

Laura Simon^a; Mariana Fitarelli-Kiehl^{a,b}; Hugo Bock^a; Paulo Dalcin^c; Fernando Abreu e Silva^c; Maria Teresa Sanseverino^c; Maria Luiza Saraiva-Pereira^{a,d,e}

^a Laboratório de Identificação Genética, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

^b Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

^c Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

^d Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

^e Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Introdução

A Fibrose Cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum em euro-descendentes, sendo causada por mutações no gene regulador da condutância transmembrânica da fibrose cística (*CFTR*), o qual funciona como um canal de cloreto regulado por cAMP na superfície apical da célula [1].

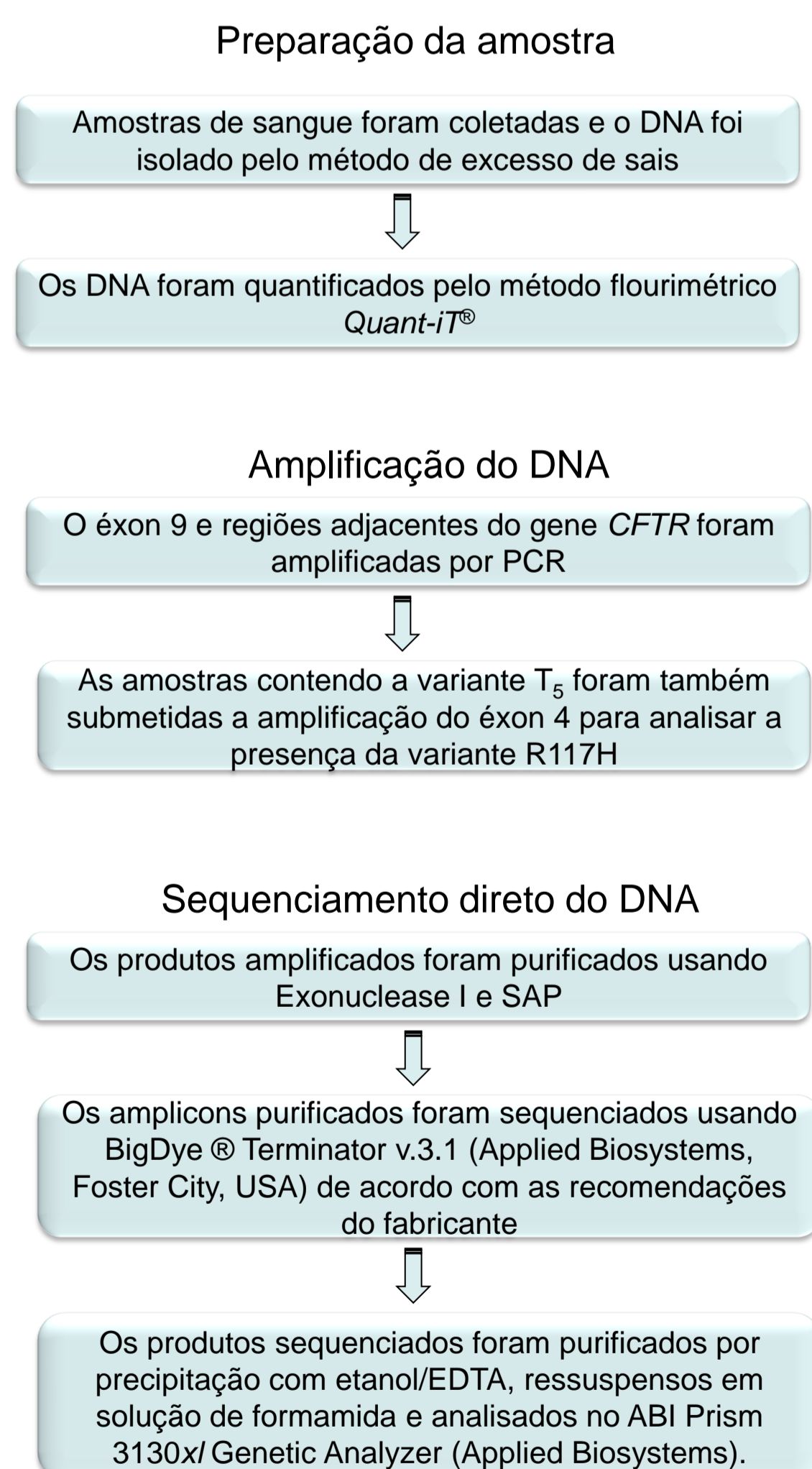
A FC clássica se caracteriza pela presença de pelo menos uma mutação grave em cada cópia do gene *CFTR*, enquanto uma mutação branda em combinação com uma mutação grave ou outra mutação branda estão associadas à FC atípica [1].

Além das mutações responsáveis pela FC, genes modificadores e polimorfismos podem atuar parcialmente na penetrância fenotípica da doença. O polimorfismo (TG)_m-T_n localizado no íntron 8, próximo ao sítio aceptor de *splicing* do éxon 9, pode determinar a perda deste éxon durante a transcrição, resultando em uma proteína anormal. Três alelos comuns são conhecidos na região de politiminas (T₅, T₇ e T₉), associados a repetições de 10 a 13 (TG)_m localizadas imediatamente adjacente do locus T_n. Um número menor de timinas associado com longas repetições (TG)_m aumenta a proporção de perda do éxon 9 e pode determinar fenótipos atípicos de FC [2].

Objetivo

Avaliar o polimorfismo (TG)_m-T_n em 125 pacientes com diagnóstico clínico de FC clássica e 29 pacientes com diagnóstico clínico de FC atípica, provenientes do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Materiais e métodos



Referências

- [1] Groman *et al.* 2005. J of Pediatrics 146: 675-680.
[2] Radpour *et al.* 2007. J of Andrology 28: 541-547.
[3] Friedman *et al.* 1997. Human Mutation 10: 108-115.
[4] Kanavakis *et al.* 1998. Mol Human Reprod. 4: 333-337.
[5] Bernardino *et al.* 2000. Genetic Testing 4: 69-74.

Resultados

Foram identificados todos os 308 alelos analisados para a região polimórfica (TG)_m-T_n. No total, foram observados 14 genótipos diferentes de repetições dinucleotídicas TG associadas às repetições poliT em 154 pacientes com FC.

O alelo T₅ apresentou frequência de 0,80% entre os pacientes com diagnóstico clínico de FC clássica, e nenhum dos pacientes com fenótipo atípico da doença apresentou a variante. A análise da região poliT mostrou a distribuição observada na figura abaixo.

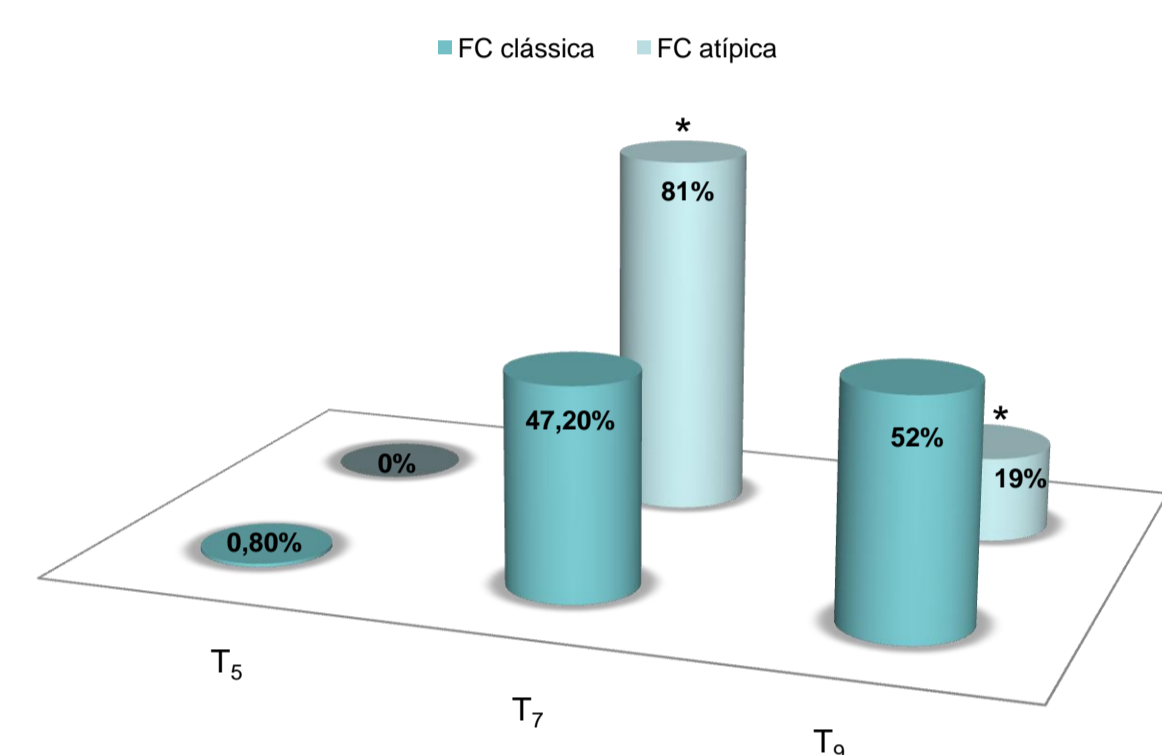


Figura 1. Frequência das variantes poliT no íntron 8 do gene *CFTR* em pacientes com FC clássica e atípica.
* Valores estatisticamente significativos entre os grupos ($P < 0,001$)

Discussão

Embora o alelo T₅ seja encontrado em aproximadamente 5% da população normal de euro-descendentes [3], a frequência do polimorfismo varia consideravelmente entre pacientes com FC e foi observada em altas frequências em pacientes com CBAVD (14,3%) [4] e doença sinopulmonar (8%) [3].

O teste do qui-quadrado foi realizado para verificar se havia diferença significativa entre as frequências encontradas em nosso estudo e as frequências encontradas em diferentes estudos, com pacientes brasileiros de FC [5] e com indivíduos normais da população norte-americana [3].

Tabela 1. Comparação entre as frequências alélicas encontradas nesse trabalho e as frequências descritas em estudos anteriores

Alelo	Simon <i>et al.</i> , 2010	Bernardino <i>et al.</i> , 2000 [5]	Friedman <i>et al.</i> , 1997 [3]
T ₅	0,6%	0,9% ($P=0,685$)	5% ($P < 0,001$)*
T ₇	53,6%	27,5% ($P < 0,001$)*	84% ($P < 0,001$)*
T ₉	45,8%	71,6% ($P < 0,001$)*	11% ($P < 0,001$)*

Os valores-*P* foram obtidos a partir da comparação dos valores de qui-quadrado encontrados nesse trabalho e descritos anteriormente.
*Valores estatisticamente significativos

Os resultados de ambos os estudos sugerem que as frequências destes alelos podem ser diferentes entre pacientes brasileiros de FC e/ou que as frequências destes alelos na população brasileira apresentam distribuição diferente daquela observada na população norte americana.

Conclusão

Esse estudo permitiu determinar a frequência do polimorfismo (TG)_m-T_n em pacientes com FC clássica e atípica do sul do Brasil. Estudo semelhante deve ser realizado com a população normal da mesma região para a comparação das frequências em ambos os grupos e para a melhor compreensão do alelo T₅ na população normal e nos pacientes com FC.