

## DESCRIÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS VARIANTES DO POLIMORFISMO IVS8-(TG)m(T)n DO GENE *CFTR* EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL.

Grazielle Motta Rodrigues<sup>1,2</sup>, Simone Martins de Castro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CDCT), Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, SES/RS, Brasil;

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil;

[grazimr12@gmail.com](mailto:grazimr12@gmail.com)

### INTRODUÇÃO

O gene *CFTR*, responsável pela Fibrose Cística (FC), transcreve a proteína de condutância transmembranar (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR), o qual funciona como um canal de íons cloreto através do epitélio. O gene possui 27 éxons, ao longo dos quais 2.028 mutações já foram descritas.

O polimorfismo IVS8-(TG)m(T)n está localizado no íntron 8 do *CFTR*, e tem sido associado a eficiência do *splicing* do éxon 9 no transcrito. Os dinucleotídeos TG (TGm) têm sido mais frequentemente relatados na literatura variando de 10 a 13 repetições, enquanto as repetições do nucleotídeo timina (Tn) variam 5, 7 ou 9 vezes. O alelo T5, quando presente, pode promover o *skipping* do éxon 9 do transcrito, uma vez que encontra-se localizado no sítio aceptor, resultando em níveis diminuídos de RNA mensageiro normais.

Estudos demonstram que associação a grandes repetições do dinucleotídeo TG com curtas repetições do nucleotídeo T (como o alelo T5) pode resultar em menor número de cópias do transcrito completo com conseqüente diminuição da síntese de proteínas CFTR funcionais.

### OBJETIVOS

Descrever a frequência das variantes do polimorfismo IVS8-(TG)m(T)n do gene *CFTR* em recém-nascidos com suspeita de FC e em pacientes em acompanhamento para FC do Estado do Rio Grande do Sul (RS).

### MATERIAIS E MÉTODOS

Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em quatro grupos distintos, conforme a figura 1. Um painel de 11 mutações, previamente padronizado pelo grupo, foi realizado para identificação de mutações do gene *CFTR* e a identificação do polimorfismo foi realizada por sequenciamento de DNA do éxon 9 do gene. Um quinto grupo compostos por amostras controle será testado para determinar as variantes deste polimorfismo em indivíduos não fibrocísticos.

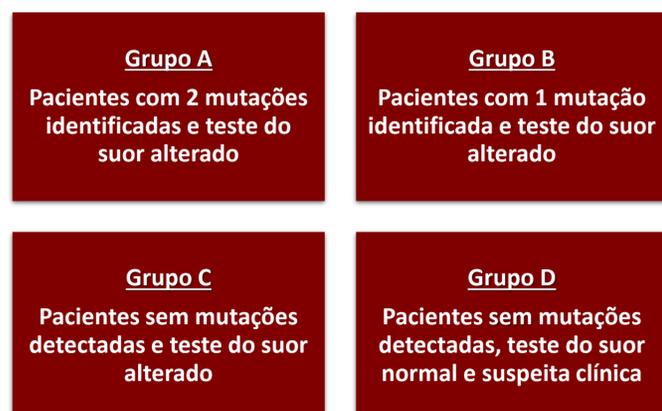


Figura 1. Classificação da amostra em quatro grupos para análise dos dados

### RESULTADOS

Um total de 88 amostras de DNA foram analisadas. Destas, 59 são provenientes da triagem neonatal e 29 são amostras de pacientes em acompanhamento nos centros de referência. Os genótipos encontrados para o polimorfismo (TG)m(T)n estão descritos nos gráficos da figura 2.

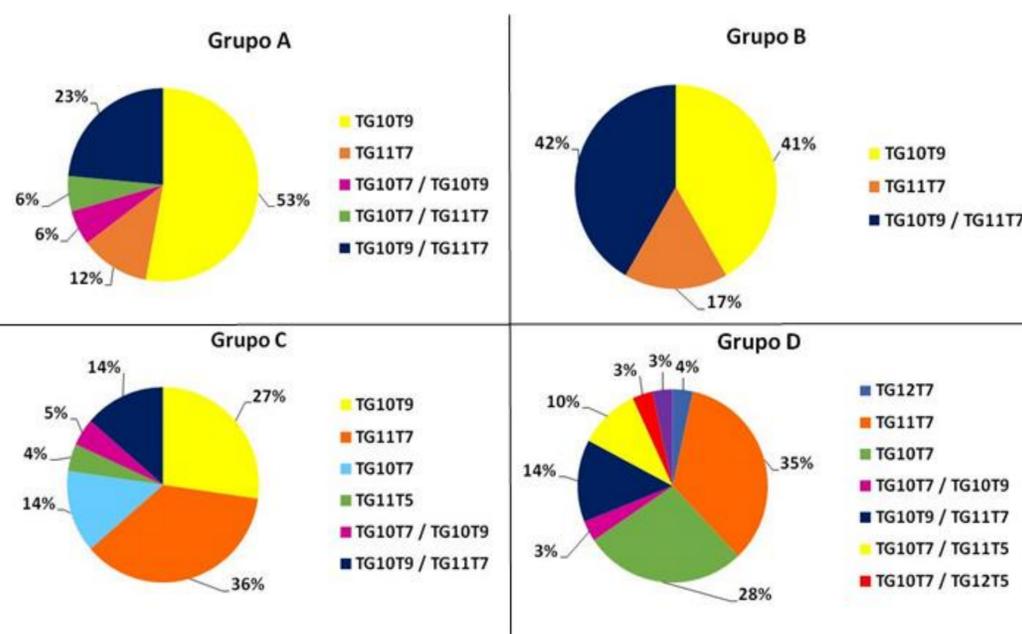


Figura 2. Genótipos encontrados em cada um dos grupos.

Os genótipos do polimorfismo mais frequentemente observados entre os pacientes dos grupos A e B foi a variante TG10T9 (53% e 41% respectivamente). Entre os indivíduos dos grupos C e D, o genótipo mais observado foi TG11T7 (36% e 35% respectivamente).

Tabela 1. Frequências alélicas observadas em cada um dos grupos analisados

Grupo	n	A	B	C	D
TG(m)	TG 12	0	0	0	8,06
	TG 11	32,35	25	47,72	51,61
	TG 10	67,65	75	52,27	40,32
Tn	T9	67,65	58,33	36,36	8,06
	T7	32,35	41,67	59,09	80,64
	T5	0	0	4,54	11,29

Até o momento, alelo T5 foi observado somente nos grupos C e D, que compreendem pacientes que não possuem mutações identificadas entre as 12 mutações testadas. Um grupo controle será testado para identificar e relacionar a frequência do alelo T5 na população em geral. Estes dados são importantes quando associados a dados clínicos e genéticos, a fim de observar se há relação com o fenótipo da doença. Com este trabalho, pretendemos fornecer mais informações para ajudar no entendimento da variabilidade clínica de pacientes com FC.

### REFERÊNCIAS

- D, Salinas et al. "Phenotypes of California CF Newborn Screen-Positive Children with CFTR 5T Allele by TG Repeat Length." *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2016, Sep : 496-503.  
M, Ghorbel, et al. "Screening of  $\Delta F508$  mutation and IVS8-poly T polymorphism in CFTR gene in Tunisian infertile men without CBAVD." *Andrologia*, 2012, May: 376-382.