระดับเซลล์ พบว่าความผิดปกติดังกล่าวทำให้ระดับโปรตีน CETP ลดลงจริง และเป็นสาเหตุให้ระดับ HDL สูงขึ้น

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษาการทำงานของ HDL ในผู้ที่มี novel 18 bp deletion mutation ว่ามีการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ที่สำคัญในกระบวนการ reverse cholesterol transport pathway หรือไม่ ผลจากการทดลองพบว่าการทำงานของ HDL มีกระบวนการ compensate ซึ่งมีผลให้มีการดึงโคเลสเตอรอลที่มากเกินไปออกจากเซลล์ในอัตราที่สูงกว่าคนปกติ ผ่านกระบวนการ SR-BI mediated cholesterol efflux รวมทั้งมีการนำโคเลสเตอรอลส่วนเกินนั้นไปกำจัดทิ้งที่ตับสูงขึ้นกว่าคนปกติอีกด้วย

สรุป คนไข้ที่พบ CETP promoter mutation และมีระดับ HDL สูง ซึ่งก่อนหน้านี้เข้าใจว่า HDL นั้นอาจไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ และอาจก่อให้เกิดโรคเส้นเลือดอุดตันตามมา แต่จากการศึกษานี้พบว่า HDL ในคนที่พบ mutation สามารถทำหน้าที่ในการดึงโคเลสเตอรอลส่วนเกินออกจากเซลล์และนำโคเลสเตอรอลไปที่ตับเพื่อกำจัดทิ้งได้อย่างปกติ

Keyword: Hyperalphalipoproteinemia, Cholesteryl ester transfer protein, Genetics, Reverse cholesterol transport, Cholesterol efflux, Scavenger receptor class B Type I, ABCG1