

Resumo de Tese / Thesis

Frequência dos mutantes C282Y e H63D do gene *HFE* e sua influência no metabolismo do ferro e na expressão da beta talassemia heterozigota

Frequency of the C282Y and H63D mutations of the HFE gene and their influence on iron metabolism and the beta thalassemia trait expression

Isabeth F. Estevão

Orientadora: Claudia R. Bonini-Domingos

Resumo

A beta talassemia é a afecção genética mais frequente no mundo. Em heterozigose é geralmente oligo ou assintomática e com expectativa de vida semelhante à dos não portadores. Níveis elevados de ferritina sérica têm sido observados em estudos comparativos entre beta talassemia heterozigota e não portadores, e indivíduos que nunca foram transfundidos apresentam sinais clínicos e laboratoriais de sobrecarga de ferro. A fisiopatologia dessa complicação continua em discussão e sugere-se um efeito modulador da mutação do gene da beta globina e de mutações em genes de proteínas relacionadas ao metabolismo do ferro. Mutações no gene *HFE* são mais frequentemente associadas à hemocromatose hereditária. Objetivamos avaliar a frequência das mutações C282Y e H63D no gene *HFE* em portadores de beta talassemia heterozigota e sua influência no metabolismo do ferro. Foram estudados 162 caucasóides, portadores de beta talassemia heterozigota. O diagnóstico foi confirmado por meio do eritograma e da quantificação da Hb A2 e Hb fetal por HPLC. O metabolismo do ferro foi avaliado pelas dosagens de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e saturação da transferrina e, a análise molecular das mutações no gene *HFE*, pela técnica de PCR-RLFP. Foram detectados 36 heterozigotos e três homozigotos para H63D; sete heterozigotos para C282Y e dois duplo heterozigotos. Ferritina sérica abaixo de 20 ng/mL foi observada em 3,7% e acima de 200 ng/mL em mulheres e 300 ng/mL para homens em 22,22% dos indivíduos. Desses, apenas 16,7% tinham saturação de transferrina acima de 45%. Dos cinco talassêmicos que eram portadores de homozigose para H63D ou duplo heterozigotos para H63D e C282Y, dois tinham ferritina acima de 500 ng/mL. Não houve diferença significativa nos valores de ferritina e saturação de transferrina entre os portadores de heterozigose para H63D e os sem mutação no gene *HFE*. A diferença foi significativa entre homens e mulheres e entre as faixas etárias. Os resultados evidenciam a alta frequência do polimorfismo H63D e de níveis elevados de ferritina sérica em beta talassemia heterozigota.

Todavia, não confirmam a influência desta mutação, em heterozigose, no metabolismo do ferro desses indivíduos, nem sua correlação com os parâmetros hematológicos.

Palavras-chave: Hemocromatose hereditária; gene *HFE*; beta talassemia; ferritina; saturação da transferrina, sobrecarga de ferro.

Abstract

Beta thalassemia is one of the most frequent genetic disorders in the world. These individuals are generally slightly symptomatic or asymptomatic and have a life expectancy similar to those without this trait. High levels of serum ferritin have been observed in some comparative studies between subjects heterozygous for beta thalassemia and non-carriers and some individuals, who were never transfused, present clinical and laboratorial signs of iron overload. The physiopathology of this disease remains unclear. Several researchers have suggested a modulator effect of the beta globin gene and mutations in iron metabolism genes. Mutations of the *HFE* gene are the most frequently changes associated to hereditary hemochromatosis. The aim of this study was to evaluate the frequency of C282Y and H63D mutations of the *HFE* gene in beta thalassemia carriers and their influence in the iron metabolism. One hundred and sixty-two beta thalassemia Caucasians were studied. Diagnosis of thalassemia was confirmed by analyzing erythrocytic indices and Hb A2 and Hb fetal by HPLC. The iron metabolism was evaluated by serum iron, total iron-binding capacity, serum ferritin and percentage of transferrin saturation. Molecular analysis of the *HFE* gene mutations was achieved by PCR-RLFP. Thirty-six heterozygous and three homozygous individuals for the H63D mutation were detected as were seven heterozygous for C282Y and two compound heterozygous C282Y/H63D. Serum ferritin of less than 20 ng/mL was observed in 3.7% of the cases; it was above 200

Tese de dissertação para obtenção do título de Mestre em Genética, apresentada à Unesp – Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, Departamento de Biologia, Programa de Pós-graduação em Genética, São José do Rio Preto, SP.

Correspondência: Isabeth da Fonseca Estevão
Rua Dr. Lauro Corsi, 240, Santa Mônica
13561-215 – São Carlos-SP – Brasil
Email: isabeth@terra.com.br

ng/mL for women and 300 ng/ml for men in 22.22% of the subjects with only 16.7% having elevations in transferrin saturation. Of the five beta thalassemia individuals homozygous for H63D and compound heterozygous with H63D/C282Y, only two had ferritin concentrations above 500 ng/mL. There was no significant difference in the ferritin values and transferrin saturation between the heterozygous carriers of H63D and those with normal genotypes. However, the difference was significant between men and women and among age groups. These results confirm the elevated frequency of the H63D polymorphism and elevated levels of serum ferritin in beta thalassemia carriers. However, they do not confirm any influence of this mutation in heterozygous individuals on the iron metabolism nor point to correlations in hematological parameters.

Key words: Hereditary hemochromatosis; *HFE* gene; beta-thalassemia; ferritin; transferrin saturation; iron overload.

Suporte Financeiro: Capes; Unesp.

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: 29/08/2008

Aceito: 31/08/2008