



Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University

## Unraveling the Molecular Pathogenesis of Protein C Deficiency-Associated VTE: Insights from Protein C Mutations C238G and R189W in Thai Patients

Tanratana P, Seanoon K, Payongsri P, Kadegasem P, Chuansumrit A, Sirachainan N.

This research investigates the effects of two newly discovered genetic mutations in the PROC gene (C238G and R189W) on protein C (PC) function, a crucial blood clotting protein. PC deficiency is a known risk factor for blood clots (thromboembolism), especially in children. The study used human cells in the laboratory to examine how these mutations impact PC production and secretion.

The C238G mutation caused a significant reduction (95%) in PC secretion. This was found to be due to the misfolding of the PC protein, causing it to become trapped within the cell's endoplasmic reticulum (ER). This ER retention triggered a cellular stress response called the unfolded protein response (UPR), further impairing PC production.

The R189W mutation led to a more moderate decrease (30%) in PC secretion, accompanied by a less pronounced increase in ER stress. This suggests that the R189W mutation disrupts PC function through a different mechanism compared to C238G.

The study utilized structural analysis of the PC protein to investigate the roles of the affected amino acid residues (C238 and R189). The C238 residue plays a critical role in maintaining the protein's 3D structure via a crucial disulfide bond, highlighting its importance for proper folding and secretion. The R189 residue, while less crucial structurally, still appears to contribute to efficient PC secretion.

The findings show how different PROC gene mutations can lead to PC deficiency through varied mechanisms, affecting protein folding, ER stress, and secretion. The study emphasizes the importance of these residues (C238 and R189) for PC function, providing valuable insights into the pathogenesis of PC deficiency-associated thromboembolism. This understanding is critical for developing potential therapeutic strategies.

## การศึกษาพยาธิสรีรวิทยาระดับโมเลกุลของภาวะโปรตีนซีพรีออนที่เกี่ยวข้องกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด: ข้อมูลเชิงลึกจากการกลายพันธุ์โปรตีนซี C238G และ R189W ในผู้ป่วยชาวไทย

งานวิจัยนี้ศึกษาผลกระทบของการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมสองชนิดที่เพิ่งค้นพบใหม่ในยีน PROC (C238G และ R189W) ต่อหน้าที่ของโปรตีนซี (PC) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในการแข็งตัวของเลือด การขาดโปรตีนซีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่รู้จักกันดีต่อการเกิดลิ่มเลือด (thromboembolism) โดยเฉพาะในเด็ก การศึกษาใช้เซลล์มนุษย์ในห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจสอบว่าการกลายพันธุ์เหล่านี้ส่งผลกระทบต่อการสร้างและการหลั่งโปรตีน PC อย่างไร

การกลายพันธุ์ C238G ทำให้ปริมาณการหลั่งโปรตีน PC ลดลงอย่างมาก (95%) สาเหตุเกิดจากโปรตีน PC ที่ผิดรูปทรง ทำให้ติดอยู่ที่ภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (ER) ของเซลล์ การสะสมของโปรตีนผิดรูปทรงนี้กระตุ้นการตอบสนองของความเครียดของเซลล์ที่เรียกว่า unfolded protein response (UPR) ซึ่งทำให้การสร้างโปรตีน PC ลดลงยิ่งขึ้น

การกลายพันธุ์ R189W ทำให้ปริมาณการหลั่งโปรตีน PC ลดลงในระดับปานกลาง (30%) พร้อมกับการเพิ่มขึ้นของความเครียดใน ER ในระดับที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการกลายพันธุ์ C238G ซึ่งบ่งชี้ว่าการกลายพันธุ์ R189W ทำลายหน้าที่ของโปรตีน PC ผ่านกลไกที่แตกต่างจาก C238G

การศึกษาใช้การวิเคราะห์โครงสร้างของโปรตีน PC เพื่อตรวจสอบบทบาทของกรดอะมิโนที่ได้รับผลกระทบ (C238 และ R189) กรดอะมิโน C238 มีบทบาทสำคัญในการรักษาโครงสร้าง 3 มิติของโปรตีนโดยการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญต่อการพับตัวและการหลั่งที่ถูกต้อง กรดอะมิโน R189 แม้จะมีความสำคัญน้อยกว่าในด้านโครงสร้าง แต่ก็ดูเหมือนว่าจะมีส่วนช่วยในการหลั่งโปรตีน PC อย่างมีประสิทธิภาพ

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ในยีน PROC ที่แตกต่างกันสามารถนำไปสู่การขาดโปรตีน PC ได้ผ่านกลไกที่หลากหลาย ซึ่งส่งผลต่อการพับตัวของโปรตีน ความเครียดใน ER และการหลั่งโปรตีน การศึกษานี้เน้นย้ำถึงความสำคัญของกรดอะมิโน C238 และ R189 ต่อหน้าที่ของโปรตีน PC ซึ่งเป็นข้อมูลเชิงลึกที่มีค่าต่อการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของการขาดโปรตีน PC ที่เกี่ยวข้องกับ thromboembolism ความเข้าใจนี้มีความสำคัญต่อการพัฒนากลยุทธ์การรักษาที่เป็นไปได้ในอนาคต

*Thromb Haemost.* 2024 Sep 18. doi: 10.1055/a-2408-9529.



ความเชื่อมโยงกับเป้าหมาย SDGs: เป้าหมายที่ 3: การมีสุขภาพและความเป็นอยู่ที่ดี