

# Genetika in farmakogenetika Gilbertovega sindroma

## Genetics and pharmacogenetics of Gilbert's syndrome

Barbara Ostanek

**Povzetek:** Gilbertov sindrom je najpogostejša dedna motnja v presnovi bilirubina. Blaga nekonjugirana hiperbilirubinemija nastane kot posledica znižane konjugacije bilirubina zaradi polimorfizmov v genu za UDP-glukuronil-transferazo 1A1 (UGT1A1). Dodatno lahko k njej prispeva zmanjšan transport nekonjugiranega bilirubina v hepatocite zaradi polimorfizmov v genu za organski anionski prenašalec SLCO1B1. Poleg bilirubina so substrati za UGT1A1 in SLCO1B1 tudi številne zdravilne učinkovine. Polimorfizmi v obeh genih, ki so prisotni pri bolnikih z Gilbertovim sindromom, imajo zato pomen v individualizaciji zdravljenja. Njihov vpliv na farmakokinetični profil zdravilnih učinkovin in s tem na njihove terapevtske ali stranske učinke je najbolje proučen pri zdravljenju z irinotekanom in pravastatinom.

**Ključne besede:** hiperbilirubinemija, UGT1A1, SLCO1B1, polimorfizem, toksičnost zdravil

**Abstract:** Gilbert's syndrome is the most common hereditary disorder of bilirubin metabolism. Mild unconjugated hyperbilirubinemia results from decreased activity of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 due to polymorphisms in the UGT1A1 encoding gene. Polymorphisms in the gene encoding organic anion transporter SLCO1B1 can reduce the hepatic uptake of unconjugated bilirubin and also contribute to hyperbilirubinemia. Besides bilirubin, several drugs are also substrates for glucuronidation with UGT1A1 or hepatic uptake by SLCO1B1. Polymorphisms in both genes associated with Gilbert's syndrome have therefore important implications for individualised therapy. Their impact on pharmacokinetic profile and therapeutic or side effects has been best described for irinotecan and pravastatin.

**Keywords:** hyperbilirubinemia, UGT1A1, SLCO1B1, polymorphism, drug toxicity

## 1 Uvod

Gilbertov sindrom (GS) je dedna motnja, za katero je značilna blaga nekonjugirana hiperbilirubinemija v odsotnosti hemolize in jetrnih boleznih. Prvič sta ga leta 1901 opisala Gilbert in Lereboullet. V literaturi je sindrom opisan tudi z naslednjimi sinonimi: Gilbert-Lereboulletov sindrom, Icterus intermittens juvenilis, Meulengrachtova bolezen in nekonjugirana benigna hiperbilirubinemija (1).

GS je najpogostejša dedna motnja v presnovi bilirubina (BLR), saj je glede na meritve serumske koncentracije BLR prisoten kar pri 3 - 10 % populacije (2). Pogostejši je pri moških (12,4 %), ki imajo tudi višje koncentracije BLR, kot pri ženskah (4,8 %) (2). Serumske koncentracije celotnega BLR se dvignejo na 20 do 50  $\mu\text{mol/L}$ , redko pa presežejo 85  $\mu\text{mol/L}$  (referenčne vrednosti za odrasle so do 17  $\mu\text{mol/L}$ ) (1). Značilno je, da vrednosti nihajo in narastejo ob metabolnem stresu kot je stradanje ali prisotnost druge bolezni.

Pri večini bolnikov se GS diagnosticira v puberteti ali v zgodnji odrasli dobi. Velja za benigno motnjo, saj razen občasno povišanih koncentracij BLR ni prisotnih drugih patoloških odstopanj in zdravljenje ni potrebno (1, 2). Kljub temu je diagnosticiranje GS klinično

pomembno, saj so bolniki bolj dovzetni za stranske učinke nekaterih zdravil. Poleg tega prispeva k razvoju hiperbilirubinemije in povečanemu tveganju za nastanek žolčnih kamnov pri mnogih dednih krvnih boleznih kot so pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze,  $\beta$ -talasemiji, sferocitozi, neskladju krvnih skupin AB0 in srpasti anemiji. Prav tako lahko prispeva k povečanemu tveganju za razvoj raka na dojkah in jajčnikih, neonatalni hiperbilirubinemiji in razvoju žolčnih kamnov pri bolnikih s cistično fibrozo (3, 4). Diagnosticiranje GS je pomembno tudi zaradi izključitve potrebe po nadaljnji invazivni diferencialni diagnostiki vzrokov hiperbilirubinemij, kot je jetrna biopsija (1).

## 2 Presnova bilirubina

BLR je rumenooranžni pigment, ki v nizkih koncentracijah deluje kot antioksidant, v visokih koncentracijah pa je nevrotoksičen. Je razgradni produkt hema in se sintetizira v celicah retikuloendotelnega sistema, predvsem vranice. Hem-oksigenaza katalizira odprtje hemskega obroča, pri čemer se v obtok sprostita  $\text{Fe}^{2+}$  ter ogljikov monoksid, nastane pa zelen, vodotopen, netoksičen pigment biliverdin. Biliverdin se z biliverdin-reduktazo reducira do BLR, ki se sprosti v serum.

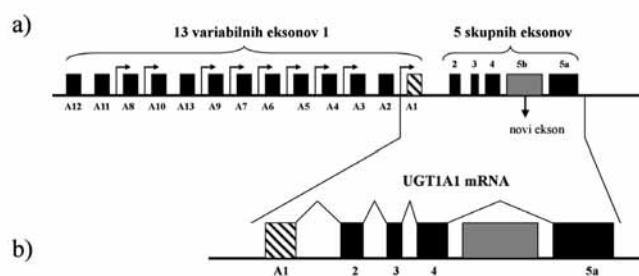
Dnevno nastane od 250 do 400 mg BLR. Nativni BLR je zaradi tvorbe intramolekularnih vodikovih vezi nevdotopen. V serumu se veže na albumin in se prenese do jeter. To obliko BLR imenujemo nekonjugiran BLR. Le 0,1 % BLR v serumu predstavlja nativni prosti BLR, ki lahko prehaja hematoencefalno pregrado in je nevrotoksičen. Pod vplivom svetlobe BLR prehaja v fotoizomere in fotooksidacijske produkte, ki so bolj vodotopni in se hitreje izločajo iz organizma, kar s pridom izkoriščamo pri zdravljenju hiperbilirubinemij s fototerapijo. V jetrih se BLR odcepi od albumina in preko anionskih membranskih proteinov ali s procesom difuzije, vstopa v hepatocite, kjer ga prevzame citoplazemski protein ligandin in prenese do endoplazemskega retikuluma. Na endoplazemskem retikulumu poteče reakcija esterifikacije z glukuronsko kislino, ki jo katalizira UDP-glukuroniltransferaza 1A1 (UGT1A1). Nastaneta vodotopna BLR monoglukuronid in bilirubin diglukuronid s skupnim imenom konjugiran BLR. Konjugiran BLR se z aktivnim transportom izloča v žolčni mehur od tam pa v tanko črevo.  $\beta$ -glukuronidaza hidrolizira konjugiran BLR do nekonjugiranega BLR, ki se nato pod vplivom anaerobnih bakterij reducira do urobilinogenov. Del nekonjugiranega BLR in do 20 % dnevno nastalih urobilinogenov se reabsorbira iz črevesja in vstopijo v enterohepatično cirkulacijo, kjer se ponovno skozi jetra izločijo v žolč. Ostalih 80 % urobilinogenov se v spodnjem delu prebavnega trakta spontano oksidira v urobiline, ki dajejo barvo blatu, s katerim se tudi izločijo. Povečana enterohepatična cirkulacija BLR npr. pri stradanju ali pri dojenih novorojenčkih lahko prispeva k razvoju hiperbilirubinemije (5).

### 3 Molekularne osnove Gilbertovega sindroma

Vzroki za GS še niso povsem razjasnjeni. Najpomembnejšo vlogo igra znižana konjugacija BLR, ki je pri bolnikih z GS znižana na 30 % normalne (6). Pri bolnikih so dokazali tudi zmanjšan jetrni očistek bromosulfoftaleina, indocianin zelenega, tolbutamida, nikotinske kisline in drugih organskih anionov, kar kaže, da zmanjšan privzem BLR v hepatocite tudi prispeva k hiperbilirubinemiji (7).

#### 3.1 Uridindifosfat-glukuroniltransferaza 1A1 (UGT1A1)

UGT1A1 je pri ljudeh edini fiziološko pomemben encim za konjugacijo BLR. Sodi v družino UGT1A mikrosomalnih UDP-glukuroniltransferaz, ki katalizirajo adicijo glikozilne skupine z nukleotidnega sladkorja na hidrofobno molekulo aglikona. Družino sestavlja več izoencimov, ki nastanejo s prepisovanjem 218 kbp dolgega kompleksa genov *UGT1A* na kromosomu 2q37 (Slika 1). Lokus *UGT1A* sestavljajo štirje stalni eksoni (eksoni 2, 3, 4 in 5a), ki kodirajo identične C-terminalne regije vseh UGT1A izoencimov iz 280 aminokislin ter trinajst variabilnih eksonov (eksoni 1), ki kodirajo približno 250 aminokislin vsebujoče N-terminalno področje vsakega posameznega izoencima. Stalni C-terminalni eksoni kodirajo področje za vezavo UDP-glukuronske kisline, N-terminalni eksoni pa področje za vezavo specifičnega substrata. Izoencim UGT1A1 tako kodira gen *UGT1A1*, sestavljen iz eksona A1 skupaj s stalnimi eksoni 2, 3, 4 in 5a. Neodvisno regulacijo ekspresije posameznega izoencima omogoča promotorska regija pred eksonom 1. Dejansko lahko nastane 9 funkcionalnih encimov UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 in



**Slika 1:** Struktura genskega lokusa *UGT1A*. **a)** Celotni genski kompleks sestavlja 13 variabilnih eksonov 1 in 5 skupnih eksonov. S kombinacijo skupnih eksonov 2, 3, 4 in 5a ter enega izmed eksonov 1, ki so označeni s puščico, nastane 9 funkcionalnih encimov. Pri ostalih, tako imenovanih psevdo eksonih 1, ne pride do izražanja gena ali pa nastane neaktiven protein. Do izražanja ne pride pri eksonih A13 in A12, ki nimata promotorske regije, pri eksonu A11 pa transkripcijo preprečuje regija bogata z gvanini in citozini, ki inhibira cepitev DNA verige. Pri eksonu A2 pride do delecije enega nukleotida, zaradi česar je nastali protein nefunkcionalen. S procesom alternativnega izrezovanja intronov lahko nastane dodatnih 9 proteinov, ki namesto eksona 5a vsebujejo novo odkriti ekson 5b. Ti nimajo transferazne aktivnosti ter delujejo kot negativni modulatorji svojih homologov z eksonom 5a. **b)** Izoencim UGT1A1, ki konjugira bilirubin, kodira ekson A1 skupaj s stalnimi eksoni 2, 3, 4 in 5a.

**Figure 1:** The structure of *UGT1A* locus. **a)** The entire gene complex consists of 13 variable exons 1 and 5 common exons. Nine functional enzymes are encoded by a combination of common exons 2, 3, 4 and 5a with one of the variable exons 1 indicated by an arrow. The remaining exons 1 are considered pseudoexons. Exons A13 and A12 are not transcribed because they lack a functional promoter and exon A11 is not transcribed due to a G-C clamp. Exon A2 contains a 1 nucleotide deletion that results in a truncated inactive protein. In addition, 9 enzymatically inactive isoforms can be formed by alternative splicing, containing the newly described exon 5b instead of exon 5a. These isoforms act as negative modulators of their homologs with exon 5a. **b)** Bilirubin conjugating enzyme UGT1A1 is encoded by variable exon A1 and common exons 2, 3, 4 and 5a.

UGT1A10. Pri ostalih štirih tako imenovanih psevdo eksonih 1 ne pride do izražanja gena ali pa nastane neaktiven protein (4, 8, 9).

Kompleksnost družine UGT1A je povečalo nedavno odkritje alternativnega eksona 5b. V različnih humanih tkivih so dokazali prisotnost vseh devetih možnih izoencimov, ki vsebujejo namesto običajnega eksona 5a alternativni ekson 5b. Ti proteini nimajo transferazne aktivnosti. Delujejo kot negativni modulatorji svojih homologov z običajnim eksonom 5a ter na ta način prispevajo k uravnavanju konjugacije (9).

## 3.1.1 Spremembe nukleotidnega zaporedja gena *UGT1A1*

V eksonu A1, njegovi promotorski regiji ter eksonih 2-5 genskega kompleksa, so odkrili že 113 sprememb nukleotidnega zaporedja (4), ki povzročijo različne stopnje nekonjugirane hiperbilirubinemije od GS (30 % aktivnost *UGT1A1*) do Crigler-Najjar-jevega sindroma II (10 % aktivnost *UGT1A1*) in Crigler-Najjar-jevega sindroma I (0 % aktivnost *UGT1A1*) (6). Vrsta in pogostost sprememb se razlikuje med pripadniki različnih etničnih skupin.

Pri Kavkazijcih je GS posledica polimorfizma ponovitev dinukleotida TA v promotorski regiji gena *UGT1A1* v območju TATA. V element  $A(TA)_6TAA$  se vrine dodaten par TA in nastane  $A(TA)_7TAA$ , kar zmanjša vezavo transkripcijskega faktorja IID in s tem posledično zniža ekspresijo *UGT1A1* na 20 do 30 %. Sindrom se deduje avtosomno recesivno, zato med bolnike z GS prištevamo samo homozigote s sedmimi ponovitvami TA (genotip  $TA_{(7/7)}$  ali *UGT1A1\*28/UGT1A1\*28*) (10). Odkrili so tudi posameznike s 5 ali 8 ponovitvami TA, vendar sta ta dva alela pri Kavkazijcih zelo redka (3). Med številom ponovitev TA in aktivnostjo encima obstaja obratno sorazmerje - z naraščanjem števila ponovitev TA aktivnost *UGT1A1* pada (3, 6). Frekvenca genotipa ( $TA_{(7/7)}$ ) je pri Slovencih 13,6 % (3) in se ne razlikuje od frekvenc določenih pri ostalih Kavkazijcih, ki so 11-16 % (8). Iz dejstva, da razen ob dieti z omejenim vnosom kalorij, hiperbilirubinemija ni prisotna pri vseh homozigotih  $TA_{(7/7)}$  sledi, da je homozigotnost potreben, ne pa tudi zadosten pogoj za klinično manifestacijo sindroma. Možni dodatni dejavniki so lahko skrajšana življenjska doba eritrocitov ali zmanjšan privzem BLR v hepatocite (8).

Frekvence  $TA_{(7/7)}$  se razlikujejo med različnimi populacijami in so najvišje pri Afričanih, srednje pri Kavkazijcih in najnižje pri Azijcih (3). Pri azijskih bolnikih z GS so odkrili spremembe v kodirajočem delu gena *UGT1A1*, ki povzročijo zamenjavo aminokislina. Najpogostejše spremembe so: 211G>A (G71R) in 686C>A (P229Q) v eksonu A1 ter 1456T>G (Y486D) v eksonu 5a (8, 11).

## 3.2 Organski anionski prenašalec 1B1 (*SLCO1B1*)

*SLCO1B1* s sinonimi (OATP1B1, LST1, LST-1, OATP2, OATPC, OATP-C, SLC21A6 in MGC133282) je predstavnik družine *SLCO*, ki se izraža izključno na bazolateralni membrani hepatocitov. Protein iz 691 aminokislinskih kodira gen *SLCO1B1*, ki leži na kromosomu 12p12 in je sestavljen iz 15 eksonov. *SLCO1B1* sodeluje pri prenosu številnih endogenih in eksogenih organskih anionov iz krvi v hepatocite (12). Natančen mehanizem prenosa nekonjugiranega BLR v hepatocite še ni poznan, predvideva pa se kombinacija difuzije in prenosa s prenašalci (13). Možno vlogo *SLCO1B1* v patogenezi GS dokazuje raziskava Cui-ja s sodelavci, ki so v *in vitro* pogojih dokazali, da je nekonjugirani BLR substrat za *SLCO1B1* (14), prenos bromosulfoftaleina kot modelne molekule za nekonjugirani BLR s *SLCO1B1* (14, 15), ter zvišane koncentracije nekonjugiranega BLR pri osebah s spremembami nukleotidnega zaporedja gena *SLCO1B1* (13, 16). Nasprotno pa Wang

in sodelavci niso uspeli dokazati prenosa nekonjugiranega BLR s *SLCO1B1* (15).

## 3.2.1 Spremembe nukleotidnega zaporedja gena *SLCO1B1*

V genu *SLCO1B1* so odkrili številne spremembe nukleotidnega zaporedja, ki vplivajo na lokalizacijo ali transportno funkcijo proteina. Podobno kot pri genu *UGT1A1* se tudi tu vrsta in pogostost razlikuje med pripadniki različnih etničnih skupin (17, 18). Pri Kavkazijcih so najpogostejše spremembe: 388A>G (N130D), 411G>A (S137S) in 463C>A (P155T) v eksonu 4, 521T>C (V174A), 571C>T (L191L) in 597C>T (F199F) v eksonu 5 in 1929A>C (L643F) v eksonu 14 (18). Pri posamezniku je lahko sočasno prisotnih več sprememb, ki imajo v kombinaciji lahko drugačne posledice kot bi pričakovali glede na vsako posamezno spremembo. Zato je smiselna korelacija fenotipa s kombinacijo sprememb – haplotipi (17, 18). Vpliv na serumsko koncentracijo BLR so dokazali za polimorfizma 388A>G (N130D) in 521T>C (V174A)<sup>1</sup>. Polimorfizem 388A>G (N130D) se nahaja v drugi ekstracelularni zanki proteina in verjetno vpliva na substratno specifičnost, saj poveča transport bromosulfoftaleina, zmanjša transport tauroholata in ne vpliva na transport 17 $\beta$ -estradiol glukuronida in estron sulfata (19, 20). Polimorfizem 521T>C (V174A) se nahaja v transmembranskem področju proteina in pomembno zniža transport estron sulfata in 17 $\beta$ -estradiol glukuronida (20).

Pri bolnikih z GS je bila dosedaj objavljena le ena študija polimorfizmov gena *SLCO1B1*. Huang in sodelavci so dokazali, da sta polimorfizma 388A>G in 521T>C pomemben dejavnik tveganja za GS pri Tajvancih (21). Ista skupina raziskovalcev je ugotovila, da prisotnost *SLCO1B1\*1b* alela za trikrat poveča tveganje za patološko neonatalno hiperbilirubinemijo pri tajvanskih novorojenčkih (22). Tudi dve manjši študiji na 23 oziroma 42 odraslih azijskega rodu sta potrdili vpliv alela *SLCO1B1\*15* na koncentracije nekonjugiranega BLR. Preiskovanci s kombinacijo haplotipov *SLCO1B1\*15/SLCO1B1\*15* in *SLCO1B1\*15/SLCO1B1\*1b* so imeli višje koncentracije kot ostali (13, 16). V študiji na 155 zdravih Kavkazijcih je bil polimorfizem 521T>C vsaj na enem alelu povezan z 20 % višjimi koncentracijami celotnega serumskega BLR (23).

## 4 Farmakogenetika Gilbertovega sindroma

Poleg BLR so substrati za *UGT1A1* in *SLCO1B1* tudi številne zdravilne učinkovine, ki so predstavljene v preglednici 1. Polimorfizmi v obeh genih, ki so prisotni pri bolnikih z GS lahko vplivajo na farmakokinetični profil zdravilnih učinkovin in s tem na njihove terapevtske ali stranske učinke. Glede na dosedanje raziskave imajo najpomembnejši vpliv na zdravljenje z irinotekanom.

### 4.1 Irinotekan

Irinotekan je inhibitor topoizomeraze I, ki se uporablja za zdravljenje kolorektalnega karcinoma in drugih trdnih tumorjev. Predstavlja predzdravilo, ki se pod vplivom karboksilne esteraze pretvori v aktivni

1 Poimenovanje polimorfizmov gena *SLCO1B1*: alel brez sprememb: *SLCO1B1\*1a*; alel 388G (130D): *SLCO1B1\*1b*; alel 521C (174A): *SLCO1B1\*5*; sočasna prisotnost 388G in 521C: *SLCO1B1\*15*.

**Preglednica 1:** Primeri zdravilnih učinkovin, ki so substrati za UGT1A1 in/ali SLCO1B1.

**Table 1:** Selected drugs that serve as substrates for UGT1A1 and/or SLCO1B1.

Substrati za UGT1A1	Substrati za SLCO1B1	Substrati za UGT1A1 in SLCO1B1
atazanavir (4, 25)	benzilpenicilin (17)	atorvastatin (4, 17)
buprenorfin (4)	feksofenadin (17)	cerivastatin (4, 17)
etinilestradiol (4)	fluvastatin (17)	ezetimib (4, 30)
etopozid (31)	gemfibrozil (29)	indinavir (4, 25, 26)
fulvestrant (4)	metotreksat (17)	irinotekan (sn-38) (4, 24)
ibuprofen (4)	nateglinid (32)	rosuvastatin (17, 33)
ketoprofen (4)	pitavastatin (17)	simvastatin (4, 28)
moksifloksacin (34)	pravastatin (17)	tiroksin (17, 35)
niflumaska kislina (36)	repaglinid (17)	
raloksifen (37)	rifampicin (17)	
tranilast (38)	temokapril (39)	
	valsartan (39)	

metabolit SN-38 s 100-krat višjim antitumorskim učinkom. UGT1A1 katalizira pretvorbo SN-38 v neaktivni SN-38 glukuronid. Ta se izloči z urinom ali žolčem. Irinotekan ima ozek terapevtski interval. Stranski učinki levkopenija, trombocitopenija in diareja se pojavijo pri 29 - 44 % bolnikov in pogosto zahtevajo znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja (4). Znižana aktivnost UGT1A1 vodi do resnejših stranskih učinkov, zato je priporočilo o individualnem doziranju irinotekana glede na genotip polimorfizma ponovitev TA v promotorju gena *UGT1A1* vključeno v navodilo za zdravljenje, ki ga je odobrila ameriška agencija za zdravljenje. SN-38 je tudi substrat za SLCO1B1 in v *in vitro* študiji so dokazali, da je privzem znižan v prisotnosti alela *SLCO1B1\*15*. To je dodaten dejavnik tveganja za pojav stranskih učinkov pri zdravljenju z irinotekanom (24).

## 4.2 Atazanavir in indinavir

Atazanavir in indinavir sta proteazna inhibitorja, ki se uporabljata pri zdravljenju bolnikov s HIV. Zdravilni učinkovini se ne presnavljata z UGT1A1, zaradi kompetitivne inhibicije encima pa povzročita nekonjugirano hiperbilirubinemijo. Ta je prisotna pri približno tretjini bolnikov in je bolj izražena pri bolnikih z GS (4, 25). Indinavir je tudi inhibitor SLCO1B1, kar dodatno prispeva k hiperbilirubinemiji (26).

## 4.3 Pravastatin

Pravastatin je inhibitor reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A (HMG-CoA-reduktaze) in se uporablja pri zdravljenju hiperholesterolemije. Med posamezniki so značilne velike razlike v serumskih koncentracijah. Pravastatin se v organizmu ne presnavlja, temveč se pretežno v nespremenjeni obliki izloča z žolčem, v manjši meri pa tudi z urinom. Za privzem v hepatocite je odgovoren SLCO1B1 in v številnih študijah so dokazali, da polimorfizem 521T>C (V174A) sam ali v kombinaciji z drugimi polimorfizmi gena *SLCO1B1* za približno 100 % poviša serumske koncentracije pravastatina. Zvišane serumske koncentracije so povezane z večjim tveganjem za miopatijo

(27, 28), po drugi strani pa zmanjšan privzem v hepatocite, vsaj dologoročno, ne prispeva značilno k zmanjšanemu terapevtskemu učinku. To razlagajo z dejstvom, da ima krivulja odvisnosti učinka od odmerka v območju terapevtskih odmerkov majhen naklon. V kliničnih študijah so namreč dokazali majhne razlike v znižanju holesterola ob uporabi 20 ali 40 mg odmerkov dnevno (27). Poleg pravastatina prenaša SLCO1B1 v hepatocite tudi ostale statine. (Preglednica 1).

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju s kombinacijo več zdravilnih učinkovin, ki so substrati za SLCO1B1. Zaradi rabdomiolize ob sočasnem jemanju gemfibrozila in cerivastatina je bil slednji umaknjen s tržišča. Gemfibrozil in njegov glukuronid inhibirata privzem cerivastatina v hepatocite s SLCO1B1, kar predstavlja enega od razlogov za zvišanje serumskih koncentracij cerivastatina (29).

## 5 Sklep

GS je blaga, a zelo pogosta motnja v presnovi BLR. Ker so poleg BLR substrati za UGT1A1 in SLCO1B1 tudi številne zdravilne učinkovine, je dokazovanje polimorfizmov povezanih z GS pomembno pri individualizaciji zdravljenja. Vplivi na zdravljenje z nekaterimi zdravilnimi učinkovinami so že dokazani, smiselno pa je proučiti še ostale ter tudi tiste, ki so še v razvoju. Vključitev teh polimorfizmov v diagnostične teste na osnovi tehnologije DNA mikromrež bo omogočila njihovo hitro in enostavno detekcijo ter s tem pripomogla k varnejši in učinkovitejši farmakoterapiji.

## 6 Literatura

- Hirschfield GM, Alexander GJ. Gilbert's syndrome: an overview for clinical biochemists. *Ann Clin Biochem* 2006; 43 (Pt 5): 340-343.
- Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome - clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J* 2001; 3 (8): 593-598.
- Ostaneck B, Furlan D, Mavec T, et al. UGT1A1(TA)<sub>n</sub> promoter polymorphism - a new case of a (TA)<sub>8</sub> allele in Caucasians. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 38 (2): 78-82.
- Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008; 9 (6): 703-715.
- Chowdhury JR, Wolkoff AW, Chowdhury NRC, et al. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill: New York, 2001: 2161-2208.
- Sampietro M, Iolascon A. Molecular pathology of Crigler-Najjar type I and II and Gilbert's syndromes. *Haematologica* 1999; 84 (2): 150-157.
- Persico M, Persico E, Bakker CT, et al. Hepatic uptake of organic anions affects the plasma bilirubin level in subjects with Gilbert's syndrome mutations in UGT1A1. *Hepatology* 2001; 33 (3): 627-632.
- Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003; 38 (1): 107-117.
- Girard H, Levesque E, Bellemare J, et al. Genetic diversity at the UGT1 locus is amplified by a novel 3' alternative splicing mechanism leading to nine additional UGT1A proteins that act as regulators of glucuronidation activity. *Pharmacogenet Genomics*

- 2007; 17 (12): 1077-1089.
- 10 Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333 (18): 1171-1175.
  - 11 Kamisako T. What is Gilbert's syndrome? Lesson from genetic polymorphisms of UGT1A1 in Gilbert's syndrome from Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (9): 955-957.
  - 12 Konig J, Cui Y, Nies AT, et al. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278 (1): G156-164.
  - 13 Ieiri I, Suzuki H, Kimura M, et al. Influence of common variants in the pharmacokinetic genes (OATP-C, UGT1A1, and MRP2) on serum bilirubin levels in healthy subjects. *Hepatol Res* 2004; 30 (2): 91-95.
  - 14 Cui Y, Konig J, Leier I, et al. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem* 2001; 276 (13): 9626-9630.
  - 15 Wang P, Kim RB, Chowdhury JR, et al. The human organic anion transport protein SLC21A6 is not sufficient for bilirubin transport. *J Biol Chem* 2003; 278 (23): 20695-20699.
  - 16 Zhang W, He YJ, Gan Z, et al. OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34 (12): 1240-1244.
  - 17 Konig J, Seithel A, Gradhand U, et al. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006; 372 (6): 432-443.
  - 18 Mwinyi J, Kopke K, Schaefer M, et al. Comparison of SLCO1B1 sequence variability among German, Turkish, and African populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (3): 257-266.
  - 19 Michalski C, Cui Y, Nies AT, et al. A naturally occurring mutation in the SLC21A6 gene causing impaired membrane localization of the hepatocyte uptake transporter. *J Biol Chem* 2002; 277 (45): 43058-43063.
  - 20 Tirona RG, Leake BF, Merino G, et al. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276 (38): 35669-35675.
  - 21 Huang CS, Huang MJ, Lin MS, et al. Genetic factors related to unconjugated hyperbilirubinemia amongst adults. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15 (1): 43-50.
  - 22 Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56 (5): 682-689.
  - 23 van der Deure WM, Friesema EC, de Jong FJ, et al. Organic anion transporter 1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology* 2008; 149 (9): 4695-4701.
  - 24 Nozawa T, Minami H, Sugiura S, et al. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (3): 434-439.
  - 25 Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005; 192 (8): 1381-1386.
  - 26 Campbell SD, de Morais SM, Xu JJ. Inhibition of human organic anion transporting polypeptide OATP 1B1 as a mechanism of drug-induced hyperbilirubinemia. *Chem Biol Interact* 2004; 150 (2): 179-187.
  - 27 Kivisto KT, Niemi M. Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans. *Pharm Res* 2007; 24 (2): 239-247.
  - 28 Pasanen MK, Miettinen TA, Gylling H, et al. Polymorphism of the hepatic influx transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 is associated with increased cholesterol synthesis rate. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18 (10): 921-926.
  - 29 Shitara Y, Hirano M, Sato H, et al. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311 (1): 228-236.
  - 30 Oswald S, Konig J, Lutjohann D, et al. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18 (7): 559-568.
  - 31 Watanabe Y, Nakajima M, Ohashi N, et al. Glucuronidation of etoposide in human liver microsomes is specifically catalyzed by UDP-glucuronosyltransferase 1A1. *Drug Metab Dispos* 2003; 31 (5): 589-595.
  - 32 Zhang W, He YJ, Han CT, et al. Effect of SLCO1B1 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62 (5): 567-572.
  - 33 Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30 (11): 1280-1287.
  - 34 Tachibana M, Tanaka M, Masubuchi Y, et al. Acyl glucuronidation of fluoroquinolone antibiotics by the UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (6): 803-811.
  - 35 Yoder Graber AL, Ramirez J, Innocenti F, et al. UGT1A1\*28 genotype affects the in-vitro glucuronidation of thyroxine in human livers. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17 (8): 619-627.
  - 36 Mano Y, Usui T, Kamimura H. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase responsible for the glucuronidation of niflumic acid in human liver. *Pharm Res* 2006; 23 (7): 1502-1508.
  - 37 Trontelj J, Bogataj M, Marc J, et al. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 855 (2): 220-227.
  - 38 Danoff TM, Campbell DA, McCarthy LC, et al. A Gilbert's syndrome UGT1A1 variant confers susceptibility to tranilast-induced hyperbilirubinemia. *Pharmacogenomics J* 2004; 4 (1): 49-53.
  - 39 Maeda K, Ieiri I, Yasuda K, et al. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (5): 427-439.