

Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

A.M. Medeiros^{1,2}, A.C. Alves^{1,2}, V. Francisco^{1,2}, M. Bourbon^{1,2} em dos investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar

1 Grupo de Investigação Cardiovascular, Unidade de I&D, Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Crónicas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

2 Center for Biodiversity, Functional & Integrative Genomics (BioFIG)

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma doença autossómica dominante que se caracteriza, a nível clínico, por níveis elevados de colesterol LDL, levando ao aparecimento prematuro de doenças cardiovasculares (DCV). A nível genético esta doença caracteriza-se, principalmente, por mutações em três genes: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*.

Estima-se que em Portugal existam cerca de 20 000 doentes com FH. A identificação clínica de FH é possível mas apenas o estudo molecular confirma a presença da doença. O Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPFH) tem como objectivo principal identificar a causa genética da dislipidémia em doentes com diagnóstico clínico de FH.

O EPHF recebeu desde 1999, para realização do estudo molecular, 486 casos-index com diagnóstico clínico de FH e 858 familiares. O estudo molecular é realizado em 3 fases. Fase I: Identificação de mutações nos genes *APOB* e *LDLR*. Fase II: Pesquisa de grandes rearranjos no gene *LDLR* por MLPA. Fase III: Pesquisa de mutações no gene *PCSK9*. A pesquisa de mutações nos genes *APOB* e *PCSK9* é realizada por amplificação dos fragmentos a estudar e sequenciação directa. No gene *LDLR* os 18 exões são amplificados dos 18 exões por PCR e analisados por DHPLC e sequenciação. Até à data foram identificados um total de 504 doentes com um defeito genético num dos três genes estudados: 3 doentes com mutação no gene *PCSK9*, 12 doentes com mutação no gene *APOB* e 438 doentes com mutação no gene *LDLR* (7 dos quais em homocigotia ou heterocigotia composta). No gene *LDLR* foram encontradas 89 mutações diferentes, que incluem 43 mutações missense, 17 deleções/inserções, 6 nonsense, 12 mutações de splicing, 4 grandes deleções e 2 no promotor e 1 no codão stop. As mutações mais comuns na população portuguesa são: p.A431T (11%), p.D224N (6,9%) e p.R406W (6,2%). Foram efectuados funcionais em algumas mutações de splicing e comprovou-se a sua patogeneidade em 6 alterações (c.-135C>G; c.-190+4insTG; c.313+6T>C; c.818-2A>G; c.2389G>T (V776L); c.2547+1G>A). Foram também efectuados estudos funcionais para 5 alterações missense não descritas anteriormente (p.V429L, p.W490R, p.S648P, p.P685S e p.V859M), verificou-se que apenas a alteração p.V859M não é patogénica.

No gene *APOB* foi identificada a mutação mais comum (p.Arg3527Gln) e também a mutação p.Tyr3560Cys. No gene *PCSK9* foi encontrada uma única alteração, p.Asp374His.

A FH esta sub-diagnosticada no nosso País, esforços têm de ser conduzidos para identificar estes doentes, ainda em idade jovem, de modo a que seja evitado o aparecimento da DCV prematura, e no caso mais extremo a morte prematura como observado em algumas famílias. O diagnóstico e

aconselhamento genético da FH é importante para a correcta percepção e prevenção do risco familiar de DCV. O estudo molecular fundamenta a instituição de terapêutica farmacológica adequada e a adopção de um estilo de vida saudável reduzindo substancialmente o risco cardiovascular. Nas crianças e adolescentes o diagnóstico genético é ainda mais importante, uma vez que se sabe que o risco cardiovascular é elevado, mas evitável, se medidas preventivas forem colocadas em prática. O futuro passa pela prevenção em vez da resolução tardia das complicações cardiovasculares inerentes a esta patologia.