

*ANÁLISE DE ALTERAÇÕES NOS DOMÍNIOS DE LIGAÇÃO DE
NUCLEOTÍDEOS (NBD1 E NBD2) NO GENE DA FIBROSE*

*CLÍSTICA. Burlamaque-Neto, A.C., Streit, C., Giugliani, R.,
Pereira, M.L.S. Serviço de Genética Médica. HCPA.*

O gene da Fibrose Cística (FC) é constituído por, aproximadamente, 250Kb de DNA genômico, divididos em 27 exons. Seu produto de expressão é uma proteína chamada Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), que é composta por 1480 aminoácidos e tem peso molecular de 170KDa. A estrutura da CFTR pode ser dividida em dois domínios de expansão de membrana (MSD1 e MSD2), dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBD1 e NBD2), que interagem com ATP, e um domínio regulatório, que contém múltiplos sítios de fosforilação para proteína quinases A e C. Mutações na CFTR causam FC, a doença hereditária mais comum entre caucasianos. Este trabalho teve como objetivo detectar mutações no NBD1 e no NBD2 em pacientes com FC. A amostra foi composta por 53 pacientes com FC previamente diagnosticados, todos nascidos no Rio Grande do Sul. As regiões de interesse do NBD1 (exons 9, 10, 11 e 12) e do NBD2 (exons 19, 20, 21 e 22) foram amplificadas por PCR usando primers específicos e os produtos assim obtidos foram submetidos à análise por SSCP. Os indivíduos que apresentaram padrão anormal no SSCP foram analisados por digestão com enzimas de restrição e/ou seqüenciamento. Onze indivíduos apresentaram padrões anormais de SSCP, distribuídos do seguinte modo: 1 paciente com alterações no exon 9, 6 pacientes no exon 11, 2 no exon 19, 3 no exon 20 e 1 no exon 21. Não foram detectadas alterações nos exons 12 e 22 por SSCP. Algumas mutações foram caracterizadas nessas regiões, sendo a mais freqüente a G542X (5 de 106 alelos). Este trabalho demonstra que estas regiões são propícias a mutações, enfatizando sua importância a função normal da CFTR. (PIBIC/CNPq, FIPE-HCPA, PRONEX/MCT, CNPq).