



## SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA XXVIII SIC

paz no plural



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2016: SIC - XXVIII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2016
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	Análise estrutural de mutações do gene F9 em pacientes com Hemofilia B
<b>Autor</b>	LARA HOCHSCHEID STELMACH
<b>Orientador</b>	FRANCISCO MAURO SALZANO

Análise estrutural de mutações do gene F9 em pacientes com Hemofilia B.  
Stelmach, Lara H., Salzano, Francisco M.  
UFRGS

A Hemofilia B é uma doença hemorrágica causada pela redução da atividade do Fator IX (FIX), devido a mutações no gene F9, que codifica esta proteína. O padrão de herança é recessivo ligado ao X e existe grande heterogeneidade clínica nessa patologia, devido, entre outros fatores, à enorme variedade de mutações descritas. O gene F9 está localizado no cromossomo Xq27.1, sendo composto por 8 éxons.

Os pacientes afetados podem ser classificados em três grupos (graves, moderados e leves) de acordo com as características clínicas apresentadas e a quantidade de FIX produzida. São considerados casos graves aqueles em que a atividade do FIX é <1%, moderados quando apresentam atividade entre 1 e 5%, e leves quando a atividade do FIX está entre 5 e 40%. O tratamento é realizado pela reposição de FIX, purificado de plasma ou obtido por técnicas de DNA recombinante.

Este trabalho faz parte de um projeto que visa a detecção de mutações gênicas em pacientes com essa patologia e a análise da forma com que essas mutações influenciam na sua determinação. O objetivo é realizar a análise correlacionando diferenças estruturais e funcionais encontradas em três mutações de sentido trocado previamente identificadas: p.Arg43Trp (c.127C>T); p.Phe55Cys (c.164T>G); p.His302Arg (c.905A>G).

Inicialmente, foi utilizado banco de dados 1000 Genomas, para verificar se tais variantes eram frequentes em populações. A ausência delas no banco de dados indicou que eram mutações possivelmente causadoras da hemofilia B.

A predição do efeito das mutações foi efetuada pelos programas PolyPhen-2 (*Polymorphism Phenotyping v2*- <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) e HOPE (<http://www.cmbi.ru.nl/hope/>). O alinhamento com as sequências do FIX de outras espécies foi realizado utilizando o programa PolyPhen-2 e a ferramenta BLAST do Uniprot. Os escores de dano verificados para as mutações p.Arg43Trp e p.His302Arg foram 1.00 (valor máximo) e 0,995 para a mutação Phe55Cys. As três mutações ocorrem em regiões de grande conservação de aminoácidos, corroborando com os altos escores de dano obtidos.

Além disso, a mutação Arg43Trp ocorre no domínio proteico do propeptídeo. Esse domínio é reconhecido por uma enzima, a  $\gamma$ -carboxilase dependente de vitamina K, que realiza a carboxilação de resíduos de ácido glutâmico. Esta é uma modificação pós-traducional que é necessária para que a proteína FIX seja funcional.

Já a Phe55Cys é uma variante que está localizada no domínio GLA, que serve como substrato para a  $\gamma$ -carboxilação e de ligação com fosfolípídeos plaquetários, etapa importante na coagulação sanguínea.

Adicionalmente, a alteração His302Arg localiza-se no domínio catalítico, que está presente no peptídeo maduro. Resíduos nesse domínio provavelmente contribuem para a interação com outros fatores da coagulação.

A partir destas informações, será dado seguimento ao estudo com a análise do potencial eletrostático de modelos gerados para as mutações, verificando, a partir de um *software*, se houve alterações com relação ao FIX normal.