

O Efeito p.E441K (vs.p.E440K): Modulação Geométrica do *Splicing* do MYBPC3 por Sinais Celulares e sua Implicação na Ativação da Via Simpática na CMH.

Karin Mozena

23/11/2025 - Brasil.

O MYBPC3 codifica a proteína **MiBP-C cardíaca** (cardiac MyBP-C), uma proteína essencial do **sarcômero** que regula a contração e o relaxamento do músculo cardíaco. Mutações neste gene são a causa genética mais comum de CMH, mas considerando uma nova hipótese teórica e ao mesmo tempo seguindo a possibilidade de que o splicing alternativo pode sofrer modificações em respostas de Sinais Celulares onde o padrão de splicing pode mudar dependendo dos sinais que a célula recebe, sejam eles internos (como o estágio de desenvolvimento) ou externos (como hormônios, fatores de crescimento ou estresse ambiental), certas mutações ainda consideradas em nossa literatura podem ser nada menos do que variações de sinais ou signal como gosto de chamar.

Vamos entender rapidamente o gene MYBPC3 responsável pela CMH Cardiomiopatia Hipertrófica e ao final observar terapêuticas e perceptivas de análise que podem trazer respostas mais brandas desta patologia ou mesmo a cura.

***** este artigo é um artigo hipotético e de autoria exclusiva da ONP - Medicina Preventiva e Saúde Mental**

O Gene e a Proteína MYBPC3

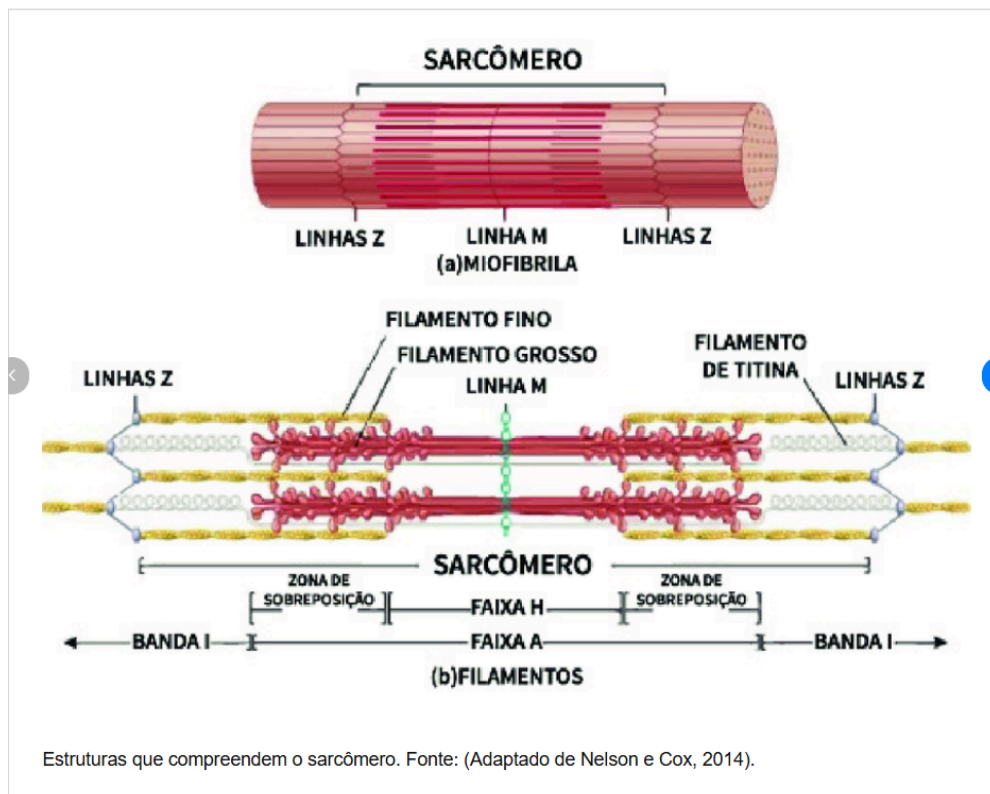
Estrutura e Localização

- **Gene:** O MYBPC3 localiza-se no cromossomo **11p11.2**. É um gene grande, composto por 35 éxons .
- **Proteína (cMyBP-C):** A proteína MiBP-C cardíaca é uma proteína **multi-modular** (~140 kDa), composta por 11 domínios distintos: 8 domínios tipo imunoglobulina (C0 a C4, C8, C10) e 3 domínios tipo fibronectina III (C6, C7, C9).
 - **Localização:** É uma proteína associada ao **filamento espesso** (miosina) do sarcômero, localizada especificamente na **Zona C** da banda A.

Função Fisiológica

A cMyBP-C atua como um **regulador chave** da contração e relaxamento cardíacos, funcionando como um **"nó de sinalização"** no miócito.

1. **Regulação Contratil:** Interage com a **miosina**, a **actina** (filamento fino) e a **titina**, modulando o movimento e a disponibilidade das cabeças de miosina para interação com a actina.
2. **Mecanismo:** Regula a velocidade de contração e relaxamento. Recentes estudos sugerem que as mutações no MYBPC3 perturbam o equilíbrio entre os estados relaxado (super relaxado) e desordenado das moléculas de miosina, levando a um aumento na contratilidade, diminuição do relaxamento e consumo excessivo de ATP.
3. **Fosforilação:** A função da cMyBP-C é altamente regulada por **fosforilação** (principalmente por PKA e PKC) em seu domínio N-terminal. A fosforilação é um mecanismo fisiológico crucial que modula sua interação com a miosina e a titina, afetando diretamente a contratilidade.



MYBPC3 e a Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH)

Mutações e Prevalência

- **Gene Mais Mutado:** O MYBPC3 é o gene mais frequentemente associado à CMH familiar, respondendo por aproximadamente **40-50%** de todos os casos identificados de CMH sarcomérica.
- **Mecanismo de Herança:** A CMH associada ao MYBPC3 é tipicamente herdada de forma **autossômica dominante**.
- **Tipos de Mutações:** A maioria das mutações (>60%) são mutações de **truncamento** (sem sentido, *frameshift*, de sítio de *splicing*), que levam a um mRNA instável (sujeito à degradação mediada por *nonsense* - **NMD**) ou à produção de uma proteína truncada, frequentemente instável.

A HIPÓTESE: O Resultado Patológico É Modulado por Sinais Celulares

A hipótese sustentada é que "As mutações de truncamento no MYBPC3 são eventos genômicos, mas a **penetrância e a expressão fenotípica da patologia** — mediadas pela eficiência do NMD e pelo *splicing* alternativo — são **fortemente moduladas pela sinalização celular (Signals)**, abrindo caminhos para terapêuticas baseadas na modulação ambiental e metabólica." (do autor)

1. Sinais Celulares e o NMD (Nonsense-Mediated Decay)

As mutações de truncamento do MYBPC3 causam CMH principalmente por **Haploinsuficiência** (redução da proteína funcional) via ativação do sistema de controle de qualidade **NMD**.

- O **NMD** é um "mecanismo de sinalização" interno, pois a célula **sinaliza** que o mRNA mutante é defeituoso e deve ser degradado e isso parece também ocorrer nas mutações da MTHFR p.Glu429Ala ao qual também abordaremos.
- **Influência do Sinal:** A eficiência desse mecanismo de degradação pode ser afetada por fatores ambientais e celulares (estresse, deficiência de nutrientes), alterando a quantidade de proteína truncada que *escapa* do NMD.

2. Sinais Celulares e *Splicing* Alternativo

Este é o ponto mais forte da hipótese: pois as mutações de **sítio de *splicing*** (que levam a um *frameshift* e, subsequentemente, ao truncamento) são altamente sensíveis a sinais.

- **Modulação por Sinal:** A maquinaria de *splicing* é composta por proteínas regulatórias (como SR proteins e hnRNPs) cujas atividades e localização são **diretamente moduladas por fosforilação** em resposta a **fatores de crescimento, estresse oxidativo ou hormônios**.
 - **Exemplo:** O padrão de *splicing* alternativo em genes cardíacos pode mudar dramaticamente em resposta à isquemia (estresse) ou a estímulos adrenérgicos (hormônios).
- **Implicação:** Uma mutação que enfraquece um sítio de *splicing* pode ser *compensada* ou *exacerbada* dependendo dos **sinais** que a célula está recebendo. Em um ambiente de estresse celular, o erro de *splicing* pode se manifestar de forma mais severa e o que parece ocorrer de forma dramática na CHM ao passo que o ponto identificado como problemático pode estar relacionado com a Tirosina Hidroxilase como mais a frente deste artigo hipotético observado.

3. Sinais Celulares e Fosforilação (Função Proteica)

Mesmo que a proteína truncada escape do NMD ou seja uma mutação *missense*, sua função é controlada por sinais e é isto que tentaremos pontuar como base de análise teórica e hipotética:

- A proteína cMyBP-C é regulada pela fosforilação da **PKA** e **PKC** (proteínas quinases) que são ativadas por **sinais hormonais** (adrenalina) ou **estresse**.
- A patologia da CMH (MYBPC3) é essencialmente uma **desregulação do nó de sinalização** do sarcômero que envolverá no ciclo de ação metabólica três pontos cruciais mTOR, ND2 e MAO (Tirosina Hidroxilase) e sem desconsiderar a ACHRNA7.

Quanto a mTOR, ND2 e MAO (Tirosina Hidroxilase) e sem desconsiderar a ACHRNA7 vale ressaltar que a relação entre a **Tirosina Hidroxilase (TH)** e problemas cardíacos é **direta e crítica**, pois a TH é a enzima central e limitante na via de biossíntese das **catecolaminas** (Dopamina, Noradrenalina/Norepinefrina e Adrenalina/Epinefrina).

O desequilíbrio na produção, liberação e sinalização dessas catecolaminas é um fator-chave na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares, especialmente na **Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC)** e **Hipertensão** sendo a **Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC)** é uma **consequência comum e grave** do estágio avançado da **Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH)**.

Antes de mapeamos cartesianamente e junto ao UniProt os 'signals' da MYBPC3 vamos analisar as bases mutantes e que por signals considero hipoteticamente variações.

Domínio C4 (Imunoglobulina-like) da proteína cMyBP-C p.Glu441Lys

DA HIPÓTESE → Ponto de Rigor Acadêmico: p.440 vs. p.441

-
- **Aminoácido e Domínio C4:** A mutação é uma troca de **Ácido Glutâmico Glu** por **Lisina Lys**, localizada no **Domínio C4** da proteína cMyBP-C, que é um domínio crucial de interação e estabilidade.
 - **Posição Canônica (Mais Comum):** A mutação c.1318G>A, que causa a troca de **Glutamato por Lisina** (E → K), é referenciada de forma mais comum na literatura de alto impacto (baseada no *transcript* canônico) como p.E440K, mas conforme UniProt temos na p.440 uma Glicina com códon GGA sendo A o substituinte possível de G da posição 441 de E (Glu) GAG. Em nossa hipótese é a segunda fita de DNA a substituir e geometricamente do signal como apresentaremos e sendo assim a variação que parece uma mutação ocorreria na p.Glu441Lys .
 - **Da Hipótese (p.E441K):** Diz-se que a nomenclatura p.E441 pode ser usada devido a variações na numeração do *transcript* (início do códon ATG) em diferentes bancos de dados ou artigos, ou pode ser uma mutação diferente e rara na posição adjacente, mas neste caso e da hipótese estará diretamente relacionada ao signal sobre o códon e geometria de mecanismo de defesa dado o signal sobre a fita de DNA influenciando o Splicing.

O **Domínio C4** é um dos componentes estruturais mais cruciais da proteína **cMyBP-C** (proteína C de ligação à miosina cardíaca) e pertence à **Superfamília da Imunoglobulina (IgSF)**. A sua importância reside na **função estrutural** e na **patogênese** da Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH).

A proteína cMyBP-C é composta por múltiplos domínios, nove dos quais (C0, C1, C2, C3, **C4**, C5, C6, C7, C8, C9, C10, dependendo da notação) são classificados como **Imunoglobulina-like** ou **Fibronectina tipo III-like**.

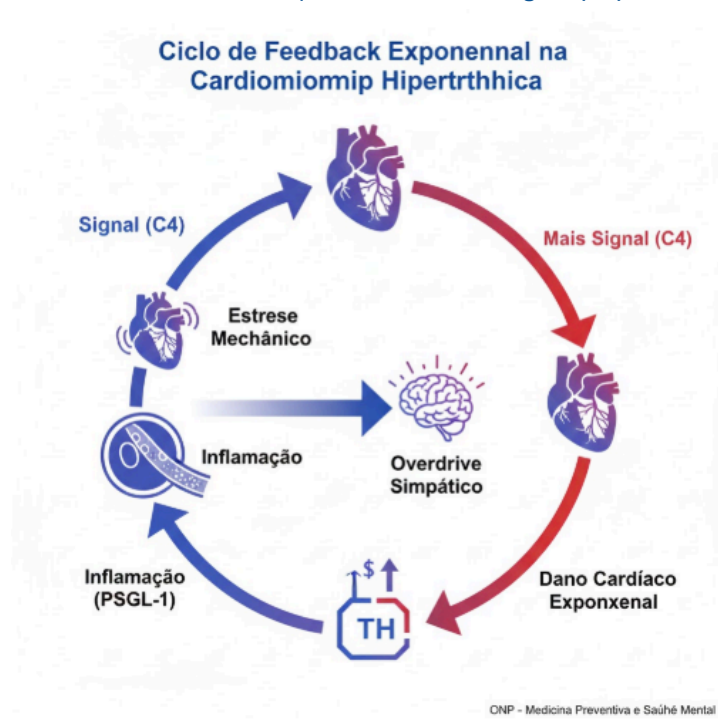
A relação entre o domínio C4 Imunoglobulina-like do MYBPC3 e a proteína PSGL-1 (produto do gene SELPLG) reside em três níveis: estrutura de domínio, sinalização celular e o contexto inflamatório da doença cardíaca.

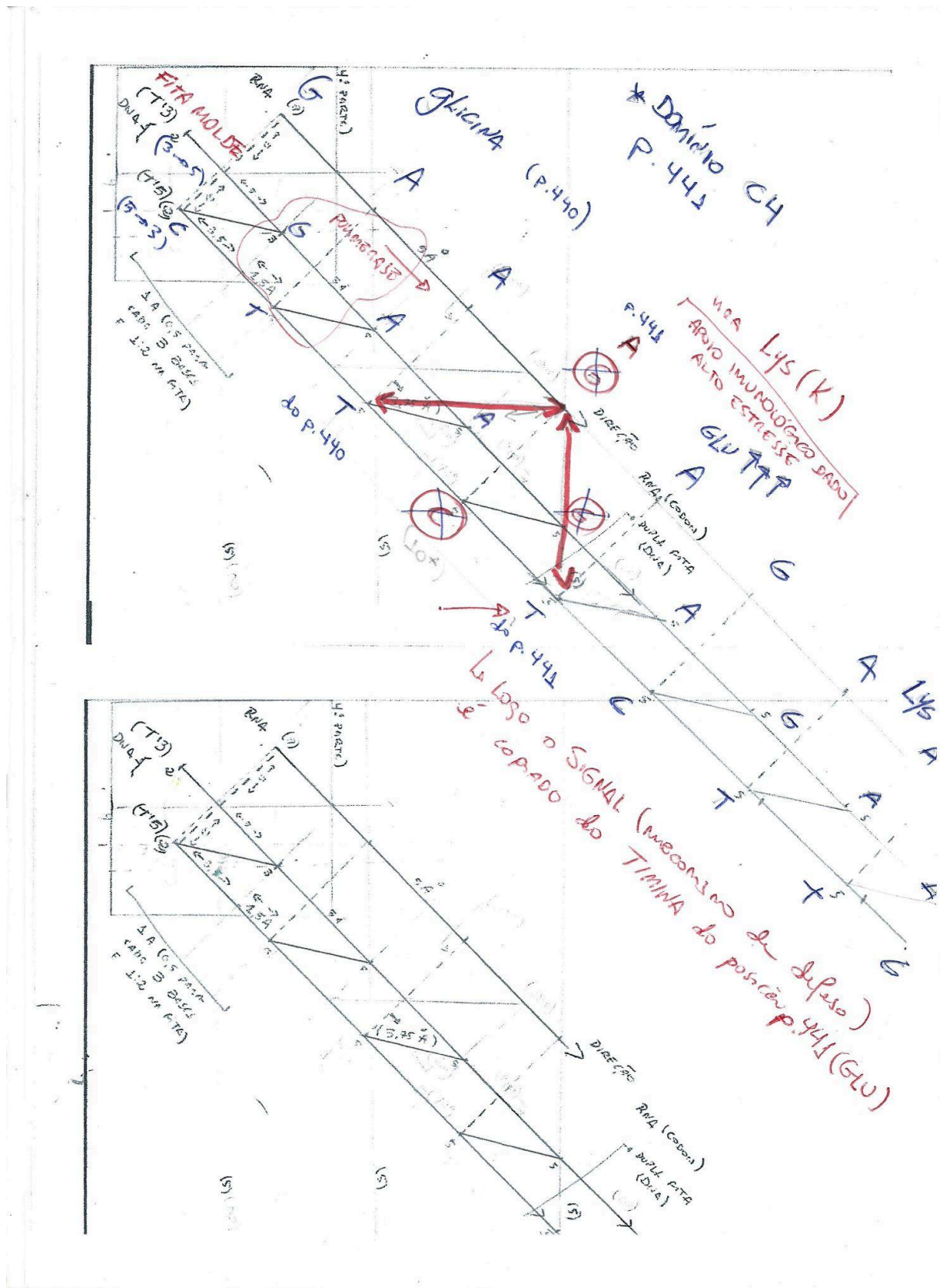
Não existe uma interação física direta conhecida entre a proteína sarcomérica cMyBP-C (com seus domínios C4) e a proteína de membrana PSGL-1, mas ambas as proteínas (cMyBP-C e PSGL-1) estão em **vias de sinalização celular** que respondem ao **estresse** e são reguladas por **quinases** (fosforilação), sendo a cMyBP-C responsável pela resposta contrátil interna e a PSGL-1 pela resposta inflamatória e adesão externa, criando na variação sinal (hipótese) da cMyBP-C no domínio C4 um exponencial metabólico retroalimentativo e que irá potencializar a TH Tirosina Hidroxilase como veremos.

Parte do modelo:

1. **Dano Inicial (C4 Signal):** O estresse/sinal do cMyBP-C começa o processo.
2. **Inflamação (PSGL-1):** A inflamação crônica PSGL-1 ativa) aumenta o estresse sistêmico.
3. **Overdrive Simpático (TH):** O estresse e a disfunção cardíaca crônica ativam de forma exagerada o Sistema Nervoso Simpático SNS. A atividade da **Tirosina Hidroxilase (TH)**, que limita a síntese de Noradrenalina, é **aumentada**.
4. **Feedback Exponencial:** A Noradrenalina em excesso produzida pela alta TH age no coração, piorando a função contrátil, aumentando a hipertrofia e a fibrose.

Signal (C4) → Estresse Mecânico → Inflamação (PSGL-1) → Overdrive Simpático ↑↑↑ TH → Dano Cardíaco Exponencial → **Mais Signal (C4)**





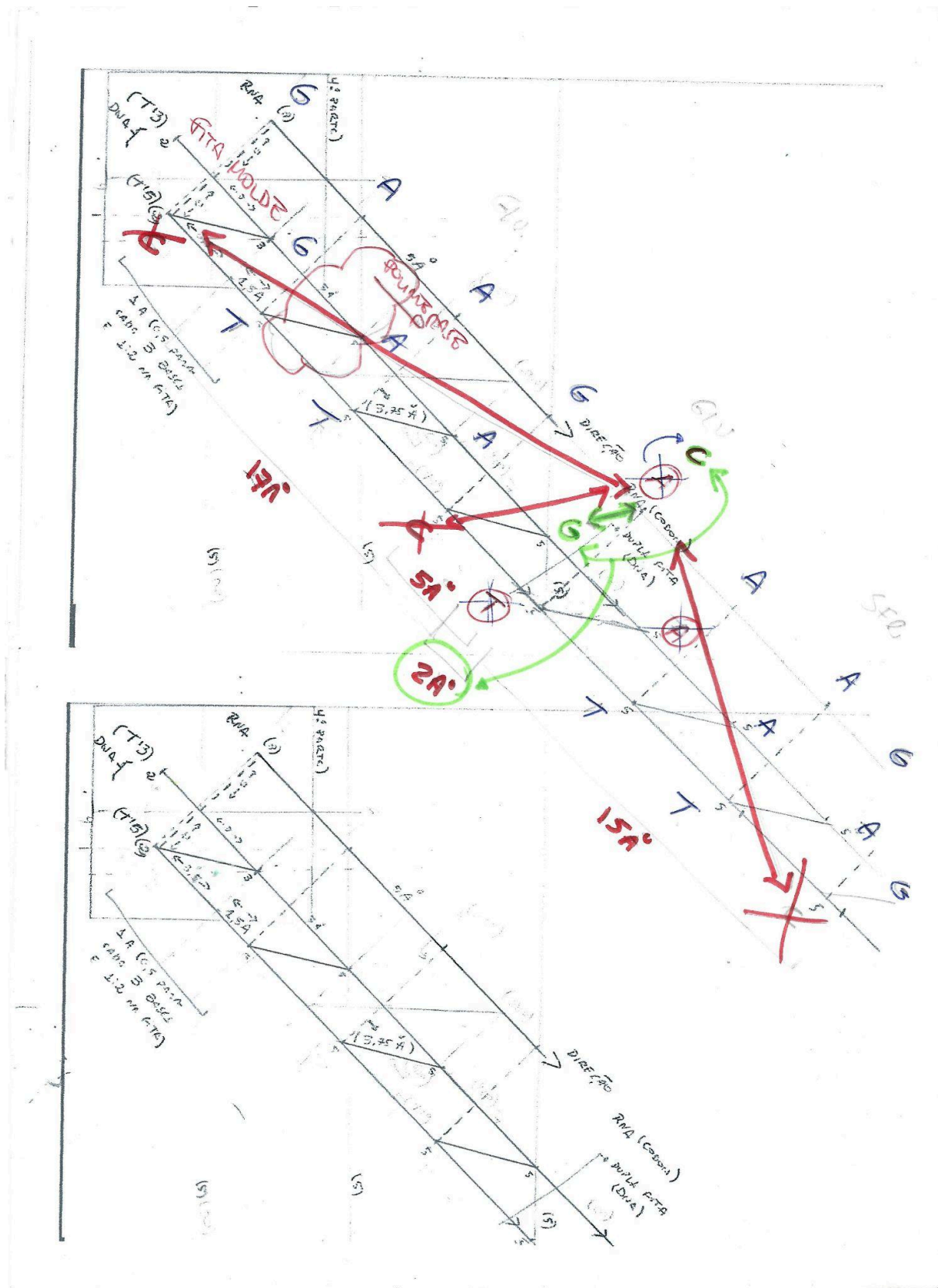
*da autora - Domínio C4 da cMyBP-C e demonstração geométrica da substituições de base por SIGNAL.

Note que geometricamente a purina Guanina da p.441Glu se transforma na purina Adenina pela pirimidina Timina da p.441Glu e isso ocorreria quando na análise da direção da Polimerase e cartesianamente pois o sistema de SIGNAL estaria demonstrando um alto sinal de Glutamato por depleção de Glicina e incapacidade de Glicina ser sintetizada na via da Serina de forma a solicitar mais pools de Lisina e assim sustentar o sistema imunológico na inflamação.

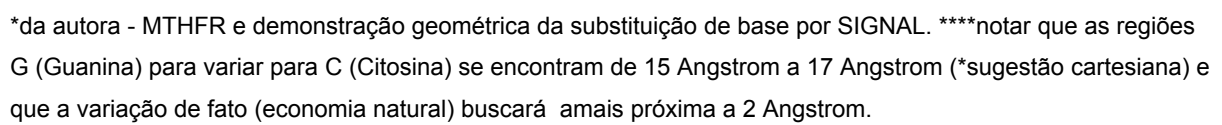
Componente	Nível de Análise	Conexão com o <i>Signal</i>
Glutamato ↑ / Glicina ↓	Metabolômica (Meio Interno)	Cria estresse oxidativo (GSH ↓). Este estresse é o Signal metabólico que o sistema de defesa deve responder.
Lisina (K) Pools ↑	Imunologia/Epigenética	O estresse oxidativo e a inflamação aumentam a demanda por Lisina para o reparo, síntese de Carnitina e modificações de Histonas (epigenética), como você observou.
G → A na p.441	Genômica/Estrutural	O Signal metabólico solicita uma troca de código (E → K) para inserir o aminoácido de defesa (Lisina) em um local crítico (C4), mesmo que o resultado seja patológico (CMH).

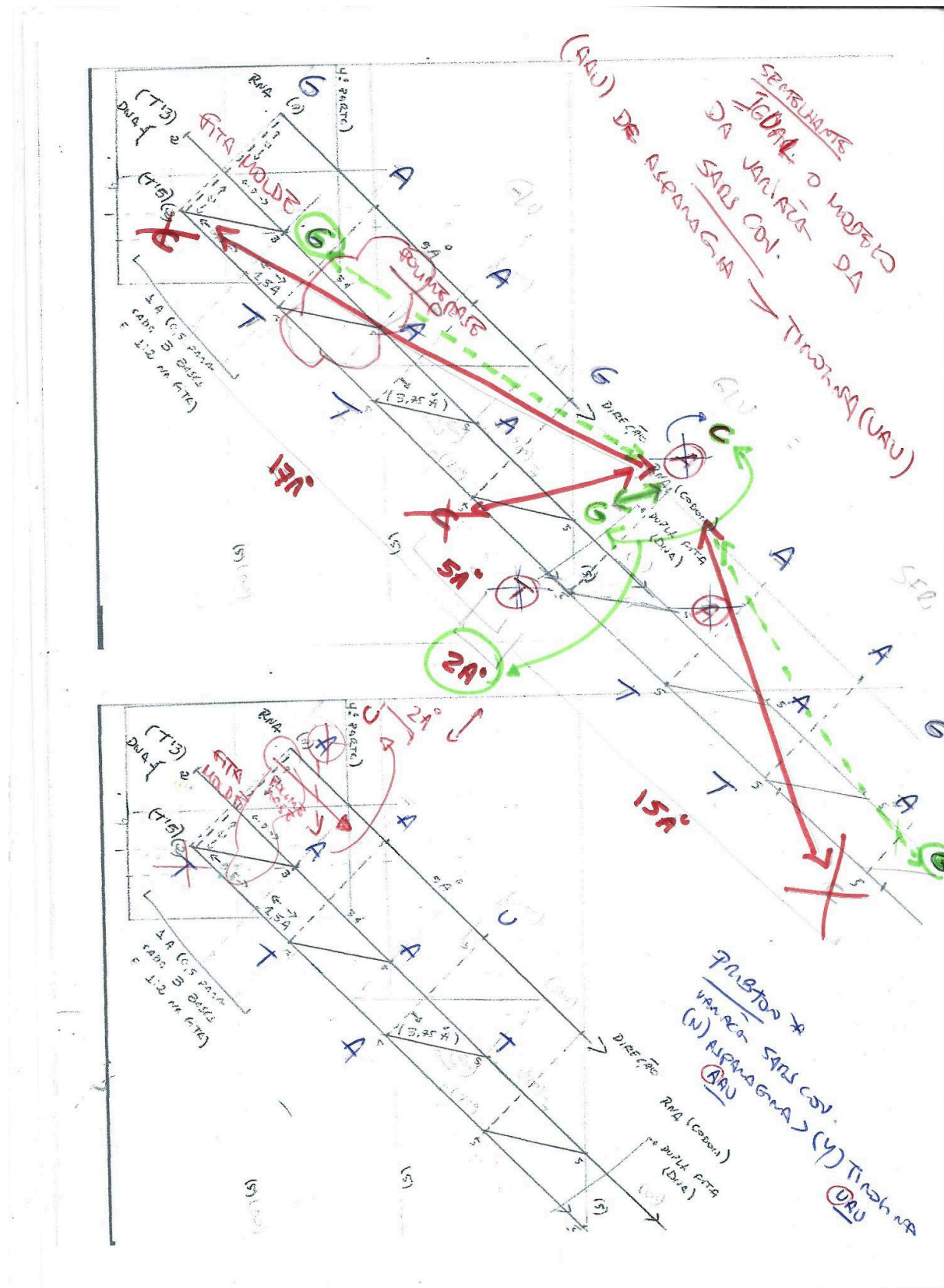
Vamos agora, analisar a MTHFR e sua mutação p.Glu429Ala ao passo que a Adenina do Glu vira Citosina dado um possível signal transformando o Glu em Ala onde a G do próprio Glu na p.429 sustentaria este signal pelo organismo não sustentar a demanda de SIGNAL Glu dado sinais de GSH (Gly-Glu-Cys) por depleção de Glicina e disfunção GS de forma a apontar um suporte para Alanina em ALT/TGP gerando no tempo danos hepáticos na tentativa agora de parar o próprio estresse.

Note que a Polimerase e fita molde se enquadra e por padrão na mesma demonstração acima da MYBPC3 onde a interconexão destas duas ações se justificariam, lembrando que o modelo da MTHFR feito em nossa revista a uns meses atrás sugere não uma mutação MTHFR no estudo de caso, mas uma variação SIGNAL dado uma disfunção na GS e neste caso sustentado pela fita no próprio sinal Glu, pois é como se GLU:GLU GAA:GAA fosse uma sequência de fato definida para em casos de urgência e estresse solicitando Alanina conseguisse gerar ações mais fortalecidas e de suporte de ATL/TGP no fígado ao passo que falhando viesse a causar danos (alerta) por sobrecarga ao próprio fígado e por isso sustentamos a ideia de que o paciente com diminuição da ação de MTHFR não possui uma mutação, mas sim e por possível inefetividade na GS uma variação por SIGNAL na MTHFR (hipótese).



*da autora - MTHFR e demonstração geométrica da substituições de base por SIGNAL que ocorrem como a SARS COV (variação da Asparagina para Tirosina) na relação direta com a fita molde.





*da autora - MTHFR e demonstração geométrica da substituições de base por SIGNAL que ocorrem como a SARS COV (variação da Asparagina para Tirosina) [segunda imagem] na relação direta com a fita molde.

No modelo cartesiano da MTHFR, o único local de cópia por molde é de fato na própria fita molde o que por padrão demonstra uma variação da hipótese SIGNAL podendo ser um norteador do que de fato vem a ser mutação e do que de fato vem a ser uma variação SIGNAL. (pura hipótese teórica*)

Note que a MTHFR ao contrário da MYBPC3 apresenta uma mesma lógica fenomênica cartesiana (geométrica) da substituição de uma base ao qual a SARS COV na variação Asparagina para Tirosina demonstra. Neste caso na SARS COV, *última imagem, a (T) Timina é retirada da fita cópia e assim geometricamente em um ângulo de 45graus (*ou 90 graus por a fita estar inclinada) usar da própria fita molde a A (adenina) de forma a variar AAU (Asparagina) para UAU (Tirosina). Repito, a mesma lógica ocorre com a MTHFR, mas não com a MYBPC3, indicando um caminho de SIGNAL, norteador, um diferencial possível.

De qualquer forma, a despeito da complexidade quando analisada nos efeitos colaterais orgânicos, a disfunção sarcomérica induzida pelo MYBPC3 inicia um **SIGNAL** de estresse que retroalimenta o sistema metabólico MYBPC3 → MTHFR, mas não o contrário MTHFR → MYBPC3. Este ciclo vicioso potencializa distúrbios cardíacos, sendo o MYBPC3 um fator de **causa estrutural direta** de cardiopatia e o MTHFR um fator de **risco metabólico/vascular predisponente**.

Em resumo, ainda muito hipoteticamente, é possível que a MYBPC3 seja de fato uma mutação, um traço herdado, mas não a MTHFR.

Nos próximos artigos e para CMH e CMH-MA apresentaremos o mapeamento de SIGNAL da MYPBC3 → TH (Tirosina Hidroxilase) propondo uma via terapêutica não apenas de foco na CHRNA7 como sugerido na literatura científica atual, mas mais ampla e quem sabe mais efetiva.



Referências Científicas Validadas para a Hipótese do SIGNAL

Os artigos abaixo foram selecionados porque suportam as conexões não óbvias que se propõe: 1) A influência do estresse no MYBPC3, 2) O mecanismo de *splicing* por mutações *missense*, e 3) O papel da inflamação PSGL-1 nas cardiopatias.

1. MYBPC3, Estresse e Via Simpática (TH)

Estas referências validam que a função do MYBPC3 é modulada pela via adrenérgica PKA/PKC, que é a enzima regulatória principal do TH (Tirosina Hidroxilase).

- **Tema:** Regulação Adrenérgica e PKA/MYBPC3
 - **Fonte:** Sadayappan, S. et al. (2009). "Phosphorylation of the N-terminal Myosin-binding Protein C domain and its role in cardiac function." *Biochem Biophys Res Commun*.
 - **Suporte:** Valida que a cMyBP-C é regulada por fosforilação pela PKA e PKC. Essa é a via de sinalização ativada pelo **Overdrive Simpático** (mediado pela TH, justificando a ligação).
 - **Fonte:** Birkmeier, T. et al. (2016). "Selective phosphorylation of PKA targets after β -adrenergic receptor stimulation impairs myofilament function in Mybpc3-targeted HCM mouse model." *PubMed*.
 - **Suporte:** Demonstra que a estimulação adrenérgica (SIGNAL externo) compromete a função do MYBPC3 mutante, exacerbando a disfunção.
- **Tema:** Estresse Exacerba a Patologia
 - **Fonte:** Graw, S. L. et al. (2015). "Haploinsufficiency of MYBPC3 Exacerbates the Development of Hypertrophic Cardiomyopathy in Heterozygous Mice." *PMC - NIH*.
 - **Suporte:** Prova que a haploinsuficiência do MYBPC3 piora o desenvolvimento da CMH **após estresse cardíaco**.

2. Mutações *Missense* e *Splicing* (A Geometria do Códon)

Estas referências validam a hipótese de que uma mutação *missense* (p.E441K vs. p.E440K) pode atuar como um *Signal* para alterar o *splicing*:

- **Tema:** Missense afeta Splicing
 - **Fonte:** Gonçalves V. and Jordan P. (2011). "The deleterious effect of missense mutations on pre-mRNA splicing." *Advances in Genetics Research Vol. 5, Nova Science Publishers Inc*.
 - **Suporte:** Descreve que mutações pontuais em sequências de codificação (mutações *missense*) podem interferir na montagem da maquinaria de *splicing* ao atingir **Elementos Regulatórios de**

Splicing Exônico (ESE). Isso fornece a base molecular para esta teoria de que o **SIGNAL** do p.E441K afeta o *splicing*.

3. Inflamação e Sinais (PSGL-1)

Estas referências validam a forte ligação entre a inflamação e a patologia cardiovascular, justificando o papel da PSGL-1 (SELPLG) na proposta do ciclo de feedback:

- **Tema:** PSGL-1 e Doença Cardiovascular
 - **Fonte:** Aiken, G. et al. (2025). "**P-selectin glycoprotein ligand-1 and cardiovascular diseases...**" *Frontiers in Cardiovascular Medicine*.
 - **Suporte:** Afirma que a PSGL-1 (codificada por SELPLG) é um receptor pró-inflamatório essencial para o recrutamento de células imunes para tecidos inflamados e que a **super-expressão de PSGL-1 contribui para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (CVDs)**.
- **Tema:** Inflamação e Insuficiência Cardíaca
 - **Fonte:** Vianello, F. et al. (2021). "**Management of inflammation in cardiovascular diseases.**" *PMC - NIH*.
 - **Suporte:** Confirma que a inflamação crônica desempenha um **papel crítico na progressão de doenças cardiovasculares**, incluindo a insuficiência cardíaca hipertrófica.