

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA NÃO-CLÁSSICA E OUTRAS DOENÇAS GENÉTICAS RARAS ASSOCIADAS A DISTÚRBIOS NA HOMEOSTASE DO FERRO

Responsável: Paula Faustino, PhD

Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa

Financiamento e data: INSA e FCT (PEst-OE/SAU/UI0009/2013); 2014-2016

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossómica recessiva comum em Caucásianos, caracterizada por uma absorção aumentada de ferro a nível intestinal e sua consequente acumulação em vários órgãos, provocando aí sérios danos, tais como: cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, cardiomiopatias, diabetes ou outros problemas a nível endócrino. O gene *HFE* é o principal gene associado à patologia, sendo que no Norte da Europa, cerca de 80% dos doentes com HH são homocigóticos para a mutação C282Y. Uma segunda mutação neste gene, a H63D, tem também sido implicada no desenvolvimento da doença, sobretudo quando em heterocigotia composta com a anterior (HH tipo I; OMIM 235200). Pelo contrário, nos países do Sul da Europa uma elevada proporção de indivíduos (35-45%) com fenótipo de HH não apresenta os genótipos acima referidos (HH-não clássica). Nestes casos de HH, sem presença das mutações comuns no gene *HFE* e sem causa identificável de hemocromatose secundária, poderão estar envolvidas mutações raras no gene *HFE* ou em outros genes, nomeadamente: *i)* no gene do Receptor 2 da Transferrina (*TFR2*), associado à Hemocromatose do tipo 3, caracterizada por sintomas clínicos semelhantes aos da HH clássica; *ii)* nos genes da Hemojuvelina (*HJV*) ou da Hepsidina (*HAMP*), associados à Hemocromatose tipo 2, também chamada de Hemocromatose Juvenil, onde a sobrecarga em ferro ocorre a um ritmo mais acelerado e onde os doentes se apresentam com cardiomiopatia e/ou hipogonadismo hipogonadotrófico ainda enquanto jovens; *iii)* no gene da ferroportina, *SLC40A1*, associado à Hemocromatose do tipo 4 ou Doença da Ferroportina onde um quadro de hiperferritinemia é transmitido de forma autossómica dominante.

Outros distúrbios raros, de origem genética, associados a desregulação da homeostase do ferro podem ocorrer, é o caso por exemplo de alterações na cadeia leve da ferritina (gene *FTL*) que provocam doença neurodegenerativa autossómica dominante ou a síndrome de hiperferritinemia hereditária associada a cataratas bilaterais de início precoce.

Por outro lado, há ainda outras patologias relacionadas com distúrbios na homeostase do ferro que originam a sua carência no organismo. É o caso de anemias ferropénicas graves refratárias à terapêutica oral com ferro (IRIDA) em que se encontra envolvido o gene da matriptase-2 (*TMPRSS6*).

A proposta central deste trabalho é a realização de pesquisa e caracterização funcional de mutações em genes relacionados com o metabolismo do ferro (*HFE*, *TFR2*, *HAMP*, *HJV* e *SLC40A1*) em doentes com fenótipo de hemocromatose/sobrecarga em ferro/hiperferritinemia grave, após exclusão de causa secundária. Neste projeto pretendemos, ainda, avaliar o impacto de eventuais mutações novas na população portuguesa, esclarecer os seus eventuais efeitos como fatores moduladores do fenótipo e da penetrância da hemocromatose, assim como, contribuir para o conhecimento do complexo mecanismo da regulação da homeostase do ferro no organismo humano.

Para além disso, serão pesquisadas mutações no gene *TMPRSS6* nos doentes que manifestem fenótipos de anemia ferropénica grave refratária ao tratamento com ferro. Será também avaliada a contribuição de variantes genéticas comuns neste gene na suscetibilidade à anemia ferropénica, tão frequente na nossa população.

No desenvolvimento do plano de trabalho deste projeto, para além do recurso às técnicas convencionais de biologia molecular irão ser implementadas novas metodologias de pesquisa de mutações tais como a *Next Generation Sequencing*.