

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÓMICA INDICA QUE UGT1A1 ES EL PRINCIPAL GEN QUE INFLUYE EN NIVELES DE BILIRRUBINA SÉRICA EN POBLACIÓN CHILENA, CONFIRMANDO SU RELEVANCIA PAN-ÉTNICA.**

*José Patricio Miranda Marín<sup>4</sup>, Juan Cristóbal Gana Ansaldo<sup>1</sup>, Gigliola Alberti Reus<sup>1</sup>, Ana Pereira Scalabrino<sup>2</sup>, Camila Corvalán Aguilar<sup>3</sup>, José Luis Santos Martín<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, <sup>2</sup>Laboratorio de Epidemiología Nutricional, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), <sup>3</sup>Centro de Prevención de Obesidad y Enfermedades Crónicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), <sup>4</sup> Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del grupo hemo en mamíferos. En el hígado, la bilirrubina es glucuronidada (conjugada) por la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1, aumentando su solubilidad para ser secretada por la vía biliar. Varios estudios de asociación han identificado a UGT1A1 como el gen más importante en la variación de los niveles de bilirrubina en población europea, australiana, afroamericana y asiática. Sin embargo, se desconoce su importancia en poblaciones mezcladas de Latinoamérica. El objetivo de este estudio es buscar la asociación de la bilirrubina sérica (total, directa e indirecta) y variantes genéticas en adolescentes chilenos.

Este estudio se realizó en un subconjunto (n = 409; 64,5% hombres; edad = 14,7 ± 0,6 años) de participantes pertenecientes a la cohorte pediátrica chilena ECO (Estudio de Crecimiento y Obesidad). Se utilizaron variantes genéticas determinadas con el micro arreglo Illumina Multi-Ethnic Global BeadChip (>1.7 millones de variantes genéticas) junto con variantes genéticas imputadas con datos del Proyecto 1000 Genomas fase III como panel de referencia. Un total de 5.345.544 variantes con probabilidad de imputación ≥70% y frecuencia del alelo menor >1% se conservaron para análisis de regresión lineal múltiple con modelo aditivo. Se usaron los niveles séricos de bilirrubina total, directa e indirecta como variables dependientes, ajustando por sexo, edad, z-score del IMC y 3 Componentes Principales indicativos del origen étnico.

Para los tres análisis con niveles séricos de bilirrubina, un total de 181 variantes en el gen UGT1A1 alcanzaron el umbral asociación a nivel de genoma completo (valor P inferior a  $5 \times 10^{-8}$ ). La principal asociación para una variante directamente genotipada correspondió a rs887829 (Bilirrubina Total; P =  $5,4 \times 10^{-30}$ ; Beta = 0,32; IC95% = 0,27-0,37; Bilirrubina Directa; P =  $5,0 \times 10^{-32}$ ; Beta = 0,08; IC95% = 0,07-0,09; Bilirrubina Indirecta; P =  $1,5 \times 10^{-26}$ ; Beta = 0,24; IC95% = 0,20-0,28). Los participantes con genotipo homocigoto TT en la variante rs887829 promediaron aproximadamente 3 veces mayor bilirrubinemia en comparación con el genotipo CC. Ninguna variante de otros genes a nivel de genoma completo alcanzó significación estadística, incluyendo aquellas de los genes SLCO1B1, SLCO1B3 o SLCO1B7 que fueron reportadas como significativas en otras poblaciones.

En conclusión, nuestros resultados confirman la relevancia pan-étnica de las variaciones del gen UGT1A1 para explicar los niveles séricos de bilirrubina.

**Financiamiento:** Fondecyt 1161456