

Izoniazīda metabolizējošo enzīmu gēnu analīze Latvijas tuberkulozes slimniekiem

Viktorija Igumnova^{1,2}, Valentīna Čapligina², Ilva Pole^{2,3}, Alviks Krams^{3,4},
Andra Cīrule³, Iveta Ozere^{3,5}, Ģirts Šķenders³, Dace Bandere¹,
Inta Jansone², Renāte Ranka^{1,2}

¹Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

²Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

³Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs
"Tuberkulozes un plaušu slimību centrs", Latvija

⁴Latvijas Universitāte

⁵Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija

Ievads. Tuberkulozes (TB) terapijas laikā pacientiem bieži tiek novērotas zāļu blakusparādības. To risks ir saistīts arī ar variācijām prettuberkulozes zāļu metabolizējošo enzīmu gēnos, kas var ietekmēt attiecīgo zāļu vielu metabolisma ātrumu. Ir pierādīta būtiska saistība starp izoniazīda (INH) metabolisma izmaiņām un hepatotoksicitātes risku dažādās populācijās. Pacientu zāļu metabolisma gēnu variāciju noteikšana var tikt izmantota terapijas iespējamo blakusparādību prognozēšanai un terapijas shēmas pielāgošanai katram konkrētam indivīdam.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Noteikt INH metabolizējošo enzīmu GSTM1 (glutathiona-S-transferāze M1) un NAT2 (N-acetiltransferāze2) kodējošo gēnu genotipus Latvijas TB slimniekiem. DNS izdalīšana veikta no asins parauga ar fenola-hloroforma metodi. GSTM1 nulles genotipa noteikšanai ir izmantota PCR metode un produktu analīze 1,5% agarozes gēlā; PCR kontrolei izmantota β -globīna gēna 536-bp fragmenta amplifikācija. NAT2 analīzei veikta gēna PCR amplifikācija un PCR produkta sekvenēšana. NAT2 gēna sekvenču analīze un SNP identifikācija veikta ar *CodonCode Aligner*, kā reference cilvēka NAT2 gēna sekvenču no *GenBank* datubāzes.

Rezultāti. Pētījumā iekļauti 85 TB slimnieki. GSTM1 nulles genotips tika identificēts 48,2% TB slimnieku (41/85). Kopumā tika identificētas 7 NAT2 gēna alēles. NAT2 gēna SNP analīze atklāja, ka Latvijas tuberkulozes slimniekiem visbiežāk ir sastopami genotipi NAT2*4/NAT2*5 un NAT2*4/NAT2*6, kuri nosaka NAT2 acetilācijas enzīma vidējo ātrumu, kā arī genotipi NAT2*5/NAT2*5, NAT2*5/NAT2*6 un NAT2*6/NAT2*6, kuri nosaka NAT2 acetilācijas enzīma lēno ātrumu un attiecīgi sastāda 10,6%, 17,6%, 15,3%, 15,3% un 17,6% no kopējā izanalizēto paraugu skaita. Savukārt, vadoties pēc NAT2 gēna genotipa, 4,7% (4/85) slimnieku tika klasificēti kā ātrie acetilētāji, 43,5% (37/85) – kā vidējie acetilētāji un 51,8% (44/85) – kā lēnie acetilētāji. GSTM1 nulles genotips tika identificēts 50% (2/4) ātro acetilētāju, 45,9% (17/37) vidējo acetilētāju un 50% (22/44) lēno acetilētāju.

Secinājumi.

1. GSTM1 gēna nulles genotipa un NAT2 gēna lēnā acetilētāja genotipa sastopamības biežums starp Latvijas TB pacientiem ir līdzīga šo genotipu izplatībai Eiropas populācijās.
2. Ir nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noskaidrotu šo genotipu iespējamo saistību ar prettuberkulozes zāļu blakusparādību risku TB pacientiem Latvijā.

Darbs izstrādāts Valsts pētījumu programmas BIOMEDICINE ietvaros.