

Resumo de Tese / Thesis

## Estudo da relação entre os polimorfismos do gene ABO e os níveis circulantes do fator de von Willebrand e fator VIII

*The relationship between ABO blood subgroups and the circulating levels of von Willebrand factor and factor VIII*

Norma C. Sousa

### Orientadora

Maria L. Barjas-Castro

### Co-Orientadora:

Joyce M. Annichino-Bizzacchi

### Resumo

O fator de von Willebrand (FVW) é uma glicoproteína multimérica que possui papel fundamental na hemostasia primária formando pontes entre glicoproteínas plaquetárias e estruturas do endotélio vascular. Numerosos fatores influenciam a concentração plasmática do antígeno do fator de von Willebrand (FVW:Ag), e dentre eles o grupo sanguíneo ABO é considerado um dos fatores de maior importância. Vários autores demonstraram que indivíduos do grupo sanguíneo O possuem a concentração do FVW:Ag mais baixa e atividade do fator VIII coagulante (FVIII:C) reduzida quando comparados com os outros grupos (A, B e AB). A literatura não apresenta relatos sobre a atividade funcional do FVW nos subgrupos A<sup>2</sup>O, A<sup>2</sup>B, A<sup>3</sup>O, A<sup>X</sup>O, B<sup>3</sup>O e sobre a concentração plasmática do FVW:Ag e atividade FVIII:C nos subgrupos sanguíneos A<sup>2</sup>B, A<sup>3</sup>O, A<sup>X</sup>O e B<sup>3</sup>O.

O objetivo do presente trabalho foi correlacionar os polimorfismos do gene ABO com a concentração plasmática do FVW:Ag, Fator VIII:C e atividade do cofator da ristocetina (RiCof).

Doadores de sangue de diferentes grupos e subgrupos sanguíneos definidos através de testes sorológicos e moleculares, foram selecionados (122 doadores) e submetidos às dosagens de Fator VIII (método coagulométrico), FVW:Ag (enzima imuno ensaio – Elisa) e estudo funcional do FVW (cofator de ristocetina).

No estudo molecular dos grupos e subgrupos sanguíneos foram definidos os genótipos: 10 indivíduos (AA), 10 (BB), 10 (AB), 10 (AO<sup>1</sup>), 10 (BO<sup>1</sup>), 14 (O<sup>1</sup>O<sup>1</sup>), 10 (O<sup>1</sup>O<sup>1</sup>V), 20 (A<sup>2</sup>O<sup>1</sup>), 20 (A<sup>2</sup>B), 4 (A<sup>3</sup>O<sup>1</sup>), 2 (A<sup>X</sup>O<sup>1</sup>), 2 (B<sup>3</sup>O<sup>1</sup>).

As dosagens do FVW:Ag, FVIII:C e RiCof mostraram que os indivíduos do grupo O e portadores deste alelo (AO e BO) possuíam concentrações plasmáticas menores quando comparadas com indivíduos dos grupos AA, AB e BB. Quando analisamos o subgrupo A<sup>2</sup>O observamos que os referidos fatores possuíam valores mais baixos (Mediana-Md: FVW:Ag=89%; FVIII:C=96%; RiCof=99%) quando comparados com AA, AB e BB (Md: FVW:Ag=120% - p 0.001; FVIII:C=117% - p 0.001; RiCof=119% - p 0.001) e A<sup>2</sup>B (Md: FVW:Ag=169% - p 0.001; FVIII:C=112% - p 0.001; RiCof=132% - p=0.001) entretanto, encontramos valores mais elevados em relação a O<sup>1</sup>O<sup>1</sup> (Md: FVW:Ag=69% - p=0.018; FVIII:C=75% - p=0.048; RiCof= 65% - p 0.001). As dosagens dos referidos fatores nos subgrupos A<sup>3</sup>O<sup>1</sup>, A<sup>X</sup>O<sup>1</sup> e B<sup>3</sup>O<sup>1</sup> (Md: FVW:Ag=75%; FVIII:C=88%; RiCof=76%) apresentaram valores significativamente mais baixos quando comparados com os resultados obtidos nos grupos AA, AB e BB (Md: FVW:Ag=120% - p 0.001; FVIII:C=117% - p=0.041; RiCof= 119% - p 0.001) e A<sup>2</sup>B (Md: FVW:Ag=169% - p 0.001; FVIII:C=112% - p=0.001; RiCof=132% - p 0.001). Entretanto, não foram encontrados diferenças estatisticamente significativas quando comparados com indivíduos

Dissertação de Mestrado em Farmacologia – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Correspondência para:** Maria Lourdes Barjas-Castro

Hemocentro Unicamp

Rua Carlos Chagas, 480

PO Box - 6198 / CEP: 13083-970 – Campinas-SP – Brasil

Fax: 55 19 32891089; Tel.: 55 19 37888734

E-mail: maluz@unicamp.br

dos grupos O<sup>1</sup>O<sup>1</sup>, AO<sup>1</sup> e A<sup>2</sup>O. O estudo estatístico mostrou alta correlação entre os níveis plasmáticos do FVW e FVIII (R=0.77; p 0.001) e entre FVW e RiCof (R=0.75; p 0.001).

Os resultados demonstraram claramente a influência do sistema ABO (antígeno H) nos níveis circulantes do FVW:Ag e conseqüentemente no FVIII plasmático e na atividade funcional do FVW:Ag (cofator de ristocetina).

#### Abstract

Von Willebrand factor (VWF) is produced in endothelial cells and megakaryocytes, and is secreted into plasma as a multimeric glycoprotein. VWF plays a key role in primary hemostasis, acting as a mediator between specific receptors on the platelet surface and components of the extra cellular matrix such as collagen. Additionally, it serves as a carrier and stabilizing protein for procoagulant factor VIII. Various factors influence the plasma level of FVW:Ag (VWF antigen), and ABO is one of the most important of these factors. Several authors have shown that normal group O individuals have significantly lower levels of VWF and factor VIII than non-O individuals. Furthermore, recent studies have demonstrated that normal individuals carrying one O allele (AO and BO) have significantly lower plasma levels of VWF and factor VIII than those carrying no O allele (AA, AB and BB). There are no reports in the literature regarding the functional activity of VWF in blood subgroups A<sup>2</sup>O, A<sup>2</sup>B, A<sup>3</sup>O, A<sup>X</sup>O and B<sup>3</sup>O and the plasma levels of FVW:Ag and factor VIII in subgroups A<sup>2</sup>B, A<sup>3</sup>O, A<sup>X</sup>O and B<sup>3</sup>O.

The objective of this study was to correlate the ABO gene polymorphisms with plasma levels of VWF, FVIII and ristocetin cofactor.

One-hundred and twenty-two blood donors of different blood groups defined by serological and molecular tests were submitted to VWF:Ag (Elisa) and FVII I (coagulometric method) measurement and tested for ristocetin cofactor (RiCof). The results of genotyping the blood groups were: 10 (AA), 10 (BB), 10 (AB), 10 (AO<sup>1</sup>), 10 (BO<sup>1</sup>), 14 (O<sup>1</sup>O<sup>1</sup>), 10 (O<sup>1</sup>O<sup>1</sup>V), 20 (A<sup>2</sup>O), 20 (A<sup>2</sup>B), 4 (A<sup>3</sup>O<sup>1</sup>), 2 (A<sup>X</sup>O<sup>1</sup>), 2 (B<sup>3</sup>O<sup>1</sup>). The subgroups A<sup>3</sup>O<sup>1</sup>, A<sup>X</sup>O<sup>1</sup> and B<sup>3</sup>O<sup>1</sup> were analysed as only one group.

Group O individuals and those carrying this allele demonstrated significantly lower levels of VWF:Ag, factor VIII and RiCof than individuals of groups AA, AB and BB. When subgroup A<sup>2</sup>O was studied these factors presented lower levels (Median (Md): FVW=89%; FVIII=96%; RiCof=99%) than AA, AB and BB (Md: FVW=120% - p 0.001; FVIII=117%-p 0.001, RiCof=119% - p 0.001) and A<sup>2</sup>B (Md: FVW=169%-p<0.001; FVIII=112%-p<0.001; RiCof=132%-p=0.001) and higher levels than O<sup>1</sup>O<sup>1</sup> (Md: FVW = 69% - p=0.018; FVIII=75% - p=0.048; RiCof= 65% - p 0.001). The same factors analysed in A<sup>3</sup>O<sup>1</sup>, A<sup>X</sup>O<sup>1</sup> and B<sup>3</sup>O<sup>1</sup> donors (Md:FVW=75%; FVIII:C=88%; RiCof=76%) were significantly lower compared with those in the groups AA, AB and BB (Md: FVW=120%-p 0.001; FVIII=117%-

p=0.041; RiCof=119% - p 0.001) and A<sup>2</sup>B (Md: FVW=169% - p 0.001; FVIII=112% - p=0.001; RiCof=132% - p 0.001). However, no statistically significant differences were observed when this subgroup was compared with O<sup>1</sup>O<sup>1</sup>, AO<sup>1</sup> and A<sup>2</sup>O<sup>1</sup>.

We demonstrated a high correlation between the plasma levels of VWF and factor VIII (R=0.77; p 0.001) and between VWF and RiCof (R=0.75; p 0.001). The results of this study clearly demonstrated the influence of ABO subgroups (H antigen) on the VWF:Ag plasma level and consequently on the FVIII plasma level and the functional activity of FVW:Ag (ristocetin cofactor).

*Avaliação:* A Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em universidades que tenham programas de pós-graduação reconhecidos pelo MEC/Capes e considera a obtenção do título suficiente para sua publicação na forma como se propõe a seção.

*Recebido:* 10/09/2004

*Aceito:* 11/10/2004

*Apoio financeiro:* Fapesp – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.