

GENÉTICA MOLECULAR DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR COM ÊNFASE NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO VASCULAR

Hirisleide Bezerra Alves (1); Adriana Raquel Araújo Pereira Soares (2);
Fernanda Shayonally Araújo Carlos (3); Milene Evaristo Pereira(4); Fábio Rodrigo Araújo
Pereira (5)

1. *Faculdade Maurício de Nassau – hirisleidebezerra@gmail.com*
2. *Universidade Estadual da Paraíba – dinha_raquel@hotmail.com*
3. *Faculdade Maurício de Nassau – fernandashayonally@gmail.com*
4. *Faculdade Maurício de Nassau – Milene.trab@gmail.com*
5. *Faculdade Maurício de Nassau – fabiorodrigopereira@hotmail.com*

INTRODUÇÃO: A Hipercolesterolemia Familiar (HF) corresponde a uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas, decorrente de uma mutação no gene que codifica o receptor para a lipoproteína de baixa densidade (LDL), o qual está envolvido no transporte e no metabolismo do colesterol, cujo modo de herança é autossômico dominante (PEREIRA et al., 2012). Mutações no gene *LDLR* reduzem o número ou comprometem a função dos LDL-R na superfície dos hepatócitos, resultando em elevações significativas dos níveis de LDL-c e ocasionando a deposição de colesterol nos tecidos (FORTI et al., 2003). Como consequência das anormalidades no receptor, existe perda do controle por feedback e elevados níveis de colesterol, que induz à aterosclerose prematura, conduzindo a um aumento do risco de infarto do miocárdio (KUMAR et al., 2010). São descritas mais de 600 mutações envolvidas nos mecanismos de síntese e expressão dos receptores da LDL, o que se traduz em redução ou em não funcionamento desses mecanismos (CHACRA et al., 2004). Heterozigotos com um gene mutante, representando 1 em cada 500 indivíduos, possuem desde o nascimento uma elevação de duas a três vezes do nível de colesterol, levando a xantomas tendinosos e à aterosclerose prematura na vida adulta (PEREIRA et al., 2012). Homozigotos, por não possuírem nenhum receptor normal em suas células, são severamente afetados e podem ter elevações de cinco a seis vezes nos níveis de colesterol plasmático, desenvolvendo xantomas de pele e aterosclerose coronária, cerebral e vascular periférica em idade precoce (KUMAR et al., 2010). O transporte do LDL pelo receptor removedor parece ocorrer, pelo menos em

parte, dentro das células no sistema fagocítico mononuclear (BOURBON; RATO, 2006). Os monócitos e macrófagos possuem receptores para o LDL quimicamente alterados (acetilados ou oxidados) (ALVES, 2014). Normalmente, a quantidade de LDL transportado ao longo da via do receptor removedor é menor do que a mediada por mecanismos de receptores dependentes de LDL. Em face da hipercolesterolemia, contudo, existe um aumento no tráfego mediado por receptor removedor do colesterol LDL para dentro das células do sistema fagocítico mononuclear, e possivelmente das paredes vasculares, conduzindo ao aparecimento dos xantomas e patogênese da aterosclerose prematura (KUMAR et al., 2010). Objetivou-se expor a genética molecular da hipercolesterolemia, abordando as principais classes de mutações intrínsecas à mesma, bem como apresentar seu papel como condicionante do envelhecimento vascular.

METODOLOGIA: As bases de dados do MEDLINE/PUBMED, LILACS, COCHRANE e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) foram consultadas para o levantamento de artigos científicos publicados em periódicos indexados, compreendidos no período de 2003 a 2015. Na estratégia de busca, foram utilizados os descritores: Hipercolesterolemia; mutações na hipercolesterolemia; envelhecimento vascular. Entre 32 artigos encontrados, 10 foram selecionados à constituir tal revisão sistemática, utilizando-se como critérios de inclusão artigos em português e inglês relacionados ao tema, com ênfase à problemática proposta. As informações levantadas foram organizadas em sessões, e as conclusões estabelecidas conforme a convergência dos dados extraídos das fontes bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: O gene do receptor LDL humano, localizado no cromossomo 19, apresenta 18 éxons e 5 domínios que compreendem em torno de 45 kb (PEREIRA et al., 2012). As várias mutações envolvendo o receptor LDL incluem inserções, deleções e mutações de sentido trocado e sem sentido (CHACRA et al., 2004). Estas mutações podem ser classificadas em cinco grupos: as mutações de classe I são relativamente incomuns e levam à falência completa da síntese da proteína receptora (alelo nulo); as mutações de classe II são bastante comuns, elas codificam proteínas receptoras que se acumulam no retículo endoplasmático porque não são transportadas ao complexo de Golgi; as mutações de classe III afetam o domínio de ligação ao LDL do receptor – as proteínas codificadas alcançam a superfície, mas são incapazes de se ligarem ao LDL, ou o fazem muito mal; as mutações de classe IV codificam proteínas que são sintetizadas e transportadas eficientemente até a superfície celular, ligando-se ao LDL, entretanto, não se localizam nas depressões revestidas e assim, o LDL não é internalizado; as mutações de classe V codificam proteínas que são expressas na superfície celular, podem se ligar ao LDL e podem ser internalizadas, contudo, a dissociação dependente de ácido do receptor e do LDL ligado não ocorre, sendo então retidos no endossomo, onde são degradados (KUMAR et al., 2010). O QUADRO 1 apresenta a classificação das mutações do receptor LDL baseada na função anormal da proteína mutante.

QUADRO 1. Classificação das mutações do receptor LDL baseada na função anormal da proteína mutante

Classe da mutação	Síntese	Transporte	Ligação	Agrupamento	Reciclagem
I	X				
II	→	X			
III	→		X		
IV	→			X	
V	→				X

QUADRO 1. FONTE: Adaptado de Kumar et al (2010).

Decorrente das mutações, o desequilíbrio do colesterol a nível plasmático desencadeia possíveis ateromas vasculares, interferindo diretamente na dinâmica vascular, conduzindo ao envelhecimento do mesmo. A hipercolesterolemia é amplamente aceita como um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, doença arterial congênita e falência cardíaca (BHATT et al., 2006). A disfunção endotelial tem importante papel na formação de placa e no curso clínico da aterosclerose (CHEQUER et al., 2006). A base fisiopatológica parece ser a combinação de produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e o catabolismo defeituoso do colesterol (EMMANUEL, 2009). Os radicais livres tem um papel fisiológico nas paredes das veias assim como: eles participam como segundo mensageiros de funções endoteliais-dependentes, na célula muscular mole e no crescimento e sobrevivência da célula endotelial e, no remodelamento da parede da veia. No entanto, quando não controlada, esses processos contribuem para alterações vasculares caracterizadas por disfunção mitocondrial e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (BHATT et al., 2006). O estresse oxidativo induzido pelo disfunção endotelial é o mecanismo chave relacionando o envelhecimento vascular com o aumento no risco clínico de doença cardiovascular e morte (EMMANUEL, 2009).

Conclusões: A identificação clínica da hipercolesterolemia familiar é estabelecido por meio de critérios clínicos e pode ser confirmado pela determinação da mutação, através do diagnóstico molecular. A preconização do tratamento é imprescindível para evitar danos acentuados, principalmente sobre o sistema cardiovascular. O tratamento, assim como as metas lipídicas a serem alcançadas, baseia-se na estratificação de risco desses

pacientes, o qual analisa a presença de aterosclerose subclínica por meio da avaliação do complexo íntima média da carótida e do cálcio coronário. O diagnóstico desta patologia permite a identificação da mesma em outros componentes assintomáticos em uma família, podendo-se estabelecer o tratamento adequado da hipercolesterolemia, prevenindo assim eventos cardiovasculares. O tratamento farmacológico é comumente utilizado visando a redução dos riscos cardiovasculares nos indivíduos afetados, entretanto, a metodologia por terapia gênica mostra-se em ascensão, atuando na correção das células portadoras da mutação, permitindo, dessa forma, a produção de receptores normais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILLO, E. Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamientos actuales. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Rev Endocrinol e Nutr, 2005; 28(2).

ALVES, ACS. Base genética da hipercolesterolemia familiar. Tese (Doutorado) – Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, 2014.

BHATT, DL. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. Journ American Med Assoc, 2006; 295:180-189.

BOURBON, M; RATO, Q. Estudo português de hipercolesterolemia familiar: Apresentação do estudo e resultados preliminares. Rev Port Cardiol, 2006; 25(11):999-1013.

CHACRA, APM. et al. Hipercolesterolemia Familiar. Rev Soc Cardiol Est São Paulo, 2004; 14(3):462-475.

CHEQUER, G. et al. Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença arterial coronariana. Arq Bras Cardiol, 2006; 87(2):84-90.

EMMANUEL, L. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2009; 29:1412-1418.

FORTI, N. et al. Alterações genéticas e colesterolemia: Recentes estudos brasileiros. Arq Bras Cardiol, 2013; 80(5).



KUMAR, Vinay et al. Robbins e Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

PEREIRA, AC. et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Arq Bras Cardiol, 2012; 99(2).

