Título/Title: HUMARA Assay na Hemofilia: Uma Revisão Integrativa

Autores/Authors: Arthur Ribeiro Pêgos[2]; Danielle Ribeiro Campos da Silva[1]; Lais Sartório Sardenberg[3]; Samyra dos Santos Barros[3]; Gabriel Trevissani Vilela[2]; Maiza Brito Teixeira[1]; Tobias Moreira Amorim[1]; Iuri Drumond Louro[3].

Filiações/Affiliations:

[1]Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Dr Marcos Daniel Santos (HEMOES), ES, Brasil.

[2]Universidade Vila Velha (UVV), ES, Brasil.

[3]Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), ES, Brasil

Campo de Pesquisa/Field of Research: HUMANA.

Resumo/Abstract: Introdução: O ensaio *Human Androgen Receptor Assay* (HUMARA) é baseado na análise da inativação do cromossomo X em mulheres. Essa inativação pode ocorrer por: a) inativação no desenvolvimento embrionário, em que um X é inativado em cada célula (Lyonização) de forma geral e aleatória; b) metade dos alelos maternos e paternos (policlonal); e c) de forma enviesada, onde uma proporção maior de células inativa um alelo específico (*Skewing*) ocasionando em uma maior concentração de células originadas de uma mesma progenitora (clonalidade). O gene *AR* do receptor androgênico humano, localizado no cromossomo X, é o alvo utilizado nesse ensaio, pois suas regiões de repetições CAG (trinucleotídeo) possuem tamanhos variáveis na maioria das mulheres, permitindo diferenciar o alelo materno do paterno. Em portadoras de hemofilia, a inativação do cromossomo X pode ser a justificativa para maior percentual de sangramento entre mulheres com o mesmo tipo de mutação. **Objetivos:** Analisar os fundamentos, aplicações e perspectivas do HUMARA *assay* na investigação da inativação do cromossomo X em hemofilia, destacando a importância, influência dos mecanismos epigenéticos e seu possível uso no diagnóstico diferencial. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa em bases de dados (Web of Science e Scopus), através da busca "HUMARA" *or* "*Human Androgen Receptor Assay*" *AND* "*Haemophilia*". Em seguida esses dados foram exportados para o R Studio gerando uma bibliometria em que foram incluídos artigos experimentais, clínicos e revisões que abordassem aspectos moleculares, epigenéticos e diagnósticos do método. **Resultados/Discussão:** O uso do HUMARA em hemofilia foi destacado em **10** artigos. Achados relevantes utilizaram a técnica para relacionar o fenótipo de sangramento em diversas portadoras de hemofilia A e B. Em seis desses artigos, sobressaíram a deleção Skewed (enviesada) como a inativação predominante nas portadoras sintomáticas, justificando a variabilidade na expressividade dos fatores da coagulação. Faltam estudos que correlacionam a inativação com a maior probabilidade de desenvolvimento de inibidores do fator VIII e IX. Em adendo, o método também pode ser utilizado em outras áreas, como no auxílio diagnóstico e caracterização de doenças clonais (distúrbios mielóides ou linfóides), e em pesquisas sobre padrões de inativação do X em doenças autoimunes, envelhecimento e variação epigenética entre tecidos. **Conclusão:** O HUMARA assay apresenta grande importância nas análises de biologia molecular em hemofilia, especialmente nas relacionadas à epigenética de doenças ligadas ao cromossomo X, podendo auxiliar na predição de

fenótipo de maior sangramento em portadoras, aconselhamento genético e manejo terapêutico tanto da mulher, como do probando.

Palavras-chave/Key words: HUMARA Assay. Inativação do Cromossomo X. Hemofilia. Portadoras. Inativação Enviesada.