

## ALGUMAS MUTAÇÕES DO GENE DA FIBROSE CÍSTICA E SUA ATUAÇÃO NO ORGANISMO HUMANO

Ana Beatriz de Souza Menezes<sup>1</sup>; Maicon Abreu Souza<sup>1</sup>; Luis Henrique Romano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro Universitário Amparense UNIFIA.

### RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética herdada dos pais que afeta principalmente os pulmões, pâncreas e o sistema digestivo. A maioria das pessoas é diagnosticada ainda bebê pelo teste do pezinho, após o primeiro resultado positivo do pezinho para confirmação do resultado e solicitado o teste do suor. A (FC) é causada pela mutação em um único gene do cromossomo 7 que leva a origem a uma proteína denominada de CFTR. Essa proteína atuará nos canais de cloro que é responsável por manter o equilíbrio de íons das células epiteliais do corpo humano, responsáveis pela produção adequada de muco e suor. Para o método de pesquisa desse trabalho foram coletados dados em cima de artigos bibliográficos, destacando as formas de detectar essa condição em pessoas portadora dessa mutação genética, chegando há uma conclusão que o muco acaba se tornando mais espesso e o suor tem uma concentração maior de sal e de secreções com uma taxa de viscosidade anormal, causada pela alteração da proteína CFTR. Infelizmente essa doença não tem cura, porém, existem formas de tratamento que ajudam, a reduzir os sintomas. Uso de antibióticos anti-inflamatórios ou inalados, terapia e em casos mais graves o transplante de pulmão.

**PALAVRAS-CHAVE:** fibrose cística; pacientes; secreções; mutação.

### INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC) é uma doença de herança genética, sendo autossômica recessiva e já foram encontradas mais de 2.027 mutações. Conhecida também como p. Phe508del (nome da mutação encontrada no gene) é a mais frequente nos pacientes. O gene responsável pela FC codifica a proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) que está localizado no cromossomo 7, braço longo (locus 7q31), onde é dividido em 27 éxons. Este gene é transcrito em mRNA maduro, onde sua tradução dará origem a uma proteína composta por 1.480 aminoácidos (SARAIVA M, FITARELLI M, VIEIRA M, et al. 2018).

A proteína CFTR consiste em dois domínios de ligação de nucleotídeos e um domínio de regulação citoplasmática, contendo múltiplos sítios alvos para a fosforilação por proteínas quinases, totalizando então dois domínios transmembrânicos hidrofóbicos, cada um deles com seis subunidades. A fosforilação e a desfosforilação podem modular as atividades da CFTR.

A atividade de Cl<sup>-</sup> ocorre em três domínios. No primeiro domínio regulatório se torna fosforilado pela proteína PKA (proteína quinase dependente de cAMP). No segundo, o ATP intracelular se liga e é hidrolisado pelo NBD1 (*nucleotide binding domains*) abrindo os canais, onde os íons de Cl<sup>-</sup> são transportados. O terceiro é quando ocorre a ligação e hidrólise de ATP pelo NBD2, levando ao fechamento do canal. A proteína também pode ter influência sobre outros canais, como por exemplo, canais de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> (KIEHL M, et al 2010).

Mutações no gene CFTR são geralmente substituições, aminoácido envolvendo um ou poucos nucleotídeos. A mutação p. Phe508del é mais comum nos pacientes, mas pode variar de acordo com cada um. Na mutação  $\Delta F508del$ , ocorre a ausência de 3 nucleotídeos sequenciais, uma citosina e duas timinas (CTT) que envolvem os aminoácidos Isoleucina (Ile) e Fenilalanina (Fen). Quando isso ocorre, o processamento da CFTR é afetado e a mesma fica retida no retículo endoplasmático onde será degradada, não chegando até a membrana celular (SARAIVA M, FITARELLI M, VIEIRA Met al. 2018).

Uma vez que no Brasil, devido à grande ocorrência de miscigenação, a frequência de pessoas com FC acaba sendo maior, pois o locus CFTR tem heterogenidade alélica. A mutação  $\Delta F580del$  apresenta-se em maior quantidade nos estados do Paraná, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, São Paulo e Santa Catarina, chegando a 45,5 e 50%. Já no RJ e Pará, a frequência é de 28,4 e 22,7%, respectivamente.

Por isso, este trabalho teve como objetivo pesquisar sobre o gene da fibrose cística e a sua atuação no organismo humano, ressaltando a deficiência da CFTR quando mutada. demonstrando sua atuação no organismo e nos canais de cloro da célula. Para melhor compreensão, esse trabalho descreveu a atuação da fibrose cística, tanto em pessoas adultas como crianças e sua forma de agir no organismo das células e seus canais de cloro.

## MÉTODOLOGIA

Este trabalho teve como propósito trazer o conhecimento sobre o gene da fibrose cística que codifica a proteína CFTR, uma vez que mostra sua atuação no organismo e nos canais de cloro da célula. Para melhor compreensão, foram estudados processos que esta proteína sofre ao longo das mutações do gene.

Os dados presentes neste trabalho de conclusão de curso foram coletados a partir de referências bibliográficas, possibilitando assim uma abordagem mais a fundo sobre o tema e podendo esclarecer de uma forma mais clara e detalhada.

Foram utilizados quatorze artigos sobre o tema trabalhado, escolhidos por ano de publicação, autor correlação entre palavras-chave e relevância do assunto abordado sobre as diversas mutações que podem ocorrer no gene e causar a fibrose cística e seus diversos graus de manifestações clínicas.

## DESENVOLVIMENTO

A fibrose cística é uma doença genética de herança autossômica recessiva, seu gene foi localizado a partir de extensa análise e estudo de famílias portadora do mesmo. Por meio de técnica de clonagem conseguimos isolar o gene da FC possibilitando assim, o mapeamento do braço do cromossomo 7. O gene possui 27 éxons e 250 Kb, que representam cerca de 5% do material genético do DNA genômico e codifica o RNAm que é transcrito pela proteína CFTR.

A CFTR consiste em um canal de cloro que é sintetizado por um núcleo celular. As organelas citoplasmáticas fazem com que a CFTR sofra maturação e a proteína assume seu lugar na membrana apical da célula. Essa proteína é essencial para regulação do cloro (Cl) sódio (Na) e água (H<sub>2</sub>O). A mesma pode ser agrupada em seis classes devido a mutações que sofre (RIBEIRO F, et al. 2008).

As manifestações clínicas da Fibrose Cística (FC) são multissistêmicas, sendo o resultado da disfunção da proteína CFTR, que atua como canal de Cl<sup>-</sup> regulado pela adenosina cíclica monofosfato (cAMP). A proteína é encontrada na membrana apical das células epiteliais do trato respiratório, glândulas sudoríparas, pâncreas exócrino, fígado, ductos sudoríparos e do trato reprodutivo, onde irá regular o balanço entre íons e água através do epitélio.

A síndrome acarreta uma ampla gama de manifestações, como insuficiência pancreática exócrina, doença sino-pulmonar crônica e progressiva com elevada concentração de cloretos no suor, um dos testes de confirmação da FC. O diagnóstico baseia-se também na quantidade de tripsinogênio imunorreativo presente no organismo (VENTRUSCULO F, FAGUNDES F, ARAUJO F, et al. 2021).

Além do Teste de Guthrie, na triagem neonatal para fibrose cística (TNFC) usa-se o teste de tripsinogênio imunorreativo (IRT) que avalia a integridade da função pancreática. Sua dosagem costuma estar elevada no organismo dos recém-nascidos portadores da doença. Se as duas dosagens derem positivas, faz-se o teste de suor para a confirmação do diagnóstico. A confirmação vem por meio da quantidade de cloreto no suor, sendo  $\geq 60$  mmol/L (SARAIVA M; FITARELLI M; VIEIRA M, et al. (2017).

A disfunção da proteína CFTR diminui a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, trazendo dificuldades ao transporte e à secreção deste íon, aumentando a concentração de cloreto na membrana apical das células epiteliais. Os órgãos que depende da proteína são: fígado, glândulas sudoríparas, pâncreas, pulmões e intestino.

No fígado a CFTR é localizada na superfície da célula dos pequenos ductos biliares, o que os tornam obstruídos pela secreção espessa, podendo resultar em cirrose hepática. Nas glândulas sudoríparas a disfunção da proteína resulta no acúmulo de íons no suor, prejudicando também a reabsorção e tendo como queixa suor mais salgado. Já no intestino, a CFTR se apresenta em um único canal de cloro da membrana apical. Sua disfunção compromete a secreção de cloreto para o lúmen intestinal resultando assim em síndromes obstrutivas crônicas. Ultimamente sabe-se que o gene CFTR tem relação direta com sintomas neurológicos, onde se expressa nas células neurais do hipotálamo.

A correlação genótipo e fenótipo são variáveis de acordo com gravidade da mutação. As mutações graves estão relacionadas com a insuficiência pancreática, principalmente, diminuição dos níveis de Cl<sup>-</sup> no suor e também se associa à infertilidade masculina. O genótipo é pouco associado à doença pulmonar, mas por outro lado está fortemente associado ao estado pancreático, estimando-se que pelo menos um paciente com insuficiência pancreática. As mutações intermediárias em pacientes com insuficiência pancreática são homozigotas ou heterozigotas, consistindo em duas mutações graves (CASSIA M, et al. 2011).

A fibrose cística não tem cura, mas possui tratamentos que podem aliviar os sintomas e reduzir as complicações. No tratamento para problema pulmonar inclui-se: antibióticos que ajudam a prevenir e tratar infecções nos pulmões e uso de medicamentos inalados para ajudar abrir as vias respiratórias, terapia de substituição de enzima, e em casos mais graves o transplante de pulmão.

Para o tratamento intestinal o paciente terá que ter uma dieta especial rica em proteínas e consumo de suplementos vitamínicos, especialmente vitaminas A, D, E, K, e enzimas pancreáticas que irão ajudar na absorção de gordura e proteínas. No caso de medicamentos para o tratamento, usa-se Ciprofloxacino, Fluimucil (xarope) e Meropen (HELENA M, et al. 2019).

## CONCLUSÃO

Quanto mais cedo for o diagnóstico e o início do tratamento da FC em centros de referência, maior a chance de se promover qualidade de vida a este paciente. Ressalta-se a mutação do gene da fibrose cística e sua atuação no organismo humano, destacando todo o processo que ocorre em pessoas portadoras do gene p. Phe508del.

Observa-se que quando houver resultados positivos das duas dosagens do teste de tripsinogênio imunorreativo (IRT) realiza-se o teste de suor para a confirmação do diagnóstico onde é analisada a quantidade de cloreto presente no suor ou a retirada do líquido amniótico, tendo ciência que a mãe e o pai são portadores do gene, sendo um dos principais indicativos da presença de mutação.

Por ser uma doença genética herdada de ambos os pais, ela não tem cura. Porém, existem formas de tratamentos, desde antibióticos, suplementos vitamínicos e em casos mais graves o transplante de pulmão. Estudos na área de terapia genética são importantes para fibrose cística, porém, ainda não foi alcançado um tratamento eficaz, demonstrando a necessidade da continuidade de pesquisas relacionadas.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALMEIDA, Bruna; CRISTINA, Rita; Fibrose cística: uma revisão de literatura, Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Disponível em <[http://www.mastereditora.com.br/periodico/20200105\\_095238.pd](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20200105_095238.pd)>(Ano de publicação dez 2019)- Acesso em 5 Abril 2021

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA À MUCOVISCIDOSE, Fibrose cística, biblioteca virtual da saúde. Disponível em < <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2675-fibrose>>(Ano de publicação Fev 2018)- acesso em 2 Abril 2021.

CASSIA, Monica; LEITE, Bruna; HENRIQUE, Claudia. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, disponível em <[http://bjhbs.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/72\\_pt.pdf](http://bjhbs.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/72_pt.pdf)> (Ano de publicação Dez de 2011)- Acesso em 13 de Abril 2021.

GARDENAL, Isabel. Artigo descreve novas frentes de diagnóstico para a fibrose cística ,Jornal da unicamp. Disponível em <https://www.unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2018/05/22/artigo-descreve-novas-frentes-de-diagnostico-para-fibrose-cistica>> (Ano de publicação Mai 2018) - Acesso em 7 Abril 2021

HELENA, MARIA; Fibrose cística (mucoviscidose), Dráuzio, Disponível em < <https://drauziovarella.uol.com.br/videos/draw/nao-faco>> (Ano de publicação Jul. 2019)- acesso em 3 Abril 2021.

KIEHL, mariana; Identificações de variações de sequencia no gene CFTR em pacientes com fibrose cística, Universidade federal do rio grande do sul instituto de biociências. Disponível em <

[https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/25154/000750588.pdf?>](https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/25154/000750588.pdf?) (Ano de publicação Mar de 2010)- Acesso em 16 Ago 2021.

LACERDA, Ingrid; QUEIROSA, Felipe; PINHEIRO, Camilla; FERNANDES GREGORIO; Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos. Universidade Federal da Paraíba–Centro de Ciências Médicas. Campus I, Disponível Em < [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150802\\_182123.p](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150802_182123.p) > (Ano de publicação Ago 2015)- Acesso em 5 Abril 2021.

LEMOS, Antônio; Carlos, MATOS; FRANCO, Eliane; SANTANA, Pablo; Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos, Scielo. Disponível <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000100004>> (Ano de publicação Fev 2004) acesso em 2 Abril 2021.

MOCELIN, Helena; BUENO, Gilberto; MARTINS, Simone; GRANDI, Taciana; CHAPPER, Marta; RISPOLI, Thaiane; SANCEVERINO, Paula.Triagem neonatal para fibrose cística. Boletim científica de pediatria. Disponível em [https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170615164232bcped\\_06\\_01\\_a02.pdf](https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170615164232bcped_06_01_a02.pdf)> (Ano de publicação Mar 2017) -Acesso em 12 de Abril 2021.

RUGGERO, Paolo; CREMM, Helena. Aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da fibrose cística, UNILUS Ensino e Pesquisa. Disponível em < <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/949>>(Ano de publicação Dez 2017)- Acesso em 10 Abril 2021.

SAMPAIO, Bianca. Instituto Brasileiro de atenção a fibrose cística Avaliação da adesão ao tratamento da Fibrose Cística entre crianças e adolescentes de um centro de assistência multidisciplinar, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA disponível em< <https://unidospelavida.org.br/o-que-e-fc/artigos-cientificos/> > (Ano de publicação out 2016)- Acesso em 6 Abril 2021.

SARAIVA, Maria; FITERELLI, Mariana; VIEIRA, Maria. A GENÉTICA NA FIBROSE CÍSTICA, ARTIGO DE REVISÃO, disponível em < <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/20905/12468>> (Ano de publicação Jul de 2011)- Acesso em 14 Out 2021.

VENTRUSCULO, Fernanda; FAGUNDES, Márcio; ARAUJO, Leonardo. Conquistas em relação à sobrevivência de pacientes com fibrose cística no Brasil, Scielo. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/fXgGVrQRvMbcmGqght8pPHx/?lang=pt>> (Ano de publicação 30 Abr 2021) – Acesso em 6 de Jul 2021.

VINTURELI, Kamila. Por que o suor de quem tem fibrose cística é mais salgado que o normal?. Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística Disponível em <[https://unidospelavida.org.br/suorsalgado/?gclid=EAiaIQobChMIOW6cSK8AIVl47ICh0lsQufEAAYAyAAEgKev\\_D\\_BwE](https://unidospelavida.org.br/suorsalgado/?gclid=EAiaIQobChMIOW6cSK8AIVl47ICh0lsQufEAAYAyAAEgKev_D_BwE)> (Ano de publicação Jun 2021)- Acesso em 6 Ago 2021.