

Estudos funcionais *in vitro* de variantes no gene *LDLR* em variantes encontradas na rede Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma doença autossômica dominante caracterizada clinicamente por um aumento dos níveis de colesterol LDL no plasma, conduzindo à sua acumulação principalmente nos tendões (xantomas tendinosos) e nas artérias. Devido à acumulação de lípidos nas artérias, estes indivíduos desenvolvem aterosclerose nas primeiras décadas de vida, tendo eventos cardiovasculares prematuramente. Geneticamente esta patologia caracteriza-se por variantes em três genes: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*. No entanto, o diagnóstico clínico só é confirmado geneticamente em 30-80% dependendo da população estudada e os critérios clínicos utilizados.

A rede Iberoamericana de FH foi constituída em 2013 com os principais objetivos de promover a sensibilização e educação sobre a FH, e de melhorar e promover o diagnóstico e tratamento precoce da doença nos países da rede. Atualmente, existem 8 países (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Portugal, Espanha e Uruguai) pertencentes à rede, representando 75% da população da região.

Os estudos funcionais permitem aumentar a evidência para a classificação correta das variantes no gene *LDLR*, influenciando assim o diagnóstico, tratamento, bem como o prognóstico dos indivíduos com FH. Estes ensaios contribuem para um diagnóstico mais especializado e de referência nesta área.

No nosso laboratório, foram já caracterizadas funcionalmente mais de 50 variantes nos 3 genes associados à FH. O objetivo deste trabalho é caracterizar funcionalmente 6 variantes *missense* no gene *LDLR* encontradas na rede Iberoamericana de FH. Para estudarmos estas variantes *missense* será realizada uma mutagénese dirigida de forma a introduzir num plasmídeo as variantes de interesse. As variantes serão estudadas por cultura celular em células heterólogas e posteriormente por citometria de fluxo de forma a avaliar o ciclo completo do *LDLR*

Bibliografia:

Rafael Graça, Ana Catarina Alves, Magdalena Zimon, Rainer Pepperkok, Mafalda Bourbon. Functional profiling of *LDLR* variants: Important evidence for variant classification, *Journal of Clinical Lipidology*, 2022 Jul-Aug;16(4):516-524. doi: 10.1016/j.jacl.2022.04.005. Epub 2022 Apr 30

Alves AC, Azevedo S, Benito-Vicente A, Graça R, Galicia-Garcia U, Barros P, Jordan P, Martin C and Bourbon M. *LDLR* variants functional characterization: contribution for variant classification. *Atherosclerosis*, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.001>.

A.C. Alves*, R. Alonso*, J.L.Díaz-Díaz, A. Medeiros Margarida, C. E. Jannes, A. Merchan, N. A. Vasques-Cardenas N, A. Cuevas, A. P. Chacra, J. E. Krieger, R. Arroyo, F. Arrieta, L. Schreier, P. Corral, V.G. Bañares, M.B. Araujo, P. Bustos, S. Asenjo, M. Stoll, N. Dell'Oca, X. Reyes, A. Ressa, R. Campo, M. T. Magaña-Torres Teresa, R. Metha, C.A. Aguilar-Salinas, JJ Ceballos-Macias, A. J. Ruiz, P. Mata, M. Bourbon, R.D. Santos. Phenotypical, Clinical and Molecular Aspects of Adults and Children with Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Iberoamerican Countries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Oct;40(10):2508-2515. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313722. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32757650.

Medeiros, Ana Margarida; Alves, Ana Catarina; Chora, Joana Rita; Bourbon, Mafalda. "Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar". (2017): <http://hdl.handle.net/10400.18/4761>.

Orientadora: Ana Catarina Alves (PhD), Unidade de investigação: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Dept. Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças não Transmissíveis.

catarina.alves@insa.min-saude.pt

Co-orientadora: Mafalda Bourbon (PhD), Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade
de Ciências da Universidade de Lisboa.