

Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

IMPORTÂNCIA DO EXAME GENÉTICO NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

PATRICK EMANOEL MOREIRA NUNES¹

RAFAEL DE ALMEIDA DIANIN²

SABRINA DE ALMEIDA MARQUES³

ANA BEATRIZ CAROLLO ROCHA LIMA⁴

VERONICA CRISTINA GOMES SOARES⁵

Resumo: O presente estudo analisou como os exames genéticos trazem benefícios no diagnóstico da Hipercolesterolemia Familiar (HF), e como o nutricionista deve proceder para se ter uma melhor abordagem dietética com o auxílio da nutrigenômica, após o diagnóstico da patologia, para evitar possíveis complicações cardiovasculares futuras. Neste estudo de revisão bibliográfica narrativo buscou-se elucidar os genes que são determinados no painel genético para HF, bem como trazer a correlação de cada um destes genes com a HF através dos mecanismos de modulação desses genes e finalmente explicar sobre o custo desses exames no Brasil. O presente estudo de revisão bibliográfica narrativo foi realizado utilizando a bibliografia disponível (livros e periódicos) da área da saúde dos últimos 38 anos de bases de dados nos idiomas português e inglês, adotando como critério de inclusão artigos originais

¹ Aluno da Universidade Paulista - UNIP, Curso de Nutrição

² Aluno da Universidade Paulista - UNIP, Curso de Nutrição

³ Professora da Universidade Paulista - UNIP, Instituto de Ciências da Saúde

⁴ Professora do Centro Universitário Don Domênico - UNIDON

⁵ Professora da Universidade Paulista - UNIP, Instituto de Ciências da Saúde



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

que contassem a história da genética humana no Brasil, excluindo artigos de genética vegetal e animal. Foi explanado sobre os exames genéticos e foram relatados estudos que buscaram melhor compreender a etiologia da hipercolesterolemia familiar, bem como tratamentos voltados à modulação dos genes. Com os resultados do presente estudo, foi possível notar como os exames genéticos exercem um papel importante no diagnóstico e na busca por tratamentos para hipercolesterolemia familiar e de que forma o nutricionista pode traçar uma estratégia nutricional adequada e individualizada junto ao paciente, como forma de prevenção e/ou tratamento da HF.

Palavras-chave: Colesterol, Alterações Genéticas, Diagnóstico, Acompanhamento Nutricional.

Abstract: This study analyzed how genetic tests bring benefits in the diagnosis of Familial Hypercholesterolemia (FH), and how the nutritionist should proceed to have a better dietary approach with the aid of nutrigenomics, after the diagnosis of the pathology, in order to avoid possible future cardiovascular complications. This narrative bibliographic review study sought to elucidate the genes that are determined in the genetic panel for FH, as well as to bring the correlation of each one of these genes with FH through the modulation mechanisms of these genes and finally to explain about the cost of these exams in Brazil. The present study of narrative bibliographic review was carried out using the available bibliography (books and periodicals) of the health area of the last 38 years of databases in Portuguese and English languages, adopting original articles that told the history of human genetics as inclusion criteria in Brazil, excluding articles of plant and animal genetics. It was explained about genetic tests and studies were reported that sought to better understand the etiology of familial hypercholesterolemia, as well as treatments aimed at modulating genes. With the results of the present study, it was possible to notice how genetic tests play an important role in the



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

diagnosis and search for treatments for familial hypercholesterolemia and how the nutritionist can outline an appropriate and individualized nutritional strategy with the patient, as a means of prevention and / or treatment of FH.

Keywords: Cholesterol, Genetic Changes, Diagnosis, Nutritional Monitoring.

INTRODUÇÃO

A partir da ‘redescoberta’ das leis Mendel a partir do século XX houve como resposta a genética como algo emergente no campo da biologia moderna, criando em cientistas e instituições de diferentes países certo interesse. Começou com estudos em vegetais e logo chegou ao melhoramento de sementes agrícolas e posteriormente nas espécies animais.^{1,2} No final de 1910 a genética se iniciou no Brasil em alguns institutos agronômicos, porém voltada para a genética vegetal.^{3,4} A partir da década de 30 com a criação das universidades brasileira houve um novo impulso das atividades científicas no país. Em 1934 foi criada a USP que a partir das iniciativas de André Dreyfus médico formado pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro ganhou notoriedade no campo da genética. Em 1959 é criada a Comissão de Genética Médica no país que irá então coordenar as pesquisas dessa área no país, em 1978 é criada a Revista Brasileira de Genética, em 1986 é fundada a associação brasileira de genética médica no Brasil.⁵

Nos últimos 50 anos no Brasil, houveram avanços na biologia molecular, porém não ocorreu um aumento de disponibilidade de exames genéticos para maior parte da população, por enquanto esses exames ainda apresentam um custo final elevado, o que limita sua utilização. No entanto, como a experiência de outros países, demonstrou, conforme esses exames são mais solicitados e interpretados há uma tendência a reduzir os custos.^{6,7}



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

Para o Conselho Regional de Nutrição (CRN-3) nutrigenômica pode ser definida como o estudo de como os alimentos interagem com o genoma e com a expressão gênica melhorando o estado de saúde e influenciando o desenvolvimento de doenças e nutrigenética como o estudo que investiga a genética humana individual e como a mesma gera uma resposta a alimentação do indivíduo e ao risco de Desenvolvimento de doenças.⁸

O CRN-3 enfatiza que exames genéticos não são suficientes para se personalizar a alimentação, nem tão pouco para a prescrição de suplementos alimentares, ressalta ainda que testes de nutrigenética são preditivos e não diagnósticos. Os profissionais devem estar aptos para solicitação dos exames e interpretação dos resultados, mas não devem substituir o tratamento nutricional.^{9, 10}

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é descrita como uma doença de herança autossômica de gene dominante que leva a um aumento do colesterol total e da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c), a maior causalidade ocorre por conta de uma mutação no gene específico do receptor para LDL plasmático (LDLR)¹¹.

Em pacientes heterozigotos com mutações no gene LDLR, onde o indivíduo herdou um gene defeituoso por um dos pais e um normal, tem um aumento de aproximadamente duas vezes nos valores normais de LDL ainda na infância, pois, para se ter um funcionamento normal é necessário que os dois genes sejam funcionais. Já os pacientes homozigotos têm os dois genes defeituosos, por tanto, temos uma hipercolesterolemia grave já que seus receptores de LDL não têm funcionalidade.¹²

O LDLR se localiza na superfície de células hepáticas e de outros órgãos e se liga no LDL-c via Apolipoproteína B (ApoB) e facilita a captação de colesterol, pela ligação LDL/ApoB/LDLR processo mediado pela proteína adaptadora do receptor de LDL tipo 1 (LDLRAP1) que está presente nas



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

depressões das células hepáticas revestida de clatrina. Após esse processo a partícula de LDL e o LDLR se separam e o LDLR poderá ser degradado pela enzima da família pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ou é transferido de volta para a superfície da célula, já o LDL é degradado nos lisossomos e o colesterol é liberado na célula para uso. Quando ocorre alguma mutação nos LDLR que altere sua estrutura ou função há um aumento nos níveis de LDL plasmático já que seus receptores não estão atuando como deveriam.¹³

Os exames genéticos além de trazerem um benefício para o próprio indivíduo, ainda pode desencadear um efeito cascata onde uma vez que foi detectado membros da família tendem a terem as mesmas características, sendo assim, mais pessoas terá um diagnóstico precoce de HF, podendo assim iniciar o tratamento. Um estudo realizado na Noruega mostrou que após a realização do teste genético e um acompanhamento de 6 meses, com as devidas intervenções dietéticas e medicamentosas, 100% dos analisados tiveram uma redução dos níveis de colesterol sérico total e de colesterol LDL.¹⁴

Nesta revisão narrativa busca-se os genes que são determinados no painel genético para HF, o custo desses exames no Brasil, traz a correlação de cada um deles na HF, bem como algumas estratégias que modulam esses genes, para que o indivíduo não venha a desenvolver maiores complicações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de revisão bibliográfica narrativo foi realizado utilizando artigos da área da saúde dos últimos 38 anos de bases de dados como: **Scientific Electronic Library Online** (SciELO) e **National Center for Biotechnology Information** (NCBI), em livros e periódicos, nos idiomas: português e inglês. Foram utilizados os sites da Sociedade Brasileira de Genética (SBG), do Conselho Regional de Nutrição (CRN) e da Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVSMS). Adotando como critério de inclusão artigos



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

originais que contassem a história da genética humana no Brasil, excluindo artigos de genética vegetal e animal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo o artigo 10º da Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos (2004), deve-se ser mantido os direitos humanos, liberdades fundamentais e à dignidade humana dos indivíduos, ou grupo de pessoas, quando submetidos a exames que envolvam o genoma, portanto é um direito da pessoa não querer ser informada sobre a presença de alguma mutação que possa vir a se tornar uma doença futura.¹⁵

Porém, o fato da pessoa não saber, não significa que ela terá uma melhora no estado de vida nela, no entanto, se ela souber, mesmo que não exista tratamento para tal doença, o indivíduo pode tomar as precauções necessárias, para prolongar seu estado saudável, e levar um estilo de vida voltado à prevenção controle dos sintomas, neste caso o prejuízo de não saber torna-se maior do que o benefício de saber, uma vez que saber pode trazer danos psicológicos ao indivíduo.¹⁶

Apesar de não ser aconselhado pelo CRN-3 a modificação da dieta apenas com a interpretação dos dados de exames genéticos, uma vez que esses são apenas preditivos, o profissional nutricionista deve estar apto a pedir e a interpretar os dados presentes nos exames. Por se tratar de uma área recente, que ainda precisa de mais estudos e não se encontrar totalmente definida, porém já se revela grandes expectativas para esse campo no futuro.

Possíveis causa de HF seriam defeitos nas enzimas PCSK9 que são enzimas capazes de reduzir a reciclagem de LDLR, ou seja, ela impede que esses receptores retornem a superfície da célula, a enzima PCSK 9 é expressa



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

por diversos órgãos e particularmente no fígado, intestino e rim, quando ocorre uma super-expressão de PCSK9 se tem como resultado um menor número de LDLR na superfície celular, resultando em mais LDL circulante.¹⁷

Outra possível etiologia seria por conta do LDLRAP1, que é responsável por codificar a proteína adaptadora do LDLR, porém diferente das outras formas de HF essa não se trata de uma hipercolesterolemia autossômica dominante, mas sim de uma hipercolesterolemia autossômica recessiva, sendo a LDLRAP1 uma facilitadora da associação da LDLR as clatrininas que consistem em três cadeia polipeptídicas grandes e três pequenas, que formam uma estrutura chamada de trisquelións que se arranjam em uma em uma rede de hexágonos e pentágonos com formatos curvos para formar fossas revestidas na superfície da membrana, para que seja realizada a fagocitose .¹⁸⁻²¹

Como a HF trata-se de uma doença genética, os lipídios ingeridos, não exercem um papel tão forte no aumento dos níveis de colesterol, sabe-se que 56% do colesterol da dieta é absorvido, os outros 44% são convertidos em ácidos biliares por meio de ação microbiana e excretado nas fezes, ou é secretado na bile e levado ao intestino para eliminação, e uma fração menor é convertida em hormônios esteroides e sofre eliminação na urina, por tanto o colesterol ingerido exerce pouca influência sobre a concentração plasmática.^{22,23} Já consumo de ácido graxo saturado tem associação com o aumento de LDL-c e HDL-c já que 1% do valor calórico total (VCT) de ácido graxo saturado leva a um aumento de 1,3 a 1,7 mg/dL e 0,4 a 0,5 mg/dL respectivamente.^{22,24}

Os ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) não apresentam aumento significativo do colesterol total circulante.²⁵ E os ácidos graxos poli-insaturados representados pelo ômega-6 pode reduzir o nível sérico de HDL-c, porém precisa ser consumida em alta quantidade,²⁶ enquanto o ômega-3 pode reduzir a concentração de triglicerídeos, sendo recomendado o consumo de peixe de duas a três vezes na semana.²⁷ Os ácidos graxos trans elevam os níveis de



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

LDL-c e diminuem os níveis de HDL-c estando associado ao aumento de doença coronariana.²⁸

Os exames genéticos no Brasil ainda apresentam um custo, consideravelmente alto, o que dificulta o acesso de grande parcela da população que não possui condições de arcar com os custos, porém com o passar dos tempos exames genéticos tendem a baratear, o que fará com que mais pessoas tenham acesso.

Tabela de preços de exames genéticos no Brasil

Laboratório	Painel	Genes analisados*	Preço**
Fleury	Hipercolesterolemia familiar	LDLR, PCSK9, APOB, LDLRAP1, SLCO1B1, LIPA, ABCG5, ABCG8, LPL e APOE	R\$ 1.960,00
USP	Doenças cardiovasculares	160 genes entre eles: LDLR, PCSK9, LDLRAP1, APOB	R\$ 2.790,00
Mendelics	Dislipidemias	LDLR, PCSK9, LDLRAP1, APOB	R\$ 4.990,00
Haoma	Dislipidemias	LDLR, PCSK9, LDLRAP1, APOB	R\$ 9.975,00
Richet	Hipercolesterolemia familiar	LDLR, PCSK9, LDLRAP1, APOB(exon 26)	R\$ 12.409,90

*LDLR : *low density lipoprotein receptor*; PCSK9: *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*; APOB: Apolipoproteína B; LDLRAP1: *low density lipoprotein receptor adaptor protein*; SLCO1B1: *solute carrier organic anion transporter family member 1B1*; LIPA: *Lipase A, Lysosomal Acid Type*; ABCG5: *ATP Binding Cassette Subfamily G Member 5*; ABCG8: *ATP Binding Cassette Subfamily G Member 8*; LPL: *Lipoprotein Lipase*; APOE: *Apolipoprotein E*. ** Preços consultados em: 01.04.2020

Os laboratórios Fleury e Richet dispõe de exames com painéis genéticos específicos para HF onde pode-se encontrar em ambos os principais genes que quando sofrem alterações são responsáveis por causar a HF, porém o laboratório Fleury analisa alguns genes a mais. Os laboratórios Mendelics e Haoma apresentam painéis genéticos de dislipidemias que engloba a HF, analisando os quatro genes que quando alterados podem causar HF. Já o laboratório da USP apresenta um painel genético mais completo englobando todos os genes de doenças cardiovasculares e dentre eles os causadores de HF. Portanto nota-se que mesmo com os painéis analisando diferentes genes



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

conseguimos analisar a presença de HF analisando apenas os genes LDLR, PCSK9, APOB e LDLRAP 1.

As alterações genéticas, que ocorrem devido a mutações herdadas ou adquiridas ao longo da vida, podem ser de três tipos: "missense" (substituição de um nucleotídeo, alterando um códon de modo que outro aminoácido fica presente no lugar; "nonsense" - mutação sem sentido, resultando na expressão de uma proteína truncada e "frameshift" -deleção ou inserção de bases que causam um deslocamento na fase de leitura, que alteram a sequência de aminoácidos a partir do ponto de mutação.²⁹

O que se deve avaliar em um exame genético são as variante patogênica: variantes reconhecidas como causadoras de doenças, alguns critérios para uma variante ser classificada como patogênica são: variantes já identificadas em pacientes afetados, com estudos funcionais e depositadas como patogênicas em bancos de dados específicos, variantes que provocam a perda de função da proteína (nonsense, frameshift, sítios de splicing), variantes raras e ausentes nos bancos de dados populacionais, variantes que segregam com a doença em uma família.³⁰

A análise do gene LDLR em pacientes com HF já permitiu identificar 477 mutações de sentido alterado (*missense*) ou sem sentido (*nonsense*), 57 mutações que alteram o sítio de splicing, 12 mutações que deslocam o quadro de leitura (*frameshift*), 91 grandes deleções, 130 pequenas deleções, 19 grandes inserções, 55 pequenas inserções, 15 pequenas inserções/deleções (*indels*) e 1 rearranjo complexo (BIOBASE, 2005).³¹

As mutações no gene de LDLR podem ser divididas em 5 classes, são elas: Primeira classe, deficiência na síntese do receptor (alelo nulo); segunda classe, perda ou redução da capacidade do LDLR de seguir o retículo endoplasmático para o complexo de golgi; terceira classe, problemas com a ligação do receptor com a APOB da LDL; quarta classe, posicionamento para



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

endocitose do receptor e internalização da LDL; quinta classe, dissociação do receptor com a LDL levando assim a degradação por enzimas.³²

Várias mutações de LDLR resultam em HF, portanto foram observados padrões diferentes de mutações em cada região, estudos realizados no Brasil demonstram que no país a mutação mais importante é a chamada Mutação Libanesa, onde por meio da técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) puderam notar por ampliação seletiva no éxon 14 a mutação C660X, sendo uma mutação heterozigota, onde ocorre uma deleção parcial de cerca de 4kb.^{33,34}

A mutação de APOB está ligada a níveis mais baixos de HF porém vem sendo muito estudada pelo mundo, onde o defeito genético que tem uma ligação direta com ligação do LDL ao LDLR é a da substituição da Glicina pela Triptofano na posição 3500 (R3500W), notada por meio da técnica de PCR que amplia o éxon 26 e notada por meio da técnica SSCP(*Single Strand Conformation Polymorphism*), sendo uma mutação heterozigota.³⁵

Na PCSK9 as mutações se dá em todos os seus 12 éxons, e a frequência de mutação varia de acordo com a população, as primeiras mutações foram localizadas na França, sendo a primeira no éxon 2, S127R, uma outra mutação encontrada no éxon 4 F216L, uma terceira também encontrada no éxon 4 R218S, outras três mutações foram citadas D374Y, D129G e R215H, porém o éxon não foi descrito.³⁶

Mutações de LDLRAP1 são mais raras sendo detectadas apenas 16 mutações patogênicas para HF³⁷. Um estudo realizado com libaneses demonstrou que pacientes com mutações c. C406T leva a uma proteína truncada na posição 136 (p. Q136), onde das 28 pessoas estudadas, 18 eram heterozigotas e 10 homozigotas, dos 18 indivíduos heterozigotos 10 apresentavam níveis normais de LDL-c e 8 níveis elevados, já os 10 indivíduos homozigotos todos apresentavam níveis elevados de LDL-c.³⁸



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

Após a realização da pesquisa e análise, nota-se que o exame genético para HF não deve ser usado como forma de diagnóstico conclusivo da doença dispensando os demais testes clínicos e bioquímico, exames genéticos se apresentam como um grande aliado na hora de diagnosticar a patologia, uma vez que a HF pode ser confundida com colesterol alto sem o teste genético.

Um estudo realizado utilizando alho em indivíduos com hipercolesterolemia demonstrou eficácia para a diminuição do colesterol total e do LDL, no estudo foi oferecido doses de 800 mg de alho e de placebo para os participantes, que foram avaliados nos períodos de 2, 4 e 5 meses, tendo um resultado que demonstrou que até o segundo mês os níveis não sofreram grandes alterações, a partir do quarto mês se nota uma queda no colesterol desses pacientes que estavam recebendo alho, já no quinto mês, esses pacientes apresentaram uma queda significativa nos níveis de colesterol de aproximadamente 7%.³⁹

Outro importante composto que auxilia com ações hipocolesterolêmicas é o resveratrol um composto fenólico muito presente no suco de uva, que possui a capacidade de reduzir o colesterol, atuando na oxidação do LDL, além de possuir efeitos antioxidantes, onde estudos mostram que possui a capacidade de reduzir ou inibir danos causados ao DNA, porém deve-se observar o tipo de cultivo das uvas (convencional ou orgânico), uma vez que as uvas com cultivos orgânicos tem mostrado em estudos que possui maior concentração de compostos orgânicos, fazendo com que seu efeito seja melhorado.⁴⁰

Um estudo triplo cego controlado com placebo realizado com 75 pessoas, demonstrou que o resveratrol possui a capacidade de diminuir os níveis séricos de APOB além de demonstrar uma diminuição nos níveis de LDL-c.⁴¹ Outro estudo tem demonstrado que o consumo de resveratrol está associado ao aumento da expressão dos genes de LDLR.⁴² Um estudo realizado In Vitro



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

demonstrou que o resveratrol atua diminuindo a PCSK9, de forma com que melhora a reutilização de LDLR, onde auxilia na redução de LDL-c⁴³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O levantamento realizado permitiu apontar que nos genes de LDLR caso ocorra a ausência do receptor ou sua capacidade for reduzida causam HF, pois o LDL-c não se ligara ao seu receptor, ou se ligará em menor quantidade, Já os genes de APOB estão relacionados a problemas na ligação de LDL ao receptor de LDLR pois a Apolipoproteína B é uma facilitadora da ligação do LDL ao LDLR, no caso da PCSK9 o gene sofreria alteração e causaria uma super-expressão da enzima responsável por degradar LDLR, sendo assim grande quantidade de LDLR não seria reaproveitada, diminuindo o número de receptoras e nos genes que codificam LDLRAP 1 caso ocorra alguma alteração pode se notar dificuldade no processo de internalização do complexo LDL/ LDLR pois a LDLRAP 1 codifica uma proteína que age como uma facilitadora desse processo, sendo assim estão diretamente relacionados aos casos de hipercolesterolemia familiar. Essas alterações podem ser detectadas através de exames genéticos, onde de acordo com painel genético pode-se notar as alterações dos genes e então ver qual gene está sendo responsável pelo HF além de poder defini-la como heterozigota ou homozigota, e desta forma utilizar o melhor tratamento, e avaliar os riscos que está patologia trará para o indivíduo. Bem como nota-se a utilização do resveratrol como um importante modulador de alguns genes da HF (APOB, LDLR e PCSK9), sendo um aliado no tratamento da HF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Mayr, E. The growth of biological thought: diversity, evolution, and inheritance. Cambridge: Harvard University Press. 1982.



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

- 2 Carlson, EA. Mendel's legacy: the origin of classical genetics. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2004.
- 3 Araújo AM. Spreading the evolutionary synthesis: Theodosius Dobzhansky and genetics in Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. 2004 00;27(3):467 – 475.
- 4 Habib, PABB. Agricultura e biologia na Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” (Esalq): os estudos de genética nas trajetórias de Carlos Teixeira Mendes, Octavio Domingues e Salvador de Toledo Piza Jr. (1917-1937). Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em História das Ciências e da Saúde, Casa de Oswaldo Cruz/ Fiocruz, Rio de Janeiro. 2010.
- 5 Sociedade Brasileira de Genética [página na internet]. Sociedade Brasileira de Genética – Linha do tempo [acesso em 14 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.sbg.org.br/pt-br/linha-do-tempo>
- 6 Cabeda JM, Pereira M, Oliveira JM, Estevinho A, Pereira I, Morais S, et al. Advances in the genotyping of thrombosis genetic risk factors: clinical and laboratory implications. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:235-40.
- 7 Akinin-Seifer IE, Touraine RL, Lejeune H, Laurent JL, Lauras B, Levy R. A simple, low cost and non-invasive method for screening Y-chromosome microdeletions in infertile men. *Hum Reprod* 2003; 18:257-61.
- 8 Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of Nutrition. *FASEB J*. 2005;19(12):1602–16
- 9 Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet*. 2003;4(4):315-22.
- 10 Conselho Regional de Nutrição - 3 [página na internet]. Conselho Regional de Nutrição - 3 – material orientativo [acesso em 14 de maio de 2020]. Disponível em: http://www.crn3.org.br/uploads/BaseArquivos/2018_08_28/2016_03-min.pdf



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

- 11 Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-7.
- 12 Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (editors). *The metabolic bases of inherited diseases.* New York: McGraw-Hill; 1989.. 1215-50.
- 13 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
- 14 Leren TP, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med.* 2004;4(1):75-85
- 15 Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde [página na internet]. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde – Publicações [acesso em 25 de maio de 2020]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_inter_dados_genericos.pdf
- 16 Bortolotti L, Widdows H. The right not to know: the case of psychiatric disorders. *J Med Ethics* 2011; 37:673-6
- 17 Artenstein AW, Opal SM. Proprotein convertases in health and disease. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29; 365(26):2507-18.
- 18 Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001;292(5520):1394-8.
- 19 He G, Gupta S, Yi M, Michaely P, Hobbs HH, Cohen JC. ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2. *J Biol Chem.* 2002;277(46):44044-9.



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

- 20 Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(4):214-25.
- 21 Ferreira, L. A. B.; Radaic, A.; Pugliese, G. O.; Valentini, M. B.; Oliveira, M. R.; Jesus, M. B.; *Acta Farmacêutica Portuguesa* 2014, 3, 149.
- 22 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-55.
- 23 do Carmo MML; M,López J. Colesterol e composição dos ácidos graxos nas dietas para humanos e na carcaça suína. *Ciência Rural*. 1999 03;29(1):181 – 187.
- 24 Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(2):287-331.
- 25 Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr*. 1965;17(5):281-95.
- 26 Navarro JA, Caramelli B. Vegetarians from Latin America. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):902.
- 27 Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet*. 2010;376(9740):540-50.
- 28 Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet*. 2001;357(9258):746-51.
- 29 Forti N, Salazar LA, Diament J, Giannini SD, Hirata MH, Hirata RDC. Alterações genéticas e colesterolemia: recentes estudos brasileiros. *Arquivos*



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2003 May [cited 2020 Nov 13];80(5). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2003000500010

30 Genotyping. Recebendo o laudo: o que avaliar? Quais resultados esperar? - Genotyping Diagnósticos Genéticos [Internet]. Genotyping Diagnósticos Genéticos. 2018 [cited 2020 Nov 13]. Available from: <https://genotyping.com.br/recebendo-o-laudo-o-que-avaliar-quais-resultados-esperar/>

31 Werutsky, Carlos Alberto. As bases moleculares das hipercolesterolemias familiares no Brasil: o Rio Grande do Sul [tese]. Ribeirão Preto: , Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2006 [citado 2020-11-12]. doi:10.11606/T.17.2006.tde-01082007-105409.

32 Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Hum Mut 1992; 1: 445-6

33 Alberto FL, Figueiredo MS, Zago MA, Araújo AG, Dos-Santos JE. The Lebanese mutation as an important cause of familial hypercholesterolemia in Brazil. Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet]. 1999 Jun [cited 2020 Nov 11];32(6):739–45. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X1999000600009

34 Figueiredo MS, Dos Santos JE, Alberto FL, Zago MA. High frequency of the Lebanese allele of the LDLr gene among Brazilian patients with familial hypercholesterolaemia. J Med Genet. 1992 Nov;29(11):813-5. doi: 10.1136/jmg.29.11.813. PMID: 1453433; PMCID: PMC1016178.

35 Teng YN, Pan JP, Chou SC, Tai DY, Lee-Chen GJ. Familial defective apolipoprotein B-100: detection and haplotype analysis of the Arg(3500)-->Gln



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

mutation in hyperlipidemic Chinese. *Atherosclerosis*. 2000 Oct;152(2):385-90. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00481-5. PMID: 10998466.

36 Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat*. 2009 Apr;30(4):520-9. doi: 10.1002/humu.20882. PMID: 19191301.

37 ClinVar. ClinVar [Internet]. Nih.gov. 2020 [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

38 Fahed AC, Khalaf R, Salloum R, Andary RR, Safa R, El-Rassy I, Moubarak E, Azar ST, Bitar FF, Nemer G. Variable expressivity and co-occurrence of LDLR and LDLRAP1 mutations in familial hypercholesterolemia: failure of the dominant and recessive dichotomy. *Mol Genet Genomic Med*. 2016 Feb 24;4(3):283-91. doi: 10.1002/mgg3.203. PMID: 27247956; PMCID: PMC4867562.

39 Yeh Y-Y, Lin RI, Yeh S-M, Evans S. Garlic Reduces Plasma Cholesterol in Hypercholesterolemic Men Maintaining Habitual Diets. *Food Factors for Cancer Prevention* [Internet]. 1997 [cited 2020 Oct 29];226–30. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-67017-9_45#citeas

40 Pereira Júnior S, Medeiros S, Dani C, Funchal C. Suco de uva: fonte de compostos bioativos com benefício à saúde Grape juice: source of bioactive compounds with health benefits. *Nutrição Brasil -maio/junho* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 31];12(3). Available from: <http://www.sucodeuvadobrasil.com.br/view/pdf.php?i=uCfSe1sFapqrVbNZdjPHYGz9HozVBfEpGUvbFELfoX8>

41 Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, Yáñez-Gascón MJ, Ruiz-Ros JA, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary



Revista Eletrônica de Divulgação Científica do Centro Universitário Don Domênico –
UNIDON 13ª Edição – maio de 2022 - ISSN 2177-4641

prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res.* 2012 May;56(5):810-21. doi: 10.1002/mnfr.201100673. PMID: 22648627.

42 Yashiro T, Nanmoku M, Shimizu M, Inoue J, Sato R. Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins. *Atherosclerosis.* 2012 Feb;220(2):369-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.006. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22153697.

43 Jing Y, Hu T, Lin C, Xiong Q, Liu F, Yuan J, Zhao X, Wang R. Resveratrol downregulates PCSK9 expression and attenuates steatosis through estrogen receptor α -mediated pathway in L02 cells. *Eur J Pharmacol.* 2019 Jul 15;855:216-226. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.05.019. Epub 2019 May 11. PMID: 31085239.

