

## Caracterização bioquímica e molecular de doentes com diagnóstico clínico de Dislipidemia Familiar Combinada

T. Santos<sup>1,2</sup>, Q. Rato<sup>3</sup>, IM Gaspar<sup>4</sup>, A. Guerra<sup>5</sup>, MT Rico<sup>6</sup>, S. Sequeira<sup>7</sup>, JM Silva<sup>8</sup>, M Bourbon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigação Cardiovascular, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa; <sup>2</sup>BioFIG, Center for Biodiversity, Functional and Integrative Genomics, Lisboa; <sup>3</sup>Serv. Cardiologia, Hosp. S. Bernardo, Setúbal; <sup>4</sup>Serv. Genética Médica, Hosp. Egas Moniz, Lisboa; <sup>5</sup>Serv. Pediatria, Hosp. São João, Porto; <sup>6</sup>Serv. Med. Interna, Hosp. Sta. Marta, Lisboa; <sup>7</sup>Un. Doenças Metabólicas, Hosp. D. Estefânia, Lisboa; <sup>8</sup>Serv. Medicina II, Hosp. da Universidade de Coimbra, Coimbra.

A Dislipidemia Familiar Combinada (FCHL) é uma doença poligénica caracterizada por hiperlipidemia simples ou combinada, variabilidade intra-individual e intra-familiar do perfil lipídico, ApoB elevada (> 120 mg/dL) e risco elevado de doença cardiovascular (DCV). A sua causa é desconhecida mas alterações nos genes *LPL*, *APOAIV*, *APOAV*, *APOCIII* e *USF1* parecem contribuir para o seu fenótipo.

O objectivo deste estudo é caracterizar bioquímica e molecularmente doentes com diagnóstico clínico de FCHL.

Todos os exões e promotor dos genes *LPL*, *APOAIV*, *APOAV*, *APOCIII* e regiões do gene *USF1* (s1,s2) de 41 doentes foram amplificados por PCR e sequenciados. O colesterol total (CT), c-LDL, c-HDL, sdLDL, trigliceridos (TG), apoB e apoCIII foram determinados num aparelho automatizado. Em alguns doentes as sdLDL foram também analisadas por electroforese de lipoproteínas. A ApoAIV e ApoAV foram quantificadas por ELISA.

Foram encontradas alterações genéticas em 37 doentes, 3 não descritas (*APOAIV* Q359\_E362, *APOAV* D332fsX336 e *APOCIII* 3269C>A). O índice com a alteração Q359\_E362del apresentou valores normais de apo AIV (15.5 mg/dL) e o índice com a alteração D332fsX336 apresentou valores baixos de apo AV (74.5 ng/mL). Os doentes estudados apresentam valores elevados de CT (285 ± 83 mg/dL), c-LDL (189 ± 85 mg/dL), TG (310 ± 253 mg/dL), e apo CIII (15 ± 4 mg/dL) e valores reduzidos de c-HDL (45 ± 11 mg/dL), sem medicação. Os valores de apoAIV (17,5 ± 10,4 mg/dL) e apoAV (150 ± 135 ng/mL) encontram-se, na maioria dos casos, no intervalo normal assim como os valores de sdLDL (35 ± 18 mg/dL), no entanto alguns casos apresentam valores acima do *cut-off* para DCV (35 mg/dL). A análise de sdLDL por electroforese foi realizada em 11 doentes, 9 dos quais apresentaram um perfil aterogénico. O valor médio de ApoB destes doentes era de 94 ± 43 mg/dL, mas aproximadamente 70% dos doentes estavam medicados com terapêutica hipolimiante (estatinas e/ou fibratos). Cerca de 30% dos doentes apresentavam DCV prematura.

Os resultados obtidos parecem indicar que alterações nos genes estudados influenciam o fenótipo da FCHL. Os níveis séricos de apo CIII encontram-se alterados nesta dislipidemia. Doentes com FCHL, apesar de estarem medicados, apresentam valores elevados de sdLDL, evidenciando o seu elevado risco cardiovascular. A caracterização bioquímica complementa a identificação genética e permite uma melhor avaliação do risco cardiovascular do doente bem como a escolha de uma terapêutica adequada.

**Palavras-chave:** Dislipidemia; Lipoproteínas; sdLDL, Risco Cardiovascular