

A genetikailag meghatározott „O” vércsoport vizsgálata krónikus pancreatitisben



Stefanovics Regina^{1,2} / Kun Anasztázia¹ / Vincze Áron³ / Izbéki Ferenc⁴ / Eröss Bálint^{5,6,7} / Czako László¹ / Hegyi Péter Jenő^{6,7} / Szentesi Andrea⁵ / Hegyi Péter^{5,6,7,8} / Németh Balázs Csaba^{1,2}

- Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Centrum, Szeged;
- Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ (HCEMM)- Szegedi Tudományegyetem, Transzlációs Pancreatológiai Kutatócsoport, Szeged;
- Pécsi Tudományegyetem, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Gasztroenterológia, Pécs;
- Fejér Vármegyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár;
- Pécsi Tudományegyetem, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs;
- Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Központ, Budapest;
- Semmelweis Egyetem, Pankréász Betegségek Intézete, Budapest;
- Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és Innovációs Kiválósági Központ, Transzlációs Hasnyálmirigy Kutatócsoport, Szeged

Célkitűzés

Célunk az ABO génben található c.261delG variáns allél- és genotípus gyakoriságának meghatározása a magyar populációban, valamint az alkoholos és nem-alkoholos krónikus hasnyálmirigy-gyulladásal való lehetséges összefüggésének meghatározása.

Bevezetés

A krónikus hasnyálmirigy-gyulladás (CP) genetikai kockázati tényezői jelentős mértékben hozzájárulnak a betegség patogeneziséhez. Az egyén ABO vércsoportja öröklődik (1. ábra), de a fenotípus eltérhet a genetikailag meghatározott ABO vércsoporttól. A „B” vércsoportot fenotípusát egyes tanulmányok összefüggésbe hozták a CP-vel (2), azonban az ABO gén genetikai variációját meghatározó ABO vércsoportok és a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás között még nem azonosítottak egyértelmű összefüggés.

Módszerek

142 nem-alkoholos (NACP) és 169 alkoholos krónikus hasnyálmirigy-gyulladásban (ACP) szenvedő beteget, valamint 401, a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) által toborzott kontrollt választottunk ki. A DNS-mintákat egyedi tervezésű valós idejű PCR alapú alléldiszkriminációs vizsgálattal teszteltük fluoreszcensen jelölt próbák segítségével.

Eredmények

A kereteltolódást okozó c.261delG variáns, amely túlnyomórészt az ABO gén „O” allélját határozza meg, szignifikánsan felülreprezentált volt a kontrollcsoportban. Az „O” allélt hordozó genotípus gyakrabban fordult elő a kontrollcsoportban, mint a krónikus pancreatitis csoportokban. A recesszív öröklődési modellt alkalmazva a „del/del” („O”/„O”) genotípus jelentős felhalmozódását igazoltuk a kontrollokban a betegekhez képest. A domináns öröklési modellt alkalmazva azonban az „O” allél előfordulása NEM különbözött az egyes betegcsoportokban a kontrollokhoz képest.

Összefoglalás

Az ABO gén c.261delG variánsa védelmet nyújt a CP kialakulásával szemben a magyar populációban, különösen homozigóta státuszban. A betegek homozigóta c.261delG variáns státusza gyakorlatilag az „O” vércsoportot meghatározza, ezért e variáns homozigóta formában történő szignifikáns halmozódása a kontrollcsoportban végső soron az „O” vércsoport védő hatását jelenti krónikus hasnyálmirigy-gyulladásal szemben

Szakirodalom

- Yamamoto F. Molecular genetics and genomics of the ABO blood group system. *Ann Blood* 2021;6:25.
- Weiss FU, Schurmann C, Guenther A et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut*. 2015 Apr;64(4):646-56.

Exon	6						7										
Nucleotide Position	261	297	467	526	646	657	681	703	771	796	802	803	829	871	930	1054	1060
A allele																	
A101	G	A	C	C	T	C	G	G	C	C	G	G	G	G	G	C	C
A102	*	*	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
A201	*	*	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
A301	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	A	*	*	*
Ax01	*	*	*	*	A	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
B allele																	
B101	*	G	*	G	*	T	*	A	*	A	*	C	*	*	A	*	*
B301	*	G	*	G	*	T	*	A	*	A	*	C	*	*	A	T	*
AB allele																	
cis-AB01	*	*	T	*	*	*	*	*	*	*	*	C	*	*	*	*	*
B(A)01	*	G	*	G	*	*	*	*	*	A	*	C	*	*	A	*	*
O allele																	
O01	Δ	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
O02	*	G	*	*	A	*	A	*	T	*	*	*	A	*	*	*	*
O03	*	G	*	G	*	*	*	*	*	*	A	*	*	*	*	*	*
Possible Amino Acid Change	Frameshift	No change	P156L	R176G	F216I	No change	No change	G235S	No change	L266M	C268F	C268A	V277M	L291N	No change	R352W	Frameshift

1. ábra Tizenkét vércsoportot meghatározó allél és mutáció az ABO génben. A nukleotid- és az aminosav-szekvenciákat összehasonlítottuk, és csak az A101 alléltől való eltéréseket mutatjuk be. Részben módosított táblázat F. Yamamoto és mtsai 2022-es cikke alapján (1).

Nukleotid változás	Összes CP allél	Kontroll minták	OR	p érték	95% CI
c.261delG	301/622 (48,4%)	453/802 (56,5%)	0,72	0,002	0,59-0,89
	Alkoholos CP allélok		OR	p érték	95% CI
	168/338 (49,7%)		0,76	0,04	0,59-0,98
	Nem-alkoholos CP allélok		OR	p érték	95% CI
	133/284 (46,8%)		0,68	0,01	0,52-0,89

1. táblázat Az ABO gén c.261delG variáns alléleloszlása alkoholos (ACP) és nem-alkoholos krónikus pancreatitisben (NACP) szenvedő betegekben és a magyar populáció kontrolljaiban. A szignifikáns eltéréseket piros kiemeléssel jelöltük.

ABO c.261delG genotípus	Összes krónikus pancreatitis	Kontroll minták	OR	p érték	95% CI
GG	77/311 (24,8%)	81/401 (20,2%)	0,77	0,15	0,54-1,1
Gdel	167/311 (53,7%)		0,55	0,001	0,39-0,78
deldel	67/311 (21,5%)		OR	p érték	95% CI
	Alkoholos krónikus pancreatitis (ACP)				
GG	41/169 (24,3%)	187/401 (46,6%)	0,79	0,28	0,51-1,21
Gdel	88/169 (52,1%)		0,62	0,03	0,41-0,94
deldel	40/169 (23,7%)		OR	p érték	95% CI
	Nem-alkoholos krónikus pancreatitis (NACP)				
GG	36/142 (25,4%)	133/401 (33,2%)	0,75	0,20	0,48-1,17
Gdel	79/142 (55,6%)		0,47	0,002	0,30-0,76
deldel	27/142 (19,0%)		OR	p érték	95% CI

2. táblázat Az ABO gén c.261delG variáns genotípus megoszlása alkoholos (ACP) és nem-alkoholos krónikus pancreatitisben (NACP) szenvedő betegekben és kontrollokban. Az adatokat domináns (dőlt betűvel jelölt) vagy recesszív öröklődési modelleket feltételezve elemeztük. A szignifikáns eltéréseket piros kiemeléssel jelöltük.