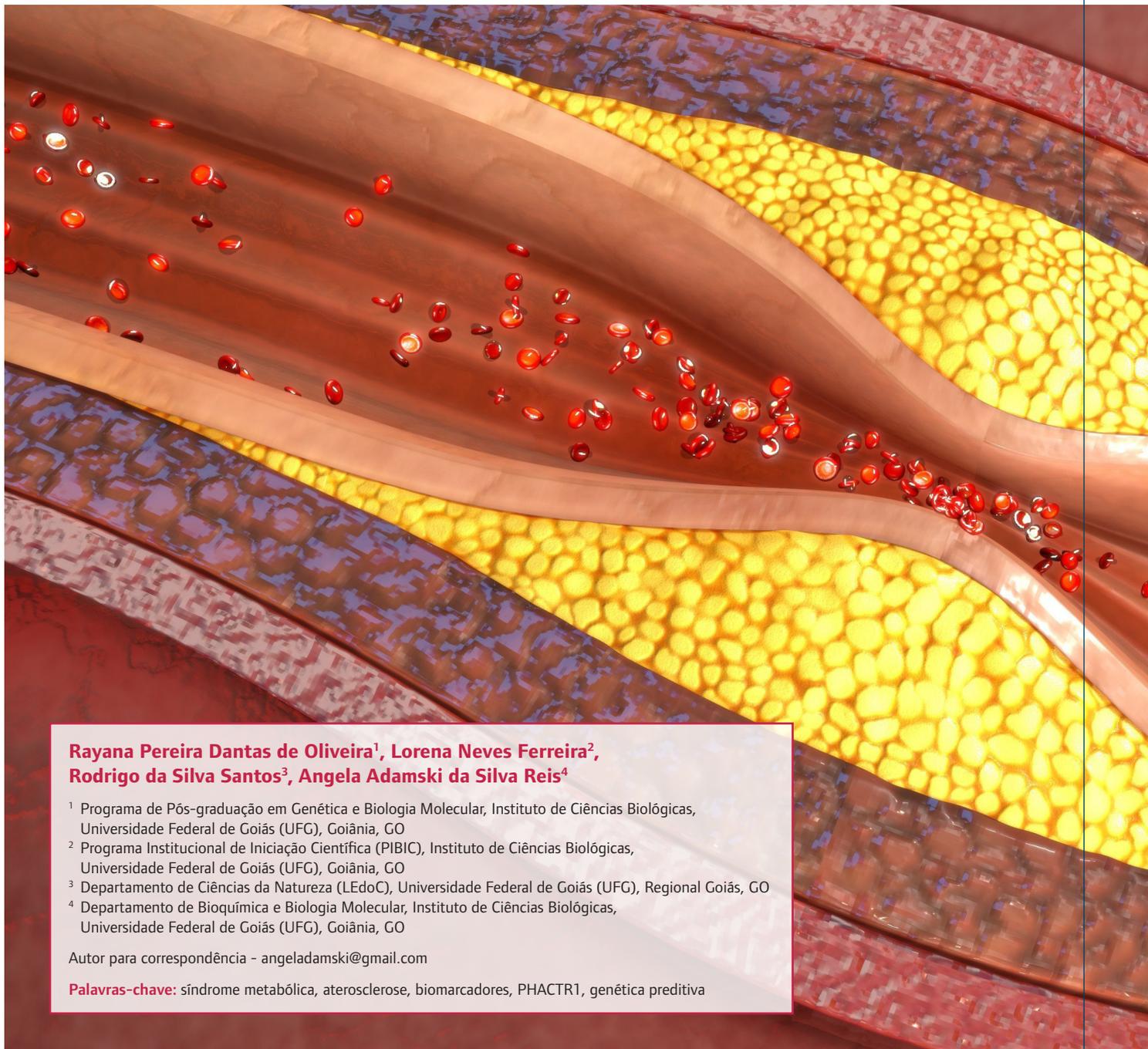


O gene *PHACTR1* e a susceptibilidade à doença arterial coronariana



**Rayana Pereira Dantas de Oliveira¹, Lorena Neves Ferreira²,
Rodrigo da Silva Santos³, Angela Adamski da Silva Reis⁴**

¹ Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO

² Programa Institucional de Iniciação Científica (PIBIC), Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO

³ Departamento de Ciências da Natureza (LEdoC), Universidade Federal de Goiás (UFG), Regional Goiás, GO

⁴ Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO

Autor para correspondência - angeladamski@gmail.com

Palavras-chave: síndrome metabólica, aterosclerose, biomarcadores, PHACTR1, genética preditiva

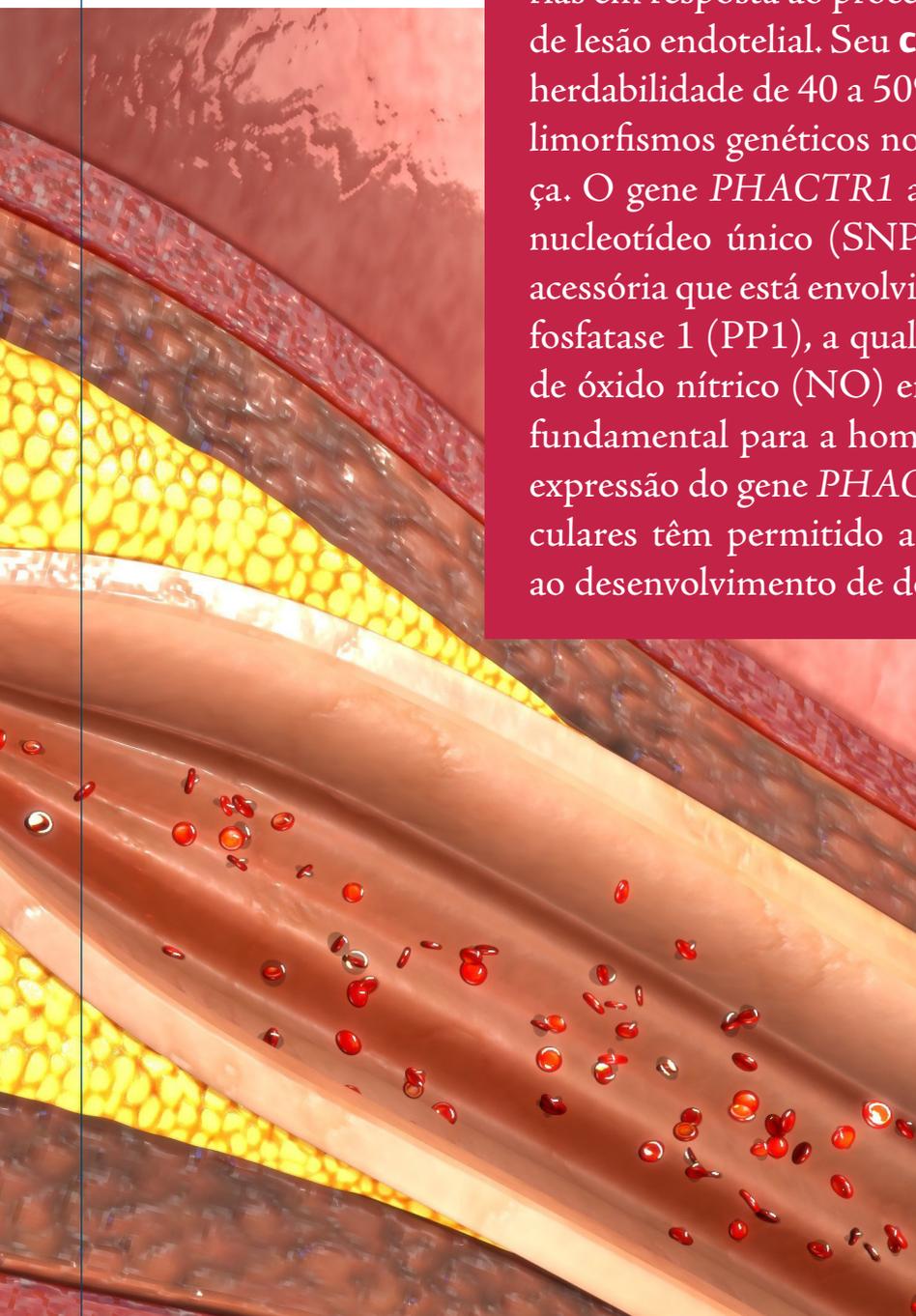
Peroxidação lipídica

– sequência de eventos bioquímicos que promove a degradação oxidativa dos lipídeos pela ação dos radicais livres sobre os elétrons dos lipídeos nas membranas celulares.

A doença arterial coronariana é uma condição multifatorial caracterizada pela deposição de gordura nas paredes das artérias coronárias, originando placas ateroscleróticas. Resulta em redução ou obstrução de vasos sanguíneos coronários, iniciada a partir da **peroxidação lipídica** na parede das artérias em resposta ao processo inflamatório decorrente de lesão endotelial. Seu **caráter multifatorial**, com herdabilidade de 40 a 50%, revela a influência de polimorfismos genéticos no desenvolvimento da doença. O gene *PHACTR1* apresenta polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e codifica uma proteína acessória que está envolvida na modulação da enzima fosfatase 1 (PP1), a qual influencia na concentração de óxido nítrico (NO) endotelial, um vasodilatador fundamental para a homeostase cardíaca. A elevada expressão do gene *PHACTR1* em tecidos cardiovasculares têm permitido associar seus polimorfismos ao desenvolvimento de doença arterial coronariana.

Caráter multifatorial –

termo usado para se referir a doenças que têm como base a soma da influência de diversos fatores genéticos e ambientais.



DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)

As doenças cardiovasculares (DCV) são um conjunto de problemas que atingem os vasos sanguíneos e o coração, provocando várias complicações, como infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias, acidente vascular cerebral (AVC) e demais tipos de alterações na circulação do sangue. As doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 37% das mortes que ocorrem durante a vida produtiva do indivíduo, sendo a doença arterial coronariana (DAC) um dos tipos de DCV que acomete grande número de indivíduos e apresenta alta taxa de mortalidade no Brasil e no mundo. Somente no Brasil, em 2015, os custos com as doenças cardiovasculares foram em torno de 37,1 bilhões de reais, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

A circulação sanguínea tem como principal função o suprimento tecidual e celular ao percorrer os vasos sanguíneos, transportando oxigênio, nutrientes, hormônios, fatores de coagulação e células de defesa. Desequilíbrios fisiológicos, como o **estresse oxidativo**, causam danos endoteliais, estimulando o espessamento da **camada íntima da artéria** com consequente estreitamento do vaso sanguíneo. A diminuição do calibre vascular pode provocar sua obstrução, parcial ou total, comprometendo a circulação e o suprimento de órgãos irrigados por esse vaso, caracterizando a DAC.

Fisiologicamente, a DAC inicia-se a partir da deposição e oxidação de **lipoproteínas** na parede arterial coronária como resposta inflamatória iniciada por lesão endotelial. Assim, é observado o aumento da permeabilidade vascular e recrutamento celular (leucócitos, plaquetas, monócitos e linfócito T), além da proliferação de células musculares lisas, promovendo o espessamento da parede arterial. Como tentativa de reverter o processo inflamatório estabelecido, ocorrem calcificações locais, que caracterizam **as placas ateroscleróticas**.

O crescimento dessas placas pode levar a uma diminuição significativa do calibre vascular, dificultando a circulação sanguínea. Tais placas são consideradas como não vul-

neráveis à formação de **trombos**, estando associadas ao desenvolvimento da DAC pelo espessamento da placa aterosclerótica. Diferentemente destas, as placas vulneráveis, por serem mais finas e possuírem grande quantidade de lipídeos e macrófagos em sua constituição, apresentam alta propensão a trombos em decorrência do processo inflamatório endotelial crônico.

Assim, o processo inflamatório promove acúmulo de macrófagos no espaço subendotelial, responsáveis pela retenção de lipoproteínas LDL-colesterol oxidado (LDLox) e consequente formação de **células espumosas**. O desenvolvimento de um núcleo necrótico, rico em lipídeos e macrófagos, resultante da morte celular pelo influxo contínuo de LDLox, promove instabilidade da capa fibrosa das placas ateroscleróticas. Essa fragilidade estrutural leva à ruptura ou erosão das placas, tendo-se como consequência a formação de trombos e obstrução dos vasos, podendo ocasionar eventos mais graves e até fatais, como infarto agudo do miocárdio e AVC.

Portanto, a formação de placas ateroscleróticas, fator contribuinte para a instalação da DAC, é uma condição que pode ser assintomática por décadas. Essa transição da doença não-obstrutiva (assintomática) para doença oclusiva (sintomática), está diretamente relacionada à trombose coronária por ruptura ou erosão das placas ateroscleróticas. A primeira é a causa mais frequente de aterotrombose, responsável por 70 a 75% de todos os casos. A formação do trombo pelo processo erosivo, por sua vez, ocorre por um mecanismo **pró-trombogênico**, representando a minoria das tromboses das artérias coronárias. Assim, a oclusão vascular trombótica configura o **infarto**, que gera déficit na oxigenação do músculo cardíaco levando-o ao estado de **hipóxia**, caracterizado pelo quadro de **angina**, uma das consequências da DAC.

A DAC é ocasionada por múltiplos fatores, sendo estes classificados em: comportamentais, fisiológicos e não modificáveis. Dentre os fatores de riscos comportamentais tem-se o sedentarismo, que é caracterizado pela falta de exercício físico regular, promovendo a redução do chamado “bom colesterol” (HDL-c). Isso favorece o aumento da deposição

Trombo - é a coagulação de sangue no interior do vaso sanguíneo que ocorre pela agregação plaquetária, podendo obstruir o lúmen do vaso.

Estresse oxidativo - é uma condição biológica em que ocorre desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a atuação de sistemas (enzimáticos ou não enzimáticos) que as removem ou reparam os danos por elas causados.

Células espumosas - células formadas a partir da fagocitação de gotículas de gorduras pelos macrófagos, apresentando um aspecto característico de espuma no interior da célula da camada íntima da artéria.

Camada íntima da artéria

- camada arterial composta principalmente por células endoteliais e revestida pela limitante elástica interna. Encontra-se forrando o vaso internamente, em contato com o sangue circulante.

Lipoproteína - consiste em um conjunto composto por proteínas e lipídeos, organizados de modo a facilitar o transporte dos lipídeos pelo plasma sanguíneo. São classificadas de acordo com a densidade e função em quilomícrons, VLDL, LDL e HDL.

Pró-trombogênico - mecanismo que favorece a formação de trombos.

Infarto - interrupção do fornecimento de sangue para o coração em decorrência de obstrução das artérias coronárias.

Hipóxia - Baixa concentração de oxigênio nos tecidos.

Angina - tipo de dor torácica causada pela redução do fluxo sanguíneo (isquemia) que acomete o músculo cardíaco.

Placas ateroscleróticas

- são estruturas formadas na parede arterial resultantes de acúmulo focal de lipídeos envolvidos por tecido fibroso e depósitos de cálcio.

Espécies reativas de oxigênio (EROs) – são

moléculas instáveis e reativas produzidas a partir do processo aeróbico de redução do oxigênio molecular para água realizado principalmente pelo sistema NADPHox na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial.

Dislipidemia – é elevação de colesterol e triglicerídeos no plasma ou a diminuição dos níveis de HDL que contribuem para a formação de placas ateroscleróticas.

Processo aeróbico – processos bioquímicos de produção de energia celular com utilização de oxigênio.

Cofator – qualquer composto químico essencial para a atividade de uma enzima e que não faz parte do peptídeo cataliticamente ativo.

lipídica na parede arterial, com consequente formação de placas de ateroma.

O tabagismo é outro fator de risco comportamental para o desenvolvimento da DAC, pois os compostos do tabaco promovem lesões endoteliais, favorecendo o desenvolvimento de aterosclerose, bem como menor elasticidade da parede das artérias. O uso de cigarros também é considerado o principal fator do aumento da morbidade e mortalidade na DAC.

O diabetes *mellitus* (DM), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a **dislipidemia** são fatores fisiológicos que também podem contribuir para o desenvolvimento da DAC. A hiperglicemia, característica do diabetes *mellitus*, promove o enrijecimento das artérias, sendo responsável por mais de 80% dos óbitos quando associada à doença. Além disso, a exposição prolongada a altos níveis de glicose favorece a oxidação de lipoproteínas, facilitando a deposição de LDL-c na parede dos vasos, contribuindo para a formação das placas ateroscleróticas.

A hipertensão arterial sistêmica é considerada o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças isquêmicas, entre elas a DAC, pois a elevação da pressão sanguínea causa lesão endotelial, estabelecendo um processo inflamatório na parede vascular. Isso cria um ambiente propício ao recrutamento de células e aumento da deposição de lipoproteínas plasmáticas, favorecida pelo quadro de dislipidemia. Tal condição também é considerada como fator de risco para a doença coronariana, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose, o ponto de partida para a manifestação da doença.

Dentre os fatores não modificáveis associados à doença coronariana, destacam-se o gênero, a idade e a susceptibilidade genética. Estudos revelam que homens possuem de três a quatro vezes mais chances de desenvolver a DAC que as mulheres. Estas são beneficiadas pela proteção estrogênica, estando mais propensas ao desenvolvimento da doença no período pós-menopausa. Desta forma, independente do gênero, a idade avançada ocasiona um “envelhecimento vascular”, com aumento de depósitos de cálcio e consequente enrijecimento dos vasos.

FISIOLOGIA ENDOTELIAL E HIPÓTESE OXIDATIVA PARA O DESENVOLVIMENTO DA DAC

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são continuamente produzidas nas células durante o processo de respiração celular na cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias, como intermediárias do **processo aeróbico** de produção de energia. Desempenham funções biológicas importantes, como a sinalização celular, a contração muscular, produção de energia e respostas do sistema imune. O desequilíbrio entre o acúmulo de EROs e a atuação insatisfatória de sistemas antioxidantes de defesa, gera um quadro de estresse oxidativo, ocasionando danos a diversas moléculas, como lipídeos, proteínas e DNA. Esses danos modificam suas funções normais e favorecem o surgimento de várias patologias, entre elas as DCVs.

A produção de óxido nítrico (NO), em condições fisiológicas normais do endotélio, é um dos fatores capaz de amenizar o desenvolvimento de DCVs. Esse vasodilatador é produzido continuamente no interior das células endoteliais pela família das enzimas óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), estimuladas pelo fluxo sanguíneo brusco, liberação de acetilcolina, bem como pela insulina, um potente vasodilatador e anti-inflamatório quando em concentrações plasmáticas normais.

O NO endotelial, apresenta as funções vasodilatadora, inibidora de atividade plaquetária e agregação de leucócitos e de proliferação das células musculares lisas dos vasos sanguíneos endoteliais. Assim, a produção contínua desse vasodilatador é essencial para a regulação do tônus vascular e da pressão arterial.

O estresse oxidativo vascular, por sua vez, ocasiona uma disfunção endotelial em decorrência do aumento na produção de radicais superóxido (O_2^-) que reagem com o NO reduzindo a bioatividade do mesmo e formando um intermediário reativo potencialmente lesivo, o peroxinitrito ($ONOO^-$). Esse ânion promove a ruptura da ligação da enzima eNOS com seu **cofator** tetra-hidrobiopterina (BH_4), situação que aumenta ainda mais a produção de radicais O_2^- , contribuindo

com o quadro oxidativo preestabelecido. A menor disponibilidade de NO favorece o aumento da atividade da Endotelina-1 (ET-1) ou fator de contração derivado do endotélio (EDCF), promovendo crescimento das células endoteliais, vasoconstrição, inflamação e peroxidação lipídica (Figura 1).

Portanto, o estresse oxidativo altera a função endotelial ao prejudicar a produção de NO

e favorecer o estabelecimento de um quadro inflamatório. O acúmulo de LDL-c na parede vascular, decorrente desse processo inflamatório propicia a formação das placas ateroscleróticas. Adicionalmente, a produção do ONOO⁻ inicia a peroxidação lipídica potencializando a lesão inflamatória nas células vasculares, favorecendo também os processos tromboembólicos.

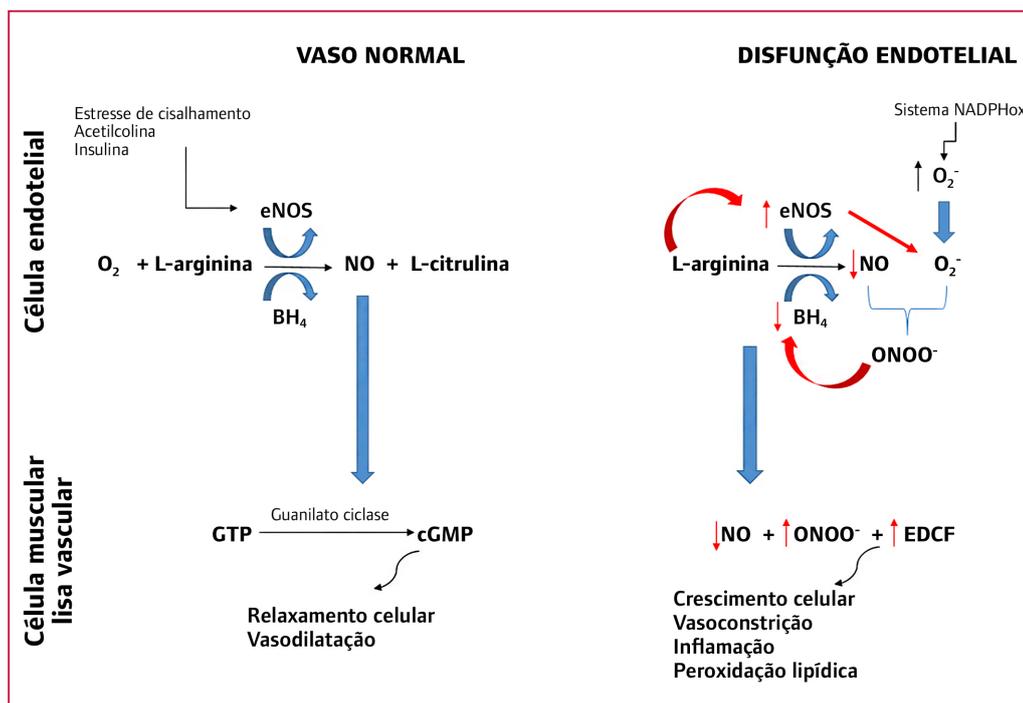


Figura 1. Representação da hipótese oxidativa da DAC. O superóxido (O₂⁻) produzido pelo sistema NADPHox une-se ao óxido nítrico (NO) formando peroxinitrito (ONOO⁻), que oxida a tetra-hidrobiopterina (BH₄), um cofator da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). A redução da biodisponibilidade de BH₄ prejudica o acoplamento de eNOS, reduzindo a produção de NO. Monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Fator de contração derivado do endotélio (EDCF).

Estudo de Associação

Genômica Ampla (*Genome-wide association study, GWAS*) – determinação do genótipo em conjunto de variantes genéticas distribuídas em todo o genoma em diferentes indivíduos para investigar se alguma variante está associada a uma característica de interesse.

Polimorfismo - situação na qual uma variante específicas na sequência de DNA em um dado locus gênico está presente na população em frequência alélica superior a 1%.

O GENE PHACTR1

A DAC é uma doença multifatorial e complexa com herdabilidade estimada entre 40 a 50%. **Estudos de Associação Genômica Ampla** (*Genome-wide association study, GWAS*), identificaram mais de 60 **polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)** associados com a susceptibilidade à doença. Tais **polimorfismos** estão presentes em genes cujos produtos realizam possíveis funções relacionadas à DAC, como aqueles associados ao metabolismo lipídico, desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* (*LPA, APOE, TCF7L2, AGT, ECA*), genes envolvidos no status **pró-oxidativo** (*MTHFR, PON 1, GSTM1, GSTT1*) e genes reguladores de ciclo celular, migração celular e inflamação (*TCF21, GJA4, PHACTR1*).

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs)

- variação na sequência de DNA que afeta um único nucleotídeo e que ocorre em posição específica do genoma.

Pró-oxidativo – que induz ao estresse oxidativo, seja a partir da produção de EROs ou por meio da inibição dos sistemas antioxidantes.

Fosfatase – grupo de proteínas transmembranares que possuem como propriedade enzimática a desfosforilação de resíduos de serina e treonina, exercendo papel fundamental na regulação de vários processos fisiológicos.

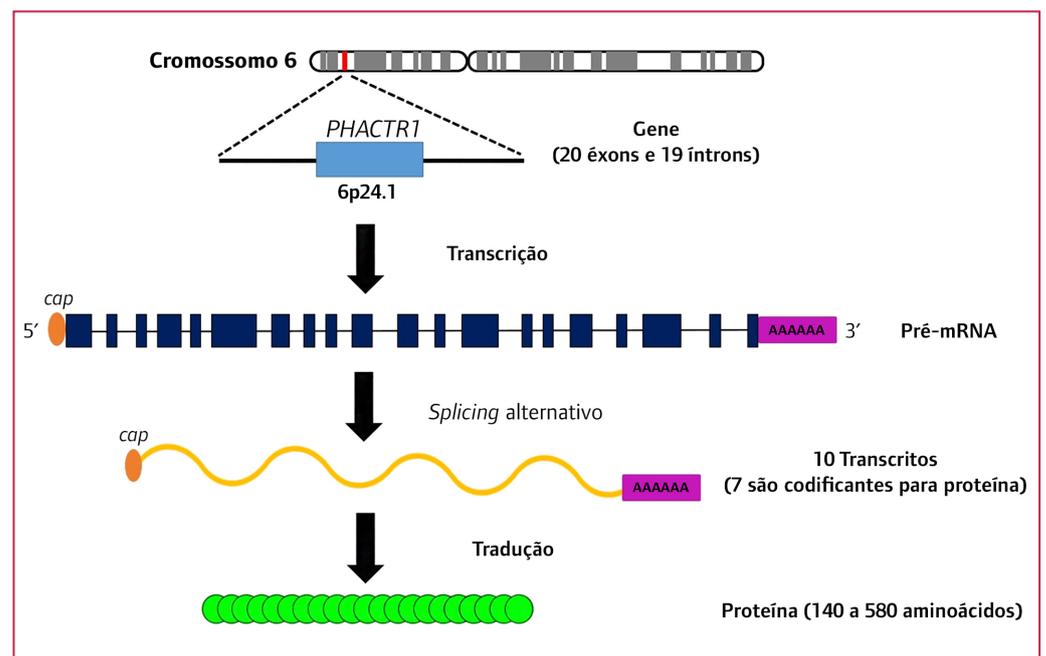
Splicing alternativo – processamento do pré-RNA, com a retirada dos íntrons e reunião dos éxons (região codificante do gene) de modos variados, com possibilidade de originar diferentes proteínas após a tradução.

Figura 2. Estrutura do gene *PHACTR1* e representação dos transcritos e produtos proteicos. O gene *PHACTR1* localiza-se no cromossomo 6 (6p24.1) apresentando 20 éxons (caixas) e 19 íntrons (linha fina). Seu transcrito primário (Pré-mRNA) sofre *splicing* alternativo originando 10 transcritos diferentes (mRNA), dos quais apenas 7 codificam proteínas. As proteínas são constituídas por 140 a 580 resíduos de aminoácidos de acordo com o resultado do *splicing* alternativo.

O gene *PHACTR1* (*Phosphatase and actin regulator 1*) foi inicialmente isolado em cérebro de ratos, utilizando um **sistema de dois híbridos de leveduras**, com a proteína fosfatase 1 (PP1) como “isca”. Em humanos, a expressão desse gene foi verificada no cérebro, testículo, rins, coração, pulmão e células endoteliais.

Localizado na região cromossômica 6p24.1, esse gene contém 20 éxons intercalados por 19 íntrons. O **splicing alternativo** do pré RNA mensageiro (pré-mRNA) origina dez transcritos, porém, apenas sete deles codificam proteínas, as quais são constituídas por 140 a 580 resíduos de aminoácidos (Figura 2).

Sistema de dois híbridos de leveduras - sistema genético para detecção direta de interações proteína-proteína em leveduras, na qual uma proteína é denominada de “isca” e a outra proteína é chamada de “presa”. A interação entre “isca” e “presa” reconstitui um fator de transcrição funcional que pode ativar a expressão de um gene.



O *PHACTR1* pertence a uma família (*PHACTR*) constituída por 4 genes cujos produtos proteicos são membros da família das proteínas do tipo ‘fosfatase e regulador de actina 1’. Tais proteínas estão envolvidas, principalmente, na modulação da atividade da enzima PP1.

Essa enzima desfosforila resíduos de serina e treonina que estão presentes no núcleo e citoplasma das células. Dessa forma regulam vários processos fisiológicos, incluindo a síntese de NO em células endoteliais, essencial para homeostase cardiovascular. Assim, a proteína *PHACTR1* atua como uma proteína acessória da enzima PP1, exercendo papel de modulador inibitório da atividade enzimática.

Embora ainda não estejam bem elucidados os mecanismos pelos quais o gene *PHACTR1* atua sobre o sistema cardiovascular, esse codifica uma proteína que inibe a PP1, influenciando na concentração de NO. Isso afeta processos fisiológicos que levam à disfunção endotelial e à aterosclerose devido a instalação do estresse oxidativo e produção de fatores pró-inflamatórios, como a ET-1. As fosfatases, portanto, têm sido associadas a várias doenças, entre elas DM, HAS, DCVs e câncer.

Estudos genômicos funcionais têm demonstrado a associação de variantes do gene *PHACTR1* com risco aumentado a algumas doenças vasculares, como HAS, dissecação da artéria cervical, displasia fibromuscular,

enxaqueca e doença arterial coronariana. Este fato reforça o alto grau de **pleiotropia** do locus *PHACTR1*, devido a sua relação com essas e outras doenças complexas, tais como acidente vascular cerebral isquêmico, calcificação da artéria coronariana, diabetes *mellitus* tipo 2 e pneumonia.

Por resultar de múltiplos fatores de risco, inclusive os genéticos, a doença arterial coronariana tem sido relacionada ao gene *PHACTR1*, cujos polimorfismos podem estar associados com o aumento da calcificação arterial, prejudicando a elasticidade vascular e o fluxo sanguíneo, comprometendo assim, o aporte sanguíneo cardíaco.

GENE *PHACTR1* E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A associação entre DAC e o gene *PHACTR1* foi inicialmente descrita pelo *Myocardial Infarction Genetics Consortium* em 2009, no qual um dos SNP nesse gene foi associado ao infarto do miocárdio de início precoce. As variantes encontradas nesse gene, como as associadas a DAC, localizam-se no terceiro **intron** e têm sido amplamente estudadas em estudos de GWAS e meta-análise.

Atualmente, já foram identificados 77 locos gênicos associados à calcificação de vasos sanguíneos com risco aumentado para DAC e infarto do miocárdio. No entanto, apenas 30% desses locos explicam a associação de risco com a DAC. Diante disso, foi detectada uma associação entre os níveis de expressão do RNAm de *PHACTR1* e o **genótipo** de risco em amostras arteriais, sugerindo **fenótipos** relevantes para avaliação nas investigações sobre aterosclerose e DAC, tais como **angiogênese**, remodelamento da matriz celular, motilidade celular e inflamação.

O gene *PHACTR1* é altamente expresso em tecidos cardiovasculares, o que explica porque polimorfismos nesse gene estão associados com a susceptibilidade ao infarto do miocárdio e DAC. Um aumento da expressão gênica de *PHACTR1* também tem sido relatada em lesões ateroscleróticas humanas, apesar do papel exato que o gene desempenha no local ainda não ser bem elucidado.

No estudo de Pérez-Hernández et al (2016) realizado em uma população mexicana, foram avaliados dois SNPs intrônicos do gene *PHACTR1* previamente associados com doenças cardiovasculares: 12825874 C>T (rs2026458), no qual há a troca de uma base citosina por uma timina; e 12903957 A>G (rs9349379), em que há a substituição de uma adenina por uma guanina. Nesse estudo, corroborando a literatura prévia, os autores encontraram que o genótipo no primeiro SNP tem uma associação com a calcificação da artéria coronária, e o genótipo no polimorfismo 'rs9349379' foi associado à estenose da artéria coronária, DAC e também à calcificação da artéria coronária.

Paquette, Dufor, Baass (2018), investigaram o efeito do polimorfismo rs12526453 do gene *PHACTR1* em pacientes com hipercolesterolemia familiar associado ao risco de desenvolvimento de DAC, e encontraram um significativo efeito protetor do alelo mutado. Porém, levantaram a hipótese de que alelos nos SNPs intrônicos do *PHACTR1* exerçam um possível efeito no *splicing* alternativo nas células endoteliais, resultando assim em uma proteína com funcionamento anormal, o que influenciaria no desenvolvimento da doença arterial coronariana.

A proteína *PHACTR1* está envolvida na regulação vascular de síntese do NO, na modulação do crescimento celular e proteção do sistema cardiovascular, além de inibir a oxidação do LDL-c, intensificador do processo de formação de placa aterosclerótica. Assim, polimorfismos nesse gene podem interferir em processos fisiológicos fundamentais na prevenção do início e progressão da DAC.

O QUE APRENDEMOS?

Estima-se que aproximadamente 17,7 milhões de pessoas morrem por doenças cardiovasculares anualmente, representando 31% das mortes em nível global. A OMS estipula também que 37% das mortes prematuras (causadas antes dos 70 anos) são ocasionadas por doenças cardiovasculares, sendo a DAC a mais comum entre elas e de maior acometimento de indivíduos e mortalidade no Brasil.

Pleiotropia - condição em que um único gene influencia a manifestação de várias características.

Intron - segmento não codificante do DNA, presente entre os éxons de um determinado gene.

Genótipo - constituição genética de um indivíduo, ou seja, o conjunto de alelos recebidos do pai e da mãe.

Fenótipo - é a interação do genótipo com o meio ambiente, conferindo as características visíveis do indivíduo.

Angiogênese - formação de novos vasos sanguíneos.

A DAC é uma condição multifatorial e caracteriza-se pela deposição de gordura nas paredes das artérias coronárias, originando as placas ateroscleróticas. O estresse oxidativo propicia a formação dessas placas ao alterar a função endotelial com redução do vasodilatador NO, bem como a estimulação da peroxidação lipídica.

Diante disso, alguns SNPs no gene *PHACTR1* têm sido sugeridos como fatores de susceptibilidade à DAC, haja vista que a proteína codificada por ele, membro da família das proteínas 'fosfatase e regulador de actina 1', está envolvida, principalmente, na regulação da síntese de NO e na inibição da oxidação lipídica (LDL-c). Esse gene é altamente expresso em tecidos cardiovasculares, bem como em lesões ateroscleróticas, o que justifica os resultados encontrados de associação entre variações no gene *PHACTR1* e a DAC.

O mecanismo exato pelo qual os polimorfismos desse gene afetam a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença ainda não está bem elucidado. Desta forma, mais estudos são necessários para desvendar essa associação, visto que fatores genéticos estão consideravelmente ligados à doença. Portanto, novos estudos poderão prever uma conduta primária diferenciada aos indivíduos que apresentarem genótipo de risco, com melhor custo-efetividade para o sistema de saúde pública e para o paciente.

PARA SABER MAIS

AHERRAHROU R.; AHERRAHROU Z.; SCHUNKERT H.; ERDMANN J. Coronary artery disease associated gene *Phactr1* modulates severity of vascular calcification *in vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 491, n. 2, p. 396-402, 2017.

CHEN L.; QIAN H.; LUO Z.; LI D.; XU H.; CHEN J.; HE P.; ZHOU X.; ZHANG T.; CHEN J.; MIN X. *PHACTR1* gene polymorphism with the risk of coronary artery disease in Chinese Han population. *Postgraduate Medical Journal*, v. 95, n. 1120, p. 67-71, 2019.

CODINA-FAUTEUX V. A.; BEAUDOIN M.; LALONDE S.; LETTRE G. *PHACTR1* splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-rele-

vant human cells. *BMC Medical Genetics*, v. 19, n. 1, p. 97, 2018.

ENSEMBL GENOME BROWSER - ENSEMBL. Gene *PHACTR1*. Disponível em: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000112137;r=6:12716805-13290484. Acesso em: 01/10/2019.

FU, Y.; WANG, X.; KONG, W. Hyperhomocysteinemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Scientific Reports*, v. 175, n. 8, p. 1173-1189, 2018.

GUPTA R. M.; HADAYA J.; TREHAN A.; ZEKAVAT S. M.; ROSELLI C.; KLARIN D.; EMDIN C. A.; HILVERING C. R. E.; BLANCHI V.; MUELLER C.; KHERA A. V.; RYAN R. J.H.; ENGREITZ J. M.; ISSNER R.; SHORESH N.; EPSTEIN C. B.; DE LAAT W.; BROWN J. D.; SCHNABEL R. B.; BERNSTEIN B. E.; KATHIRESAN S. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*, v. 170, n. 3, p. 522-533, 2017.

KRÜGER, R. L.; FARINHA, J. B.; TEIXEIRA, B. C.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Oxidative stress and endothelial function: effects of physical exercise on results of postprandial lipemia. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 14, n. 4, p. 328-340, 2015.

MYOCARDIAL INFARCTION GENETICS CONSORTIUM. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with common single nucleotide polymorphisms, common copy number variants, and rare copy number variants. *Nature Genetics*, v. 41, n. 3, p. 334, 2009.

OLIVEIRA R. P. D.; SANTOS K. F.; BARROS J. B. S.; SANTOS R. S.; REIS A. A. S. Determinantes genéticos que influenciam na susceptibilidade à Hipertensão Arterial Sistêmica. In: REIS, ANGELA ADAMSKI DA SILVA; SANTOS, RODRIGO DA SILVA. (Ed.). *Medicina Genômica*. [s.l.] Editora Kelps, 2019, p. 4-18.

PAQUETTE, M.; DUFOUR, R.; BAASS, A. *PHACTR1* Genotype predicts coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, v.12, p. 966-971, 2018.

PÉREZ-HERNÁNDEZ N.; VARGAS-ALARCÓN G.; POSADAS-SÁNCHEZ R.; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ N.; TOVILLA-ZÁRATE C. A.; RODRÍGUEZ-CORTÉS A. A.; PÉREZ-MÉNDEZ O.; BLACHMAN-BRAUN R.; RODRÍGUEZ-PÉREZ J. M. *PHACTR1* gene polymorphism is associated with increased risk of developing premature coronary artery disease in Mexican population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 13, n. 8, p. 803, 2016.

