



## ACESSO ABERTO

**Data de Recebimento:**

26/08/2023

**Data de Aceite:**

23/11/2023

**Data de Publicação:**

12/12/2023

**\*Autor correspondente:**Alexandre Azenha Alves de  
Rezende, azenha@ufu.br**Citação:**

ALVES, M. E. S. REZENDE,  
A. A. A. Gene eln: aspectos  
genéticos e sua relação com  
patologias cardiovasculares.  
**Revista Multidisciplinar em  
Saúde**, v. 4, n. 4, 2023.  
[https://doi.org/10.51161/  
rem/3867](https://doi.org/10.51161/rem/3867)

**GENE ELN: ASPECTOS GENÉTICOS E SUA RELAÇÃO  
COM PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES**Maria Eduarda Souza Alves <sup>a</sup>, Alexandre Azenha Alves de Rezende <sup>a</sup><sup>a</sup> Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Universidade Federal de Uberlândia,  
Tupã, Ituiutaba - R. Vinte, 1600 - MG, 38304-402.**RESUMO**

**Introdução:** O gene *ELN* presente em *Homo sapiens* está localizado na região 7q11.23. Alterações nesta região ocasiona a estenose aórtica supravalvar, patologia responsável por alterações dos vasos aórticos. Tendo como objetivo conhecer e descrever os aspectos genéticos e bioquímicos do gene e da proteína expressa, em conjunto com modificações que desencadeiam nas alterações e surgimento da patologia. **Metodologia:** Foi utilizado ferramentas de biologia computacional e revisão bibliográfica, entre os anos de 2021 e 2022. **Resultados e Discussão:** Foi identificado a localização e expressão do gene, tanto para a fase adulta quanto no desenvolvimento fetal; composição de aminoácidos e sítios ligantes da proteína. Ainda, foi coletado dados a respeito da estrutura secundária, terciária e localização da proteína, contudo houve divergências nos resultados obtidos pelas ferramentas de biologia computacional. Ademais, foi correlacionado a posição deste gene com os de primatas não humanos. Devido aos aspectos bioquímicos da proteína em conjunto com as mutações, são responsáveis por complicações mais graves nos portadores, incluindo nessas complicações processos intrínsecos ao envelhecimento. **Conclusão:** Este estudo buscou coletar o máximo de informações a respeito do gene e da proteína, para auxiliar em futuras pesquisas, diante de que o *ELN* está expresso em diferentes tecidos e sua proteína exerce uma função extremamente necessária para a homeostase do ser vivo. Logo, se faz necessário estudos a respeito das alterações ocasionadas no *ELN* e na proteína elastina, com o intuito de auxiliar em melhores tratamentos e profilaxias para agravos futuros.

**Palavras-chave:** bioinformática; mutação; hereditariedade; genética; elastina.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The *ELN* gene present in *Homo sapiens* is located in the 7q11.23 region. Changes in this region cause supravalvular aortic stenosis, a pathology responsible for changes in the aortic vessels. The objective is to understand and describe the genetic and biochemical aspects of the gene and the expressed protein, together with modifications that trigger changes and the emergence of the pathology. **Methodology:** Computational biology tools and bibliographic review were used, between the years 2021 and 2022. **Results and Discussion:** The location and expression of the gene was identified, both for the adult phase and in fetal development; amino acid composition and binding sites of the protein. Furthermore, data was

DOI: 10.51161/rem/3867

Editora Integar© 2023.

Todos os direitos reservados.

collected regarding the secondary and tertiary structure and location of the protein, however there were divergences in the results obtained by computational biology tools. Furthermore, the position of this gene was correlated with those of non-human primates. Due to the biochemical aspects of the protein together with the mutations, they are responsible for more serious complications in carriers, including complications intrinsic to aging. **Conclusion:** This study sought to collect as much information as possible about the gene and protein, to assist in future research, given that *ELN* is expressed in different tissues and its protein performs an extremely necessary function for the homeostasis of living beings. Therefore, studies are needed regarding the changes caused in the *ELN* and elastin protein, with the aim of assisting in better treatments and prophylaxis for future diseases.

Keywords: bioinformatics; mutation; heredity; genetics; elastin.

## 1 INTRODUÇÃO

As fibras elásticas são as principais constituintes das estruturas do tecido conjuntivo, as quais garantem a capacidade de resiliência e elasticidade após o alongamento do tecido. Ainda, apresentam características elastoméricas específicas, composição hierárquica de diversas etapas, componentes diversificados, entre outras particularidades (LIN; COCCIOLONE; WAGENSEIL, 2022; HEINZ, 2021).

Algumas das características devem-se à presença da elastina, proteína codificada pelo gene *ELN*. Alterações neste gene estão relacionadas à estenose aórtica supravalvar (EAS) e Síndrome de Williams-Beuren (SWB), que são ocasionadas pela malformação do tecido cardiovascular (LASIO; KOZEL, 2018).

No caso da SWB, está relacionada com a microdeleção do cromossomo 7, incluindo porções do gene. O quadro clínico apresentado pelos portadores torna possível o diagnóstico observando características morfológicas, comportamentais e/ou genéticas. Disfunções cardiovasculares também são comuns nos portadores de SWB, que resulta no aumento da rigidez arterial, sendo a EAS uma das principais (COLLINS, 2013).

A EAS é considerada a conformação menos comum de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VALENTE et al., 2013), caracterizada pelo estreitamento congênito, envolvendo o lúmen da aorta ascendente, artérias renais, coronárias, aórticas e pulmonares. Diante do estreitamento na região aórtica, a resistência ao fluxo sanguíneo sistêmico torna-se elevado e resulta na elevação da pressão cardíaca esquerda e hipertrofia cardíaca. Na ausência de tratamento, podem ocorrer quadros de insuficiência cardíaca, inclusive levando à morte (MIN et al., 2020; SUGIYAMA et al., 2019; MERLA et al., 2012). O tratamento, em cerca de 30% dos pacientes graves, envolve a realização de cirurgia (MIN et al., 2020).

Ademais, foram relatadas mutações pontuais, mutações sem sentido, microdeleções além de inserções e deleções no gene *ELN* (HAYANO et al., 2019). Estas alterações são responsáveis pela deficiência de síntese e deposição da tropoelastina, levando à perda da elasticidade da parede dos vasos (BONINI et al., 2010). Deste modo, as artérias mais afetadas são as grandes artérias sistêmicas, uma vez que possuem maior número de fibras elásticas (MERLA et al., 2012).

Indivíduos que apresentam deleção hemizigótica do gene *ELN* também manifestam EAS, pois esta é uma condição patológica autossômica dominante. Ainda, a EAS pode se manifestar em indivíduos com hipercolesterolemia homozigótica familiar ou ainda apresentam SWB (MIN et al., 2020; VALENTE et al., 2013).

Existem diferenças fenotípicas cardiovasculares entre os indivíduos que apresentam EAS de forma sindrômica e a forma não sindrômica. Os pacientes que possuem a não sindrômica exibem alterações

cardiovasculares mais graves, as quais exigem interferências contínuas para tratamento da estenose, contrastando com os pacientes que exibem sindrômica (MIN et al., 2020).

Durante a infância os indivíduos apresentam sopro cardíaco, o qual está interligado à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Contudo, pode ocorrer o diagnóstico tardio, que acontece devido à análise incorreta dos sintomas apresentados. Ademais, algumas doenças associadas à malformação do coração contribuem para o diagnóstico incorreto. Deste modo, o tratamento acaba sendo tardio, e isso pode resultar em sintomatologia progressiva, disfunção ventricular e danos na valva aórtica e mitral (SAEY et al., 2020; VALENTE et al., 2013; MERLA et al., 2012).

O diagnóstico da EAS pode ser feito através de análise genética, técnica de Hibridização *in Situ* por Fluorescência (SUGIYAMA et al., 2019) e métodos de diagnóstico de imagem padrão (VALENTE et al., 2013). O principal objetivo é descrever as características do gene *ELN* de *Homo sapiens*, como localização, estrutura e função, além das bioquímicas da proteína elastina, por meio de ferramentas de biologia computacional, com o intuito de elucidar os mecanismos associados à EAS e reunir essas informações em um documento único para a comunidade científica interessada no tema.

## METODOLOGIA

Neste estudo realizou-se levantamento bibliográfico exploratório e descritivo no período de agosto de 2021 a outubro de 2022 sobre a EAS e o gene *ELN*. As bases de dados consultadas para busca foram Google Acadêmico, SciELO, PubMed e Periódicos CAPES, e os termos de busca foram “estenose aórtica supralvar”, “*ELN*” e “herança genética”, combinados com o operador booleano “AND”. Os artigos utilizados no presente estudo foram incluídos após a leitura inicial dos resumos. Ainda, os artigos deveriam conter dados relacionados à fisiopatologia da EAS ou SWB ou informações relacionadas à função da elastina.

Para a caracterização do gene *ELN* e da proteína elastina de *H. sapiens*, utilizou-se ferramentas de biologia computacional que incluem plataformas, bancos de dados e *softwares* de livre acesso. O NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) forneceu dados sobre a localização do gene, expressão e sequência de nucleotídeos em formato FASTA. Já as estruturas primária e secundária da proteína foram obtidas no UniProt (<http://www.uniprot.org/>). A ferramenta PSIPRED (<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>) foi usada para avaliar as características dos aminoácidos presentes e validar a estrutura secundária. Para este mesmo fim, utilizou-se o PredictProtein (<https://predictprotein.org/>) e SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>). A composição e características moleculares da proteína foram obtidas no ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>). A distribuição das regiões transmembranas nos domínios citoplasmático e não citoplasmático foi acessada a partir do Protter (<https://wlab.ethz.ch/protter/>) e validada pelo CELLO (<http://cello.life.nctu.edu.tw/>) e PSORT (<https://psort.hgc.jp/>). Os sítios e domínios ligantes foram rastreados no ScanProsite (<https://prosite.expasy.org/>) e os sítios de miristoilação foram validados por meio do *software* Myristoylator (<https://web.expasy.org/myristoylator/>).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gene *ELN* (ID:2006), primordial para a produção da proteína elastina, localiza-se no braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23 e possui 34 éxons (NCBI, 2023). O éxon 30 é necessário para a formação das fibras elásticas, estruturadas devido ao alinhamento e auto-associação de arranjos-beta

cruzados primários, que são sintetizados a partir de sequências hidrofóbicas e ricas em glicina (LASIO; KOZEL, 2018).

Análise transcriptômica em 27 diferentes tecidos ou órgãos, revelou que o *ELN* está majoritariamente expresso na bexiga urinária (NCBI, 2023). Na artéria aorta o gene também é expresso, e a elastina compõe cerca de 30% a 70% desta. Diante disto, existe uma forte relação entre o local de expressão e a função, visto que a presença da elastina garante que a artéria consiga expandir e recuperar completamente seu diâmetro original, após sua expansão (LIN; COCCIOLONE; WAGENSEIL, 2022).

Durante o desenvolvimento fetal é primordial que *ELN* seja expresso de maneira adequada com o intuito de garantir a morfogênese dos diferentes tecidos e órgãos nos quais esse gene seja recrutado. A expressão deste gene é diminuída no tecido cardíaco na fase adulta e elevada durante a 11ª semana fetal. Destaca-se que patologias cardiovasculares, como a EAS, se desenvolvem no decorrer da vida do indivíduo, ou seja, geralmente os portadores da EAS ao nascerem manifestam apenas o sopro cardíaco e, posteriormente com a evolução do quadro as características da EAS se manifestam (SAEY et al., 2020).

Para a caracterização bioquímica da proteína elastina, utilizou-se a sequência de aminoácidos no formato FASTA (P15502) obtida no Uniprot (UNIPROT, 2023). A estrutura secundária predita no PredictProtein revelou que esta proteína apresenta os três diferentes tipos de arranjos: conformação-beta, alfa-hélice e dobra-beta. Por outro lado, o PSIPRED indicou a presença de apenas de alfa-hélice e dobra beta. Utilizando o UniProt e SWISS-MODEL, com o intuito de obter a estrutura tridimensional da elastina e validar os resultados obtidos nos *softwares* anteriores, foi possível constatar a presença dos mesmos tipos de arranjos assim como obtido no PredictProtein. Contudo, é possível constatar divergências na predição quantitativa de arranjos alfa-hélice presentes na elastina. De acordo com o PSIPRED, 15 arranjos foram preditos e apenas 3 no SWISS-MODEL. No caso dos arranjos conformação-beta, 5 foram preditos pelo PredictProtein e 60 no SWISS-MODEL. Estas divergências podem ocorrer devido aos algoritmos utilizados por cada plataforma.

Por meio do PSIPRED foi possível avaliar a classificação dos resíduos de aminoácidos que compõem a proteína elastina, constatando a presença de resíduos apolares, polares, hidrofóbicos e aromáticos, sendo a primeira classe a mais frequente (PSIPRED, 2023). A elastina por ser uma representante das proteínas fibrosas, sua constituição é majoritária de aminoácidos apolares. Os resíduos apolares são os principais contribuintes para o enovelamento além de desempenhar papel fundamental no arranjo molecular da elastina (OZSVAR et al., 2021). Vale ressaltar que a cisteína, aminoácido da classe dos polares não carregados, foi identificado pelo PSIPRED como apolar aromático. Esta classificação ocorreu, provavelmente, devido às ligações das pontes dissulfeto. A elastina está localizada na matriz extracelular de *H. sapiens*, apresentando regiões de variação e de modificação pós-transducional, além de possuir regiões com algumas ligações dissulfeto na região terminal (PROTTER, 2023).

A validação dos dados obtidos a partir do Protter a respeito da localização da proteína elastina, foi efetuada nos *softwares* PSORT e CELLO. De acordo com o PSORT, esta proteína está majoritariamente localizada no citoplasma (39,1%). A elastina também está presente no meio extracelular, mitocôndria, vacúolo, retículo endoplasmático, peroxissomo e no núcleo, porém em menor frequência. Pelo CELLO houve convergência de dados, já que o resultado obtido indicou que a proteína elastina está presente no citoplasma, predominantemente localizada no núcleo celular (score de 1,798).

A partir do ProtParam, foi constatado que a elastina é uma proteína estável por apresentar índice

de instabilidade de 29,60. Esta proteína apresenta 786 resíduos de aminoácidos em sua composição, sendo, glicina e alanina os predominantes, compondo 28,6% e 21,2% do total, respectivamente. Além disso, a elastina apresenta 47 resíduos carregados positivamente (arginina e lisina) e 8 resíduos carregados negativamente (aspartato e glutamato), mas não apresenta o aminoácido triptofano.

A composição atômica da elastina também foi revelada, sendo predominante a presença dos átomos de hidrogênio e carbono, assim, como nitrogênio, oxigênio e enxofre, porém em menor proporção. Além disso, outros dados obtidos a partir desta mesma fonte, mostraram que a elastina apresenta uma metionina em sua extremidade N-terminal com meia-vida, para mamíferos, é de 30 horas *in vitro*.

Devido a importância da elastina, alterações genéticas podem impactar de diferentes formas, como por exemplo, modificar a dosagem e a função da proteína. As mutações que implicam na dosagem da elastina são responsáveis pela EAS. Mais especificamente, 43 mutações já listadas, abrangendo substituições em regiões regulatórias, rearranjos, *splicing*, além de inserção e deleção de nucleotídeos, são responsáveis pela alteração na dosagem da 20 proteína que ocasiona a EAS (ZHOU et al., 2022).

No caso da EAS é possível encontrar na literatura alguns exemplos de regiões de *splicing* do *ELN* que foram modificadas por mutações, sendo que existe a possibilidade de 19 das 104 variantes relatadas comprometerem o processo de *splicing*. As regiões que podem ser acometidas incluem o último par de bases do éxon 3, que favorece o *splicing* anormal, visto que a modificação nos dois nucleotídeos seguintes, localizados na região intrônica, também são capazes de produzir o fenótipo para a patologia. Mutações nos éxons 13 e 26, ligados ao *splicing* alternativo, acrescentam novos *splicings* ao cenário das variantes, resultando no acúmulo de proteínas mutante (LASIO; KOZEL, 2018). Ademais, existem mutações que são responsáveis pela substituição de bases nos locais de *splicing*, podendo algumas delas serem encontradas nas regiões de acceptor ou doador de íntron. Além disso, existem estudos que relatam a possibilidade das mutações missense ativarem regiões de emenda, influenciando o *splicing* extra do éxon afetado (TASSABEHJI; URBAN, 2006; METCALFE et al., 2000).

No Myristoylator, foi identificado que a elastina apresenta sítios de n-miristoilação, sítios de amidação e sítios de fosforilação, neste último, mediados pela proteína quinase C nos resíduos Tyr223 e Ser642. Ao comparar a quantidade de sítios de interação da elastina é possível visualizar que os de n-miristoilação são os mais frequentes. Diante disso, é de se esperar que a elastina, que está presente nos tecidos, tenha mais interação com lipídios.

A elastina na artéria apresenta um complexo proteína-lipídio composto por triglicerídeos, fosfolipídios, colesterol livre e éster de colesterol. Diante disso, a elastina que é formada pelas túnicas íntima, média e externa, com cerca de 50% a 60% de colesterol na composição total da túnica íntima quando comparada às demais (LIN; COCCIOLONE; WAGENSEIL, 2022; DAVE et al., 2022; KRAMSCH et al., 1971; NOMA et al., 1979).

Com o envelhecimento existem processos estocásticos que são responsáveis por causar prejuízos à função da elastina e das fibras elásticas, relacionados a patologias graves (herdadas ou adquiridas), principalmente ao surgimento ou desenvolvimento de alterações cardiovasculares (LIN; COCCIOLONE; WAGENSEIL, 2022; HEINZ, 2021).

As patologias cardiovasculares têm relação com o envelhecimento vascular, que em boa parte dos casos está interligado a alterações funcionais e estruturais das artérias. Estas alterações são decorrentes do aumento do espessamento da parede arterial média e íntima (ZARKOVIC et al., 2015).

Os indivíduos que apresentam EAS exibem dispneia, angina, palpitações e síncope, arritmias ventriculares associadas a isquemia miocárdica, que podem ter como resultado o falecimento do paciente, hipertensão arterial sistêmica e arteriopatia generalizada definida por artérias rígidas. Os portadores na forma sindrômica, estão protegidos contra a hipertensão, devido ao segmento deletado no cromossomo 7, o qual inclui uma cópia funcional do *NCF1* (SUGIYAMA et al., 2019; VALENTE et al., 2013; MERLA et al., 2012).

Ao analisar em nível molecular, é possível identificar calcificação, degradação enzimática, liberação de elastocinas, formação de produtos finais de glicação avançada, carbamilação, ligação com o colesterol, dano oxidativo, produtos da peroxidação lipídica, racemização do ácido aspártico, fadiga mecânica e ligações de lipídios. A liberação das elastocinas é ocasionada pela degradação da elastina que favorece a calcificação da elastina e, posteriormente leva às patologias cardiovasculares. Além disso, este fator é causador de respostas osteogênicas nas células do músculo liso vascular. A calcificação é o processo de deposição de fosfato de cálcio na estrutura da artéria (principalmente na túnica média) associada à degradação das fibras elásticas. A degradação é responsável por ocasionar progressão do depósito de colágeno e redução da quantidade contribuindo para o enrijecimento arterial (HEINZ, 2021; COCCIOLONE et al., 2018).

Em 1970 e 1980 foram constatadas duas propriedades da elastina: processo de calcificação e ligações ao colesterol. Quando acontece a calcificação, há mutuamente elevação das ligações com o colesterol e acúmulo de lipoproteínas e lipídios. O aumento das ligações da elastina e de seus peptídeos com o colesterol, ocorre quando o  $Ca^{2+}$  está presente, pois as ligações que o  $Ca^{2+}$  realiza geram modificações conformacionais da elastina e dos seus peptídeos, fazendo com que esta proteína exiba os seus sítios hidrofóbicos capazes de se ligarem ao colesterol, conseqüentemente ocasionando aumento de afinidade por esta macromolécula. Diante disso, é possível concluir que as ligações ao colesterol, degradação da elastina e calcificação, são responsáveis pelo desenvolvimento de aterosclerose. Contudo, a peroxidação lipídica também é responsável por causar patologias cardíacas, pois ela leva à produção de aldeídos que não são desejados no organismo, pois reagem com diversas proteínas e resultam na aterosclerose (HEINZ, 2021).

O colesterol também é um fator importante no desenvolvimento de patologias relacionadas à problemas cardiovasculares, uma vez que o seu aumento resulta na elevação do teor lipídico presente na túnica. Este acúmulo é responsável por modificar a composição de aminoácidos presentes nessa região, como o aumento de aminoácidos polares, incluindo o ácido aspártico, lisina, arginina, treonina, histidina, ácido glutâmico e serina; e diminuição de aminoácidos de reticulação, como a isodesmosina e desmosina (KRAMSCH et al., 1971).

A rigidez arterial ainda pode ser agravada pela presença de AGEs, produtos finais de glicação avançada, os quais são produzidos durante a oxidação da glicose e acumulados de forma lenta durante o envelhecimento, quadro que pode ser agravado em indivíduos com diabetes mellitus. Estes AGEs são prejudiciais devido a sua capacidade de fazer ligações cruzadas com proteínas da matriz extracelular e com o colágeno e elastina, reagindo com resíduos de lisina, diminuindo sua renovação e, conseqüentemente, possibilitando o espessamento das túnicas íntima e média, aumentando a rigidez arterial e prejudicando a elasticidade vascular (ZARKOVIC et al., 2015).

Dessa maneira, foram realizados estudos em camundongos que mostraram que a fragmentação das fibras elásticas pode ser posterior a patologias adquiridas ou genéticas. Além disso, os resultados obtidos também revelaram que os peptídeos da elastina auxiliam na progressão da doença, visto que, doses crônicas

desses peptídeos aumentam o tamanho das placas ateroscleróticas que estão localizadas na aorta, sendo a aterosclerose, uma das patologias ocasionadas por fatores intrínsecos do envelhecimento, apresenta a elastase como fator primordial para a sua progressão (COCCIOLONE et al., 2018).

Ainda, alterações nos níveis de lipídios, como a hipercolesterolemia, estabelecem fator fundamental no início das lesões valvares e na calcificação da aorta. A hipercolesterolemia pode ser herdada de forma autossômica, visto que é um distúrbio ocasionado por mutações no receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLc). Ademais, a alta concentração de LDLc apresentada nos pacientes que possuem hipercolesterolemia, é um fator preocupante, uma vez que é responsável por controlar de forma negativa a expressão de genes que estão interligados ao crescimento aórtico. A consequência das alterações causadas pelo LDL é elevação da resistência da artéria ao fluxo sanguíneo, aumentando a pressão cardíaca do lado esquerdo, ocasionando hipertrofia cardíaca. A hipercolesterolemia congênita pode estar presente nos indivíduos de diferentes formas, seja homozigótica ou heterozigótica. Além disso, estão relacionadas com a EAS, visto que nesta patologia, é considerada como uma lesão comum localizada na raiz da aorta dos portadores de hipercolesterolemia (ZHANG et al., 2021; WANG et al., 2012).

Patologias arteriais obstrutivas, como a estenose aórtica supravalvar, possuem a sua estrutura de lamelas elásticas diferentes ou rompidas e excesso de células musculares lisas (DAVE et al., 2022). Além disso, a gravidade da EAS não está apenas ligada aos genes de via imune, mas com diversos fatores, incluindo a sinalização de receptor acoplado à proteína G, metabolismo lipídico e genes relacionados à alterações de componentes da matriz extracelular, como acúmulo e modificação estrutural (PARRISH et al., 2020; HEINZ, 2021), sendo a presença de Ca<sup>2+</sup> um fator importante para justificar as alterações estruturais ocasionadas na elastina (HEINZ, 2021).

## CONCLUSÃO

O presente estudo buscou coletar e agrupar informações a respeito do gene *ELN*, da proteína elastina e a sua relação com a estenose aórtica supravalvar, com o intuito de colaborar com pesquisas a respeito do tema.

Os dados coletados a partir da revisão bibliográfica e da biologia computacional permitiram descrever, localizar regiões de expressão e identificar mutações relacionadas ao gene *ELN*, assim como a proteína elastina.

O gene *ELN* está localizado na região 7q11.23 e é responsável por codificar a proteína elastina, que apresenta 786 aminoácidos, a qual é essencial para a homeostase dos tecidos elásticos. De acordo com os dados obtidos é possível concluir que as deleções no gene, assim como as alterações bioquímicas na proteína elastina, ocasionam a estenose aórtica supravalvar. Esta patologia é caracterizada pela diminuição do lúmen da aorta ascendente, artérias aórticas, pulmonares, coronarianas e renais, que são regiões onde a proteína é expressa.

Devido às características bioquímicas e funcionais da proteína elastina em associação aos processos intrínsecos do envelhecimento, como a deposição de lipídios na parede dos vasos que ocasiona a obstrução e enrijecimento das artérias, os portadores de estenose aórtica supravalvar apresentam manifestações clínicas mais severas. Assim os portadores devem adotar hábitos de vida saudáveis, como alimentação equilibrada e prática de exercícios físicos.

Diante do exposto, é fundamental a investigação contínua sobre alterações que envolvem a proteína

elastina, contribuindo para o desenvolvimento de tratamentos que possam melhorar a qualidade de vida de pessoas portadoras de estenose aórtica supravalvar e síndromes relacionadas às alterações da elastina.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade Federal de Uberlândia pela concessão da bolsa no Programa Institucional de Educação Tutorial PET Biologia Pontal.

## REFERÊNCIAS

BONINI, R. C. A. et al. Correção cirúrgica da estenose aórtica supravalvar com modificação da técnica de Sousa. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 2, p. 253–256, 2010.

COCCIOLONE, A. J. et al. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 315, p. 189–205, 2018.

COLLINS, R. T. Cardiovascular disease in Williams syndrome. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 30, n. 5, p. 609–615, 2013.

DAVE, J. M. et al. JAGGED1/NOTCH3 activation promotes aortic hypermuscularization and stenosis in elastin deficiency. **Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 5, p. 1-16, 2022.

DYKSTERHUIS, L. B.; WEISS, A. S. Homology models for domains 21–23 of human tropoelastin shed light on lysine crosslinking. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 396, n. 4, p. 870–873, 2010.

FINK, G. M. **Estudo da distribuição diferencial das fibras do sistema elástico no ventrículo esquerdo do coração de ratos normais**. 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. doi:10.11606/D.5.2009.tde-16062009-162743.

HAYANO, S. et al. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis. **International Journal of Cardiology**, v. 274, p. 290-295, 2019.

HEINZ, A. Elastic fibers during aging and disease. **Ageing Research Reviews**, v. 66, p.1-19, 2021.

KIELTY, C. M.; SHERRATT, M. J.; SHUTTLEWORTH, C. A. Elastic fibres. **Journal of Cell Science**, v. 115, n. 15, p. 2817-2828, 2002.

KRAMSCH, D. M.; FRANZBLAU, C.; HOLLANDER, W. The protein and lipid composition of arterial elastin and its relationship to lipid accumulation in the atherosclerotic plaque. **Journal of Clinical Investigation**, v. 50, n. 8, p. 1666–1677, 1971.

LASIO, M. L D.; KOZEL, B. A. Elastin-driven genetic diseases. **Matrix Biology**, v. 71-72, p. 144–160, 2018.

LIN, C.; COCCIOLONE, A. J.; WAGENSEIL, J. E. Elastin, arterial mechanics, and stenosis. **American Journal of Physiology-cell Physiology**, v. 322, n. 5, p. C875–C886, 2022.

- MERLA, G. et al. Supravalvular aortic stenosis. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 5, n. 6, p. 692–696, 2012.
- METCALFE, K. et al. Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. **28 European Journal of Human Genetics**, v. 8, n. 12, p. 955–963, 2000.
- MIN, S. et al. Genetic diagnosis and the severity of cardiovascular phenotype in patients with elastin arteriopathy. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 13, n. 6, p. 1-10, 2020.
- NCBI. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **ELN elastin [Homo sapiens (human)]**. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2006>. Acesso em: 11 jun. 2023.
- NOMA, A. et al. Elastin-lipid interaction action in the arterial wall. **Atherosclerosis**, v.33, n. 1, p. 29–39, 1979.
- OZSVAR, J. et al. Tropoelastin and Elastin Assembly. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, 2021.
- PARK, S. et al. Novel mutations in the human elastin gene (ELN) causing isolated supravalvular aortic stenosis. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 18, n. 2, p. 329-332, 2006.
- PARRISH, P. C. R. et al. Whole exome sequencing in patients with Williams–Beuren syndrome followed by disease modeling in mice points to four novel pathways that may modify stenosis risk. **Human Molecular Genetics**, v. 29, n. 12, p. 2035–2050, 2020.
- SAEY, V. et al. Aortopulmonary fistula in a Warmblood mare associated with an aortic aneurysm and supravalvular aortic stenosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 5, p. 2152–2157, 1 set. 2020.
- SUGIYAMA, K. et al. Novel ELN mutation in a Japanese family with a severe form of supravalvular aortic stenosis. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 7, n. 11, p. 1-5, 2019.
- TASSABEHJI, M.; URBAN, Z. Congenital heart disease: molecular diagnostics of supravalvular aortic stenosis. **Congenital Heart Disease**, v. 126, p. 129–156, 2006.
- UNIPROT. UniProtKB – P15502 (ELN\_HUMAN), **Elastin**. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P15502/entry>. Acesso em: 11 out. 2021.
- VALENTE, A. S. et al. Supravalvular aortic stenosis in adult with anomalies of aortic arch vessels and aortic regurgitation. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 28, n. 4, p. 545-549, 2013.
- WANG, Z. et al. Analysis of coronary flow haemodynamics in homozygous familial hypercholesterolaemic adolescents with aortic supravalvular stenosis. **Cardiology in the Young**, v. 23, n. 2, p. 219–224, 2012.
- ZARKOVIC, K. et al. Elastin aging and lipid oxidation products in human aorta. **Redox Biology**, v. 4, p. 109–117, 2015.
- ZHANG, R. et al. Supravalvular aortic stenosis and the risk of premature death among patients with homozygous familial hypercholesterolemia. **The American Journal of Cardiology**, v. 145, p. 58–63, 2021.
- ZHOU, J. et al. Identification and characterization of novel elastin gene mutations in eleven families with supravalvular aortic stenosis. **Frontiers in Genetics**, v. 13, 28 nov. 2022.