

Resumo de Tese / Thesis

Análise das mutações C282Y e H63D no gene da proteína HFE em pacientes com hiperferritinemia

Analysis of C282Y and H63D mutations of the HFE gene in patients with hyperferritinemia

Gioconda D. R. Leão

Orientador: Geraldo B. Cavalcanti Júnior

Resumo

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela sobrecarga de ferro em alguns tecidos, como coração, fígado, pâncreas, hipófise e articulações, estando as mutações C282Y e H63D do gene da proteína HFE diretamente relacionadas na etiologia dessa doença. O objetivo deste trabalho foi detectar a frequência das mutações genéticas H63D e C282Y em um grupo de pacientes com histórico de hiperferritinemia persistente, na cidade de Natal/RN, Brasil. Foram investigados 183 pacientes de ambos os sexos, na faixa etária compreendida entre 15 a 70 anos, nos quais foram investigadas as presenças das mutações C282Y e H63D. Adicionalmente também foram obtidos dados clínicos e informações sobre etilismo e dieta com sobrecarga de ferro desses pacientes. Para realização do estudo genético, inicialmente foram obtidas amostras de DNA genômico a partir de sangue periférico, as quais foram posteriormente submetidas a uma amplificação dos genes C282Y e H63D por meio da reação em cadeia de polimerase utilizado *primers* específicos. Em seguida, os produtos de amplificação foram submetidos à digestão com as enzimas de restrição BclI e SnaBI, possibilitando a detecção das mutações H63D e C282Y respectivamente. Paralelamente também foi investigado um grupo de 60 pessoas saudáveis, de ambos os sexos, sem hiperferritinemia, visando avaliação da frequência das mutações H63D e C282Y em nossa região. Dos pacientes investigados, 94 (51,4%) apresentaram ausência de mutação, e 48,6% algum tipo de mutação: 9 casos (5,0%) C282Y heterozigoto mutado, 2 (1,1%) C282Y homozigoto mutado; 56 (31%) H63D heterozigoto mutado, 16 (8,7%) H63D homozigoto mutado e 6 (3,3%) duplo heterozigoto mutado (H63D/C282Y). Embora não tenha sido observada diferença significativa entre os sexos com relação à presença ou não das mutações estudadas tanto no grupo controle como nos pacientes, foi constatada maior concentração de ferritina sérica no sexo masculino. Devido à alta prevalência da HH em nossa região, o diagnóstico molecular precoce da HH torna-se indicado, principalmente em

portadores de hiperferritinemia, em virtude da eficácia e baixo custo do tratamento, evitando com isso o surgimento das manifestações clínicas, aumentando também a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Hemocromatose hereditária; mutação H63D; mutação C282Y; gene da proteína HFE; hiperferritinemia.

Abstract

Hereditary hemochromatosis (HH) is a recessive autosomal disease characterized by iron overload in some tissues, including of the heart, liver, pancreas, hypophysis and joints, with C282Y and H63D mutations in the HFE protein gene being directly related to the etiology of this disease. The aim of this paper was to detect the frequencies of H63D and C282Y genetical mutations in a group of patients with a history of persistent hyperferritinemia in the city of Natal, Brazil. A total of 183 male and female patients, with ages ranging from 15 to 70 years, were investigated for the presence of C282Y and H63D mutations. Additionally, clinical data and information about alcohol consumption and high-iron diets were obtained. In order to carry out a genetic study, genomic DNA samples from peripheral blood were sent for amplification of the C282Y and H63D genes by polymerases chain reaction using specific primers. Subsequently, the amplification products were digested by BclI and SnaBI restriction enzymes, to detect the H63D and C282Y mutations. A group of 60 healthy male and female individuals without hyperferritinemia were also investigated to evaluate the frequencies of the H63D and C282Y mutations in our region. Of the patients, 94 (51.4%) presented without any mutations and 48.6% had some type of mutation: 9 (5.0%) cases were heterozygous for the C282Y mutant, 2 (1.1%) were homozygous for the C282Y mutant, 56 (31%) were heterozygous for the H63D

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de Ciências da Saúde – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Área de Concentração: Bioanálises

Correspondência: Geraldo Barroso Cavalcanti Júnior/Gioconda Dias Rodrigues Leão
Disciplina de Imunologia Clínica, Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia; Centro de Ciências da Saúde / UFRN.
Rua General Gustavo Cordeiro de Farias s/n – Petrópolis
59010-180 – Natal-RN
E-mail: gbcjunior@hotmail.com

mutant, 16 (8.7%) were homozygous for the H63D mutant and 6 (3.3%) were heterozygous for both mutants (H63D/C282Y). Although no significant difference was observed between genders in respect to the presence or absence of the mutations studied, both for the control group and the patient group, a higher concentration of serum ferritin was identified in men. Due to the high HH prevalence in our region, early HH molecular screening should be performed, especially for hyperferritinemia sufferers, because of the efficacy and low cost of treatment, thus avoiding the evolution to clinical manifestations and increasing the quality of life and life expectancy of these patients.

Key words: Hereditary hemochromatosis; H63D mutation; C282Y mutation; HFE protein gene; hyperferritinemy.

Avaliação: A Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em entidades que tenham programas de pós-graduação reconhecidos pelo MEC/Capes e considera a obtenção do título suficiente para sua publicação na forma como se propõe a seção.

Recebido: 12/02/2008

Aceito: 13/02/2008