

A RELEVÂNCIA DO MAPEAMENTO GENÉTICO PARA DIAGNOSTICAR A HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

¹ Crisanda Rayanne de Araújo Câmara; ² Viviany Pollyana dos Reis Oliveira; ³ Antônio Alex de Lima Silva.

^{1,2} Graduanda em Biomedicina pela Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE.

³ Docente da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE.

Área temática: Biomedicina e Inovações em Pesquisas

Modalidade: Comunicação Oral Presencial

E-mail dos autores: crisandacamara@gmail.com¹; viviany.reis1@gmail.com².

RESUMO

INTRODUÇÃO: Variações nas concentrações das lipoproteínas estão associadas a cerca de 50% do risco de doenças cardiovasculares, como dislipidemias e aterosclerose, que são causas predominantes de mortalidade global em adultos. Além de fatores extrínsecos como obesidade e hipertensão, a hipercolesterolemia familiar (HF) também é crucial na morbidade e mortalidade relacionadas à essas condições, tornando sua gestão essencial. **OBJETIVO:** analisar a literatura científica, reunindo informações referentes aos métodos de avaliação da HF através da pesquisa de polimorfismos genéticos. **MÉTODOS:** realizou-se uma revisão integrativa com a finalidade de avaliar artigos publicados entre 2019 e 2024, nos idiomas inglês, espanhol e português que colocavam em pauta a avaliação dos polimorfismos ou mapeamento genético como uma das formas de diagnóstico precoce da HF, nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e MEDLINE. **RESULTADOS:** por meio das análises a partir de 10 artigos selecionados para compor a revisão, foi possível constatar que os polimorfismos para o gene *LDLR*, são do tipo SNP sendo conhecidas as variantes *rs688*, *rs5925*, *rs6511720* e *rs1433099*. Para o gene *APOB* podem acontecer por SNP, com mudanças em um dos aminoácidos identificadas nas variantes *rs3798220* ou por uma mudança em um dos aminoácidos identificada por *rs1042031*. Já no *PCSK9* elas também podem acontecer por substituição de aminoácidos, sendo detectadas as variantes *rs11591147*, *rs562556* e *rs2010784*. **CONCLUSÃO:** a compreensão dessas variações genéticas facilita um diagnóstico mais preciso e possibilita uma abordagem mais personalizada para tratar condições como a HF e outras dislipidemias.

Palavras-chave: Diagnóstico; Variação genética; Hipercolesterolemia familiar.

1 INTRODUÇÃO

As lipoproteínas são compostas por proteínas e lipídeos, organizados para facilitar o transporte de lipídeos na corrente sanguínea. Variações significativas em seus níveis podem ser atribuídas a fatores genéticos em 40% a 60% dos casos, frequentemente manifestando disfunções lipídicas em

membros familiares.¹⁻² Estas variações são responsáveis por cerca de 50% do risco associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como as dislipidemias, que são uma das principais precursoras da aterosclerose. Nesse sentido, essa condição é uma das causas predominantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), representando a principal causa de mortalidade em adultos em um cenário mundial. Além de fatores extrínsecos como obesidade, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e síndromes metabólicas, a hipercolesterolemia também desempenha um papel crucial na morbidade e mortalidade associadas às DCVs, destacando a necessidade de sua gestão eficaz para minimizar esses riscos.³

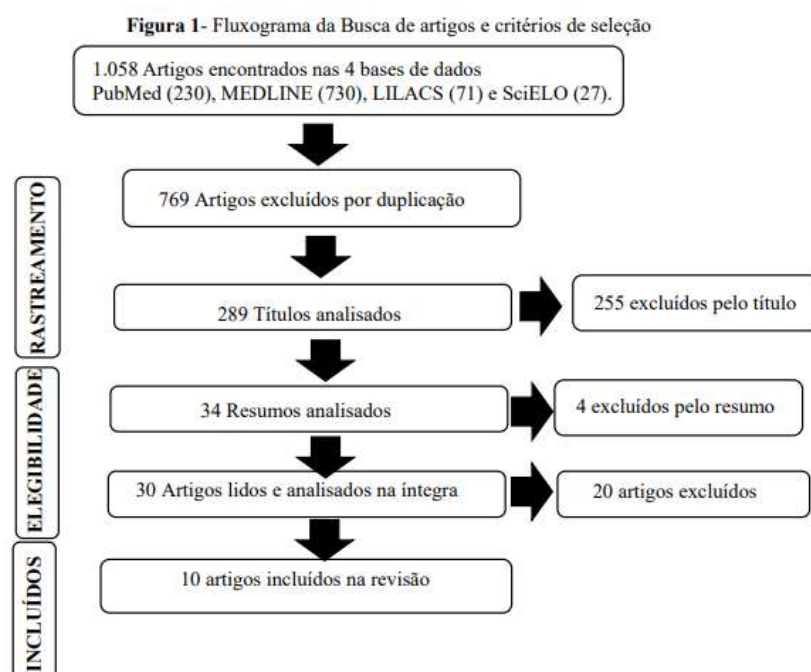
Sob esse viés, a HF trata-se de uma doença hereditária autossômica dominante, que afeta primordialmente o metabolismo das lipoproteínas, principalmente por mutações nos genes da codificação de proteínas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Os genes mais afetados são os que codificam o receptor da lipoproteína de baixa densidade (*LDLR*), apolipoproteína B (*APOB*), pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (*PCSK9*) e proteína adaptadora receptor de lipoproteína de baixa densidade (*LDLRAP1*). Variações polimórficas nestes genes foram encontradas através de mapeamento genético e associadas a sinais clínicos, como o xantoma tendíneo que podem caracterizar um portador da condição.^{1, 2, 3, 4}

Por se tratar de uma condição hereditária, em muitos dos casos ela chega a ser tida como uma doença secundária, uma vez que na maioria dos casos, ela não apresenta sinais físicos que despertem uma avaliação clínica mais específica. Assim, uma das formas de diagnóstico é realizar a avaliação de critérios clínicos e exames laboratoriais elencando em hipótese diagnóstica os pacientes com altos índices de concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDLc) superiores a 190 mg/dL.⁴ Porém, além disso, pode ser confirmado por meio de testes genéticos que determinam a mutação. De forma efetiva, há exames que corroboram para a identificação da HF, como o mapeamento genético, exames de PCR, expressão gênica, o uso da bioinformática para identificação dos genes em questão.^{6,11}

Ademais, os polimorfismos são caracterizados por variações genéticas comuns que podem influenciar a predisposição a doenças, incluindo a hipercolesterolemia familiar. Desse modo, o presente trabalho objetiva analisar a literatura científica, reunindo informações referentes aos métodos de avaliação da HF através da pesquisa de polimorfismos genéticos.

2 MÉTODO

Por meio de uma revisão integrativa de literatura, foram selecionadas quatro bases de dados (MEDLINE, LILACS, PubMed e SciELO). Como critérios de inclusão, foram considerados: linha temporal de publicações nos últimos 5 anos, estando nos idiomas inglês, português e espanhol e possuindo os descritores – hipercolesterolemia familiar, diagnóstico, polimorfismo. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas as publicações que não obedeciam nenhum dos critérios de inclusão, assim como trabalhos de revisão integrativa.



Fonte: autoria própria

Após a análise dos artigos iniciais, foi feito um cruzamento de dados para minimizar o espaço amostral tornando a pesquisa mais específica e objetiva. Nesse contexto, utilizou-se os operadores *booleanos* para cruzar os descritores.

3 RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 1.058 artigos, e destes 10 foram selecionados para compor a revisão, tendo em vista sua relevância para uma melhor interpretação e discussão das informações acerca da identificação de polimorfismos no genoma, auxiliando no diagnóstico precoce da HF.

Diante da análise dos dados apresentados nos estudos, foi possível constatar que os principais polimorfismos associados à HF são encontrados em genes que desempenham papéis críticos no metabolismo do colesterol, como: o *LDLR* que codifica a proteína responsável pelo transporte adequado do LDL na corrente sanguínea, havendo uma mutação nesse gene prejudica a capacidade do fígado de eliminar o mal colesterol (LDL) do organismo; o *APOB* que codifica a proteína que liga-se ao colesterol, então uma variação genética nele pode afetar toda estrutura dessa apolipoproteína e o *PCSK9*, que codifica a proteína responsável pelo reuso do receptor no organismo, sendo que alterações levam ao aumento dos níveis de colesterol na corrente sanguínea, já que não há retirada do mesmo.

Porém, nos estudos de Silva Júnior e colaboradores⁸ e Nascimento e Alves¹ foi notável o quanto essa problemática da HF ainda é tida como desconhecida por grande parte dos acometidos. Silva Júnior e colaboradores⁸ realizou um relato de caso, submetendo os pacientes à pesquisa sobre a HF e grande parte apontou não conhecer tal doença, não apresentando sintomas físicos, somente com elevados níveis de colesterol total (CT) recorrente. Já no estudo de Nascimento e Alves¹, avaliou os pacientes que apresentavam esses altos índices de CT realizando uma triagem e identificando que apenas 17% dos participantes realizaram um diagnóstico genético.

No estudo de Botet e colaboradores¹¹ dentre as variantes analisadas, somente a variante *rs1433099* no gene *LDLR* foi previamente associada a elevação do LDL-c e maior suscetibilidade a desenvolver doença arterial coronariana. No entanto esse achado ainda não havia sido descrito em pacientes com diagnóstico clínico de HF. Ainda, no estudo de Borges e colaboradores⁷, foi realizado um sequenciamento exômico do genoma, identificando diversos polimorfismos nos genes da HF e quais as prevalências das mutações nos portadores, sendo esses do tipo polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs).

Os polimorfismos encontrados para o gene *LDLR*, que é responsável por cerca de 80% dos casos de HF, segundo Borges e colaboradores⁷, são do tipo SNP sendo conhecidas as variantes *rs688*, *rs5925*, *rs6511720* e *rs1433099*, majoritariamente. No gene *APOB* eles podem acontecer por SNP, com mudanças em um dos aminoácidos identificadas nas variantes *rs3798220* ou por uma mudança em um dos aminoácidos identificada por *rs1042031*. Já no *PCSK9* eles também podem acontecer por substituição de aminoácidos, sendo detectadas as variantes *rs11591147*, *rs562556* e *rs2010784*.

4 DISCUSSÃO

Os resultados identificados por meio dos polimorfismos encontrados para o gene *LDLR* correspondem à mutação em um dos responsáveis para a regulação dos níveis de colesterol LDL na corrente sanguínea. A identificação desses polimorfismos é crucial para o diagnóstico preciso e para o desenvolvimento de estratégias de manejo e tratamento personalizados para HF. No gene *APOB*, responsável pelo transporte dessa lipoproteína, mutações alteram sua função elevando a presença da lipoproteína na parede dos vasos. Variantes como *rs1042031* têm um impacto significativo no risco cardiovascular.

No gene *PCSK9*, que regula a quantidade de receptores de LDL na superfície das células hepáticas, no qual suas variantes conhecidas reduzem a função dessa enzima. A identificação dessas alterações têm levado ao desenvolvimento de terapias inovadoras, como os inibidores de *PCSK9*, que são eficazes na redução dos níveis de colesterol LDL e na gestão de dislipidemias, como meios de tratamento da HF.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que os polimorfismos nos genes *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* têm papéis fundamentais na regulação dos níveis de colesterol LDL e no risco associado a doenças cardiovasculares. A compreensão dessas variações genéticas facilita um diagnóstico mais preciso e possibilita uma abordagem mais personalizada para tratar condições como a HF e outras dislipidemias.

REFERÊNCIAS

- 1 Nascimento E, Alves JLB. O Risco Desconhecido de Hipercolesterolemia Familiar no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica. [Ebook on the Internet] Recife: 2021 [22 fev. 2024] p. 713-714. Disponível em <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>. doi.org/10.36660/abc.20210168.
- 2 García GD, STEIN R. Genetics of Dyslipidemia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Porto Alegre, v. 5, n. 106, p. 434-438, out. 2016. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160074>.
- 3 Marçal ESR. Avaliação do perfil de metilação dos genes *LDLR*, *PCSK9* e *LDLRAP1* em

pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar. 2021. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

4 Cunha AFC, Ribeiro I. Familial Hypercholesterolemia: the importance of early diagnosis and management. International Journal Of Cardiovascular Sciences, Rio de Janeiro, v. 30, n. 6, p. 550- 553, jul. 2017. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170077>.

5 Cambão ML, Marques P. Hipercolesterolemia de difícil controle: caso clínico. Revista Portuguesa de Clínica Geral, Viana do Castelo, v. 39, n. 1, p. 52-55, 31 jan. 2023. Associacao Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v39i1.13526>.

6 Jannes CE, Silvino PP, Silva PRS, Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, Santos RD, Krieger JE, Pereira AC. Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: a experiência do programa hipercolbrasil em 11 municípios brasileiros. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 118, n. 4, p. 669-677, 8 dez. 2021. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20201371>.

7 Borges JB. Ultrassequenciamento exômico dos principais genes relacionados a hipercolesterolemia familiar. 2019. 194 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

8 Silva Júnior CS, Santos SCM, Aragão IPB. Hipercolesterolemia Familiar: Relato De Caso. Rev de Saúde 2022;13(2); 90-96.

9 Izar MCO, FONSECA FA. H.. Triagem Direcionada da Hipercolesterolemia Familiar em 11 Pequenas Cidades Brasileiras: uma abordagem eficaz para detectar agrupamentos de indivíduos afetados. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 118, n. 4, p. 678-679, abr. 2022. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20220027>.

10 Woźniak E, Broncel M; Woźniak A, Sataia J, Pawlos A, Bukowska B; Gorzelak PP. Lipoprotein(a) is associated with DNA damage in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Scientific Reports, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 31 jan. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-52571-w>.

11 Botet J, Climent E, Gabarró N, Millan J. Hipercolesterolemia Familiar combinada/hiperlipímia mixta poligénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Barcelona/Espanha, v. 33, n. 2. p 43-49, 2021.