

29 DEC 1999



**STUDIES IN CHLORIDE-BICARBONATE EXCHANGER GENE  
AE1 MUTATIONS IN SUBJECTS WITH SOUTHEAST  
ASIAN OVALOCYTOSIS AND DISTAL  
RENAL TUBULAR ACIDOSIS**

**PETI THUWAJIT**

With compliments  
of

บัณฑิตวิทยาลัย พ. พัดล

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(BIOCHEMISTRY)**

**FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

1999

ISBN 974-663-062-8

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

TH  
P484 ๑  
1999

43297 e.2

3836522 SCBC/D : MAJOR: BIOCHEMISTRY; Ph.D. (BIOCHEMISTRY)  
KEY WORDS : AE1 / DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS (DRTA) /  
SOUTHEAST ASIAN OVALOCYTOSIS (SAO) / SULFATE  
UPTAKE ACTIVITY

PETI THUWAJIT: STUDIES IN CHLORIDE-BICARBONATE  
EXCHANGER GENE AE1 MUTATIONS IN SUBJECTS WITH SOUTHEAST  
ASIAN OVALOCYTOSIS AND DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS. THESIS  
ADVISORS : PRAPON WILAIRAT Ph.D., PA-THAI YENCHITSOMANUS Ph.D.,  
RUTAIWAN TOHTHONG Ph.D., 220 p. ISBN 974-663-062-8.

Distal renal tubular acidosis (dRTA) is an endemic disease in Northeastern Thailand. It is associated with renal stone and causes public health problems, since only supportive treatment is available for this disease. Primary dRTA can be inherited in autosomal dominant and recessive patterns. Pathogenesis is the defect in urine acidification, which occurs in the distal part of the renal tubule at the intercalated cell type A. Kidney AE1 is a protein which plays a major role in this process (with anion transport activity). It is encoded by *AE1* gene, which also expresses erythroid AE1-(band 3). *AE1* mutations have previously been shown to be associated with both autosomal dominant and recessive dRTA. A common *AE1* mutation that results in a defect in anion transport activity is Southeast Asian ovalocytosis (SAO). Although an SAO itself cannot cause dRTA, it is hypothesized that dRTA can occur with SAO in autosomal recessive mode. Five dRTA patients with SAO were identified and studied. Two were adult manifestation with no evidence for *AE1* mutation in trans with SAO. Three patients were child manifestation. Two were compound heterozygotes for SAO and Bangkok I (G701D). Sulfate uptake of red blood cells from both probands did not differ from those of typical SAO red blood cells. Band 3 Bangkok I can function when expressed with glycophorin A (GPA) which is present in red blood cell but not in kidney intercalated cell type A. The remaining child form of dRTA was a compound heterozygote for SAO and R602H. A sibling had the same genotype also but with defect in urine acidification in the absence of clinical presentation (incomplete dRTA). Sulfate uptake of red blood cells from both SAO/R602H probands was half of that of typical SAO red blood cells. These data indicate that *AE1* mutations are polymorphic in the Thai population. Carriers for *AE1* mutations may have a selective advantage by being protected against *Plasmodium falciparum*, possibly by reduction of parasite invasion or prevention of cytoadherence of infected red blood cells to endothelial cells, and thereby are less likely to have fatal cerebral malaria.

3836522 SCBC/D : สาขาวิชา: ชีวเคมี ; ปร.ค.(ชีวเคมี)

ปีติ ฐวจิตต์: การศึกษาการกลายพันธุ์ในยีนควบคุมการแลกเปลี่ยนคลอไรด์-ไบคาร์บอเนตชนิดเออี1ในผู้ป่วยคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซซึ่งพบร่วมกับเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีส (STUDIES IN CHLORIDE-BICARBONATE EXCHANGER GENE AE1 MUTATIONS IN SUBJECTS WITH SOUTHEAST ASIAN OVALOCYTOSIS AND DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ประพนธ์ วิไลรัตน์, Ph.D., เพทชาย เย็นจิต โสมนัส, Ph.D., ฤทัยวรรณ โตะทอง, Ph.D., 220 หน้า. ISBN 974-663-062-8.

คิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซ (distal renal tubular acidosis) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย โรคนี้เกี่ยวข้องกับการเกิดนิวไนด์ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาที่จำเพาะ โรคคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซนี้สามารถที่จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านออโตโซมทั้งแบบเด่นและแบบด้อย พยาธิกำเนิดของโรคนี้อยู่ที่ไตไม่สามารถขับกรดออกได้ การขับกรดของไตเกิดขึ้นที่ท่อไตส่วนปลายโดยเซลล์อินเตอร์คาลเลตชนิดเอ (intercalated cell type A) โดยมีโปรตีนเออี1 (AE1) ของไตทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการขับกรดโดยแลกเปลี่ยนแอนไอออน โปรตีนเออี1ของไตสร้างมาจากยีนเออี1/เช่นเดียวกับโปรตีนเออี1ของเม็ดเลือดแดง มีรายงานว่า การกลายพันธุ์ของยีนเออี1/เกี่ยวข้องกับโรคคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซทั้งแบบเด่นและแบบด้อย การกลายพันธุ์ของยีนเออี1/ซึ่งทำให้โปรตีนเออี1 ไม่มีความสามารถในการแลกเปลี่ยนไอออนลบที่พบได้บ่อยคือเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีส (Southeast Asian ovalocytosis) ซึ่งปกติจะไม่ก่อให้เกิดโรคคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซ จึงมีสมมติฐานว่าเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีสก่อให้เกิดโรคคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซเฉพาะถ่ายทอดผ่านออโตโซมแบบด้อย การศึกษาในผู้ป่วยคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซและเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีส 5 ราย มี 2 รายที่เริ่มมีอาการเมื่อเป็นผู้ใหญ่และไม่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งอื่น ขณะที่อีก 3 รายเริ่มมีอาการตั้งแต่เด็ก ในกลุ่มนี้มี 2 รายที่พบว่ามีการกลายพันธุ์ผสมระหว่างเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีสและบางกอก I (Bangkok I) ความสามารถในการรับซัลเฟตเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดงจากผู้ป่วยทั้ง 2 รายไม่ต่างจากเม็ดเลือดแดงเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีสทั่วไป บางกอก I จะทำงานได้เมื่อมีโปรตีนไกลโคโฟรินเอ (glycophorin A) ซึ่งพบในเม็ดเลือดแดงแต่ไม่พบในเซลล์อินเตอร์คาลเลตชนิดเอของไต สำหรับผู้ป่วยอีก 1 รายที่มีอาการตั้งแต่เด็กพบว่ามีการกลายพันธุ์ผสมระหว่างเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีสและชนิดที่เปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 602 จากอาร์จินีน (arginine) ไปเป็นฮิสติดีน (histidine) น้องสาวของผู้ป่วยรายนี้ก็มีการกลายพันธุ์แบบเดียวกันและมีความผิดปกติในการขับกรดของไตแต่ไม่มีอาการ กล่าวคือเป็นโรคคิสต์รีนัลทิวบูลาร์แอซิดอซิซชนิดไม่สมบูรณ์ เม็ดเลือดแดงจากทั้งสองคนนี้มีความสามารถในการรับซัลเฟตเข้าสู่เซลล์เป็นครึ่งหนึ่งของเม็ดเลือดแดงเซาท์อีสตาเซียนโอวาโลซัยโตซีสทั่วไป การกลายพันธุ์ในยีนเออี1พบได้บ่อยในคนไทย ซึ่งอาจช่วยในการป้องกันการติดเชื้อ พลาสโมเดียม ฟัลซิพารัม (*Plasmodium falciparum*) โดยอาจช่วยป้องกันมิให้เชื้อเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดง หรืออาจป้องกันเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อไปเกาะกับเซลล์ผนังหลอดเลือดและลดการเกิดภาวะมาลาเรียขึ้นสมองอันเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยมาลาเรีย