

ATOX1 gēna variantu ietekme uz Vilsona slimības klīnisko gaitu

**Agnese Zariņa^{1,2}, Ieva Tolmane^{3,4}, Aleksandrs Čerņušenko³,
Ieva Puķīte^{1,2}, Gunta Čerņevska⁵, Zita Krūmiņa^{1,5},
Madara Kreile^{1,2}, Linda Piekuse²**

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un
mikrobioloģijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas
zinātniskā laboratorija, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
stacionārs "Latvijas Infektoloģijas centrs"

⁴ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

⁵ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Ievads. Vilsona slimība ir autosomāli recesīva vara vielmaiņas patoloģija ar biežumu 1: 30 000 Eiropā, kuru izraisa apmēram 500 dažādas mutācijas *ATP7B* gēnā (EASL vadlīnijas, 2012). Lai arī Vilsona slimība tiek uzskatīta par monogēnu patoloģiju, tai ir novērojama liela fenotipa heterogenitāte pat starp Vilsona slimības pacientiem ar vienādiem alēliskajiem variantiem *ATP7B* gēnā. Viens no Vilsona slimības klīnisko gaitu modificējošiem kandidātgēniem varētu būt *ATOX1*, jo tā kodētais proteīns piedalās vara metabolismā.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Mērķis ir noskaidrot *ATOX1* gēna alēlisko variantu iespējamo ietekmi uz Vilsona slimības klīnisko gaitu. Kopā analizēti 77 procentu dati ar klīniski apstiprinātu Vilsona slimību (vismaz 4 punkti pēc Leipcigas kritērijiem). Visiem pacientiem veikta Vilsona slimības DNS diagnostika – sākot ar biežākās Vilsona slimības izraisošās mutācijas H1069Q noteikšanu, izmantojot *PCR Bi-PASA* metodi; negatīva rezultāta gadījumā tika turpināta diagnostika ar tiešo sekvenčēšanu. Iespējamās izmaiņas *ATOX1* gēnā tika meklētas ar tiešo sekvenčēšanu, analizējot gēna kodējošās daļas trīs eksonus.

Rezultāti. Vilsona slimība molekulāri tika apstiprināta 50 pacientiem, izmaiņa vienā *ATP7B* gēna alēlē atrasta vēl pieciem pacientiem. *ATOX1* gēnā tika atrasta viena izmaiņa – viena nukleotīda delēcija gēna intronā (NC_000005.10:g.151751794delG, rs571657964), kas literatūrā ir aprakstīta kā alēliskais variants bez ietekmes uz gēna kodēto proteīnu. Šī alēliskā varianta biežums "1000 genomu projekta" eiropiešu populācijā ir 0,005 (alēliskais variants atrasts piecās alēlēs no 1001). Starp Latvijas Vilsona slimības pacientiem šī alēliskā varianta biežums ir 0,019 (trīs alēlēs no 154), kas ir biežāk nekā eiropiešu populācijai, bet atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,08$). Starp Latvijas pacientiem *ATOX1* gēna alēliskais variants tika atrasts trīs neradnieciskiem pacientiem heterozigotiskā formā. Visiem trīs pacientiem Vilsona slimības simptomi ir parādījušies salīdzinoši agrīnā vecumā: vienam – trīs gadu, otram – 15 gadu, trešajam – 20 gadu vecumā (visu pacientu vidējais simptomu sākšanās vecums ir $23,37 \pm 10,78$ gadi). Slimības gaita visiem trīs pacientiem ir bijusi dažāda – viens no šiem pacientiem ir miris Vilsona slimības izraisītas aknu cirozes dēļ, savukārt pārējiem diviem ir hronisks hepatīts (bez aknu cirozes).

Secinājumi.

1. *ATOX1* gēnā netika atrasti patogēni varianti, kas varētu ietekmēt Vilsona slimības klīnisko gaitu.
2. Alēliskajam variantam rs571657964 *ATOX1* gēnā, visticamāk, nav tiešas ietekmes uz Vilsona slimības klīnisko gaitu, bet tas varētu būt saistīts ar kādu citu patogēnu izmaiņu *ATOX1* gēnā un būt marķieris slimības agrīnākai izpausmei, bet ir nepieciešami turpmāki pētījumi alēliskā varianta biežuma noteikšanai Latvijas iedzīvotāju populācijā, lai pārliecinātos par biežuma atšķirībām.