

## PCSK9, UGT1A1 un LEP gēnu polimorfismu saistība ar seruma lipīdiem pacientiem ar dislipidēmiju

*Agnese Zariņa, Linda Piekuse, Madara Kreile, Dace Juhnēviča<sup>1</sup>,  
Kārlis Trušinskis<sup>1</sup>, Sandra Gintere<sup>2</sup>*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija*

*<sup>1</sup>Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs*

*<sup>2</sup>Rīgas Stradiņa universitāte, Ģimenes medicīnas katedra*

**Ievads.** Koronāra sirds slimība (KSS) ir galvenais nāves cēlonis attīstītajās pasaules valstīs. KSS izraisa ateroskleroze, kuras patogēnēzē būtisku lomu spēlē dislipidēmija. Dislipidēmijas attīstību sekmē dažādi gēni, t. sk. PCSK9, kurā ir atklātas dažādas mutācijas un polimorfismi, kas saistās gan ar hiper-, gan - hipoholesterinēmiju.

Vairākos pētījumos ir aprakstīta arī citu gēnu, piemēram, *LEP* (kodē leptīnu, kas ir saistīts ar aptaukošanos) un *UGT1A1* ((TA)<sub>7</sub> alēle ir saistīta ar samazinātu KSS attīstības risku) variantu saistība ar KSS attīstības risku un holesterīna izmaiņām asinīs.

**Darba mērķis.** Noteikt PCSK9, UGT1A1 un LEP gēnu variantu biežumu un saistību ar seruma lipīdu izmaiņām pacientiem ar dislipidēmiju.

**Materiāls un metodes.** Pētījumā piedalījās 38 pacienti (vidējais vecums – 63,9 ± 10,2 gadi, 21 vīrietis un 17 sievietes) ar dislipidēmiju, kuru bioķīmiskās analīzes (lipīdu rādītāji: kopējais holesterīns, ABLH, ZBLH, TG, APOA, APOB, APOA/APOB attiecība; ALAT, ASAT, kreatinīns un glikoze) tika noteiktas Latvijas Kardioloģijas centrā, un 66 veseli indivīdi (vidējais vecums 22 ± 2,8 gadi, 10 vīrieši un 56 sievietes).

*PCSK9* gēna polimorfisms E670G tika noteikts, izmantojot restrikcijas fragmentu analīzi. *LEP* gēna 3'UTR tetranukleotīdu atkārtojumu un *UGT1A1* gēna promotera (TA) atkārtojumu skaits tika noteikts genotipējot, izmantojot ABI Prism 310 ģenētisko analizatoru (*Applied Biosystems*, ASV). Datu statistiskai apstrādei tika izmantota programma, hī kvadrāta tests un *SPSS 16.0* statistiskā programma.

**Rezultāti.** Pacientu un kontroles grupās tika noteiktas trīs mutācijas. Statistiski ticama asociācija ar hiperholesterinēmiju tika atklāta tikai ar E670G mutāciju ( $p = 3,9 \times 10^{-5}$ , OR 4,217, CI95% 2,069–8,587) – G alēle bija biežāk sastopama pacientiem ar dislipidēmiju, nekā kontroles populācijā. Analizējot atsevišķu bioķīmisko rādītāju saistību ar iepriekš minētajām trīs mutācijām, statistiski ticama atšķirība tika atrasta tikai starp gēna *UGT1A1* (TA)<sub>7</sub> alēli un ASAT rādītājiem (BETA = -5,988,  $p = 0,025$ ) – (TA)<sub>7</sub> alēle biežāk bija sastopama pacientiem ar zemāku ASAT.

### Secinājumi.

1. *PCSK9* gēna E670G mutācija ir viens no dislipidēmijas attīstības ģenētiskajiem riska faktoriem, jo biežāk sastopama pacientiem ar dislipidēmiju. *PCSK9* gēna E670G mutācijai nav saistības ar atsevišķām lipīdu rādītāju izmaiņām.
2. *UGT1A1* gēna (TA)<sub>7</sub> alēles biežums ir vienāds pacientiem ar dislipidēmiju un kontroles grupas pacientiem, bet tai ir protektīva iedarbība.
3. *LEP* gēna 3'UTR reģiona tetranukleotīdu atkārtojumu skaita – garās un īsās alēles biežums statistiski ticami neatšķiras pacientiem ar dislipidēmiju un vispārējās populācijas indivīdiem. *LEP* gēna 3'UTR reģiona garā alēle ir biežāk sastopama pacientiem ar palielinātu ZBLH un ABLH līmeni asinīs.
4. Lai apstiprinātu pētījumā iegūtos rezultātus, būtu nepieciešams pētījumu turpināt lielākā pacientu grupā.