

Viena nukleotīda polimorfismu, kas lokalizēti gēnos *IKZF1*, *ARID5B*, *MDR1* un *CEBPE*, saistība ar akūtu limfoblastu leikozi bērnu vecumā

*Madara Kreile, Linda Piekuse, Dmitrijs Rots,
Agnese Zariņa, Elizabete Cebura¹,
Zelma Višņevska-Preciniece¹, Žanna Kovaļova¹*

Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

¹ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Ievads. Akūta limfoblastu leikoze (ALL) ir biežākā ļaundabīgā slimība bērnu vecumā [Downing, 2012]. Lai gan vairāk nekā 80% akūta limfoblastu leikoze tiek sekmīgi ārstēta, leukemoģenēze joprojām nav pilnībā izskaidrojama [Mullighan, 2012]. Ģimeņu audzēju reģistros atrodama informācija liecina par iedzimtības komponentu leikozes attīstībā [Levine, 2009]. Ģenētisko riska marķieru identificēšanai ir veikti plaši genoma asociāciju pētījumi (GWAS), kuros atrasta korelācija starp vairākiem viena nukleotīda polimorfismiem (SNP) un vidēji paaugstinātu risku attīstīties akūtai pre-B šūnu ALL bērnu vecumā. Statistiski ticama saistība atrasta ar *IKZF1* gēna polimorfismu rs4132601; *ARID5B* gēna polimorfismu rs10821936 un *CEBPE* gēna polimorfismu rs2239633 [Papaemmanuil, 2009; Trevino, 2009]. Vairākos pētījumos atrasta statistiski nozīmīga saistība starp *MDR1* gēna polimorfisma C3435T (rs1045642) T alēles persistenci un paaugstinātu risku leikozes attīstībai [Qian, 2011].

Darba mērķis. Replicēt GWAS pētījumos iegūtos datus, kā arī analizēt piecu SNP, kuri lokalizēti 10. hromosomas 3. intronā, iespējamo saistību ar ALL risku.

Materiāls un metodes. Gadījuma kontroles analīze tika veikta 55 ALL slimniekiem un vecumam un dzimumam atbilstošiem kontroles indivīdiem. Tajā tika iekļauti 3 marķieri: rs4132601; rs1045642 un rs2239633. Ģimeņu analīze tika veikta 34 ALL slimniekiem un viņu vecākiem. Kopā tika analizēti 9 marķieri: rs4132601; rs1045642; rs7908445; rs7923074; rs77918077; rs10821936; rs12246030; rs10821937; rs2239633. Marķieru noteikšanai tika izmantotas molekulārās bioloģijas metodes – PCR, RFLP un tiešā sekvenēšana. Statistiskajai apstrādei tika izmantota PLINK datu apstrādes programma. Gadījuma un kontroles analīzei tika izmantots alēļu, genotipu un haplotipu asociācijas tests, par statistiski ticamu uzskatot rezultātu, ja $p > 0,05$. Ģimeņu analīzei tika izmantots transmisijas disekvilibrācijas tests, lai noskaidrotu pārmantoto un nepārmantoto alēļu un haplotipu attiecību starp ALL slimniekiem un to vecākiem Latvijas populācijā.

Rezultāti. Visi analizētie marķieri atbilda Hārdija-Veinbeirga sadalījumam ($p > 0,001$). Veicot gadījuma – kontroles analīzi, statistiski ticami rezultāti netika iegūti ($p > 0,05$). Veicot ģimeņu analīzi, statistiski ticamas riska alēles bija marķieros rs7923074 alēle A (OR = 7, CI 95% 0,8612–56,89, $p = 0,034$) un rs7908445 alēle T (OR = 9, CI 95% 1,14–71,04, $p = 0,011$). Veicot divu marķieru haplotipu analīzi, vistīcāmākā saistība ar pārmantotu haplotipu bija starp marķieriem rs10821936-rs12246030 (CC), $p = 0,0046$. Savukārt, analizējot visus sešus marķierus 10. hromosomā, vistīcāmākais haplotips bija rs7908445-rs7923074-rs77918077-rs10821936-rs12246030-rs10821937 (TAGCCC), $p = 0,027$.

Secinājumi.

1. Ģimeņu analīzēs statistiski ticami rezultāti atrasti vairākiem SNP, kas lokalizēti 10. hromosomas 3. intronā, kas varētu norādīt uz šī lokusa nozīmi ALL predispozīcijā.
2. Ņemot vērā, ka katram individuālajam SNP nebija statistisku ticamu rezultātu, jādodomā, ka leukemoģenēzē katram atsevišķajam SNP ir maza nozīme, bet risku saslimt paaugstina vairāku SNP kopums.