

Žilbēra sindroma mutāciju spektrs Latvijas populācijā

Linda Piekuse¹, Madara Kreile¹, Agnese Zariņa¹, Zane Šteinberga¹,
Aleksandrs Černušenko², Ieva Mičule³, Gunta Čerņevska³,
Valentīna Sondore², Jāzeps Keišs², Astrīda Krūmiņa⁴

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Latvijas Infektoloģijas centrs"

³ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁴ APP Biomedicīnas studiju un pētījumu centrs, Latvija

Ievads. Biežākais paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs ģenētiskais iemesls ir mutācijas *UGT1A1* gēna promotera reģionā, tās izraisa Žilbēra sindromu jeb labdabīgu hiperbilirubinēmiju. Eiropiešu izcelsmes indivīdiem biežāk sastopamās gēna *UGT1A1* alēles ir (TA)7 un (TA)6, un ļoti retas ir (TA)5 un (TA)8 alēles, tās ir raksturīgākas Āfrikas izcelsmes indivīdiem.

Darba mērķis. Noteikt gēna *UGT1A1* promotera biežākās alēles Latvijas populācijā un pacientiem ar paaugstinātiem bilirubīna rādītājiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iesaistīti 165 indivīdi no vispārējās Latvijas populācijas (37 vīrieši un 128 sievietes), kuriem nebija noteikts bilirubīna līmenis, vecumā no 21 līdz 25 gadiem un 583 indivīdi ar aizdomām par Žilbēra sindromu (408 vīrieši un 175 sievietes) vecumā no 1 līdz 78 gadiem (vidējais vecums – $19 \pm 12,52$ gadi). No indivīdu perifērajām asinīm tika izdalīta DNS, un, izmantojot PCR ar fluorescentajām iezīmēm, tika veikta fragmentu garuma analīze ar *ABI Prism* ģenētisko analizatoru.

Rezultāti. Vispārējā Latvijas populācijā Žilbēra sindroms tika apstiprināts 22 (13%) indivīdiem. Gēna *UGT1A1* promotera (TA)5 alēles biežums bija 0,006, (TA)6 – 0,639 un (TA)7 – 0,355. Pacientu grupā (TA)5 alēle netika atrasta, bet (TA)6 alēles biežums bija 0,128; (TA)7 – 0,870 un (TA)8 – 0,002. Analizējot pacientus ar aizdomām par Žilbēra sindromu, molekulāri tas tika apstiprināts 467 pacientiem (79,6%), un 85 pacientiem tika atrasts genotips (TA)6 / (TA)7. Pacientiem ar genotipu (TA)6 / (TA)6 vidējais kopējais bilirubīna rādītājs bija $35,38 \pm 20,89$ $\mu\text{mol/L}$, ar genotipu (TA)6 / (TA)7 – $41,18 \pm 19,44$ $\mu\text{mol/L}$, un pacientiem ar molekulāri apstiprinātu Žilbēra sindromu – $45,01 \pm 22,64$ $\mu\text{mol/L}$. Pacientiem ar molekulāri apstiprinātu Žilbēra sindromu nebija statistiski ticami paaugstināts bilirubīna līmenis ($p = 0,062$), savukārt, salīdzinot pacientus, kuriem tika atrasta vismaz viena alēle, bilirubīns statistiski ticami bija paaugstināts ($p = 0,038$). (TA)6 alēle ir saistīta ar zemāku bilirubīna līmeni (BETA = $-4,393$; $p = 0,025$, koriģējot pēc dzimuma, BETA = $-4,537$; $p = 0,0183$). (TA)6 alēle ir saistīta ar augstāku ALAT līmeni (BETA = $11,44$; $p = 0,0011$, statistiskā ticamība saglabājās, tos koriģējot arī pēc vecuma un dzimuma), liecinot par to, ka paaugstināta bilirubīna iemesls bijis aknu bojājums.

Secinājumi.

1. Latvijas populācijā Žilbēra sindroma biežums ir 13%.
2. Latvijas populācijā ir sastopamas arī retās *UGT1A1* gēna promotera alēles – (TA)5 un (TA)8.
3. (TA)7 alēle ietekmē bilirubīna līmeņa paaugstināšanos gan heterozigotiskā, gan homozigotiskā stāvoklī.