

ANÁLISE DAS VARIANTES DO GENE SQSTM1 EM PACIENTES COM A RARA DOENÇA DE PAGET ÓSSEA EM RECIFE, PERNAMBUCO, ESTADO DE MAIOR PREVALÊNCIA DO BRASIL: RESULTADOS PRELIMINARES

AUTORES: Lisa Ananda Rodrigues Soares¹(lisaananda42@gmail.com); Luiz Henrique Griz², Francisco Alfredo Bandeira e Farias², Marcela Vasconcelos Montenegro¹, Éverton Leon Araújo da Silva¹, Arthur Costa Inojosa², Heidi Lacerda Alves da Cruz³, Valdir de Queiroz Balbino³, João Guilherme Souza Oliveira⁴, Wlisses Henrique Veloso Carvalho-Silva⁴, Lilian Maria Lapa Montenegro⁴.

NOME DAS INSTITUIÇÕES: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco - UPE, Recife, Pernambuco, Brasil; Hospital Agamenon Magalhães - HAM, Recife, Pernambuco, Brasil; Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Recife, Pernambuco, Brasil; Departamento de Imunologia, Instituto Aggeu Magalhães - IAM, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Recife, Pernambuco, Brasil.

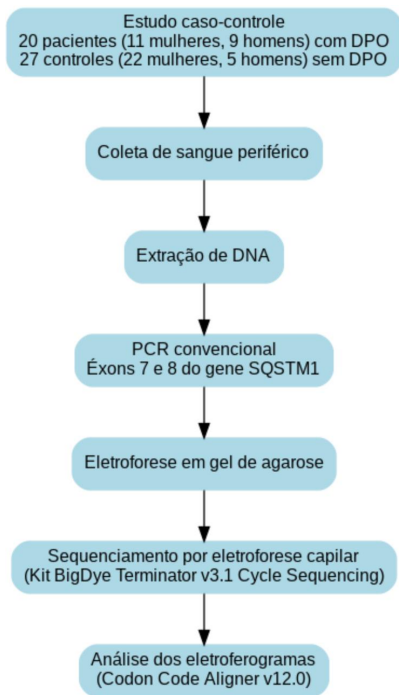
INTRODUÇÃO

A doença de Paget Óssea (DPO), também conhecida como osteíte deformante, é um distúrbio crônico raro que envolve o processo de renovação óssea, afetando principalmente indivíduos brancos com mais de 55 anos e descendência europeia. No Brasil, a maior prevalência vem sendo registrada na cidade do Recife devido à colonização holandesa. Evidências mostram que existe uma predisposição genética para a doença, e estudos recentes demonstram associações ligadas ao cromossomo 5, causadas por variantes no gene do sequestrossomo 1 (*SQSTM1* ou *p62*). Tais variantes afetam o domínio UBA do *SQSTM1* cuja consequência final é o desequilíbrio da osteoclastogênese no indivíduo.

OBJETIVO

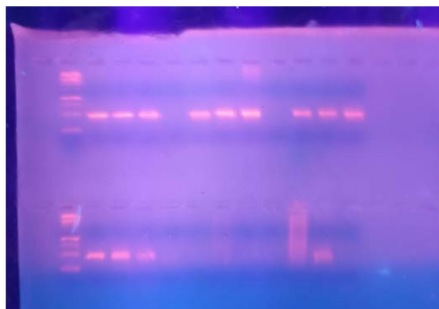
O objetivo do estudo foi analisar a associação de variantes nos éxons 7 (A381V 1142C>T) e 8 (L413F 1237C>T e P392L 1175C>T, rs104893941) do gene *SQSTM1* com o risco de DPO em uma população de pacientes de Recife, Pernambuco.

METODOLOGIA

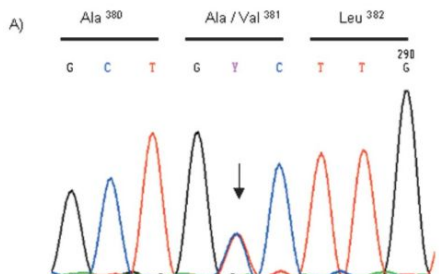


RESULTADOS E DISCUSSÃO

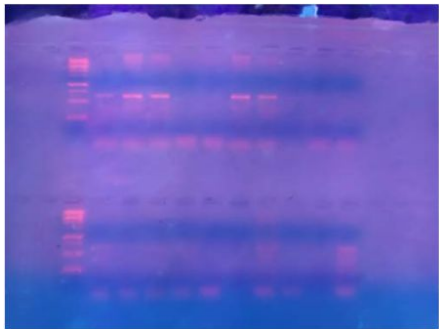
Com relação aos dados clínicos, o grupo caso apresentou média de 68,8 anos, raça/cor branca, hipertensão (70%) e diabetes (35%) foram as principais comorbidades. No diagnóstico, 40% assintomáticos; 60% com dor óssea, 15% deformidade e 10% fratura. Forma monostótica (45%) e poliestótica (55%). Radiografia mostrou espessamento ósseo (52,9%) e fraturas (17,6%). FA elevada em 50%, CTX em 10%. 60% tiveram remissão clínica. Já o grupo controle apresentou média de 59,6 anos, hipertensão (40,7%), diabetes (33,3%), e sobrepeso/obesidade (44,4%). Nenhuma alteração radiográfica ou laboratorial. Quanto aos dados genéticos, as frequências alélicas e genotípicas das variantes investigadas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$), sendo o alelo selvagem C das três variantes predominantes em ambos os grupos avaliados. Os resultados sugerem que, na população estudada, estas alterações genéticas não estão associadas ao risco de desenvolvimento da doença, mas por se tratarem de resultados preliminares é importante o aumento do número amostral.



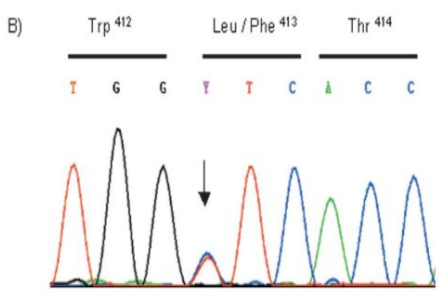
(Éxon 7 473pb)



Éxon 7 A381V (C/T)



(Éxon 8 620pb)



Éxon 8 L413F (C/T)

CONCLUSÃO

Embora as variantes analisadas no gene *SQSTM1* não tenham se associado à DPO, os achados contribuem para o mapeamento genético da doença em um contexto demográfico ainda pouco explorado, e reforçam a necessidade de ampliar o número amostral e investigar outros fatores genéticos e ambientais para melhor compreender a doença na população brasileira.

REFERÊNCIAS

- Falchetti A, Stefano MD, Marini F, Ortolani S, Ulivieri MF, Bergui S, Masi L, Cepollaro C, Benucci M, Di Munno O, Rossini M, Adami S, Del Puente A, Isaia G, Torricelli F, Brandi ML (2009) Genetic epidemiology of Paget's disease of bone in Italy: *sequestosome 1/p62* gene mutational test and haplotype analysis at 5q35 in a large representative series of sporadic and familial Italian cases of Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 84:20-37.
- Chung PYJ, Beyens G, Guafabens N, Boonen S, Papapoulos S, Karperien M, Eekhoff M, Van Wesenbeeck L, Jennes K, Geusens P, Officiers E, Van Offel J, Westhovens R, Zmierzczak H, Devogelaer J, Van Hul W (2008) Founder effect in different European countries for recurrent P392L *SQSTM1* mutation in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 83:34-42.
- Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assunção V, Bandeira F (2006) Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50:814-822.
- Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, Van Staa TP (2006) Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 21:P3-P8.
- Rojas-Villarraga A, Patarroyo PAM, Contreras AS, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A (2006) Paget disease of bone in Colombia and Latin America. *J Clin Rheumatol* 12:57-60.

AGRADECIMENTOS