



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)
4ª CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: GENÉTICA

Bolsista: Jeremias Antunes Gomes Cavalcante - Graduando do 5º período

Orientado por: Profa. Dra. Louisa Maria de Andrade e Sousa

FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística é uma das doenças de origem genética que mais acometem indivíduos no mundo. É caracterizada por um defeito no transportador de cloreto presente nas membranas das células epiteliais do sistema respiratório (principal complicação), digestório e das glândulas exócrinas pancreáticas (PEREIRA; KIEHL; SANSEVERINO, 2011).

No epitélio que reveste a via respiratória, o transportador de cloreto atua fazendo o transporte do cloreto do interior para o exterior da célula, auxiliando na produção de muco que promove a defesa do trato respiratório evitando infecções. Porém, na fibrose cística o transporte de cloreto não acontece como deveria e o cloreto se acumula no interior da célula estimulando indiretamente o acúmulo de sódio que devido seu alto poder de solvatação atrai a água para o interior da célula e desidrata a camada de muco resultando na formação de um muco seco e espesso como mostra a Imagem 1. Tal característica favorece a colonização bacteriana e o desenvolvimento de infecções pulmonares como mostra a Imagem 2. (KUMAR; ABBAS, ASTER, 2013).

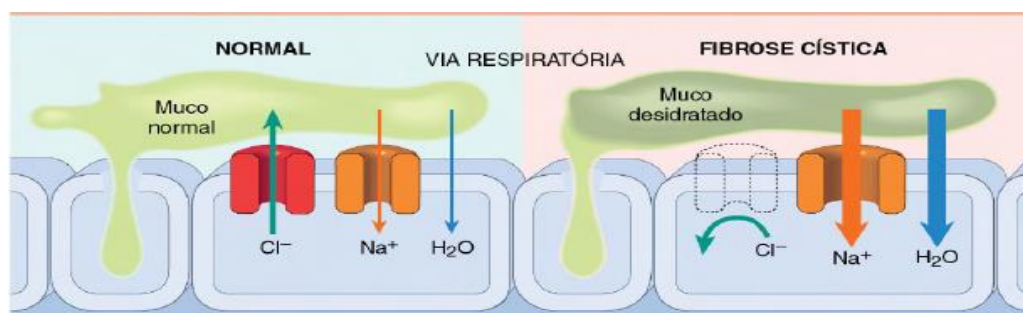


Imagem 1.

(KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Com o favorecimento das infecções bacterianas subsequentes devido a formação do muco denso e desidratado, o indivíduo pode desenvolver doenças tais como bronquite crônica e dilatação dos brônquios com secreção mucopurulenta. Além disso, é comum o aparecimento de esteatose hepática, cirrose, tosse crônica e complicações cardiorrespiratórias. No trato gastrointestinal a formação do muco espesso pode impedir a passagem das enzimas pancreáticas para o duodeno comprometendo o processo de absorção dos alimentos causando desnutrição (KUMAR; ABBAS, ASTER, 2013; GOLAN, 2014).

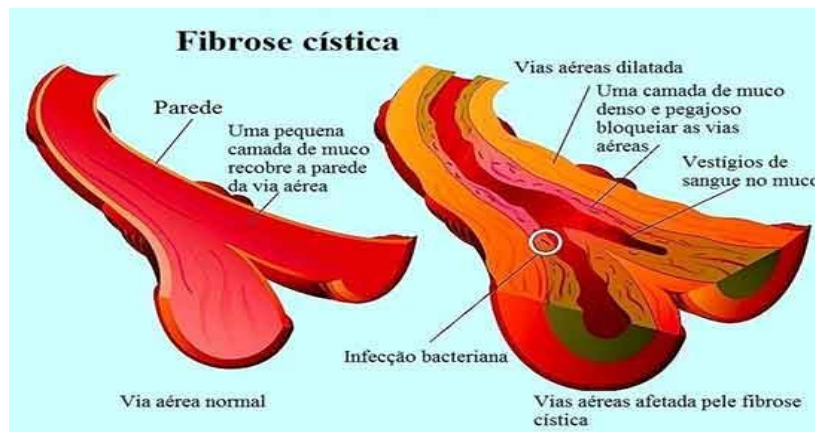


Imagem 2.

www.planetabiologia.com

A causa da fibrose cística se deve a várias mutações autossômicas recessivas que afetam o gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)* que está localizado no cromossomo 7, especificamente no locus q.31. As mutações são alterações na sequência do DNA, que em muitos casos provocam alterações nas proteínas codificadas pela dada sequência, o que pode provocar danos à vida do indivíduo. As principais mutações são provocadas por substituição de bases nitrogenadas dos nucleotídeos, inserção ou deleção das mesmas (NUSSBAUM *et al.*, 2008; PEREIRA; KIEHL; SANSEVERINO, 2011; GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Atualmente é estimado um número de 1500 mutações possíveis no gene do locus *CFTR*, o que gera possíveis diferenças no nível do acometimento do indivíduo pela doença. A mutação que promove o desenvolvimento da doença na maioria dos casos é chamada $\Delta F508$, e é caracterizada pela deleção de três nucleotídeos que formam uma trinca que codifica o aminoácido fenilalanina durante a transcrição para a produção da proteína CFTR. A deleção da trinca de nucleotídeos leva à deleção

do aminoácido, alterando a sequência de aminoácidos na proteína. A consequência disto é uma mudança conformacional na proteína o que leva a perda da função de transporte de cloreto (NUSSBAUM *et al.*, 2008; JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2010; PEREIRA; KIEHL; SANSEVERINO, 2011).

Outra mutação do *CFTR* é a R117H, uma mutação de sentido trocado que culmina na produção de canais de cloreto que se dirigem até a membrana das células, mas, possuem sensibilidade reduzida a adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) e em função disso passam menos tempo abertos. Assim, as mutações envolvidas no gene *CFTR* são classificadas em classe I, II, III e IV de acordo com o grau de acometimento da função do transportador de cloreto. A classe I agrupa as mutações que resultam na falta de síntese do transportador ao passo que a classe II engloba as mutações que resultam na produção de proteínas mal processadas que serão degradadas pelos proteassomos. Na classe III estão as mutações que produzem um transportador que se dirige a membrana, porém não é regulado como deveria e a classe IV resulta na condutância anormal dos canais de cloreto (JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2010).

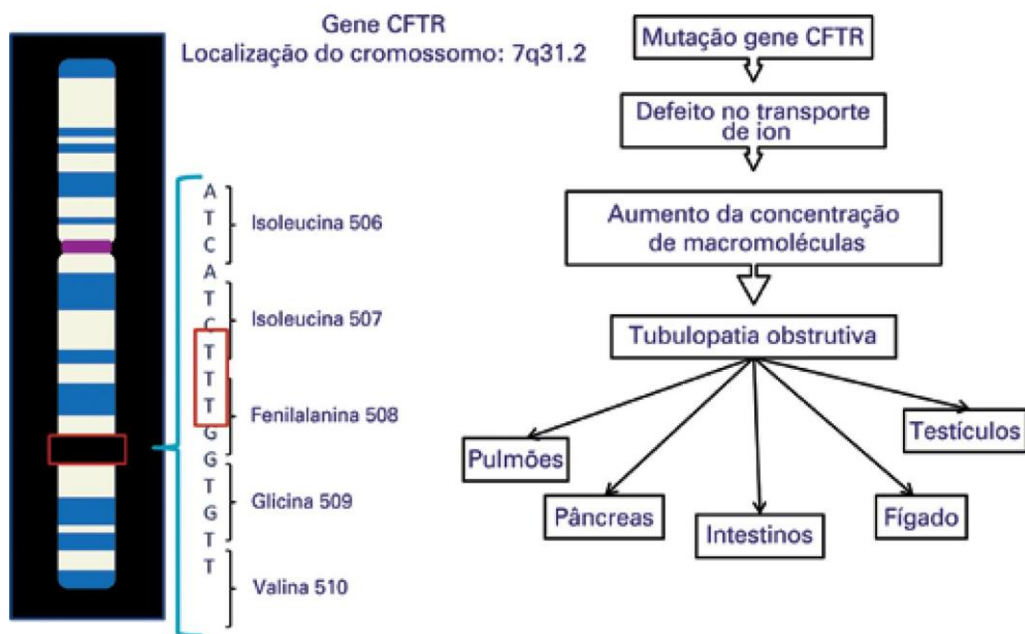


Imagem 3.

(Biazotti *et al.*, 2015).

O diagnóstico dessa doença é realizado a partir de análise dos sintomas da doença, dosagem de cloro no suor do indivíduo (>60mEq/L), triagem neonatal ampliada (auxilia no diagnóstico) e teste genético que tem como objetivo analisar possíveis mutações no material genético (GBEFC, 2018).

O tratamento da fibrose cística pode oferecer ao indivíduo uma melhora na qualidade e um aumento na expectativa de vida, porém é importante ressaltar que não há cura para a doença. O tratamento se baseia na utilização de antibióticos, substâncias mucolíticas, broncodilatadores, enzimas, proteínas reguladoras, dentre outros. Podemos citar como exemplo, a utilização de enzimas pancreáticas de suínos, lipases e proteases que tornam possível a digestão de gorduras, carboidratos e proteínas, possibilitando dessa forma a reversão do quadro de desnutrição do indivíduo. Além disso, devido à infecção por bactérias patogênicas ocasionadas por meio da obstrução das vias respiratórias são utilizados alguns antibióticos tais como tobramicina, gentamicina e colimicina. A suplementação com vitaminas lipossolúveis e suplementação calórica também são possíveis tratamentos para indivíduos acometidos por fibrose cística (DAMACENO, 1998; JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2010; MOSS, 2001; GOLAN *et al.*, 2014).

REFERÊNCIAS

- DAMASCENO, N.; REIS, F. J. Fibrose cística. **J Pediatr (Rio J)**, v. 74, n. 7, p. S76-S94, 1998.
- GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R.; CARROLL, S. B.; DOEBLEY, J. Introdução a genética. 11ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. Diagnostico da fibrose cística. 2018. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/diagnostico-da-fibrose-cistica/>>. Acesso em 10 Abr. 2018.
- JORDE, L.B.; CAREY, J.C.; BAMSHAD, M.J. Genética Médica. 4ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Patologia básica. 9ª Edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- MOSS, R. B. Administration of Aerosolized Antibiotics in Cystic Fibrosis Patients. *Chest* 2001; 120:107-113.
- NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F.; HAMOSH, A. Genética médica. 7ª Edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- PEREIRA, M. L. S.; KIEHL, M. F.; SANSEVERINO, M. T. V. A genética na fibrose cística. **Revista HCPA**, v. 31, n. 2, p. 160-167, 2011.

