

ID – 2340

ANÁLISE MUTACIONAL DO GENE DO FATOR VIII NA HEMOFÍLIA A: SEQUENCIAMENTO DO EXOMA DE 300 PACIENTES BRASILEIROS

LW Zuccherato ^{a,b}, RP Souza ^a, RM Camelo ^a, MAP Santana ^c, MM Dias ^a, LI Jardim ^{a,d}, AG Oliveira ^c, CS Lorenzato ^e, MH Cerqueira ^f, VKB Franco ^g, RA Ribeiro ^h, LY Etto ⁱ, MRF Roberti ^j, FMRA Callado ^k, MAF Cerqueira ^l, ISS Pinto ^m, AA Garcia ⁿ, TH Anegawa ^o, DCF Neves ^p, DG Chaves ^c, SM Rezende ^q

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b California State University, California, EUA

^c Fundação HEMOMINAS, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Instituto René Rachou (Fiocruz Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Hemocentro do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^f Instituto Estadual de Hematologia do Rio de Janeiro (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^g Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

^h Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE); Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

ⁱ Hemocentro da Paraíba (HEMOÍBA); Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^j Hemocentro de Goiás (HEMOGO); Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^k Fundação HEMOPE, Recife, PE, Brasil

^l Centro de Hematologia e Hemoterapia do Piauí (HEMOPI), Teresina, PI, Brasil

^m Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará (HEMOPA); Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

ⁿ Hemocentro de São José do Rio Preto; Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

^o Hemocentro Regional de Londrina (HEMEPAR Londrina); Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

^p Fundação Hemocentro de Rondônia (FHMERON); Universidade de Rondônia, Porto Velho, RO, Brasil

^q Laboratory of Molecular Hematology, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A Hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica congênita recessiva ligada ao cromossoma X, decorrente de mutações no gene do Fator VIII (FVIII) (F8). Embora o genótipo de F8 em Pessoas com Hemofilia A (PcHA) tenha sido amplamente estudado em populações norte-americana e europeia,

poucos estudos o avaliaram em populações miscigenadas e/ou provenientes de países de média ou baixa renda. **Objetivos:** Esse estudo teve como objetivo avaliar o espectro mutacional de F8 e sua associação com o desenvolvimento de inibidores em duas coortes brasileiras bem caracterizadas de PcHA. **Material e métodos:** PcHA, participantes dos estudos BrazIT e HEMFIL, foram recrutados em 15 Centros de Tratamento de Hemofilia no Brasil. Os participantes do estudo BrazIT eram PcHA e inibidores submetidos a um primeiro ciclo de Indução de Imunotolerância (ITI). Os participantes do estudo HEMFIL eram pacientes não tratados (PUPs) ou Minimamente Tratados (MTP). Avaliamos as Inversões (Inv) dos íntrons 1 e 22 (Inv1;22) por PCR e sequenciamento do exoma em todos os participantes. As variantes foram classificadas como novas caso nenhum resultado fosse recuperado após a busca no banco de dados EAHAD, ClinVar e na literatura. Todos os participantes ou seus responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética locais de todos os centros participantes e do centro coordenador. **Resultados:** Um total de 300 PcHA foram incluídos, dos quais 265 (90,4%) apresentavam HA grave; 225 (75,0%) desenvolveram inibidor (INH+), dos quais a maioria (95,1%) era de alta resposta. Mutações deletérias em F8 foram identificadas em 97,7% dos PcHA. A Inv22 foi a mutação mais prevalente (42,7%), seguida por mutações nonsense (16,0%) e pequenas inserções/deleções (13,0%). O sequenciamento de F8 revelou 105 variantes deletérias únicas, das quais 38 (36,2%) são novas. Detectamos 26 grandes deleções (>50 pares de bases), das quais 4 (15,4%) são novas. Um paciente apresentou duas variantes patogênicas: uma variante com grande extensão de deleção e uma variante com sentido errado. Oito variantes missense foram detectadas entre PcHA INH+, das quais L107H, N486D, G674R e T1280R já haviam sido reportadas. Os haplótipos de F8 não se associaram ao desenvolvimento de inibidores. Inv22, mutações nonsense e pequenas inserções/deleções foram mais prevalentes em PcHA INH+ (48,0%, 18,7% e 13,0%, respectivamente) versus INH- (26,7%, 8,0% e 10,7%), respectivamente. Mutações agrupadas no domínio A3 do FVIII associaram-se a INH+ em comparação aos sem inibidores (INH-) (21,0% vs. 0,0%; $p < 0,001$), respectivamente; variantes agrupadas no domínio A1 associaram-se a INH- vs INH+ (33,3% vs. 7,7%; $p < 0,001$), respectivamente. Inv22 associou-se a um risco 4,8 vezes maior de desenvolver inibidores em PUPs (razão de chances [OR] 4,81; Intervalo de Confiança de 95% [IC 95%] 2,02–12,01). Por outro lado, variantes missense foram protetoras contra o desenvolvimento de inibidores (OR=0,09; IC 95% 0,01–0,50). **Discussão e Conclusão:** Nessa coorte de 300 PcHA, identificamos 105 mutações únicas em F8, das quais a 36% são novas. De forma inédita, identificamos que mutações localizadas no domínio A3 associaram-se à INH+, enquanto aquelas no domínio A1 associaram-se à INH-. Inv22 associou-se à maior risco de desenvolvimento de inibidores, corroborando com dados de estudos anteriores. Este é um dos maiores estudos sobre o perfil mutacional de F8 em PcHA na população latino-americana.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104911>