

ESTUDO DA INTERAÇÃO ENTRE MODULADORES DA HOMEOSTASIA DO FERRO E O GENE *ECA* NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Autores: Marcos A. Gaspar^{1,2}, Laura Aguiar^{1,2}, Joana Ferreira^{2,3}, Paula Faustino^{2,4}, Mário Mascarenhas^{2,5}, Luiz Menezes Falcão^{1,6}, Manuel Bicho^{1,3}, Ângela Inácio^{1,3}

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) diz respeito a um síndrome clínico composto por um conjunto de sintomas e/ou sinais com origem numa anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional e que dá origem à incapacidade de bombear sangue em quantidade suficiente, de forma a preencher as necessidades metabólicas do organismo. No presente trabalho, pretendemos perceber como a interação entre a variação I/D no gene *ECA* e possíveis moduladores da homeostasia do ferro (Fe) influenciam a IC. Os moduladores em estudo foram a atividade da redutase da metahemoglobina (RMHb), o gene *HFE*, e o gene da heparanase (*HPSE*).

2. METODOLOGIA

Foi efetuado um estudo de caso-controlo, no qual foram utilizadas 252 amostras de portugueses, 143 indivíduos com IC e 109 controlos saudáveis. Para analisar o polimorfismo no gene *HPSE* (rs4693608) foi feita a genotipagem por *endpoint* (*LightCycler480*). Para analisar os polimorfismos H63D e C282Y no gene *HFE* recorreu-se à técnica de ARMS *Multiplex*. Para a análise do polimorfismo no gene *ECA* (rs1799752 - I/D), foi realizado um PCR. A atividade RMHb foi obtida por testes espectralométricos. Todos os testes estatísticos necessários foram realizados no *software IBM® SPSS® Statistics 26.0*, tendo os valores sido considerados significativos para um $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Verificou-se a existência de uma associação entre a IC e a presença do alelo D no gene *HFE* (HH vs HD; $p=0,049$); a presença do alelo A do gene *HPSE* (AA + GA vs GG; $p=0,045$); a presença do genótipo GG no gene *HPSE* (GG vs AA + GA; $p=0,045$) (**Tabela 1**); níveis mais baixos da atividade da RMHb ($p=0,019$) (**Tabela 2**). Mais ainda, foi possível notar que a co-herança do alelo H (em H63D) ou do alelo C (em C282Y) do gene *HFE* e o alelo D do gene *ECA* conferem proteção na IC ($p=0,041$ para ambos) (**Tabela 3**).

Tabela 1 – Comparação da distribuição genotípica dos polimorfismos nos genes *HFE* e *HPSE* entre indivíduos com IC e controlos

Polimorfismo (Gene)	Genótipo	Indivíduos		p-value	OR (IC 95%)
		Controlos	Doentes		
		n (%)	n (%)		
H63D (<i>HFE</i>)	HH	71 (79,8)	56 (71,8)	0,049 ¹	2,780 ¹ (1,001-7,719)
	HD	18 (20,2)	22 (28,2)		
rs4693608 (<i>HPSE</i>)	AA + GA	66 (69,5)	87 (79,1)	0,045 ²	2,297 ² (1,018-5,179)
	GG	29 (30,5)	23 (20,9)		

¹Regressão logística binária, ajustado para a idade e sexo
²Regressão logística binária, ajustado para a idade

Tabela 2 – Comparação da atividade da RMHb entre pacientes com IC e controlos

Atividade da RMHb (μmol/gHb/min)			
População	n	Mediana (Mínimo-Máximo)	p-value
Controlos	37	20,63 (12,42-31,20)	0,019 ¹
Doentes	94	15,65 (8,37-47,27)	

¹Regressão logística binária, ajustado para a idade

Tabela 3 – Associação epistática das combinações alélicas dos polimorfismos dos genes *HFE* e *ECA*, entre indivíduos com IC e controlos

Interação alélica		Indivíduos		p-value	OR (IC 95%)
		Controlos	Doentes		
		n (%)	n (%)		
H63D (<i>HFE</i>) – rs1799752 (<i>ECA</i>)	Alelo H – Alelo D	40 (90,9)	57 (80,3)	0,041 ¹	0,115 ¹ (0,014 – 0,915)
	Outras combinações	4 (9,1)	14 (19,7)		
C282Y (<i>HFE</i>) – rs1799752 (<i>ECA</i>)	Alelo C – Alelo D	41 (91,1)	59 (83,1)	0,041 ¹	0,112 ¹ (0,014 – 0,911)
	Outras combinações	4 (8,9)	12 (16,9)		

¹Regressão logística binária, ajustado para a idade e sexo

4. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciam o papel da homeostasia do Fe e da sua interação com *ECA* na IC. O Fe constitui um componente essencial para o bom funcionamento das mitocôndrias, as quais desempenham um papel importante no fornecimento de energia ao músculo cardíaco. O conhecimento do perfil genotípico dos doentes em genes moduladores da homeostasia do Fe, em interação com o gene *ECA* poderá ser uma vantagem na aplicação de uma medicina mais personalizada, permitindo um aconselhamento preventivo e uma terapêutica mais dirigidos.