



Dr Janice Atkins

**Az Exeteri Egyetem haemochromatosis
kutatásainak legfrissebb eredményei**

2022. Január

Dr Janice Atkins

NIHR posztdoktori kutató
munkatárs

Epidemiológiai és
Közegészségügyi csoport

Orvosbiológiai és Klinikai
Tudományok Intézete

Exeteri Egyetem

Orvostudományi Kar



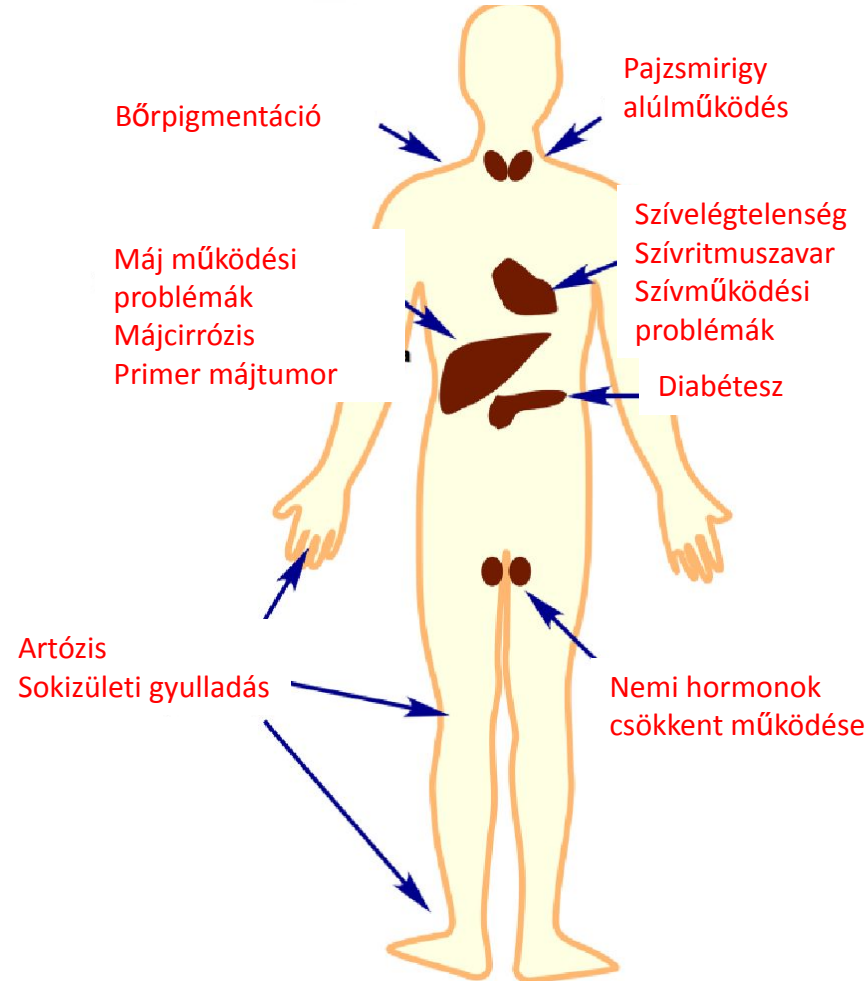
j.l.atkins@exeter.ac.uk

Örökletes Hemokromatózis

- A vastúlterhelődés okozta zavar
- A leggyakoribb genetikai rendellenesség az észak-európaiakban
- HFE gén (legmagasabb kockázatú C282Y homozigóta)
- Korai észlelés esetén megelőzhető
- Könnyen kezelhető: vérlebotcsátás

Tünetek:

- Májbetegségek
- Diabétesz
- Ízületi bántalom/Artrózis/
- Fáradtság, levertség



Örökletes Hemokromatózis



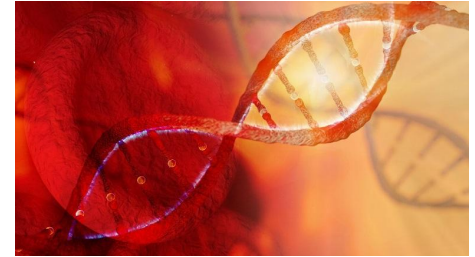
Haemochromatosis
International

- A legtöbb betegség idősebb férfiaknál fordul elő
- A nőknek természetes „kezelése” van a menopauza előtt
- Korábban azt hitték, hogy ritka betegség
- A homozigóta férfiak körülbelül 10%-ánál súlyos betegség kialakulásához vezet

- Grosse, 2017. Genetics in Medicine

- Sokakat túl későn vagy félre diagnosztizálnak
- A szűrés jelenleg nem javasolt

— Magyarországon sem



UK Biobank

Alapadatok (2006-2010):

- n=500,000 (önkéntes minták)
- 22 értékelő központ (Anglia, Wales, Skócia)
- 40-70 év közöttiek
- Kérdőívek; Fiziológiai értékelés
- Vérminta; Genetika

Nyomonkövetés (napjainkig):

- Kórházi felvételi jegyzőkönyvek
- Onkológiai regiszter
- Halotti anyakönyvi kivonatok
- Alapellátási nyilvántartások (~ az adatok fele)



UK Biobank

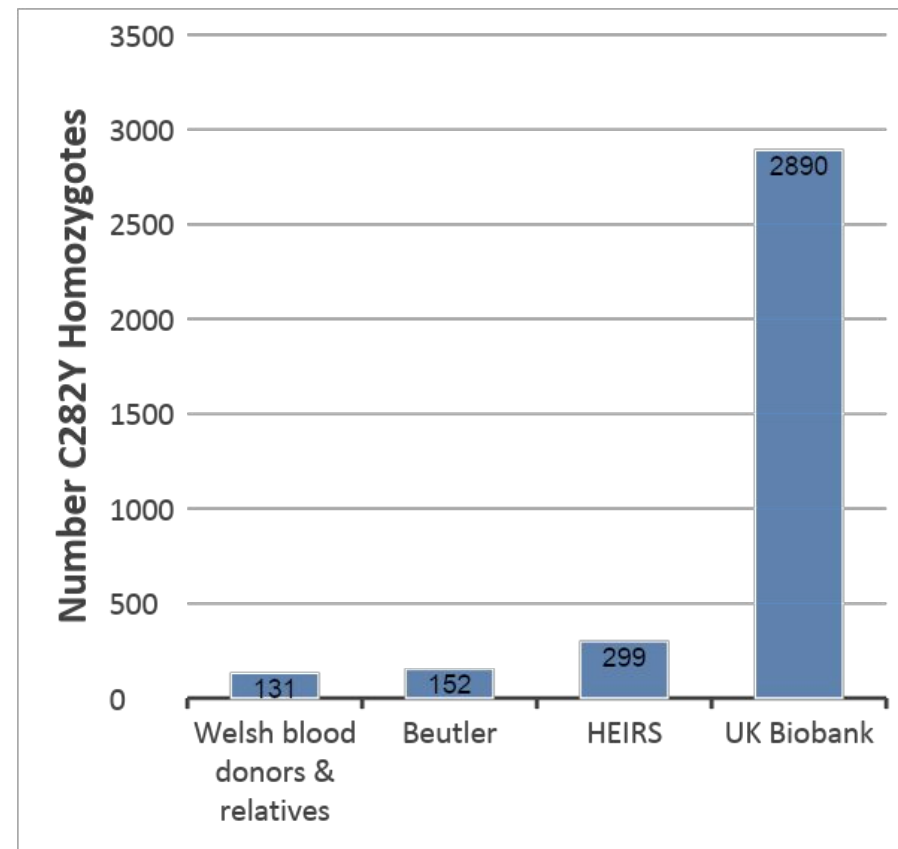
Tanulmány Résztevők



Haemochromatosis
International

- ~450,000 fő, európai származású
- 2,890 fő C282Y homozigóta
(0.64%, vagy 1 a 156-ból)

A HH-mutációval rendelkező emberekre vonatkozó legnagyobb adathalmaz a világon (10-szer több C282Y homozigóta adatát tartalmazza, mint az eddigi legnagyobb esetszámú tanulmány)



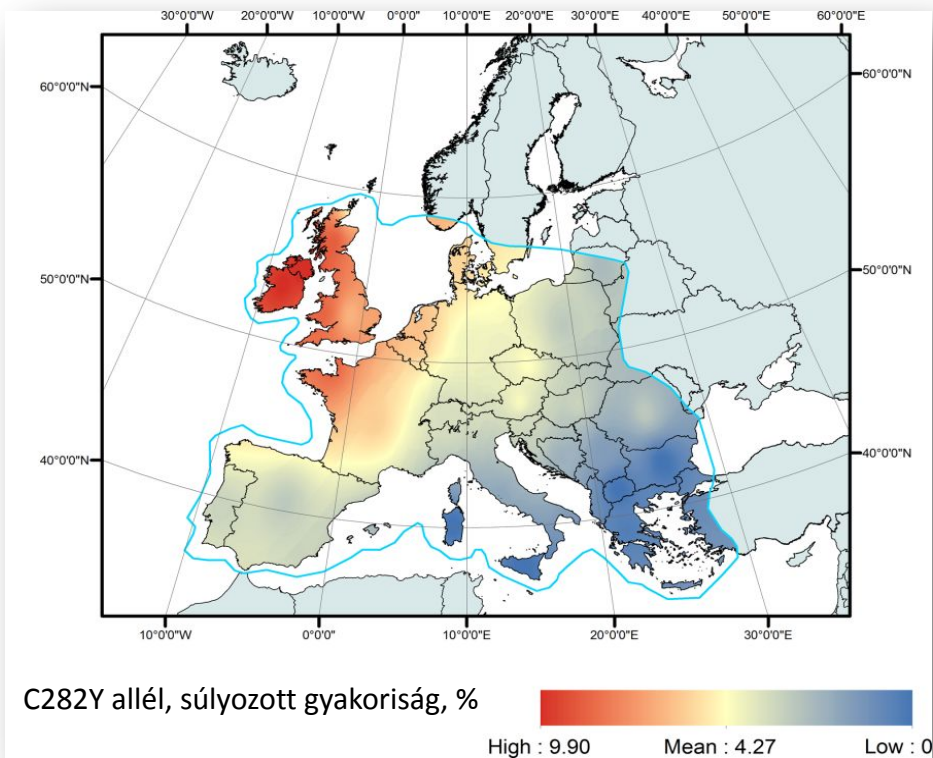
UK Biobank

C282Y Mutáció gyakorisága

hasonló az egyéb angol tanulmányok adataihoz

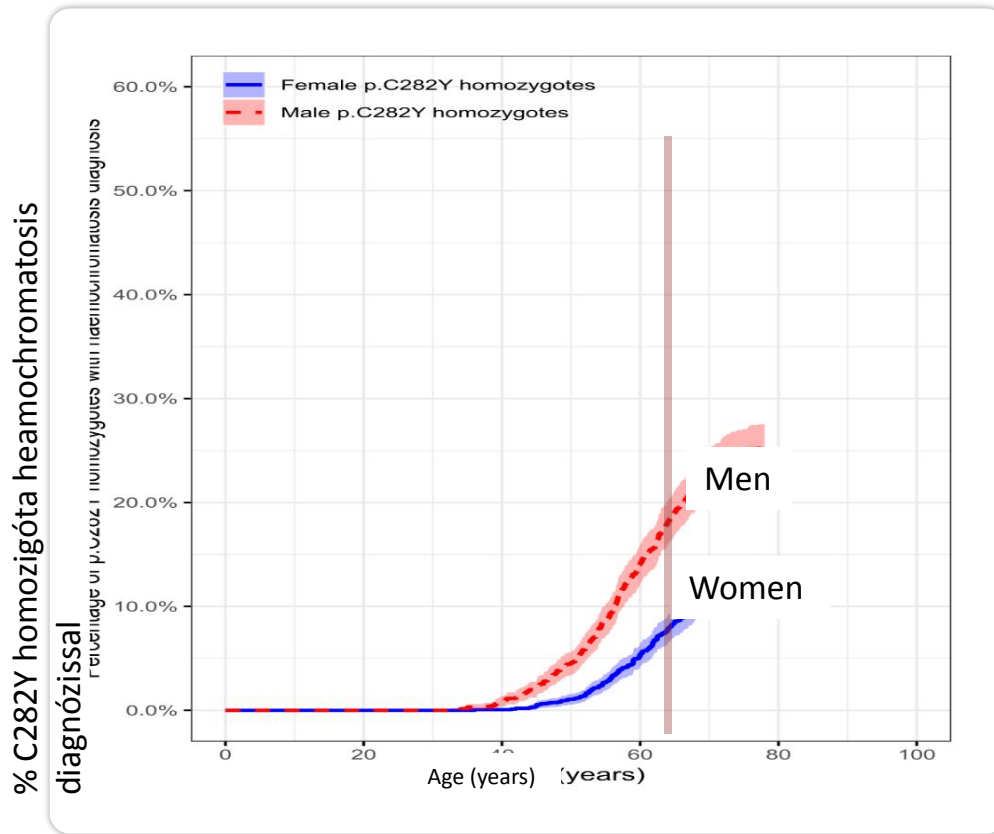
- UK Biobank: C282Y allél gyakoriság = 7.3%
- Alspac 7.9%; TwinsUK 6.9%

- UK Biobank: C282Y homozigóta gyakoriság = 0.64%
- 0.68% a 10,500 wales-i véradó között (Jackson HA, BJH, 2001)



Heath et al: American Journal of Physical Anthropology, 2016

A hemokromatózis diagnózingisa a nyomkövetés végén (Átlagéletkor 65 év)



2,890 fő C282Y homozigóta között:

25.3% férfi (átlagosan 55 éves korban
diagnosztizálva)

12.5% nő (átlagosan 58 éves korban
diagnosztizálva)

A UK Biobankban szeleplők jellemzői

Jellemzők	Férfiak			Nők		
	C282Y +/+	C282Y+/ H63D+	Nincs génmutáció	C282Y +/+	C282Y+/ H63D+	Nincs génmutá ció
Szám	1,294	4,955	122,860	1,596	5,746	145,719
Kor (alapadat) - átlag	56.9	57.0	57.0	56.9	56.5	56.6
Elhízottak (BMI > 30)	22.8%	24.7%	25.9%	22.2%	23.6%	23.3%
Dohányzók	14.6%	12.4%	12.2%	8.7%	8.9%	8.8%
Napi szinten alkoholt fogyasztók	25.1 %	24.9%	26.5%	16.0%	16.2%	16.9%

UK Biobank: A HH genetikai változatai és a gyakori állapotok közötti összefüggések



Haemochromatosis
International

RESEARCH

Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank

Luke C Pilling,¹ Jone Tamosauskaite,¹ Garan Jones,¹ Andrew R Wood,² Lindsay Jones,¹ Chai-Ling Kuo,³ George A Kuchel,⁴ Luigi Ferrucci,⁵ David Melzer^{1,4}

ABSTRACT

OBJECTIVE

To compare prevalent and incident morbidity and mortality between those with the *HFE* p.C282Y

ratio 411.1, 95% confidence interval 299.0 to 565.3, $P < 0.001$), liver disease (4.30, 2.97 to 6.18, $P < 0.001$), rheumatoid arthritis (2.23, 1.51 to 3.31, $P < 0.001$), osteoarthritis (2.01, 1.74 to 2.26, $P < 0.001$) and

<https://www.bmj.com/content/364/bmj.k5222>

Pilling et al, BMJ, 2019, doi: 10.1136/bmj.k5222

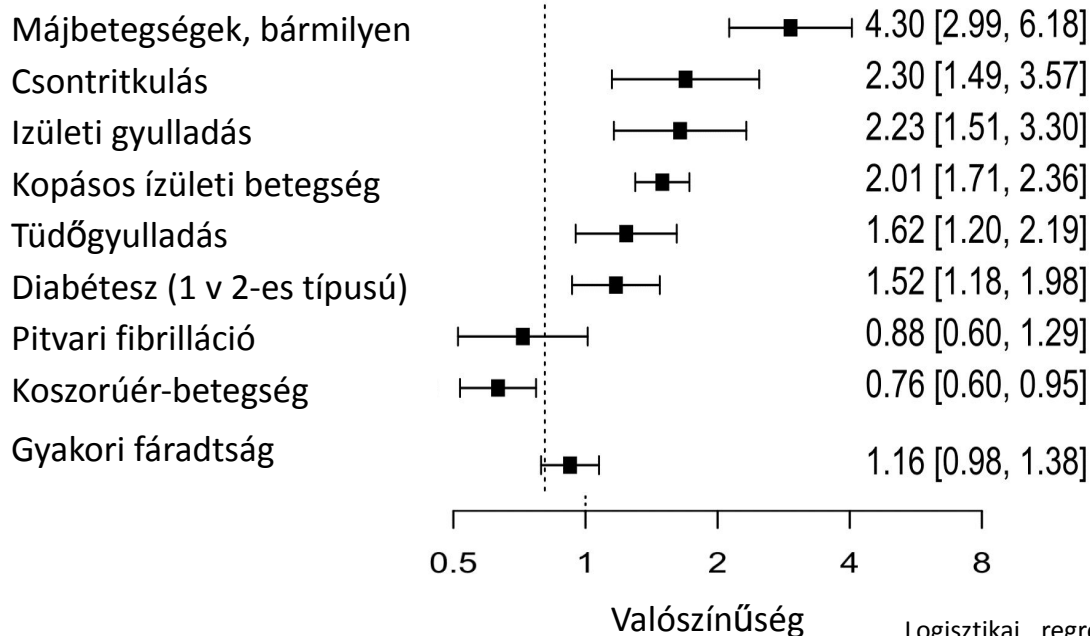
Pilling et al, BMJ, 2019, doi: 10.1136/bmj.k5222

C282Y homozigóták és a génmutációval nem rendelkezők

Ö! Alapbetegségek

Valószínűség 95% megbízhatósági szinten

Férfiak



- ~450,000 résztvevő
- Az orvosok által diagnosztizált esetek, vagy a kórházi feljegyzések alapján 1997-ig visszamenőleg

Logisztikai regressziók az életkorhoz, a genotipizálási tömbhöz és a főbb összetevőkhöz igazítva 1-5. VAGY= Valószínűség (Odds Ratio) CI=95%-os megbízhatósági szinten.

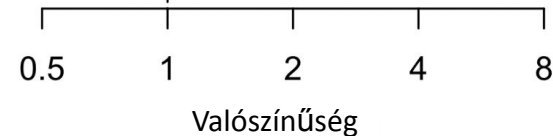
C282Y homozigóták és a génmutációval nem rendelkezők

Alapbetegségek

Valószínűség 95% megbízhatósági szinten

Nők

Májbetegségek, bármilyen	1.26 [0.65, 2.44]
Csontritkulás	1.09 [0.84, 1.43]
Izületi gyulladás	0.81 [0.53, 1.23]
Kopásos ízületi betegség	1.33 [1.15, 1.53]
Tüdőgyulladás	0.86 [0.57, 1.29]
Diabétesz (1-es, vagy 2-es típusú)	1.18 [0.83, 1.69]
Pitvari fibrilláció	0.90 [0.52, 1.57]
Koszorúér-betegség	0.86 [0.64, 1.15]
Gyakori fáradtság	1.06 [0.91, 1.22]



- Orvosok által diagnosztizált esetek, vagy kórházi feljegyzések alapján 1997-ig visszamenőleg

Logisztikai regressziók az életkorhoz, a genotipizálási tömbhöz és a főbb összetevőkhöz igazítva 1-5. VAGY= Valószínűség (Odds Ratio) CI=95%-os megbízhatósági szinten.

UK Biobank (teljes)

A betegségek gyakorisága



Haemochromatosis
International

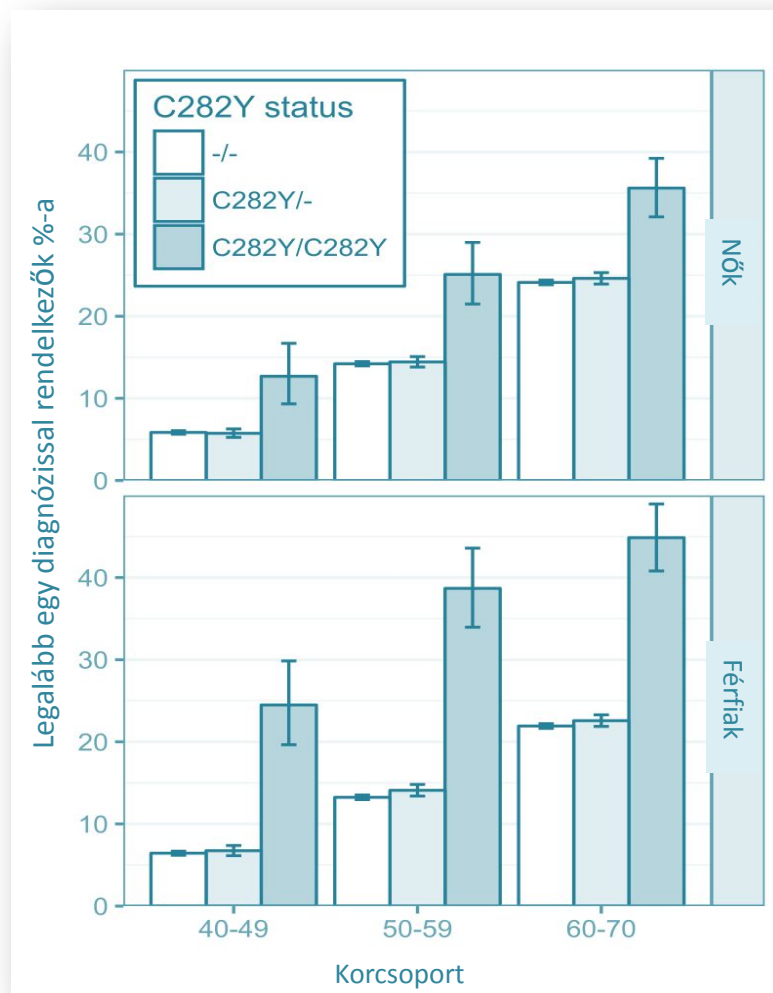
A vizsgálat során bármikor (meglévő és 10 évre vonatkozó eset adatok)

A következők legalább egyike:
hemokromatózis, májbetegség, májrák,
izületi gyulladás, izületi csontkopás vagy
diabétesz (1-es vagy 2-es típusú)

Diagnózis C282Y homozigóta:

Férfiak: 1 az 5-ből

Nők: 1 a 10-ből



Pilling et al, BMJ, 2019, doi: 10.1136/bmj.k5222

Idősebb korcsoport a UK Biobankban



Haemochromatosis
International



THE GERONTOLOGICAL
SOCIETY OF AMERICA®

Journals of Gerontology: Medical Sciences
cite as: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, Vol. 74, No. 3, 337–342
doi:10.1093/gerona/gly270
Advance Access publication January 16, 2019

OXFORD

Research Article

Hereditary Hemochromatosis Associations with Frailty, Sarcopenia and Chronic Pain: Evidence from 200,975 Older UK Biobank Participants

Jone Tamosauskaite,¹ Janice L. Atkins, PhD,^{1,6} Luke C. Pilling, PhD,^{1,6} Chia-Ling Kuo, PhD,^{2,3} George A. Kuchel, MD,² Luigi Ferrucci, MD, PhD,⁴ and David Melzer MBBCh, PhD^{1,2,*}

- Részelemzés: n=200 975 résztvevő
- 60-70 éves kor között
- A férfi és a női p.C282Y homozigótáknál nőtt az „Esendőség szindróma” (Fried **frailty**) valószínűsége
Frailty: legalább 3 tünet az alábbiakból: akaratlan fogyás, önmagán megfigyelt zavartság, gyengeség (fogás gyengülése), lassuló járás, gyengülő fizikai aktivitás.
- Férfiak: Valószínűség (OR) = 2,01,
- 95% megbízhatósági szint (CI) (1,45–2,80)



Tamosauskaite et al, JGMS, 2019, doi: 10.1093/gerona/gly270
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657865/>

HH Genetikai változatok és a májrák kockázata UK Biobank adatai alapján



Haemochromatosis
International

This Issue Views **3,129** | Citations **4** | Altmetric **891**



PDF



More ▾



Cite



Permissions

Original Investigation

November 24, 2020

Association of Hemochromatosis *HFE* p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy

Janice L. Atkins, PhD¹; Luke C. Pilling, PhD^{1,2}; Jane A. H. Masoli, MBChB^{1,3}; et al

FREE

JAMA | Original Investigation

Association of Hemochromatosis *HFE* p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy

Janice L. Atkins, PhD; Luke C. Pilling, PhD; Jane A. H. Masoli, MBChB; Chia-Ling Kuo, PhD; Jeremy D. Shearman, DPhil; Paul C. Adams, MD; David Melzer, MBBCh, PhD

Supplemental content

IMPORTANCE Hereditary hemochromatosis is predominantly caused by the *HFE* p.C282Y homozygous pathogenic variant. Liver carcinoma and mortality risks are increased in individuals with clinically diagnosed hereditary hemochromatosis, but risks are unclear in mostly undiagnosed p.C282Y homozygotes identified in community genotyping.

OBJECTIVE To estimate the incidence of primary hepatic carcinoma and death by *HFE* variant status.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Cohort study of 451 186 UK Biobank participants of European ancestry (aged 40-70 years), followed up from baseline assessment (2006-2010) until January 2018.

EXPOSURES Men and women with *HFE* p.C282Y and p.H63D genotypes compared with those with neither *HFE* variants.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773273>

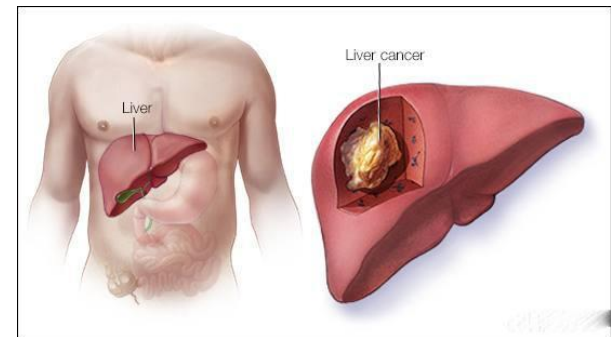
Atkins et al, JAMA, 2021, doi: 10.1001/jama.2020.21566

HH és májrák

- A májrák kockázata nő a klinikailag diagnosztizált örökletes hemokromatózisos pácienseknél

DE ezt a korlátlan alkohol fogyasztás, a vírusos hepatitis vagy a sok klinikai vizsgálat okozza?

- Nem tisztázott, hogy a hemokromatózis genotípusa összefüggésben áll-e a májrák jelentős, megnövekedett kockázatával
- A súlyos májbetegség (cirrhosis vagy hepatocelluláris rák) becsült előfordulási gyakorisága 9% (95% CI: 2,6–15,3%) 152 kezeletlen férfi C282Y homozigóta esetében



(Grosse et al, Genet Med. 2018)

Májrák C282Y Homozigóta
férfiakban
(Átlagéletkor 65 év)



Haemochromatosis
International

**1,294 C282Y
Homozigóta férfi**



**21 májrákos eset
(14 elhunyt májrákban)**

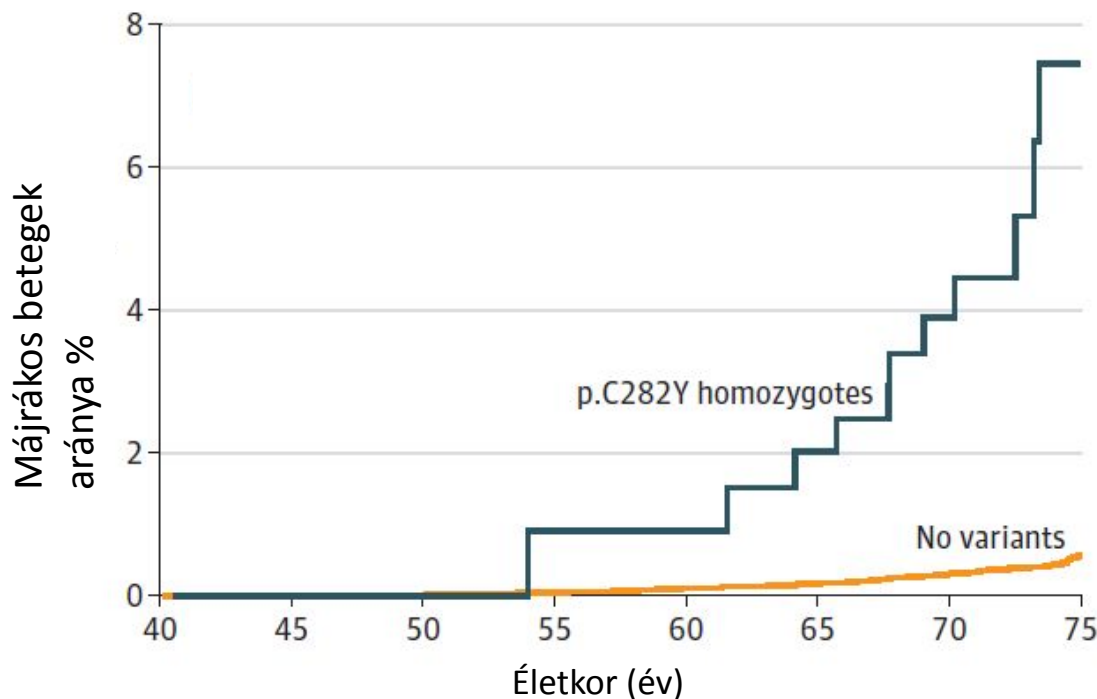


**10 korábban HH diagnózis
nélkül**

Májrák a C282Y Homozigóta férfiaknál (Átlagéletkor 65 év)



Haemochromatosis
International



10.5-szeres májrák
kockázat a mutációt nem
hordozókhoz képest



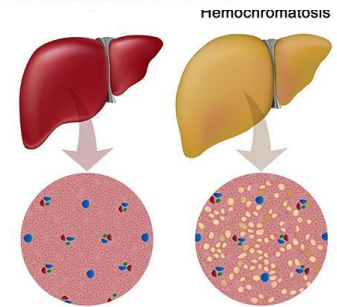
A kockázat azoknál is
megfigyelhető, akiknél
nem diagnosztizáltak
HH-t

Atkins et al, JAMA, 2021, doi: 10.1001/jama.2020.21566

Májbetegségek férfiaknál



Haemochromatosis
International



Jelentősen megnövekedett kockázat a C282Y homozigótákban a mutáció nélküliekhez képest :

- Bármilyen májbetegség, nem rák (2,9-szeres kockázat)
- Alkoholos májbetegség (2,3-szeres kockázat)
- Cirrózis és fibrózis (6,0-szoros kockázat)

Atkins et al, JAMA, 2021, doi: 10.1001/jama.2020.21566

Betegség előrejelzések 75 éves korig (férfiak)



Haemochromatosis
International

	Nem mutánsok	C282Y homozigóták	Kockázat különbség
Bármilyen májbetegség (nem rák)	10,2%	22,7%	12,5%
Májrák	0,6%	7,2%	6,6%

Atkins et al, JAMA, 2021, doi: 10.1001/jama.2020.21566

Bármilyen okból bekövetkezett halálesetek: Férfiak



Haemochromatosis
International

A férfi C282Y homozigótáknak 24%-kal nagyobb a bármilyen okból bekövetkező halálozási kockázata a mutáció nélküliekhez képest

Előrejelzés 75 éves korig:

	Nem mutánsok	C282Y homozigóták	Kockázat különbség
Bármilyen okból bekövetkező halál	15,1%	19,5%	4,4%

Atkins et al, JAMA, 2021, doi: [10.1001/jama.2020.21566](https://doi.org/10.1001/jama.2020.21566)

Eredmények nők esetében

Nincs jelentős kockázatonövekedés a C282Y homozigóta nőkben a mutáció nélküliekhez képest az alábbi betegségek tekintetében:

- májrák
- májbetegségek
- Bármilyen okból bekövetkező halál

Atkins et al, JAMA, 2021, doi: [10.1001/jama.2020.21566](https://doi.org/10.1001/jama.2020.21566)



Média jelenlét

The Telegraph

Subscribe Now



Coronavirus News Politics Sport Business Money Opinion Tech Life Sty

Men should be screened for 'Celtic gene' to reduce liver cancer cases, scientists urge

Haemochromatosis, the Western world's most common genetic disorder, increases liver cancer risk tenfold, a study has found



Telegraph: A „kelta génű” férfiak szűrése lenne szükséges, a májrákos esetek csökkenése érdekében, - sürgetnek a tudósok

Mail Online cikke: A „kelta génű” férfiaknál 11-szer valószínűbb a májrák, mert mérgező mennyiségű vasat szív fel a szervezetük, a tanulmányok szerint



Haemochromatosis
International

MailOnline

Men with 'the Celtic gene' are 11 times more likely to develop liver cancer because it makes their body absorb toxic amounts of iron, study finds

- Condition called haemochromatosis can trigger a build-up of iron in the body
- This can lead to organ damage, and put sufferers more at risk getting cancer
- Scientists said up to 175,000 men and boys in the UK carry gene mutation
- Women carry the Celtic gene too but didn't show a greater risk of cancer in study

THE TIMES

Men with iron disorder at high risk of liver cancer

Katie Gibbons

Men with one of the most common genetic disorders are ten times more likely to develop liver cancer, a study has found.

The research by Exeter University is likely to lead to renewed calls for routine early testing for the iron overload condition haemochromatosis.

More than 7 per cent of men with two copies of the faulty genes will develop liver cancer by age 75 compared with 0.6 per cent in the general population.

menstruation and childbirth. The study, published in the journal *Jama*, found no increase in liver cancer risk in women with faulty haemochromatosis genes.

David Mezer, who led the research, said that his team were shocked by the findings. "Tragically, men with the haemochromatosis faulty genes have been dying of liver cancer for many years, but this was thought to be rare," he said. "Fortunately most of these cancers could be prevented with early treatment. Blood donations made during routine treatment of haemo-

A Times cikke: A vastárolási betegséggel élő férfiaknál nagyobb a májrák kockázata

Haemochromatosis International Member Organization 2022 Webinar series

Atkins et al, JAMA, 2021, doi: [10.1001/jama.2020.21566](https://doi.org/10.1001/jama.2020.21566)

UK Biobank: HH mutációk, agyi képképző vizsgálatok vas kimutatására és a demencia kockázata



Haemochromatosis
International

Haemochromatosis Mutations, Brain Iron Imaging, and Dementia in the UK Biobank Cohort

Cite

Article type: Research Article

Authors: Atkins, Janice L.^{a,1} | Pilling, Luke C.^{a,1} | Heales, Christine J.^b | Savage, Sharon^c | Kuo, Chia-Ling^d | Kuchel, George A.^e | Steffens, David C.^f | Melzer, David^{a, d, *}

Affiliations: [a] Epidemiology and Public Health Group, University of Exeter Medical School, Exeter, UK | [b] Medical Imaging, College of Medicine and Health, University of Exeter, Exeter, UK | [c] Psychology Department, University of Exeter, Exeter, UK and University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia | [d] Center on Aging, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA | [e] Biostatistics Center, Connecticut Convergence Institute for Translation in Regenerative Engineering, UConn Health, Farmington, CT, USA | [f] Department of Psychiatry, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA

Journal of Alzheimer's Disease 79 (2021) 1203–1211
DOI: 10.3233/JAD-201080
IOS Press

1203

Haemochromatosis Mutations, Brain Iron Imaging, and Dementia in the UK Biobank Cohort

Janice L. Atkins^{a,1}, Luke C. Pilling^{a,1}, Christine J. Heales^b, Sharon Savage^c, Chia-Ling Kuo^d, George A. Kuchel^e, David C. Steffens^f and David Melzer^{a, d, *}

^aEpidemiology and Public Health Group, University of Exeter Medical School, Exeter, UK

^bMedical Imaging, College of Medicine and Health, University of Exeter, Exeter, UK

^cPsychology Department, University of Exeter, Exeter, UK and University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia

^dCenter on Aging, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA

^eBiostatistics Center, Connecticut Convergence Institute for Translation in Regenerative Engineering, UConn Health, Farmington, CT, USA

^fDepartment of Psychiatry, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA

Accepted 20 November 2020
Pre-press 3 January 2021

Forrás: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad201080>

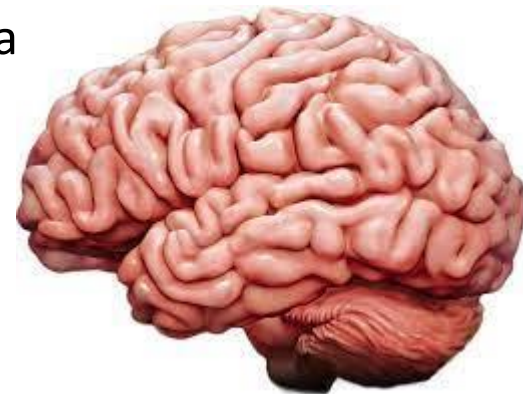
Atkins et al, JAD, 2021, doi: 10.3233/JAD-201080

UK Biobank: HH mutációk, agyi képzőanyagvizsgálatok vas kimutatására és a demencia kockázata



Haemochromatosis
International

A vasat összefüggésbe hozták a demenciával és más neurodegeneratív betegségekkel, amelyek szerepet játszanak a oxigénszállításban, a mielintermelésben, valamint a neurotranszmitterek szintézisében és metabolizmusában.



Célok: A hemokromatózis genotípusok és:

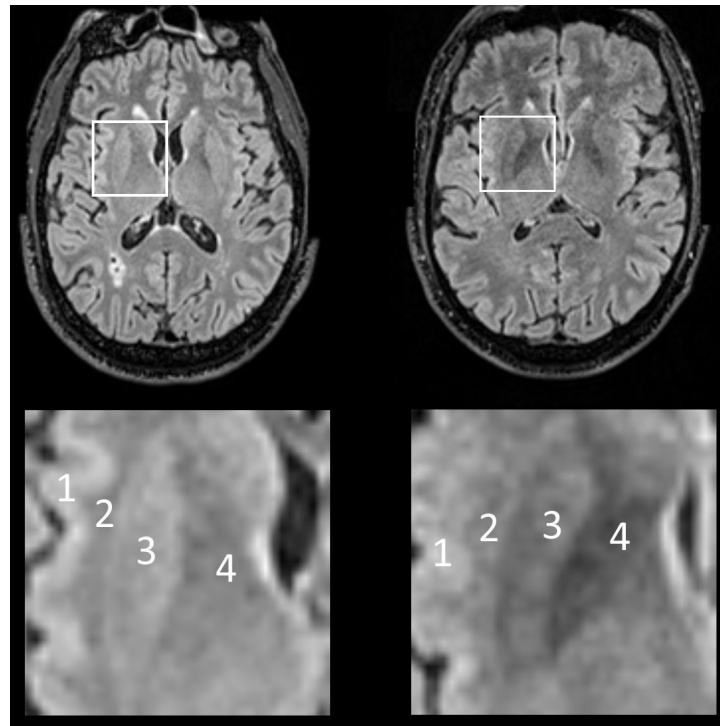
- 1) agyi jellemzők a mágneses rezonancia felvételeken (MRI)
- 2) demencia esemény diagnózisok a kórházi kezelés során.

HH mutációk és agyi képalkotó vizsgálatok vas kimutatására

- Agyi MRI (28,860 résztvevő)
- 206 résztvevő C282Y homozigóta
- A férfi p.C282Y homozigóták T2*-értékei alacsonyabbak voltak (ami több vasat jelez) olyan területeken, mint a putamen, a thalamus és a hippocampus, összehasonlítva a HFE mutációk nélküli résztvevőkével

Mutáció mentes

C282Y Homozigóta



Atkins et al, JAD, 2021, doi: 10.3233/JAD-201080

UK Biobank: HH mutációk és demencia/delirium kockázat

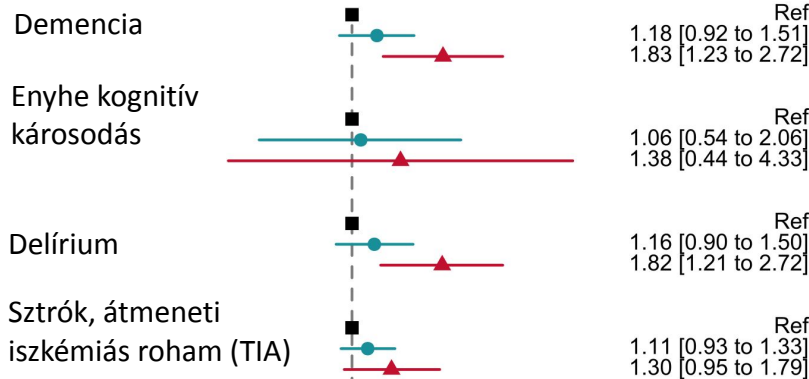


Haemochromatosis
International

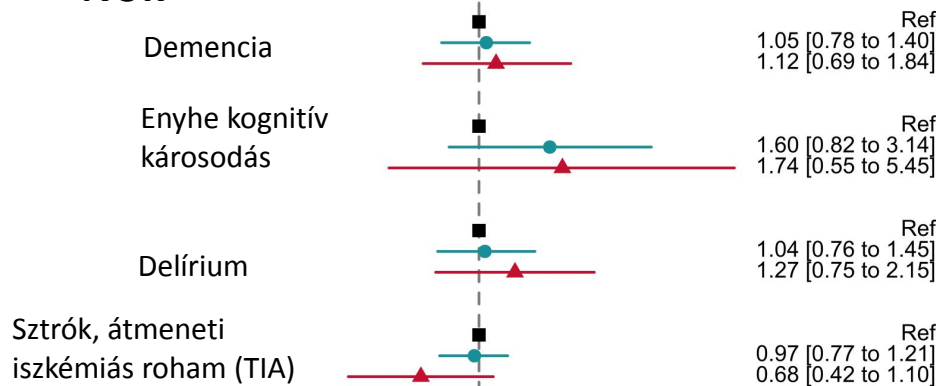
Forrás: Atkins et al, JAD, 2021, doi: 10.3233/JAD-201080

■ Wild-type
● C282Y/H63D compound hets
▲ C282Y homozygotes

Férfiak



Nők



0.25 0.5 1 2 4 8
Kockázati arány 95%-os megbízhatósági szinten

• P.C282Y homozigóta férfiak:

- 83% emelkedett demencia kockázat
- 82% emelkedett delirium kockázat

• Nincs asszociáció homozigóta nőkben vagy a compound heterozigótákban (C282Y/H63D).

*Az életkorhoz, az értékelési központhoz, a genotipizálási tömbhöz és a fő genetikai összetevőkhöz igazítva. MCI = enyhe kognitív károsodás

UK Biobank: HH mutációk, agyi képalkotó vizsgálatok vas kimutatására és a demencia kockázata

- A HFE p.C282Y homozigóta mutációval rendelkező férfiaknál lényegesen kifejezettebb agyi vaslerakódás alakult ki a demenciához köthető agyterületeken, és nagyobb valószínűséggel diagnosztizáltak náluk a demenciát a kórházi kezelési adatok alapján végzett nyomon követés során.

Vizsgálatok szükségesek arra vonatkozóan, hogy a hemokromatózis korai megállapítása és a vasszintek csökkentése C282Y homozigótákban megelőzheti vagy korlátozhatja-e a demenciával összefüggő agyi megbetegedéseket.



- ✓ A legnagyobb tanulmány C282Y homozigóták vonatkozásában
- ✓ Részletes genotípus és fenotípus információ
- ✗ Az önkéntesek egészségesebbek, mint az átlagos népesség
- ✗ Nincs szérumszint-mérés
- ✗ Hiányos alapellátási adatok (~50%)

Következtetések

HFE C282Y homozigóta férfiak megbetegedési aránya jelentősebb, mint a génmutációval nem rendelkezőké:

- Esendőség szindróma (Frailty)
- Diabetesz
- Izületi porckopás
- Csontritkulás
- Demencia
- Delirium

2-szeres
kockázat



- Májbetegségek
- Májrák

3-szoros kockázat

10- szeres kockázat

Nők és heterozigóták esetében a kockázat növekedése mérsékelt

Kiemelten fontos a korai diagnózis és esetfeltárás!

További kutatások:



Haemochromatosis
International

1) Ismeretlenek megválaszolása a HH genotípusok prognózisával kapcsolatban, különösen nők és heterozigóták esetében

2) A hemokromatózis diagnosztizálás akadályainak kutatása

3) Modelltanulmányok / a lehetséges opciók gazdasági értékelése a korai diagnózis és a szűrési stratégiák javítására.



Tájékoztató terv az időben történő diagnosztizálás és a klinikai eredmények javítása érdekében végzendő kísérleti vizsgálatokról



Köszönetnyilvánítás



Társzerzők:

Prof David Melzer
Luke Pilling
Jane Masoli
Christine Heales



Luigi Ferrucci



Jeremy Shearman



Chia-Ling Kuo
George Kuchel
David Steffens



Paul Adams



Sharon Savage



Adatok



Támogatóink:

