

## **Estudos funcionais de variantes no gene *APOB* em doentes com diagnóstico clínico de Hipercolesterolemia Familiar**

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma doença autossómica semi-dominante caracterizada clinicamente por um aumento dos níveis de colesterol LDL no plasma. 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 patogénicas em três genes: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*. No entanto, o diagnóstico clínico só é confirmado geneticamente em 30-80% dos doentes dependendo da população estudada e os critérios clínicos utilizados; em Portugal cerca de 40% dos doentes com diagnóstico clínico de FH apresentam uma mutação causadora de doença num dos três genes associados à FH. Para a grande maioria das variantes encontradas não está estudado o efeito que estas variantes têm na proteína. O Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) tem como principal objetivo a determinação da causa da dislipidemia apresentada por indivíduos com diagnóstico clínico de FH tendo implementado o estudo molecular desta doença em Portugal. Adicionalmente a caracterização funcional de alterações encontradas em genes associados à FH é também realizada no âmbito deste estudo e é de extrema importância pois permite obter um diagnóstico definitivo de FH. No EPHF, no nosso laboratório, foram já caracterizadas funcionalmente mais de 50 variantes nos 3 genes associados à FH.

O objetivo deste trabalho é caracterizar funcionalmente 6-10 variantes no gene *APOB*. As partículas de LDL serão isoladas, por ultracentrifugação, a partir de soro dos doentes casos índice, e/ou familiares, com as variantes na *APOB* a estudar, bem como de normolipídicos. As variantes serão estudadas por citometria de fluxo em células HuH7, bem como ensaios de ELISA, utilizando o LDL marcado com um fluoróforo, para verificação da capacidade de ligação da partícula de LDL ao recetor da LDL, caracterizando desta forma o efeito das variantes no ciclo do *LDLR*.

Orientadora interna – Prof. Doutora Mafalda Bourbon

ORCID: 0000-0001-8843-3799; email: [mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt](mailto:mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt)

Orientadora externa – Doutora Ana Catarina Alves

ORCID 0000-0003-3157-7542; email: [Catarina.alves@insa.min-saude.pt](mailto:Catarina.alves@insa.min-saude.pt)

Página laboratório

<https://gicbourbonlab.owlstown.net/>

Unidade de investigação

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Dept. Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças não Transmissíveis.

