



CAPÍTULO 2

TECENDO A GENÉTICA DA AORTA: REVISÃO INTEGRATIVA DAS MUTAÇÕES EM *FBN1*, *TGFBR1/2* E *ACTA2* E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE ANEURISMAS

Felype Tonini Vial

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/0946813097751952>

Fernanda de Freitas Rocha

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (IFES)
Vila Velha - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9787181235669547>

Leonardo Dias da Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/0461559243013881>

Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2397223430652121>

Daiany Schmiedel dos Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3008506924020894>

Gabrielle Feu Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/7540388059525814>

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: Os aneurismas da aorta são entidades clínicas de alta relevância nas doenças genéticas relacionadas a alterações do tecido conjuntivo, sendo não raramente associados a variantes patogênicas em genes como *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*. A presente revisão analisou 12 trabalhos científicos que investigam os efeitos de mutações destes genes na fisiopatologia das doenças vasculares da aorta, bem como as implicações dessas descobertas genéticas no manejo clínico dos pacientes com tal acometimento. A busca de estudos foi conduzida em bases de dados digitais, com aplicação de critérios de inclusão e exclusão estritos, resultando na seleção de 12 estudos primários, publicados entre 2019 e 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol. As evidências indicam que grandes variantes no número de cópias (CNVs) envolvendo *FBN1* estão associadas a manifestações cardiovasculares mais brandas do que mutações pontuais, sugerindo o envolvimento de fatores modificadores. Mutações em *TGFBR1* e *TGFBR2*, associadas à Síndrome de Loeys-Dietz, alteram a sinalização do TGF- β , resultando em degradação da matriz extracelular e comprometimento da contratilidade das células musculares lisas vasculares (VSMCs). Estudos *in vitro* e em modelos murinos confirmam a hiperativação dessa via sinalizadora em aortopatias. Já mutações no gene *ACTA2* afetam diretamente a contratilidade das VSMCs, promovendo remodelamento vascular e formação de aneurismas. Houve convergência entre os estudos analisados quanto ao papel central desses mecanismos moleculares na gênese dos aneurismas, sugerindo pelos dados obtidos que disfunções na mecânica da parede arterial e na homeostase da matriz extracelular, mediadas por essas mutações, são determinantes na fragilidade aórtica e no desenvolvimento de doença aneurismática da aorta. Conclui-se que a caracterização genotípica representa um eixo fundamental na condução terapêutica, ressaltando a necessidade de investigações futuras que aprofundem os caminhos moleculares ainda pouco elucidados e apontem novas alternativas terapêuticas para as doenças aórticas hereditárias.

PALAVRAS-CHAVE: *ACTA2* 1. Aneurisma de aorta 2., *FBN1* 3., Genética médica 4. *TGFBR1/2* 5

WEAVING AORTIC GENETICS: INTEGRATIVE REVIEW OF MUTATIONS IN *FBN1*, *TGFBR1/2* AND *ACTA2* AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF ANEURYSMS

ABSTRACT: Aortic aneurysms are clinically significant entities within genetic disorders related to connective tissue alterations and are frequently associated with pathogenic variants in genes such as *FBN1*, *TGFBR1/2*, and *ACTA2*. This review analyzed 12 scientific studies investigating the effects of mutations in these genes on the pathophysiology of aortic vascular diseases, as well as the clinical implications of these genetic findings in the management of affected patients. The literature search was conducted in digital databases, applying strict inclusion and exclusion criteria, resulting in the selection of 12 primary studies published between 2019 and 2024 in English, Portuguese, and Spanish. The evidence indicates that large copy number variations (CNVs) involving *FBN1* are associated with milder cardiovascular manifestations compared to point mutations, suggesting the involvement of genetic modifiers. Mutations in *TGFBR1* and *TGFBR2*, associated with Loeys-Dietz Syndrome, alter TGF- β signaling, leading to extracellular matrix degradation and impaired contractility of vascular smooth muscle cells (VSMCs). Both *in vitro* studies and murine models confirm the hyperactivation of this signaling pathway in aortopathies. Meanwhile, mutations in the *ACTA2* gene directly affect VSMC contractility, promoting vascular remodeling and aneurysm formation. The studies analyzed converge on the central role of these molecular mechanisms in the genesis of aneurysms, suggesting that dysfunctions in arterial wall mechanics and extracellular matrix homeostasis—mediated by these mutations—are key determinants in aortic fragility and the development of aortic aneurysmal disease. It is concluded that genotypic characterization represents a fundamental axis for therapeutic management, underscoring the need for future research to further elucidate the still poorly understood molecular pathways and identify new therapeutic alternatives for hereditary aortic diseases.

KEYWORDS: *ACTA2* 1. Aorta Aneurysm 2., *FBN1* 3., Medical Genetics 4. *TGFBR1/2* 5

1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista etimológico, o termo aneurisma remete à ideia de alargamento. No campo da medicina, o termo descreve uma dilatação anômala da parede de um vaso sanguíneo, caracterizada por um aumento superior a 50% em relação ao seu diâmetro normal. Embora passível de acometer qualquer artéria do organismo, os aneurismas ocorrem com maior frequência na aorta, especialmente em seus segmentos abdominal e torácico (Oliveira *et al.*, 2016).

A formação dos aneurismas, em geral, evolui de maneira silenciosa e insidiosa, podendo, eventualmente, manifestar-se por um espectro clínico variável. Essa natureza subclínica contribui sobremaneira para a complexidade de sua detecção, a qual, não raramente, ocorre de forma incidental ou por meio de estratégias sistemáticas de rastreamento (Oliveira *et al.*, 2016). É importante salientar que o risco de ruptura está diretamente relacionado ao aumento do diâmetro da dilatação. Havendo a ruptura, instala-se um quadro de hemorragia interna, potencialmente fatal, que pode se apresentar clinicamente por dor referida em região interescapular, além de sintomas como hemoptise ou hematêmese, entre outros (Seidel; Miranda Jr; Marcantonio, 2006).

Diante desse cenário, a instituição terapêutica tem como principal objetivo prevenir a ruptura arterial, sendo pautada em medidas clínicas - que envolvem o uso de medicamentos e a adoção de mudanças no estilo de vida - e, em casos selecionados, intervenção cirúrgica (Ministério da Saúde, 2019).

Mesmo que se tenha bem estabelecida a linha de cuidado para o manejo da doença aneurismática da aorta, é frequente que o subdiagnóstico dessa enfermidade, em virtude de sua evolução silenciosa, dificulte a detecção precoce. Isso revela uma preocupação, dado que o aneurisma da aorta configura-se como a segunda afecção mais prevalente dessa artéria, sendo superado apenas pela aterosclerose (Bossone; Eagle, 2020). Sua progressão natural é marcada por uma dilatação contínua da parede arterial, culminando, não raramente, em dissecação ou ruptura - eventos de elevada gravidade e potencial desfecho fatal (Brownstein *et al.*, 2017). Diante desse panorama, torna-se imperativo o investimento em estratégias eficazes de rastreamento e prevenção, capazes de mitigar os riscos associados à evolução assintomática da doença.

O avanço no entendimento da base genética dos Aneurismas e Dissecações da Aorta Torácica (TAAD) aprimorou significativamente a compreensão da patogênese da doença, além de melhorar a capacidade de estratificar riscos e orientar o manejo clínico de pacientes e suas famílias (de Backer *et al.*, 2013). Estudos recentes indicam que 20% dos pacientes com TAAD possuem uma síndrome genética identificável e 19% terão um parente de primeiro grau afetado (Krywanczyk *et al.*, 2023).

Mutações em diversos genes estão sendo fortemente associadas à predisposição ao aneurisma de aorta, incluindo os genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*. Estima-se que mutações nos genes *FBN1* e naqueles relacionados à síndrome de Loeys-Dietz dos tipos 1 a 4 — tais como *TGFBR1* e *TGFBR2* — respondam por aproximadamente 10% dos casos de dissecação da aorta torácica de origem familiar e não síndrômica, isto é, restrita à aorta. Por sua vez, mutações no gene *ACTA2* estão implicadas em cerca de 12 a 21% dos casos familiares, enquanto alterações em outros genes contribuem com uma fração significativamente menor, geralmente inferior a 1–2% (Brownstein *et al.*, 2017).

Todavia, mesmo diante dos avanços recentes sob domínio da pesquisa genética, subsistem lacunas substanciais no entendimento dos múltiplos genes envolvidos na gênese e progressão da doença aneurismática da aorta, particularmente no que tange aos mecanismos celulares e moleculares envolvidos. A literatura vigente concentra-se majoritariamente nas síndromes genéticas clássicas e amplamente caracterizadas, como a síndrome de Marfan, ao passo que os efeitos de outras variações genéticas permanecem pouco elucidados. Nesse contexto, torna-se imprescindível aprofundar a compreensão acerca da influência das mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*, cujas alterações comprometem a arquitetura e integridade da parede aórtica por meio de distintas vias moleculares (Yang *et al.*, 2022). Tal lacuna de conhecimento fundamenta a problemática central que este estudo se propõe a investigar.

Diante disso, considerando a demanda emergente de elucidar aspectos que permeiam a genética dos aneurismas de aorta, essa revisão integrativa objetivou investigar não apenas a relação existente entre as mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* e o desenvolvimento de aneurismas da aorta, como também o impacto dessas descobertas genéticas no manejo desses pacientes.

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Estudo e Objetivo da Revisão:

Para o delineamento desse estudo foi realizada uma revisão integrativa, um tipo de metodologia de pesquisa que permite a reunião de dados provenientes de diversos modelos de pesquisa (tanto teórica quanto empírica), possibilitando a revisão de teorias, evidências e elucidação de conceitos (Whittemore & Knafl, 2005). Para isso, Whittemore & Knafl utilizam de uma sistematização em 5 estágios para a construção desse tipo de revisão, que envolve inicialmente a identificação do problema de pesquisa e posterior busca na bibliografia, seguida de avaliação, análise e apresentação de dados. Nesse panorama, optou-se pela realização de uma revisão integrativa com o propósito de proporcionar uma análise abrangente da literatura existente acerca da influência das mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* no desenvolvimento dos aneurismas da aorta. A proposta visa, assim, sintetizar o conhecimento já estabelecido sobre o tema e destacar a relevância das descobertas genéticas no contexto do manejo clínico e terapêutico desses pacientes.

2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão:

Inicialmente, os artigos foram identificados por meio de busca eletrônica e foram excluídos os duplicados. Em seguida, foi realizada a análise dos títulos e resumos, sendo eliminados aqueles estudos que não atendiam à questão norteadora. Foi estabelecida, como critério de inclusão, a aceitação de estudos qualitativos ou primários, como de coorte e ensaios clínicos, publicados no período temporal de 2019 a 2024 nos idiomas inglês, português ou espanhol, com acesso na íntegra. Aqueles que não correspondem aos aspectos citados anteriormente foram rejeitados da revisão, tal qual estudos que abordam o tema de modo inadequado ou indireto, assim como estudos secundários não sistemáticos, artigos, comentários e cartas ao editor que não denotam resultados originais. Os estudos incluídos deveriam responder à seguinte questão norteadora: "Como as mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* influenciam no aneurisma de aorta?"

2.3. Bases de Dados e Fontes de Pesquisa:

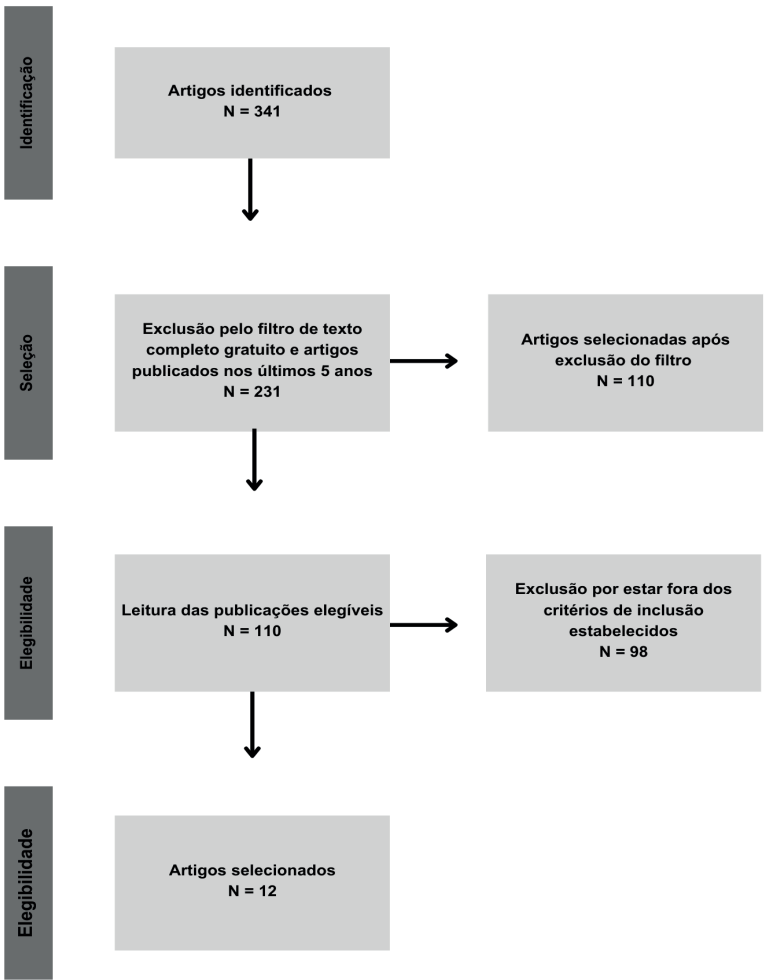
Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus.

2.4. Descritores e Estratégia de Busca:

Utilizaram-se os seguintes descritores, consultados no DeCS e MeSH: "Aortic Aneurysm", "Aortic Aneurysm, Thoracic", "Genetics" e "Mutation". A estratégia de busca utilizada foi: ("Aortic Aneurysm" OR "Aortic Aneurysm, Thoracic") AND (Genetics AND Mutation) AND (FBN1 OR (TGFBR1 OR TGFBR2) OR (TGFBR1 AND TGFBR2) OR ACTA2). Desta maneira, foi realizada a seleção dos artigos de acordo com os critérios estabelecidos, conforme demonstrado pelo protocolo PRISMA na Figura 1.

2.5. Processo de Seleção dos Estudos:

Figura 1 - Processo de seleção de artigos nas bases de dados PubMed e BVS, 2024.



Fonte: Produção própria

As especificidades metodológicas e os focos investigativos de cada estudo incluído nesta revisão foram sistematizados e apresentados abaixo no quadro 1, com o propósito de evidenciar os principais aspectos abordados por cada pesquisa analisada. Além disso, de forma a ilustrar e representar estatisticamente a relação entre determinado gene alvo abordado pelo trabalho analisado, foi construída a tabela 1, a qual compila os dados e demonstra que o gene mais frequente em nossa amostra foi o gene responsável pela produção da proteína fibrilina-1 (*FBN1*).

Quadro 1 - Descrição dos trabalhos incluídos

Autor/Ano	Objetivo	Método	Amostra
Buki <i>et al.</i> , 2023	Revelar associação entre grandes deleções de <i>FBN1</i> e a gravidade cardiovascular	Estudo coorte	58 participantes (41 coorte e 17 controles)
Chen <i>et al.</i> , 2021	Determinar etiologia da penetrância reduzida de variantes patogênicas <i>ACTA2</i>	Estudo experimental (camundongos)	Grupos de camundongos WT e mutação <i>ACTA2</i> R149C/+, quantidade variável
Cozijnsen <i>et al.</i> , 2019	Investigar efeito de mutação <i>TGFBR1</i> nos Aneurismas e dissecções da aorta torácica	Estudo observacional	22 familiares (14 portadores de mutação <i>TGFBR1</i> e 8 não)
Gensicke <i>et al.</i> , 2020	Caracterizar a relevância de modelo murino único de Síndrome de Marfan para os mecanismos de sinalização conhecidos	Estudo experimental (modelo animal)	4 grupos de camundongos: selvagem com ou sem angiotensina II e Síndrome de Marfan com ou sem angiotensina II
Iosef <i>et al.</i> , 2020	Identificar proteoma da origem embriológica aórtica e marcadores proteicos associados a aneurisma	Estudo experimental laboratorial (<i>in vitro</i>)	Células-tronco pluri-potentes induzidas de 4 pacientes com Marfan e 2 controles.
Kaw <i>et al.</i> , 2022	Relatar novas variantes patogênicas do <i>ACTA2</i> com características da síndrome da disfunção do músculo liso	Estudo observacional	5 pacientes
Nolasco <i>et al.</i> , 2020	Investigar tração em células musculares lisas vasculares e mecanismos dos aneurismas e dissecções da aorta torácica	Estudo experimental laboratorial (modelo animal)	Camundongos de 3 meses com deleção dos éxons 19 a 24 em <i>FBN1</i> e selvagem (controle)
Oller <i>et al.</i> , 2021	Estudar disfunção mitocondrial na progressão do aneurisma da aorta torácica e as estratégias de reforço mitocondrial como tratamento	Estudo experimental translacional	Camundongos C57BL6 (8-12 semanas), tratamentos de tamoxifeno (100 mg/kg), angiotensina II (1000 ng/kg/min), salina
Pedroza <i>et al.</i> , 2020	Delinear alterações transcricionais do músculo liso vascular no aneurisma aórtico na Síndrome de Marfan	Estudo experimental (camundongos)	10 camundongos com mutação no gene <i>FBN1</i>
Xu <i>et al.</i> , 2020	Investigar genótipo-fenótipo do <i>FBN1</i> e eventos aórticos em Marfan	Estudo coorte	180 pacientes com Síndrome de Marfan
Zhou <i>et al.</i> , 2021	Modelar defeitos moleculares decorrentes da mutação <i>TGFBR1</i> A230T, experimentos com activina A e rapamicina	Estudo <i>in vitro</i>	Amostra de hiPSC de sujeito com a aorta normal usando edição de gene CRISPR-Cas9
Michałowska <i>et al.</i> , 2020	Identificar a causa comum de alterações cardiovasculares em 3 gerações de uma família	Estudo <i>in vitro</i> (sequenciamento genético)	8 indivíduos (3 gerações da mesma família)

Fonte: Autoria própria

Tabela 1 - Proporção dos genes abordados dentre artigos elegidos (total = 12)

Gene alvo	Quantidade de artigos com ênfase nesse gene	Porcentagem
<i>ACTA2</i>	2	17%
<i>FBN1</i>	7	58%
<i>TGFBR1 / TGFBR2</i>	3	25%

Fonte: Autoria própria

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação dos estudos selecionados após a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão de 12 artigos que investigam a influência de mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* no desenvolvimento de desordens vasculares da aorta. As evidências apresentadas indicam a participação de múltiplos fatores moduladores na expressão das manifestações cardiovasculares associadas à aorta, vaso eferente do ventrículo esquerdo. Embora os genes tenham sido abordados sob distintas perspectivas metodológicas nos estudos analisados, todos corroboraram, em alguma medida, a relevância das variantes patogênicas de *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* na fisiopatogênese das doenças aórticas e nas suas implicações vasculares.

3.1. Abordagem pormenorizada dos resultados referentes às mutações genéticas

As mutações no gene *FBN1*, o qual codifica a proteína fibrilina-1, estão relacionadas à síndrome de Marfan (SMF), uma desordem hereditária do tecido conjuntivo que compromete a integridade estrutural da matriz extracelular (MEC) e predispõe ao desenvolvimento de aneurismas da raiz da aorta. A fibrilina-1 participa da formação de microfibrilas essenciais para a elasticidade e resistência da parede aórtica e também regula negativamente a sinalização do TGF- β (fator de crescimento transformador beta), que é crucial na homeostase vascular. As mutações em *FBN1* reduzem a disponibilidade funcional da fibrilina-1, resultando em ativação excessiva da via TGF- β , o que leva à desorganização das fibras elásticas, aumento da expressão de colágeno e outros componentes da MEC, além de promover modulação fenotípica das células musculares lisas (SMCs). Essa modulação, caracterizada por perda do fenótipo contrátil e aquisição de um perfil proliferativo e secretor, é acompanhada por aumento na expressão de genes como *COL1A1*, *CTGF* e *SERPINE1*, associados à remodelação da matriz e à progressão do aneurisma. Assim, a interação disfuncional entre a MEC defeituosa e a ativação aberrante de TGF- β desempenha papel central na patogênese dos aneurismas na SMF, afetando diretamente a estabilidade da parede aórtica e contribuindo para o risco aumentado de dissecação ou ruptura (Pedroza *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, os achados obtidos a partir da análise genotípica e histopatológica de pacientes com SMF evidenciam uma correlação entre o tipo de mutação no gene *FBN1* e o risco de dissecação aórtica (DA). Mutações do tipo *nonsense* e *frameshift* foram mais frequentemente observadas em pacientes com DA do que naqueles com aneurisma aórtico (AA) isolado, que apresentaram maior prevalência de mutações *missenses*. A análise tecidual da parede aórtica revelou que indivíduos com mutações *nonsense* e *frameshift* apresentavam fibras elásticas mais finas e esparsas, bem como células musculares lisas vasculares (VSMCs) em menor número e organizadas de forma desordenada, em comparação aos portadores de mutações *missense*. Esses padrões estruturais sugerem que tais mutações impactam mais severamente a produção e o funcionamento da fibrilina-1, levando à diminuição da elasticidade e integridade da matriz extracelular. Além disso, a deficiência de fibrilina-1 parece estar associada à ativação exacerbada da via de sinalização TGF- β , promovendo apoptose de SMCs e contribuindo para a remodelação patológica da parede aórtica. Esses dados indicam que o tipo de mutação em *FBN1* pode influenciar diretamente o fenótipo vascular na SMF e o risco de eventos agudos, como a dissecação aórtica, ressaltando a importância da caracterização genotípica no manejo clínico (Xu et al., 2020).

Iosef et al. (2020) investigaram como a mutação no gene *FBN1* contribui para a formação de aneurismas na SMF, utilizando células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) derivadas de pacientes com MFS, diferenciadas em dois subtipos de células musculares lisas (SMCs): as derivadas da crista neural (NC-SMCs) e do mesoderma lateral (LM-SMCs). Por meio de análise proteômica quantitativa, foi possível observar que as LM-SMCs apresentaram perfis proteicos profundamente alterados em comparação às células controle e às NC-SMCs, com destaque para o aumento de proteínas associadas à matriz extracelular (como COL1A1 e LUM), presença de estresse oxidativo e disfunções metabólicas, além de ativação de vias patológicas como a TGF- β . Essas alterações sugerem que a mutação em *FBN1*, combinada à origem embrionária das células musculares lisas, afeta diretamente a integridade da parede da aorta, favorecendo sua degeneração e a formação de aneurismas. A maior vulnerabilidade das LM-SMCs, que derivam de regiões da aorta mais suscetíveis a dissecações, fornece uma possível explicação para o padrão regional das manifestações vasculares da MFS. Assim, o estudo evidencia que tanto a genética (via *FBN1*) quanto a origem celular são determinantes para o fenótipo patológico, reforçando a importância de considerar a linhagem celular no desenvolvimento de modelos experimentais e terapias direcionadas para a síndrome de Marfan (Iosef et al., 2020).

Em contrapartida, a análise de variações no número de cópias (CNVs) do gene *FBN1* por meio de ensaios MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) em pacientes com SMF revelou a presença de uma grande deleção gênica em 2 indivíduos de uma mesma família, entre os 41 incluídos no estudo para triagem de *FBN1*. Curiosamente, esses pacientes apresentaram manifestações cardiovasculares leves ou ausentes, sugerindo a atuação de outros fatores na modulação da gravidade fenotípica apresentada no que se refere aos sintomas cardiovasculares. Adicionalmente, observou-se que a existência de grandes CNVs envolvendo deleções de éxons únicos ou múltiplos estavam mais associadas a manifestações cardiovasculares importantes (65% e 68%, respectivamente) do que a mutações intragênicas convencionais. Esses achados reforçam a importância de fatores regulatórios na expressão clínica da SMF e indicam possíveis alvos terapêuticos inovadores para manejo das complicações cardiovasculares da síndrome, mesmo quando grandes deleções foram identificadas (Buki *et al.*, 2023).

Estudos demonstraram, adicionalmente, que camundongos heterozigotos para a mutação *FBN1*^{ΔC1039G/+}, modelo experimental da Síndrome de Marfan, exibem um comprometimento precoce da função mitocondrial nas células musculares lisas vasculares. Tal disfunção manifesta-se por meio da redução na expressão do fator de transcrição mitocondrial A (Tfam), depleção do DNA mitocondrial (mtDNA), diminuição da taxa de respiração mitocondrial e um concomitante aumento da glicólise, culminando em uma produção exacerbada de lactato. Esses achados foram confirmados em tecidos aórticos e fibroblastos de pacientes com SMF. A exposição de VSMCs saudáveis à matriz extracelular derivada de células deficientes em *FBN1* também induziu disfunção mitocondrial, indicando que o microambiente celular regula a bioenergética. A deleção condicional de Tfam em VSMCs levou à formação de aneurismas, dissecções aórticas e morte precoce em camundongos, associadas à perda da contratilidade, inflamação, senescência e remodelamento da parede vascular. Notavelmente, o tratamento com ribosídeo de nicotinamida (NR), um precursor de NAD⁺, restaurou a função mitocondrial, reverteu as alterações moleculares e estruturais e normalizou o diâmetro aórtico em camundongos afetados, posicionando o estímulo metabólico mitocondrial como estratégia terapêutica viável contra aneurismas associados à SMF (Oller *et al.*, 2021).

Para reproduzir de forma mais rápida e intensa os eventos fisiopatológicos da síndrome de Marfan, foi desenvolvido um modelo murino que combina a mutação *FBN1*^{C1039G/+} com a deleção do receptor de TGF-β2 em células musculares lisas (Myh11-CreERT2; *Tgfb2*^{fl/fl}), criando o chamado modelo “Marfan acelerado” (Gensicke *et al.*, 2020). Nesse modelo, a dilatação da aorta torácica foi observada já aos 4 dias após a indução, com progressão até o 14º dia, acompanhada por degradação da matriz elástica, inflamação, remodelamento vascular e aumento da sinalização TGF-β (pSMAD2 e pERK1/2). A estratégia permitiu reproduzir em

menor tempo os principais eventos moleculares da MFS, consolidando-se como uma ferramenta valiosa para o estudo da progressão da doença e para a avaliação de possíveis intervenções terapêuticas (Gensicke *et al.*, 2020).

Em um estudo experimental com camundongos, investigou-se a variante patogênica mais comum do gene *ACTA2* associada à predisposição para doença da aorta torácica - a substituição do aminoácido arginina por cisteína na posição 149 (R149C). Os animais mutantes apresentaram contração aórtica reduzida, mas não desenvolveram formações aneurismáticas nem dissecções na aorta mesmo após dois anos de acompanhamento. A análise celular indicou menor disponibilidade funcional da α -actina mutante, devido à liberação deficiente da α -actina do músculo liso mutante pelo complexo chaperonínico TCP-1, sugerindo que a quantidade efetivamente produzida da proteína é determinante para o fenótipo clínico, sendo um fator crítico na manifestação da doença. Esses achados apontam para penetrância reduzida da doença aórtica torácica nos indivíduos portadores desta variante. Aditivamente, foi evidenciado que mesmo a elevação da pressão arterial sendo um fator de risco reconhecido para a progressão de aneurismas e dissecções, ambos os grupos de camundongos apresentaram aumento pressórico semelhante sem ruptura aórtica. Tais achados sustentam a hipótese de que, mesmo sob estresse hemodinâmico aumentado, não se desencadeia doença aórtica torácica em modelo murino com a dita variante genética (Chen *et al.*, 2021).

As variantes identificadas no gene *ACTA2* demonstram ampla diversidade fenotípica e evidenciam o papel crucial da caracterização genômica na prática clínica. A mutação *p.Arg179Gly* destaca-se por sua forte associação com o fenótipo clássico da Síndrome de Disfunção Muscular Lisa (SMDS), sendo a posição Arg179 particularmente relevante por comportar múltiplas substituições de aminoácidos com potenciais efeitos patogênicos distintos. Já a variante *p.Met46Arg*, embora classificada como de significado incerto, revelou-se clinicamente expressiva, mimetizando características da Síndrome de Moyamoya, o que aponta para uma interseção fenotípica entre síndromes vasculares distintas. A mutação *p.Thr204Ile*, por sua vez, associa-se a um espectro clínico ampliado, incluindo manifestações cardiovasculares e urogenitais, evidenciando a difusão do comprometimento do músculo liso. No caso da *p.Arg39Cys*, a presença de hereditariedade associada à expressão grave em apenas um dos membros afetados levanta a hipótese de um padrão de penetrância variável ou de interações genéticas complexas, possivelmente com genes como *MYLK* ou *MYH11*. Por fim, a variante *p.Ile66Asn* reforça o risco de complicações vasculares graves, como dissecções e aneurismas, especialmente quando relacionada a outras mutações críticas como *p.Lys328Asn*. O estudo sistemático dessas variantes não apenas contribui para a compreensão da fisiopatologia da SMDS, mas também fornece subsídios valiosos para o rastreamento precoce, a estratificação de risco e a conduta clínica personalizada (Kaw *et al.*, 2022).

No modelo murino de Síndrome de Marfan, as células musculares lisas vasculares (VSMCs) apresentaram alterações fenotípicas marcantes, incluindo aumento da área celular, perda da morfologia fusiforme e transição parcial para um fenótipo mesenquimal, confirmada por marcadores como N-caderina e Slug. Embora houvesse aumento de proteínas contráteis nessas células, como SMA e SM22, observou-se redução da calponina e elevação de PCNA (um marcador proliferativo, chamado Antígeno Nuclear de Proliferação Celular), caracterizando um fenótipo misto. Funcionalmente, essas células exibiram capacidade reduzida de geração de força de tração e resposta atenuada à rigidez da matriz extracelular, correlacionadas à desorganização do citoesqueleto de actina e alterações nas adesões focais. O cultivo das VSMCs em matriz extracelular saudável restaurou parcialmente o fenótipo contrátil, mas não normalizou os marcadores de estresse do retículo endoplasmático, que estavam aumentados. Esses achados indicam que o comprometimento mecânico das VSMCs na SMF ocorre precocemente e contribui diretamente para a fragilidade da parede aórtica e para o risco de aneurismas (Nolasco *et al* 2020).

Com o objetivo de investigar os efeitos patogênicos da mutação c.1043G>A do gene *TGFBR1* e o impacto nos aneurismas e dissecções da aorta torácica, um estudo observacional com dados clínicos coletados de 22 familiares identificou tal mutação em *TGFBR1*. A variante foi identificada em sete indivíduos, sendo 2 com dissecção aórtica e 5 com dilatação da aorta ascendente. A análise funcional por transdiferenciação miogênica de fibroblastos dérmicos em células semelhantes a musculares lisas demonstrou aumento da diferenciação miogênica em células dos 4 portadores da mutação na família (identificadas como sendo regulação positiva de proteínas específicas de células musculares lisas contráteis). Tal evidência sugere que a expressão exacerbada de proteínas contráteis associa-se à intensificação da sinalização do TGF- β — mecanismo associado à rigidez arterial e formação de aneurismas. Esses achados reforçam a posição central ocupada pelo TGF- β na diferenciação de células musculares lisas contráteis e levantam a hipótese de que a ativação exacerbada desse processo contribua para a patogênese dos aneurismas em portadores dessa variante. Sob essa perspectiva, há necessidade de lançar luz à investigações em modelos celulares que contemplem demais mutações no gene *TGFBR1* e mutações em outros genes relacionados ao aneurisma, dada a limitada quantidade celular submetida a transdiferenciação até o momento (Cozijnsen *et al.*, 2019).

Em estudos *in silico* com uma variante do gene *TGFBR1* em uma família com síndrome de Loeys-Dietz (SLD), Zhou *et al.* (2021) revelou uma variante patogênica dominante (c.688G>A) no gene *TGFBR1*, nomeado de *TGFBR1*^{A230T}. A pesquisa demonstrou que a variante advém de uma substituição de alanina 230 por treonina (p.Ala230Thr) no gene em questão, resultando na inibição da atividade da cinase

TGFBR1 por interromper sua capacidade de ligação ao ATP. Os resultados mostram que a mutação prejudica os níveis de transcrição e proteína contráteis e a função de células vasculares derivadas de células progenitoras cardiovasculares (CPCs), o que não ocorre em células tronco da crista neural (NCSCs), sugerindo que *TGFBR1*^{A230T} impacta em efeitos transcricionais específicos da linhagem. A mutação interrompeu seletivamente a sinalização de AKT e SMAD3 em SMC de Células progenitoras cardiovasculares, mas não em SMC de células tronco da crista neural, indicando que ambos os genes são cruciais na mediação da resposta celular à ativação do TGFBR1. Também foi encontrado similaridades moleculares entre uma mutação *TGFBR1*^{A230T/+} e SMAD3 com perda de função (*SMAD3* c.652delA/+), o que explica a interrupção da função contrátil de SMC derivadas de CPC (CPC-SMC) em um modelo de doença de células-tronco pluripotentes induzidas em humanos (hiPSC). Por fim, o estudo também propôs uma estratégia farmacológica para prevenir aneurisma da raiz aórtica em pacientes com síndrome de Loeys-Dietz (SLD) através do tratamento combinado de activina A (ACA) e rapamicina. O tratamento promoveu a expressão gênica contrátil mesmo no CPC-SMC controle, podendo ser uma potencial estratégia farmacológica no curso da doença (Zhou *et al.*, 2021).

A mutação p.R460H localiza-se no domínio da quinase serina/treonina do *TGFBR2* e pertence às mutações de ponto crítico do gene, resultando em efeito negativo dominante na quinase regulada por sinal extracelular e nos transdutores de sinal a jusante, levando à sinalização defeituosa do fator de crescimento transformador β (*TGFBR2*). Um estudo com base no sequenciamento Sanger, confirma a mutação p.R460H no gene *TGFBR2* em 8 indivíduos em 3 gerações de uma família com um amplo espectro de anormalidades cardiovasculares. As anormalidades mais prevalentes foram aneurisma da raiz aórtica e defeito do septo atrial, atingindo 6 e 4 indivíduos, consecutivamente. Em menores proporções, outras condições também foram observadas, sendo elas: aneurisma da aorta ascendente e dilatação da aorta descendente, dissecção espontânea de ambas as artérias coronárias e 2 dissecções da aorta torácica tipo A. Ademais, 50% dos indivíduos apresentavam hipertensão arterial. No caso familiar em questão, observa-se que a anormalidade cardiovascular mais comum associada à mutação p.R460H do gene *TGFBR2* é o aneurisma da aorta torácica, tanto ascendente quanto descendente, acompanhado por uma variedade de vasculopatias e defeitos cardíacos congênitos. O achado corrobora para estudos anteriores relacionando a mutação p.R460H em *TGFBR2* à aneurismas e dissecção da aorta torácica familiar (Michałowska *et al.*, 2020).

3.2. Panorama geral das descobertas sobre os genes abordados

A partir da análise sob uma perspectiva ampliada, os genes-alvo contemplados nas pesquisas — com destaque para o *ACTA2* — revelam, de forma consistente, que variantes patogênicas associadas ao acometimento da aorta contribuem para a redução da contratilidade aórtica e para a menor disponibilidade funcional da α -actina mutante. Esses fatores demonstram-se decisivos para a manifestação clínica da doença, culminando no desenvolvimento da doença aórtica torácica. Ademais, tais variantes apresentam expressiva heterogeneidade fenotípica, sendo que determinadas mutações estão associadas a risco elevado de complicações vasculares graves – aneurismas e dissecções –, sobretudo quando coexistem com outras alterações genéticas.

Em análise subsequente, quando se investiga a respeito do gene *FBN1*, os achados reforçam a hipótese de que a patogênese dos aneurismas na SMF está relacionada a uma interação disfuncional entre uma MEC comprometida (microambiente exercendo papel regulatório) e a ativação aberrante da via de sinalização do TGF- β , com repercussões sobre a estabilidade estrutural da parede aórtica. Notadamente, grandes deleções envolvendo variações no número de cópias do gene demonstraram associação mais robusta com manifestações cardiovasculares de maior gravidade. Dessa forma, observou-se que o tipo específico de mutação influencia o fenótipo vascular da Síndrome de Marfan e o risco de eventos agudos. A esse respeito, tanto a carga genética quanto a origem celular das alterações demonstraram ser determinantes na configuração do fenótipo patológico, incluindo a fragilidade da parede aórtica e a formação de aneurismas. Adicionalmente, experimentos combinando a mutação do gene *FBN1* com a deleção do receptor TGF- β 2 em células musculares lisas resultaram na progressão desfavorável da síndrome, culminando em dilatação da aorta torácica.

Em última instância, no que tange aos genes *TGFBR1* e *TGFBR2*, os dados analisados indicam que a via de sinalização do TGF- β exerce papel central na diferenciação das células musculares lisas contráteis, sendo que sua hiperativação está fortemente implicada na patogênese dos aneurismas da aorta. Nesse contexto, o uso terapêutico de activina A e rapamicina tem se mostrado promissor na prevenção da dilatação da raiz aórtica, por meio da indução da expressão gênica responsável por influenciar na função contrátil em células musculares lisas derivadas de células progenitoras cardiovasculares, configurando-se como uma estratégia potencial para modificar o curso clínico da Síndrome de Loews-Dietz.

Todos esses achados enfatizam a relevância dos fatores regulatórios na expressão clínica dos acontecimentos relacionados às doenças aórticas e indicam alvos terapêuticos passíveis de se intervir e manejar as complicações.

4. CONCLUSÃO

As evidências acumuladas na literatura científica indicam de maneira inequívoca que manifestações cardiovasculares, sobretudo as doenças da aorta — como dissecções e aneurismas —, constituem apresentações clássicas em indivíduos com alterações em genes específicos, tais como *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*. Não obstante, observa-se ainda uma escassez de estudos suficientemente robustos e integrativos que aprofundem, de forma sistemática, as complexas relações moleculares subjacentes ao desenvolvimento dos aneurismas da aorta torácica em decorrência dessas variantes genéticas. As investigações disponíveis, embora muito valiosas, abordam o tema sob enfoques heterogêneos, o que, por vezes, dificulta um raciocínio integrado, devido ao conhecimento se apresentar fragmentado em diversos locais. Ainda assim, através de sua análise, foi possível estabelecer distintos mecanismos moleculares que modulam o risco aumentado de acometimento aórtico, interferindo direta ou indiretamente na integridade estrutural e funcional da parede vascular frente às forças hemodinâmicas a que está continuamente submetida.

A elucidação desses fatores no campo da genética desnuda a magnitude desse conhecimento para a prática clínica contemporânea, conferindo subsídios à estratificação de risco, ao diagnóstico e ao manejo dos pacientes acometidos. Além disso, contribui para a identificação de potenciais alvos voltados à atenuação da progressão da doença aórtica.

Diante do exposto, constata-se que os avanços na compreensão dos aspectos genéticos e genômicos envolvidos nos aneurismas de aorta associados a variantes patogênicas ainda ocorrem de maneira lenta e fragmentada. À luz desse panorama, torna-se imperativo que futuras investigações promovam um esclarecimento vigoroso e duradouro, capaz de dissipar as incertezas que ainda permeiam esse campo. Tal esforço é essencial para delinear caminhos mais precisos rumo a alternativas terapêuticas eficazes, que ampliem as possibilidades de escolha para aqueles que convivem com as repercussões clínicas das doenças aórticas hereditárias.

REFERÊNCIAS

BOSSONE, E.; EAGLE, K. A. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 1759-5010, p. 1–18, 22 dez. 2020.

BROWNSTEIN, A. et al. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. **AORTA**, v. 05, n. 01, p. 11–20, fev. 2017.

BUKI, G. et al. Correlation between large FBN1 deletions and severe cardiovascular phenotype in Marfan syndrome: Analysis of two novel cases and analytical review of the literature. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 11, n. 7, p. e2166, jul. 2023.

CHEN, J. et al. Resistance of Acta2R149C/+ mice to aortic disease is associated with defective release of mutant smooth muscle α -actin from the chaperonin-containing TCP1 folding complex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 6, 2021.

COZIENSEN, L. et al. Pathogenic effect of a TGFBR1 mutation in a family with Loeys–Dietz syndrome. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 7, n. 10, 2019.

DE BACKER, J. et al. Genes in Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections - Do they Matter?: Translation and Integration of Research and Modern Genetic Techniques into Daily Clinical Practice. **AORTA**, v. 1, n. 2, p. 135–145, 1 jul. 2013.

GENSICKE, N. M. et al. Accelerated Marfan syndrome model recapitulates established signaling pathways. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 159, n. 5, p. 1719–1726, 2020.

IOSEF, C. et al. Quantitative proteomics reveal lineage-specific protein profiles in iPSC-derived Marfan syndrome smooth muscle cells. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.

KAW, A. et al. Expanding ACTA2 genotypes with corresponding phenotypes overlapping with smooth muscle dysfunction syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 188, n. 8, p. 2389–2396, 2022a.

KRYWANCZYK, A. et al. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. **The American Journal of Forensic Medicine and Pathology**, v. 44, n. 2, p. 69–76, 3 mar. 2023.

MARINHO DE OLIVEIRA, A. et al. ARTIGO ORIGINAL 106 J Vasc Bras. **Abr.-Jun**, v. 15, n. 2, p. 106–112, 2016.

MICHAŁOWSKA, A. et al. Intrafamilial variability of cardiovascular abnormalities associated with the p.R460H mutation of the TGFBR2 gene. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 130, n. 7–8, p. 676–678, 2020.

Ministério da Saúde publica diretrizes para tratamento de aneurismas. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2019/janeiro/ministerio-da-saude-publica-diretrizes-para-tratamento-de-aneurismas>>.

NOLASCO, P. et al. Impaired vascular smooth muscle cell force-generating capacity and phenotypic deregulation in Marfan Syndrome mice. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1866, n. 1, p. 165587, 1 jan. 2020.

OLLER, J. et al. Extracellular Tuning of Mitochondrial Respiration Leads to Aortic Aneurysm. **Circulation**, v. 143, n. 21, p. 2091–2109, 2021.

PEDROZA, A. J. et al. Single-Cell Transcriptomic Profiling of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Modulation in Marfan Syndrome Aortic Aneurysm. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 40, n. 9, p. 2195–2211, 2020.

SEIDEL, A. C.; MIRANDA JR, F.; MARCANTONIO, J. M. Ruptura de aneurisma da aorta toracoabdominal em cavidade pleural direita. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 21, n. 3, p. 352–355, set. 2006.

WHITEMORE, R. & KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v 52, n 5, p. 546-553, dez 2005.

XU, S. et al. Increased frequency of FBN1 frameshift and nonsense mutations in Marfan syndrome patients with aortic dissection. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 8, n. 1, 2020.

YANG, R. et al. Identification of a Novel 15q21.1 Microdeletion in a Family with Marfan Syndrome. **Genetics Research**, v. 2022, 2022b.

ZHOU, D. et al. hiPSC Modeling of Lineage-Specific Smooth Muscle Cell Defects Caused by TGFBR1A230T Variant, and Its Therapeutic Implications for Loeys-Dietz Syndrome. **Circulation**, v. 144, n. 14, p. 1145–1159, ago. 2021