

Resumo de Tese / Thesis

## Estudo dos polimorfismos do gene *DUFFY* em pacientes com hipertensão maligna e doadores de sangue

*DUFFY* gene polymorphism study in patients with malignant hypertension and blood donors

Thiago Pagliarini

Orientador: Marcia Cristina Z. Novaretti

### Resumo

A hipertensão essencial é uma doença de alta prevalência mundial que tem causas genéticas e ambientais. A busca por fatores genéticos que possam estar associados à hipertensão tem ganhado relevância. Na pré-eclâmpsia, doença caracterizada por quadro de hipertensão, muitas vezes grave, que se inicia na gestação, foi descrito que os antígenos Duffy, também chamados DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines), poderiam contribuir na patogênese dessa doença pela sua interação como receptor de interleucina-8 em endotélio. O DARC está expresso em vários tecidos além da linhagem eritróide, em especial nas células endoteliais. Dentre as funções identificadas do DARC, temos de receptor para *Plasmodium vivax* e de intermediador em processos inflamatórios. Atualmente, sabe-se que a disfunção endotelial ocorre na hipertensão, assim como, recentemente, tem-se investigado o papel da inflamação na fisiopatologia dessa doença. A hipertensão maligna é uma forma grave e rara de hipertensão, caracterizada pelo envolvimento de um ou mais órgãos e pela evolução progressiva e rapidamente fatal. Esse estudo prospectivo, pareado para sexo, raça e idade, teve por objetivo estudar o perfil fenotípico e genotípico *DUFFY* e IL-8 em pacientes com hipertensão maligna e compará-los com doadores de sangue. Foram estudados 43 pacientes com diagnóstico de hipertensão maligna do InCor/FMUSP e 100 doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue. A fenotipagem Duffy foi realizada pelo método em tubo com o uso de soros comerciais anti-Fy<sup>a</sup> e anti-Fy<sup>b</sup> (Fresenius, Hemocare, Brasil). Em todas as amostras Fy(b-) foi feito teste de adsorção e eluição com o intuito de caracterizar o fenótipo Fy<sup>b</sup> fraco. A genotipagem *DUFFY* foi realizada por PCR-RFLP para identificar os polimorfismos das regiões 125G>A, 265C>T, 298G>A e -33T>C. O genótipo *FYB-33/FYB-33* foi o mais frequente em pacientes com hipertensão maligna do que doadores de sangue ( $p=0,0224$ ). O alelo *FYB-33* também foi o mais frequentemente observado em pacientes com hipertensão maligna

( $p=0,0191$ ). Os níveis de IL-8 foram consistentemente mais elevados em pacientes com hipertensão maligna do que em doadores de sangue. Encontramos correlação entre hipertensão maligna e o genótipo *FYB-33* em homozigose ( $p=0,003$ ). Nossos resultados indicam potencial papel da IL-8 na hipertensão maligna devido a um efeito regulatório em pacientes *DUFFY*-negativos.

**Palavras-chave:** Sistema de Grupo Sangüíneo Duffy; antígenos de grupos sangüíneos; hipertensão maligna; interleucina-8; hipertensão; reação em cadeia da polimerase.

### Abstract

Essential hypertension is a common disease worldwide which has genetic and environment causes. The etiology of hypertension has been explored in depth, but the pathophysiology is multifactorial, complex, and not fully understood. It has been reported in preeclampsia patients, a disease characterized by the onset of severe hypertension with the possibility that Duffy antigens (DARC-Duffy Antigen Receptor for Chemokines) may contribute in the pathophysiology due to an interaction between IL-8 and endothelial cells. DARC is expressed in various non-erythroid tissues, especially, endothelial cells. Among the known functions of DARC, it has been demonstrated that DARC plays a role in the inflammation process. Endothelial dysfunction is now recognized to occur in hypertension, and more recently its role in inflammation has been investigated in the physiopathology of this disease. Malignant hypertension is a severe and rare subtype of hypertension, characterized by involvement of one or more organs and by the progressive evolution and fatal outcome. The purpose of this prospective study matched by ethnic background, gender and age was to study the Duffy phenotype, *DUFFY* genotype and IL-8 in patients with malignant hypertension and to compare them to blood donors. Blood samples of forty-three patients with malignant hypertension diagnosed at Heart Institute of the Medicine School, University of Sao Paulo and one-hundred blood donors of the Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de Sao Paulo were analyzed. Duffy phenotyping was performed using the tube test technique with commercial anti-Fy<sup>a</sup>

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. São Paulo, 2008.

**Correspondência:** Thiago Pagliarini  
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – Cerqueira Cesar  
05403-000 – São Paulo-SP  
t.hi@uol.com.br

and anti-Fy<sup>b</sup> (Fresenius, Hemocare, Brazil) sera. All samples with Fy(b-) were tested for weak Fy<sup>b</sup> by adsorption and elution testing. Duffy genotyping was performed by PCR-RFLP followed by enzymatic digestion to characterize Duffy polymorphisms at 125G>A, 265C>T, 298G>A and -33T>C regions. The FYB-33/FYB-33 genotype was commoner in malignant hypertension patients when compared to blood donors (p=0.0224). The FYB-33 allele was also detected more in malignant hypertension patients (p=0.0191). IL-8 levels were consistently more elevated in patients with malignant hypertension. We found a correlation between homozygous FYB-33 and malignant hypertension (p=0.003). Our results indicate a potential role of IL-8 in malignant hypertension due to a regulatory effect in Duffy-negative patients.

**Key words:** Duffy Blood Group System; blood group antigens; hypertension malignant; hypertension malignant; interleukin-8; hypertension; polymerase chain reaction.

---

Avaliação: A RBHH 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: 12/05/2008

Aceito: 20/06/2008