



## ASSOCIAÇÃO ENTRE PROVÁVEIS VARIANTES MODIFICADORAS E A GRAVIDADE CLÍNICA DA FIBROSE CÍSTICA

BARBARA CARLI; CARMEN SILVIA BERTUZO; FERNANDO MARSON

**Introdução:** A fibrose cística (FC) se manifesta clinicamente com várias formas de gravidade, moduladas por diferentes genótipos e o meio ambiente. Enquanto as classes das mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator”) estão bem definidas, como moduladores de gravidade da FC, os polimorfismos continuam controversos. Portanto, é **objetivo** desse estudo verificar se polimorfismos em genes modificadores estão associados com a gravidade da FC. Para nossa **metodologia**, serão avaliadas variantes específicas dos genes ACE, GCLC129 e GCLC350. Todos os pacientes serão submetidos à análise das mutações no gene CFTR, presença dos polimorfismos (por meio de diferentes técnicas moleculares – nested” PCR, digestão enzimática, PCR “multiplex” e genotipagem em sequenciador automático) e características clínicas de gravidade da FC. Após o sequenciamento e genotipagem, classificamos os pacientes de acordo com as seguintes variáveis; ACE, homocigoto negativo, heterocigoto, homocigoto positivo; GCLC129, homocigoto para o alelo C, heterocigoto, homocigoto para o alelo T. GCLC350, homocigoto para o alelo A, heterocigoto, homocigoto para o alelo G. O gene CFTR classificamos entre Mutação identificada (+), em pelo menos um dos alelos, e mutação não identificada (-) em ambos os alelos. Obtivemos como **resultados** referente aos genes as porcentagens, na condição CFTR +, a seguir: **ACE -/-** =30,0%; **ACE -/+** = 36,1%; **ACE +/+** = 10,0%, **GCLC129 C/C** = 61,1%; **GCLC129 T/T** = 2,7%; **GCLC129 C/T** = 12,2%; **GCLC350 A/A** = 48,3%; **GCLC350 A/G** = 25,5%, **GCLC350 G/G** = 2,2%. Usamos também a classificação das mutações do gene CFTR, descrita por *Culling*, para ordenar em classes os resultados obtidos por sequenciamento. Dos 218 alelos mutados que encontramos, 6,88% pertence a Classe I (Defeito na síntese proteica), 90,8% pertence a classe II (Defeito no tráfego até a membrana ou processamento anormal), 1,83% pertence a classe IV (Redução na condutância) e 0,45% pertence a classe V (Redução na síntese/trafego). Nossa **conclusão** parcial é que a maior parte das mutações relacionadas a defeitos no tráfego da membrana ou processamento anormal e que mutações nos genes estudados aparecem com mais frequência em homocigose do que heterocigose. Na ampliação deste estudo iremos correlacionar os achados genéticos com o histórico clínico do pacientes, Idade, IMC, colonização de bactérias pulmonares e parâmetros de espirometria.

**Palavras-chave:** Fibrose cística, Genotipagem, Genética, Biologia, Saúde.