

Geneticky podmienené príčiny vzniku hyperbilirubinémie

Michaela Jurkovičová^{1,2}, Slavomíra Mattošová¹, Lívia Lukáčková^{1,2},
Katarína Kolejáková¹, Mária Fischerová¹, Ľubica Krajčiová¹, Robert Petrovič¹,
Ján Chandoga¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, ²Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava
mjurkovicova@gmail.com

Bilirubín je hlavným produktom katabolizmu hému a jeho produkcia, metabolizmus a vylučovanie sú udržiavané v rovnováhe. Výsledkom narušenia tejto rovnováhy je hyperbilirubinémia, ktorá je charakterizovaná zvýšenými hodnotami bilirubínu v sére, pričom za fyziologické hodnoty sa považujú hodnoty nižšie ako 21 $\mu\text{mol/l}$. Kritickým enzýmom pre jeho elimináciu je bilirubín UDP-glukuronyltransferáza, ktorá zabezpečuje jeho premenu na hydrofilnú formu mono a diglukuronid. Enzým bilirubín UDP-glukuronyltransferáza je kódovaný génom *UGT1A1*. Mutácie v tomto géne spôsobujú nekonjugovanú hyperbilirubinémiu – Crigler Najjar a Gilbertov syndróm. U kaukazoidnej populácie je Gilbertov syndróm spôsobený mutáciou v promotore génu *UGT1A1* - A(TA)₇TAA [1].

Translokácia bilirubínu do hepatocytov je zabezpečená transportným proteínom – OATP2, lokalizovaným v membráne hepatocytov, ktorý sa vyznačuje vysokou afinitou k bilirubínu [2]. Bolo identifikovaných niekoľko SNP polymorfizmov v tomto géne, pričom niektoré z nich môžu mať význam v metabolizme niektorých liečiv a taktiež môžu byť rizikovým faktorom pre vznik hyperbilirubinémie.

AnalYZovali sme skupinu deväťdesiatich náhodne vybraných jedincov na prítomnosť mutácií – A(TA)₇TAA v géne *UGT1A1* a A388G a 463C>A v géne *OATP2*. U týchto jedincov sme mali k dispozícii aj hodnoty celkového bilirubínu. Pomocou PCR-RFLP analýzy a fragmentačnej analýzy sme zistili zastúpenie jednotlivých mutácií v kontrolnom súbore. Pomocou porovnávania hodnôt bilirubínu a jednotlivých genotypov sme sa snažili zistiť vplyv uvedených mutácií na hladinu bilirubínu. V našej práci sme potvrdili, že mutácia A(TA)₇TAA spôsobuje zvýšenú hladinu bilirubínu, keďže jedinci nesúci homozygotne mutáciu A(TA)₇TAA mali štatisticky významne vyššie hladiny bilirubínu v sére. Na posúdenie vplyvu mutácií v géne *OATP2* na hyperbilirubinémiu je potrebné rozšíriť počet členov súboru. Vzhľadom k tomu, že mutácie v géne *UGT1A1* a pohlavné rozdiely ovplyvňujú hodnoty bilirubínu, štatistická významnosť vplyvu mutácií v géne *OATP2* na takomto geneticky rôznorodom súbore sa nemusí zachytiť.

[1] Bosma, *N. Engl. J. Med.*, **1995**, 333, 1171–1175.

[2] Cui, *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 9626–9630.