

DRB1*01:01 gēna mutācijas izpēte 2. eksnā HIV/AIDS pacientiem

Diana Kasjko¹, Vladislavs Jasinskis¹, Jeļena Eglīte¹, Elīna Dobeļe¹,
Lilija Kovaļčuka¹, Gunta Stūre^{2,3}, Ludmila Viksna²

¹Rīgas Stradiņa universitāte, Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorija

²Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

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

Ievads. Cilvēka leikocītu antigēns (HLA) ir virsmas audu saderības komplekss cilvēkiem, un tas palīdz atpazīt un prezentēt antigēnus. Tam ir svarīga loma organisma imūnās sistēmas veidošanā. HLA-DRB1 lokuss ir ļoti polimorfs, šobrīd saskaņā ar IMGT/HLA datiem ir atklātas 1285 alēles. Daudzos pētījumos saistībā ar HIV/AIDS gadījumiem ir pierādīta DRB1*01:01 alēles protektīvā darbība, proti, pacientiem ar šo gēnu sindromkomplekss attīstījās izteikti lēnāk nekā pacientiem, kam šī alēle netika konstatēta. Taču līdz ar jaunākajiem atklājumiem šis fakts nonāca pretrunā pats ar sevi. Individuiem, kuriem būtu bijis vajadzīgs ilgāks laiks, lai attīstītos AIDS, tas izveidojās ātrāk par 6 gadiem. Tieši 2. eksons veido HLA II klases beta1 un alfa1 piesaistes vietu peptīdam un prezentē to tālāk imūnajai sistēmai. Jebkāda veida disbalanss šajā sistēmā noved pie nepareizas vai pat neesošas imūnatbildes. Visbiežāk šīs punktveida mutācijas (angl. *missense* vai *nonsense*) notiek aminoskābju maiņas dēļ. Ar "missense" mutācijām ir saistītas vairākas funkcionāli svarīgas aminoskābju maiņas, tādējādi izmainās vai pilnībā zūd proteīna funkcija. "Nonsense" mutāciju gadījumā, kad mutācijas rezultātā izveidojas stop-kodons, olbaltumvielu sintēze tiek pilnībā pārtraukta un zūd tā funkcionālā darbība. Šie fakti pamudināja izsekot nukleotīdu maiņu 2. eksnā un izvērtēt šo seku iedarbību uz DRB1*01:01 alēles protektīvo darbību.

Darba mērķis. Noskaidrot, vai DRB1*01:01 2. eksnā notiekošās punktveida mutācijas ietekmē šīs alēles protektīvo darbību HIV pacientiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā iekļauti 200 HIV inficēti pacienti. Ar *QIAGEN QIAamp DNA kit* reaģentiem tika izdalīta DNS no venozajām asinīm un ar automātisko sekvenēšanu - "Big Dye Terminator mix" (*Applied Biosystems*, ASV) tika noteikta HLA - 2. eksna (260 bp) nukleotīdu secība. Statistisko analīzi veica, izmantojot *Microsoft Excel* un *DOS StatCalc* programmu. Rādītāju atšķirības nozīme izvērtēta pie ticamības $p \leq 0,05$. Izredžu attiecība (OR) tika aprēķināta pēc Volfa metodes.

Rezultāti. Ņemot vērā nukleotīdu polimorfisma sastopamību 2. eksna HLA-DRB1*0101 gēnā, no 200 analizētajiem pacientiem tika atrastas šī eksna punktveida mutācijas jeb "karstākie punkti": 9. kodonā - 27% gadījumu; 14. kodonā - 36% gadījumu; 87. kodonā - 28% gadījumu ($p < 0,001$). Vienam HIV pacientam paraugā tika konstatēts stop-kodons (13. kodonā). Turklāt novērotas līdzsvarotas nukleotīdu transversijas un tranzīcijas attiecības, kas liecina par mutāciju 2. eksnā, un ir zināms, ka transversija cilvēka genomā sastopama ļoti reti (OR 0,05, 95% CI 0,00-0,053).

Secinājumi. Ir konstatēts, kuru aminoskābju nomaina varētu palielināt ātrākas HIV attīstības risku, salīdzinot ar AIDS. Pēc riska un protektīvo alēļu proporcijas izvērtēšanas katram individam būtu iespējams noteikt, kurš pacients ir predisponēts ātrākai AIDS attīstībai, un tas savukārt ļautu noteikt, kuram pacientam jāuzsāk ārstēšana ātrāk, tādējādi uzlabojot dzīves kvalitāti un pagarinot dzīvildzi. Pilnīgākai izpratnei par 2. eksnā notiekošo mutāciju nozīmību HIV/AIDS attīstībā, nepieciešams palielināt pētāmo grupu.