

artigos breves_ n. 4

Predisposição genética à osteoporose na população portuguesa causada por variantes do gene WNK4

Peter Jordan ¹

¹ Departamento de Genética Humana, INSA

A hipertensão arterial e a osteoporose são doenças crónico-degenerativas que têm na sua origem múltiplos factores relacionadas com o estilo da vida moderna mas uma predisposição genética poderá também constituir um factor de risco.

Quando existem formas hereditárias destas doenças, a identificação da mutação responsável proporciona genes candidatos para dirigir a procura de variantes genéticas na população em geral. É o caso da hipertensão hiperkalémica familiar ou síndrome de Gordon, uma doença rara que se manifesta clinicamente sob a forma de hipertensão arterial associada a hiperkalemia e hipercaleiúria. Uma causa da doença é mutação do gene *WNK4* que regula vários canais de transporte iónico no nefrónio.

Com o objectivo de identificar polimorfismos no gene *WNK4* associados à hipertensão ou à densidade da massa óssea na população portuguesa, foram analisadas amostras de DNAs de 271 indivíduos normais, de 372 doentes com osteoporose e de 448 hipertensos com ou sem osteoporose associada.

Na população estudada foram encontradas dez variantes genéticas do gene *WNK4* (Tabela 1) em 4,3 % dos indivíduos, revelando que não são variantes frequentes. Quando comparadas com as respectivas características clínicas dos portadores, não se encontrou nenhuma associação destas variantes com a manifestação clínica da hipertensão arterial. Pelo contrário, uma das variantes, designada por *WNK4*-pR1204C (ou rs56116165) foi preferencialmente detectada em doentes com osteoporose.

Este estudo identificou pela primeira vez uma variante genética rara que possa predispor à osteoporose, num gene candidato com uma função biológica na homeostase renal do cálcio. Devido à baixa frequência da variante na população, será agora necessário confirmar os resultados num grupo maior de doentes com osteoporose para consolidar estatisticamente a associação observada.

Referência bibliográfica:

Mendes AI, Mascarenhas MR, Matos S, Sousa I, Ferreira J, Barbosa AP, Bicho M, and Jordan P. A *WNK4* gene variant relates to osteoporosis and not to hypertension in the Portuguese population. *Mol. Genet. Metab.* 2011;102:465-469.

Tabela 1: As dez variantes identificadas no gene *WNK4*

Exão / Intrão	Nucleótido	Proteína	SPN	Frequência
IVS6	c.1477(-13)A>G	n. a.	rs61754357	6/601 1.0%
7	c.1523G>A	R508H	rs5599715	1/601 0.2%
7	c.1524 T>C	R508R	rs55879206	2/601 0.3%
7	c.1598T>C	L533P	não assinado	1/601 0.2%
7	c.1641C>T	A547A	rs9916754	15/601 2.5%
7	c.1653C>T	P551P	rs55751736	8/601 1.3%
7	c.1664C>G	P555R	rs7737815	4/601 0.7%
7	c.1719 C>T	H573H	rs56243382	2/601 0.3%
IVS16	c.3448(-20)T>C	n. a.	rs61755630	4/960 0.4%
17	c.3610C>T	R1204C	rs56116165	9/960 0.9%

Estão indicados (da esquerda para a direita): a localização da variante no gene, a identificação do nucleótido variável, o efeito na respectiva sequência codificante da proteína (n.a.= não aplicável), a nomenclatura genómica da variante (SNP) e a frequência com que foi encontrada (números totais e percentagem).