

SÍNDROME DE GILBERT, ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR

Actualizado en Septiembre de 2021 por Blga. Alejandra Vera
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2185

Nombres del Examen : Estudio genético-molecular del Síndrome de Gilbert
Estudio del gen *UGT1A1*

Laboratorios de Procesamiento	Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
	Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida :  Sangre total
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 223548515

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica.

Estabilidad de la Muestra ¹	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20 °C)
	Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

Método Utilizado : Amplificación del DNA por PCR y secuenciación de un fragmento que comprende la región promotora y parte del exón 1 del gen *UGT1A1*, lugar donde se ubica el elemento TATAA que contiene al polimorfismo (TA)_n asociado a la presentación del síndrome de Gilbert. La determinación del número de repeticiones TA presentes en los alelos del gen, se realiza mediante conteo directo de dichas repeticiones presentes en la secuencia obtenida.

Intervalos de Referencia ² : El genotipo (TA)₇/(TA)₇ se encuentra en casi el 74% de los pacientes con síndrome de Gilbert en Chile. Este genotipo tiene una frecuencia de ~12% en población general chilena, sin embargo la condición solo la presenta alrededor del 3% de ella.

Valor Crítico : No aplica.

Parámetros de Desempeño ^{3, 4} : La secuenciación del área de interés permite detectar todos los genotipos posibles en el locus *UGT1A1*.

Información Clínica ^{3, 4, 5} : El síndrome de Gilbert es una afección benigna causada por una alteración genética asociada a niveles elevados de bilirrubina sérica no conjugada, en ausencia de enfermedad hepática, dado que la actividad de la enzima que conjugaba la bilirrubina (UDP-Glucuronosiltransferasa) está reducida en

aproximadamente un 30% por alteraciones en la actividad del gen que la codifica. La alteración genética mas asociada a este síndrome es un polimorfismo por inserción de un dinucleótido (TA) en el elemento TATAA del promotor del gen *UGT1A1*, lo que incrementa de 6 (wild type) a 7 el número de las unidades TA repetidas dentro de este elemento [de A(TA)₆TAA a A(TA)₇TAA]. También se han reportado variantes con 5 y 8 repeticiones TA, pero solo en individuos de origen africano (no se han reportado en estudios realizados en población chilena). Mientras mas repeticiones TA estén presentes en el elemento TATAA del promotor del gen *UGT1A1*, menor será su expresión génica con la consecuente reducción en la actividad de glucuronidación. Esto también tiene relevancia farmacogenética, ya que la enzima también participa en vías de conjugación de drogas para convertirlos en metabolitos solubles y excretables. Se ha reportado que individuos con 7 o mas repeticiones TA, tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, potencialmente mortales, por toxicidad con la droga Irinotecan, comúnmente usada en el tratamiento del cáncer. Dado que dicha asociación es dosis-dependiente, es que se recomienda realizar el test genético para determinar el genotipo de *UGT1A1* del paciente, antes de iniciar la quimioterapia con Irinotecan.

Interpretación de resultados:

– Genotipo 6/6 y 6/7:

Se asocia a actividad de *UGT1A1* dentro de intervalos normales, no compatible con síndrome de Gilbert.

– Genotipo 7/7:

Se asocia a actividad de *UGT1A1* reducida y niveles altos de bilirrubina, compatible con síndrome de Gilbert.

Referencias

1. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294.
2. Mendez L et al. (2013) Prevalencia de síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticos en población chilena. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1266-1274
3. Bosma PJ *et al.* (1995). The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*; 333(18):1171-5.
4. Christian P. Strassburg, Tim O. Lankisch, Michael P. Manns and Ursula Ehmer. (2008) Family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (*UGT1A*): from Gilbert's syndrome to genetic organization and variability. *Arch Toxicol* 82:415-433.
5. Marsh S and Hoskins J. (2010) Irinotecan pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 11:1003-1010.