

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Genética: molecular, humana e médica 2

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Bruno Oliveira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética: molecular, humana e médica 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-575-1

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.751211410>

1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

Podemos definir a genética como a parte da ciência que estuda a hereditariedade, assim como a estrutura e função dos genes e a variação dos seres vivos. Através da genética podemos compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações. Essa genética clássica quando aprofundada revela outras subáreas, como a genética molecular que tem as suas fundações na genética clássica, mas dá um enfoque maior à estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando o DNA, genes e o genoma que controlam todos os processos vivos, nos ajudando na compreensão da biologia humana em saúde e doença.

Outra subárea de importância é a genética humana, que tem como estratégia descrever o estudo da transmissão genética em seres humanos, englobando a genética clássica propriamente dita, a citogenética, a bioquímica, genética populacional, genética do desenvolvimento etc. Por fim a genética médica ou genética clínica é a especialidade que lida com o diagnóstico, tratamento e controle dos distúrbios genéticos e hereditários. É uma área que enfoca não só o paciente, mas também toda a família, principalmente por meio do aconselhamento genético.

Além das três subáreas que destacamos acima a genética compreende um leque outras áreas específicas, no entanto ao mencionar a genética humana, molecular e médica estamos abrindo caminho para o segundo volume do livro publicado dentro do contexto dessas definições.

É muito nítido que nos últimos anos a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Assim, esperamos que mais uma vez o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Desejamos que seja mais um volume que anteceda inúmeros outros dentro desse contexto. E por fim parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS E INFERTILIDADE MASCULINA: ACONSELHAMENTO GENÉTICO E ICSI

Alan da Silva Lira
Leide de Almeida Praxedes
Leila Montenegro Silveira Farah
Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira
Ana Paula Muniz Serejo
Deise Seferino Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114101>

CAPÍTULO 2..... 13

APLICAÇÕES DA GENÉTICA MOLECULAR NA CIÊNCIA FORENSE - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Cássia Pereira da Silva
Milena Martins do Nascimento
Adriana Freitas Neves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114102>

CAPÍTULO 3..... 28

ASPECTOS GENÉTICOS DA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Amanda Holanda Cardoso Maciel
Vitor Araújo Marinho
Lídia Vieira do Espírito Santo
Guilherme Pinho Mororó
Marla Rochana Braga Monteiro
Morgana Cléria Braga Monteiro
Lucas Lessa de Sousa
Raquel Matoso Freire
Lucas Oliveira Sibellino
Ticiane Freire Bezerra
Maria Denise Fernandes Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114103>

CAPÍTULO 4..... 41

DISTRIBUIÇÃO ALÉLICA DO POLIMORFISMO BDNF VAL66MET EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME DA BAHIA, BRASIL

Wellington dos Santos Silva
Tiago da Silva Lopes
Danielle Palma Silva Barreto
Rita Lucena
Abrahão Fontes Baptista
Gabriel Santos da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114104>

CAPÍTULO 5.....	47
DNA REPAIR GENES POLYMORPHISMS: INFLUENCE UPON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS	
Suelen Cristina de Lima	
Jaqueline de Azevêdo Silva	
Nadja Maria Jorge Asano	
Gisele Vagjel Fernandes	
Lucila Maria Valente	
Paulo Roberto Eleutério de Souza	
Sergio Crovella	
Paula Sandrin-Garcia	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114105	
CAPÍTULO 6.....	58
GENÉTICA FORENSE APLICADA À INVESTIGAÇÃO DE CRIMES SEXUAIS	
Angela Aparecida de Oliveira	
Darlene Cabral	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114106	
CAPÍTULO 7.....	69
O IMPACTO DA MEDICINA PERSONALIZADA NO SETOR DA SAÚDE	
Benedito R. da Silva Neto	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114107	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	74
ÍNDICE REMISSIVO.....	75

CAPÍTULO 3

ASPECTOS GENÉTICOS DA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/10/2021

Data de submissão: 06/09/2021

Amanda Holanda Cardoso Maciel

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/7323302371424773>

Vitor Araújo Marinho

Centro Universitário Unichristus
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1103480575210739>

Lídia Vieira do Espírito Santo

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/9583521302146988>

Guilherme Pinho Mororó

Universidade Federal do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/9400717527663784>

Marla Rochana Braga Monteiro

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1247331476743501>

Morgana Cléria Braga Monteiro

Universidade Federal do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4818460619610387>

Lucas Lessa de Sousa

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5804855001137896>

Raquel Matoso Freire

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5420382497855390>

Lucas Oliveira Sibellino

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4091270693762152>

Ticiane Freire Bezerra

Centro Universitário Unichristus
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3361200188637664>

Maria Denise Fernandes Carvalho

Universidade Estadual do Ceará
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1093806094902957>

RESUMO: Introdução: A Fibrose Cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana, com prevalência de 1/3000 e mais de 2000 mutações documentadas. De herança monogênica e autossômica recessiva, a FC é decorrente de uma mutação no regulador transmembrana, CFTR, que age como canal iônico e está presente no tecido epitelial dos mais diversos órgãos. Sua disfunção acarreta produção de secreções espessas que tendem a obstruir os ductos dos órgãos afetados. O objetivo do trabalho é revisar a literatura a respeito dos aspectos genéticos da FC. **Metodologia:** Foi conduzida uma busca nos bancos de dados científicos eletrônicos LILACS, MEDLINE e Web of Science. Os descritores utilizados foram: “cystic fibrosis”, “genetic heterogeneity”, “CFTR

protein” e “molecular targeted therapy”. Foram utilizados 34 artigos nesta revisão, os quais foram analisados e sintetizados de forma reflexiva, a fim de obter informações consistentes e relevantes para a revisão. **Resultados:** A FC, apesar de ser monogênica, conta com uma herança genética complexa. O grande número de mutações a causam, assim como a quantidade de genes modificadores que interagem com as disfunções do CFTR, fazem da FC um grande desafio clínico. A FC tem sido alvo de inúmeras pesquisas para terapias alvo e genéticas que tem melhorado a sobrevida dos pacientes, causando aumento da expectativa de vida. **Conclusão:** O avanço da biotecnologia traz perspectivas promissoras para o tratamento da FC. Para o futuro, os grandes desafios são o desenvolvimento de terapias alvo e de terapias genéticas capazes de reduzir a morbimortalidade e mudar a história natural da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, Proteína CFTR, Genética, Terapia alvo, Terapia genética

GENETIC ASPECTS OF CYSTIC FIBROSIS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is the most common genetic disease in the Caucasian population, with a prevalence of 1/3000 and more than 2000 documented mutations. With monogenic and autosomal recessive inheritance, CF results from a mutation in a transmembrane regulator, CFTR, which acts as an ion channel and is present in the epithelial tissue of the most diverse organs. Its dysfunction leads to the production of thick secretions that tend to obstruct the ducts of the affected organs. The objective is to review the literature regarding the genetic aspects of CF. **Methodology:** A search was conducted in the electronic scientific databases LILACS, MEDLINE and Web of Science. The descriptors used were: “cystic fibrosis”, “genetic heterogeneity”, “CFTR protein” and “molecular targeted therapy”. Thirty-four articles were used in this review, which were analyzed and synthesized in a reflective way, in order to obtain consistent and relevant information for this article. **Results:** CF, despite being monogenic, has a complex genetic inheritance. The large number of mutations that cause the disease, as well as the amount of modifying genes that interact with CFTR dysfunctions, make CF a great clinical challenge. CF has been the target of numerous researches for targeted and genetic therapies that have improved survival, causing an increase in life expectancy. **Conclusion:** The advance of biotechnology brings promising prospects for the treatment of CF. For the future, the great challenges are the development of targeted therapies and gene therapies capable of reducing morbidity and mortality and changing the natural history of the disease.

KEYWORDS: Cystic Fibrosis, CFTR Protein, Genetics, Targeted therapy, Gene therapy.

1 | INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética autossômica recessiva mais frequente na população caucasiana, com uma prevalência média de 1:3000 na Europa, América do Norte e Oceania (CFF, 2020). No Brasil, por sua vez, a prevalência é em torno de 1:7000 (RASKIN, 2001). A doença tem característica recessiva e monogênica e afeta o canal regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), que atua no controle de eletrólitos

de células epiteliais e, portanto, no balanço osmótico de secreções. Devido à expressão multissistêmica desse canal, diferentes órgãos são afetados em graus variáveis, o que leva à diversidade de manifestações fenotípicas da FC (ELBORN, 2016). Pacientes com FC apresentam secreções viscosas e espessas no trato biliar, pâncreas, intestino, sistema reprodutor e, notadamente, no sistema respiratório. A história natural da doença evolui com infecções crônicas e recorrentes do trato respiratório, além de presença de flora bacteriana específica e alterações funcionais e estruturais pulmonares que culminam em insuficiência respiratória (DRUMM, 2013). Com o avanço da medicina e do diagnóstico precoce através da triagem neonatal, os pacientes com FC têm elevado sua expectativa de vida, podendo atingir até a quinta década de vida (KEOGH, 2018).

Até o momento mais de 2000 variantes do gene CFTR são conhecidas, o que possibilita um amplo espectro de gravidade e de manifestações clínicas. A mutação mais prevalente, a F508del (deleção do resíduo de fenilalanina na posição 508), é a variante com melhor correlação genótipo-fenótipo para as manifestações clínicas da FC e é o alvo principal das terapêuticas em estudo atualmente. Devido ao caráter monogênico da doença e à razoável prevalência da condição na população caucasiana, a FC tornou-se um modelo de estudo para terapias alvo moleculares e terapias genéticas. O conhecimento a respeito dos aspectos genético-moleculares da doença, portanto, torna-se essencial no contexto de avanço das técnicas de biotecnologia (FAJAC, 2017).

2 | OBJETIVO

O objetivo deste artigo é discutir, por meio de uma revisão narrativa, os aspectos genéticos da FC, bem como sua influência nas novas modalidades terapêuticas disponíveis.

3 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo descritiva, caracterizando-se como uma revisão narrativa. Para a elaboração desta revisão foi conduzida uma busca nas bases de dados científicos eletrônicos LILACS, MEDLINE e Web of Science via Portal BVS, PubMed e Portal CAPES, respectivamente. Aplicaram-se os seguintes descritores presentes no DeCS e MESH, assim como suas combinações na língua inglesa e portuguesa: “cystic fibrosis”, “genetic heterogeneity”, “CFTR protein” e “molecular targeted therapy”. Foram introduzidas também fontes localizadas por busca externa de sites oficiais, como o Cystic Fibrosis Foundation (CFF). O conteúdo utilizado para a construção da revisão foi examinado a partir de publicações compreendidas no período entre 2015 e 2021.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) artigos publicados em inglês ou português e b) abordagem dos aspectos genéticos da FC. Já os critérios de exclusão utilizados foram a) fuga ao tema central da pesquisa, b) ausência de abstract disponível para

leitura e c) ausência de atualizações relevantes sobre o tema. Foram selecionados 34 artigos para a produção desta revisão, tendo sido analisados e sintetizados de forma reflexiva.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Canal Regulador De Condutância Transmembranar da Fibrose Cística (CFTR)

Identificado e clonado em 1989 por Riordan e colaboradores, o gene responsável pela proteína CFRT contém 27 éxons distribuídos em aproximadamente 189 kb de DNA no braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31). Quando transcrito, o RNA maduro origina uma proteína com 1.480 aminoácidos em sua composição. O canal CFTR é membro da superfamília de transportadores com cassetes de ligação a ATP (ABC). O canal conta com dois domínios integrais de membrana, que formam o poro do canal, e dois domínios de ligação a nucleotídeo (NBD1 E NBD2), que se ligam ao ATP. A principal mutação responsável pela FC, a F508del, ocorre no domínio NBD1 (ARONSON, 2015).

O CFTR é localizado na superfície apical de células epiteliais e atua no controle de eletrólitos destas células e, portanto, no balanço osmótico de secreções exócrinas. É responsável por conduzir cloreto e bicarbonato na membrana apical de diferentes epitélios, regulando o transporte de água e íons e mantendo a hidratação da superfície epitelial (FARREL, 2020). Quando o CFTR apresenta algum defeito, ocorrem alterações no transporte de cloreto e bicarbonato para a superfície apical do epitélio, o que pode desregular a osmolaridade das secreções. Como consequência, ocorrem obstruções ductais devido à formação de secreções desidratadas e espessas, levando a danos teciduais. Além disso, o CFTR também tem papel de absorção nas glândulas sudoríparas, o que faz com que sua disfunção cause o típico suor salgado do fibrocístico (ELBORN, 2016).

4.2 Características Genéticas

A FC é uma doença genética monogênica de herança autossômica recessiva. É causada pela presença de mutações em ambas as cópias do gene que codifica o canal CFTR. Ela ocorre tanto pela presença de uma mesma mutação nos dois alelos como por mutações diferentes em cada um deles, caracterizando um heterozigoto composto. Essa variedade genética deve-se à grande diversidade de mutações que podem desencadear a doença, sendo registradas, até o momento, mais de 2000 variantes do gene para o CFTR (CFF, 2020). Essa grande quantidade de mutações tem levado a crer que a maior parte da população caucasiana carrega alguma mutação para a codificação do canal (QUON, 2016).

Apesar do grande número de mutações, a F508del é a variante mais prevalente, estando presente em 82,4% dos pacientes europeus (CUTTING, 2015). É também a mutação que melhor correlaciona-se fenotipicamente com as manifestações clínicas típicas da FC, como sintomas respiratórios e insuficiência pancreática (BAREIL, 2020).

As diferentes mutações têm frequências variáveis entre grupos étnicos distintos. Na Grã-Bretanha, por exemplo, a F508del tem uma prevalência de 81%, enquanto na Turquia, apenas de 24,5%. Além disso, outras variantes são prevalentes em grupos étnicos particulares, como a c.273+1G>A nas populações eslavas e a 405+1G>A entre os judeus (BAREIL, 2020; CFF, 2020). O conhecimento a respeito da prevalência local de variantes é uma ferramenta de auxílio para triagem e diagnóstico precoces da FC em determinadas populações e pode guiar a investigação genética de forma mais precisa e acurada.

No Brasil, essa diversidade de variantes é acentuada graças à miscigenação da população, o que traz como consequência uma variação alélica significativa com interessantes diferenças regionais entre os estados (DE SOUZA, 2017). Por exemplo, na Bahia, estado notadamente afro-descendente, a prevalência de F508del é de 8,7%, estando abaixo dos dados mundiais, principalmente quando comparamos com países de população caucasiana. Já para a G542X, a segunda mutação mais frequente no Brasil, a diversidade regional varia de uma prevalência de 8,3% em São Paulo até 0% no Maranhão (MOTA, 2015).

Um estudo publicado em 2018 por Rosa e colaboradores elencou as principais mutações encontradas em crianças e adolescentes fibrocísticos no sul do Brasil, elencando a correlação genótipo-fenótipo encontrada. A F508del esteve presente em cerca de 90% dos pacientes, correlacionando-se a fenótipos de insuficiência pancreática, redução da função pulmonar e aumento do cloro no suor. Além disso, outras variantes encontradas em maior prevalência foram G542X, N1303K e R1162X (ROSA, 2018). No quadro 1 estão elencadas as principais mutações encontradas, além de sua frequência e seu fenótipo correlato.

MUTAÇÃO	FREQUÊNCIA DE ALELOS	FENÓTIPO
F508del	71,43%	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência pancreática • Cloro no suor elevado • Redução da função pulmonar
G542X	7,14%	<ul style="list-style-type: none"> • Íleo Meconial • Insuficiência pancreática
R1162X	4,76%	<ul style="list-style-type: none"> • Cloro no suor elevado • Redução na função pulmonar leve • Insuficiência pancreática
N1303K	4,76%	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência pancreática grave • Diabetes Mellitus
711+5G>A	1,1%	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatite • Hepatopatias • Colonização <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>

Quadro 1 - Variantes do CFTR frequentes no Brasil e sua relação genótipo-fenótipo.

FONTE: Rosa, 2018

4.3 Fisiopatologia

CLASSE	MECANISMO	MUTAÇÕES
I	Mutações de produção: Ausência completa da proteína CFTR devido à terminação prematura do mRNA	G542X W1282X R553X 621 + G> T 1717-1G> A
II	Mutações de processamento: Modificações pós-traducionais anormais que impedem a proteína de trafegar para a localização celular correta	F508del N1303K A455E
III	Mutações de passagem: Anormalidades nas regiões de dobra de ligação nuclear levando à diminuição da atividade da proteína como canal de cloreto	G551D S549N
IV	Mutações de condução: Redução da frequência do fluxo de íons e da duração da abertura do canal.	D1152H R347P R117H
V	Redução do CFTR funcional: Mutações que alteram a estabilidade do mRNA, levando a quantidades insuficientes de CFTR maduro na membrana.	A455E
VI	Aumento do turnover: Rotatividade aumentada devido a anormalidades do terminal C.	Q1412X

Quadro 2 - Classe de mutações do CFTR.

FONTE: Welsh, 1993 e Rafeeq, 2017.

Em 1993 Welsh e Smith propuseram uma classificação das mutações do CFTR baseada nos mecanismos patogênicos, nos efeitos das mutações nas proteínas e na quantidade de produto expresso.

As mutações da classe I caracterizam-se por defeitos genéticos que causam ausência completa da proteína CFTR devido à instabilidade molecular causada por terminação prematura do RNA mensageiro. Já as mutações classe II são decorrentes de defeitos de processamento ou transporte do CFTR, levando à redução da expressão apical do canal. As mutações classe III dizem respeito a anormalidades de regulação do canal levando à redução da sua atividade ou defeitos de passagem. Mutações classe IV geram alteração de condutância do fluxo iônico, especialmente do íon cloreto. Já a classe V representa redução da transcrição do CFTR, com menor produção de canais funcionais. A classe VI, por sua vez, caracteriza-se pela presença de mutações que aumentam a degradação do CFTR presente na membrana apical (WELSH, 1993; RAFEEQ, 2017).

A variante mais prevalente, F508del, apresenta-se como classe II, pois produz defeito na maturação e no processamento do canal CFTR, levando à redução de CFTR funcional na superfície das células epiteliais. Além disso, os canais que conseguem alcançar a membrana apical também apresentam defeito de passagem - defeito da classe III e IV (ELBORN, 2016).

Apesar de didática, esta classificação não engloba o processo fisiopatológico de todas as variantes conhecidas. Algumas mutações inclusive interferem em mais de um mecanismo

molecular classificado, como a própria F508del. Além disso, as funções relacionadas ao transporte de bicarbonato e à regulação do pH não são englobadas por esta classificação, mesmo podendo ter algum impacto na manifestação clínica multissistêmica (BAREIL, 2020).

4.4 Correlação Genótipo-fenótipo

Considerando a classificação das variantes pelos mecanismos fisiopatológicos, a presença de duas variantes das classes I, II ou III estão associadas a um fenótipo mais grave, geralmente evoluindo com insuficiência pancreática. Já a presença concomitante de mutações das classes IV, V ou VI associam-se a fenótipos mais brandos devido à presença de função residual do CFTR (RAFEEQ, 2017).

Os dados de diversos estudos levam a crer que os indivíduos homocigotos para F508del costumam apresentar sintomatologia pulmonar precoce e função pulmonar reduzida, além de pronunciada insuficiência pancreática (ROSA, 2018 e CORREIA, 2015). Dentre as mutações frequentes na população brasileira, as mais prevalentes apresentam correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida para doença pulmonar e pancreática, como observado no quadro 1.

Uma metanálise recente analisou a associação de algumas variantes do CFTR com a manifestação clínica de infertilidade masculina e observou maior prevalência da mutação IVS5-5T em pacientes com infertilidade ou azoospermia não obstrutiva (YANG, 2020). Esse dado pode tanto orientar o aconselhamento pré-concepcional de pacientes fibrocísticos como auxiliar no diagnóstico de casos de infertilidade masculina de causa não obstrutiva sem história conhecida de FC.

Apesar de algumas variantes apresentarem correlação genótipo-fenótipo bem conhecida, isso não se aplica a todas as mutações ou manifestações clínicas. Em certas populações há disparidade entre o genótipo estudado e o fenótipo apresentado. Observa-se que entidades multifatoriais interferem no fenótipo final das manifestações clínicas, especialmente no quadro pulmonar. Condições socioeconômicas, aderência a tratamentos, nível de desenvolvimento local e genes modificadores podem interferir no fenótipo clínico da FC (STEPHERSON, 2017).

4.5 Genes Modificadores

Ao expressarem-se em um mesmo ambiente celular ou tecidual, os genes tendem a interagirem e influenciarem uns aos outros, modificando sua forma de expressão e seus produtos. Essas interações nos levam a crer que o padrão de herança ligado ao fenótipo é mais complexo do que se imaginava para doenças monogênicas como a FC (CORVOL, 2015).

Apesar das manifestações pancreáticas apresentarem uma correlação genótipo-fenótipo mais estabelecida, isto não se aplica às doenças pulmonares e hepáticas ligadas à FC (TROUVÈ, 2017). A presença de genes modificadores parece causar grande impacto

na gravidade da manifestação clínica final, apontando a importância do conhecimento a seu respeito.

Observa-se melhor correlação genótipo-fenótipo para as manifestações respiratórias quando são observadas mutações em genes modificadores. Um exemplo é o fator transformador de crescimento beta 1 (TGF-beta 1). O TGF-beta 1 suprime a atividade de linfócitos T e, conseqüentemente, a produção de citocinas. Estudos recentes têm observado que a presença de polimorfismos no gene TGF-beta 1 estão associados ao aumento da gravidade das manifestações pulmonares (KRAMER, 2018).

Além disso, têm-se estudado o gene MBL (lecitina ligante de manose) devido à sua relação com infecções na FC. Como componente do sistema complemento, o MBL tem função na proteção inata contra infecções. Variantes do gene MBL que causem redução dos seus níveis séricos podem levar ao aumento da susceptibilidade a infecções, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, o que causa grande impacto na morbimortalidade dos pacientes fibrocísticos (NOURKAMI-TUTDIBI, 2021).

No quadro 3 estão ilustrados alguns genes ou *loci* que são apontados como genes modificadores na FC, influenciando manifestações clínicas específicas.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	GENE/LOCI
Doença obstrutiva pulmonar	TGFβ1, MBL2, EHF, APIP, SLC9A3, SLC6A14, cromossomo 20q13.2, cromossomo 11p12-p13
Obstrução intestinal	MSRA, SLC6A14, SLC9A3
Infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MBL2, DCTN4, SLC6A14
Diabetes	TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC26A9

Quadro 3 - Genes modificadores e manifestações clínicas associadas.

FONTE: Egan, 2020 e Corvol, 2015.

4.6 Terapias Alvo e Terapias Genéticas

Historicamente, o tratamento da FC consistia em lidar com as consequências dos acometimentos orgânicos específicos, como, por exemplo, das infecções pulmonares ou da insuficiência pancreática. Entretanto, com o avanço da biotecnologia e com a identificação de novas mutações no gene CFTR, a utilização de terapias genéticas e de terapias alvo tem emergido (FAJAC, 2017).

As terapias alvo têm como principal objetivo corrigir anormalidades estruturais e funcionais do CFTR. Para tanto, a identificação do defeito do condutor é essencial. Essas terapias podem agir sobre o CFTR potencializando-o, modulando-o, corrigindo-o ou modificando sua tradução (QUON, 2016).

O primeiro modulador do CFTR aprovado para tratamento da FC foi o Ivacaftor. A

droga classifica-se como potencializadora, ou seja, sua ação baseia-se na estabilização do estado patente do CFTR, aumentando seu tempo de abertura. É indicado, portanto, para pacientes com defeitos de abertura do canal, como os provocados pelas mutações da classe III - que tem quantidades normais de CFTR, porém com redução do fluxo iônico (BARRY, 2021). Os ensaios com Ivacaftor demonstraram melhoria notável da função pulmonar e do estado nutricional, além de confirmarem no teste do suor a restauração da função normal do CFTR, com a medida de cloreto abaixo de 60 mEq/L (ROSENFELD, 2019). Os estudos dessa droga, entretanto, devem ser continuados a fim de verificar seus efeitos a longo prazo. Alguns dos efeitos colaterais relatados incluem catarata e aumento das transaminases hepáticas, o que alerta para a necessidade de acompanhamento constante dos pacientes que fazem uso da droga (FAJAC, 2017).

Como cerca de 80% dos fibrocísticos apresentam a F508del em algum alelo do CFTR, o desenvolvimento de uma droga para correção das mutações classe II tem um grande impacto no tratamento da FC. Nesse cenário, o Lumacaftor, um corretor do CFTR, tem sido bastante estudado. Sua ação baseia-se na facilitação da maturação e do transporte correto do CFTR, por estabilizar conformacionalmente o produto mutado e permitir sua condução à superfície celular. Estudos *in vitro* com células epiteliais brônquicas humanas comprovaram melhoria na maturação do CFTR e no transporte de cloreto. Em associação com Ivacaftor, o Lumacaftor demonstrou melhora significativa da função pulmonar e do estado nutricional, com diminuição do número de episódios de exacerbações pulmonares (WAINWRIGHT, 2015).

Estudos recentes também têm investigado o impacto da terapêutica combinada de corretores e potencializadores no tratamento de pacientes homocigotos para F508del. Um estudo analisou o impacto funcional do uso de Ivacaftor, Tezacaftor e Elexacaftor concomitantemente - o primeiro sendo potencializador e os dois últimos, corretores. O estudo demonstrou melhoria expressiva na função pulmonar, concentração de cloreto no suor, qualidade de vida relacionada à respiração e parâmetros nutricionais. Os dados foram comparados com pacientes que faziam uso de terapia dupla com Tezacaftor e Ivacaftor. Quanto aos efeitos colaterais, a terapêutica foi bem tolerada, apresentando bom perfil de segurança (HEIJERMAN, 2019).

No quadro 4 encontra-se as principais medicações moduladoras do CFTR de acordo com sua fase do estudo clínico. Algumas já estão disponíveis no mercado, fazendo parte do arsenal terapêutico de fibrocísticos com mutações específicas.

Apesar dos moduladores do CFTR representarem um grande avanço para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com FC, as medicações disponíveis ainda são restritas a mutações específicas, limitando o público-alvo da terapêutica. Nesse contexto, a terapia genética surge como uma alternativa que poderia contemplar uma ampla variedade de mutações e oferecer soluções permanentes para doenças monogênicas como a FC (MAULE, 2020).

TERAPIA	FASE CLÍNICA	PÚBLICO ALVO
Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta®)	Fase 4	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 12 anos • Uma cópia do F508del + outra mutação específica
Ivacaftor (Kalydeco®)	Fase 4	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 4 meses • Mutações específicas
Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®)	Fase 4	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 2 anos • Duas cópias do F508del
Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko®)	Fase 4	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 12 anos • Duas cópias do F508del • Uma cópia do F508del + outra mutação específica
VX-121 + tezacaftor + VX-561	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 18 anos • Duas cópias do F508del • Uma cópia do F508del + outra mutação específica
ABBV-222	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 18 anos • Duas cópias do F508del

Quadro 4 - Principais moduladores do CFTR em estudo clínico

FONTE: Barry, 2021; Rosenfeld, 2019; Favia, 2020; Schwarz, 2021; Bell, 2019

Apesar dos moduladores do CFTR representarem um grande avanço para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com FC, as medicações disponíveis ainda são restritas a mutações específicas, limitando o público-alvo da terapêutica. Nesse contexto, a terapia genética surge como uma alternativa que poderia contemplar uma ampla variedade de mutações e oferecer soluções permanentes para doenças monogênicas como a FC (MAULE, 2020).

A terapia genética caracteriza-se pela introdução de genes normais recombinantes em células somáticas para tratamento de doenças genéticas. Essa transferência de genes, realizada através de vetores como adenovírus recombinantes e lipossomas, tem como objetivo, na FC, produzir expressão normal do gene CFTR (MAULE, 2020). Apesar de a FC apresentar manifestações multissistêmicas, a melhoria na função pulmonar apresenta-se como ponto principal na qualidade de vida dos pacientes fibrocísticos, sendo o principal alvo das terapias genéticas atualmente. Além disso, o sistema respiratório tem a vantagem de poder ser acessado através de terapias tópicas, como a nebulização (COONEY, 2015). O acesso do material genético até o epitélio pulmonar, entretanto, encontra algumas barreiras. A presença de muco espesso que impede o contato com o epitélio, a resposta imune contra vetores virais e a renovação constante do epitélio das vias aéreas são apenas algumas das barreiras naturais que desafiam o acesso e a transferência de genes de forma vetorial na FC (GUGGINO, 2017; MAULE, 2020).

Embora promissores, os estudos envolvendo terapia genética para FC ainda se encontram em fase pré-clínica. Beumer e colaboradores utilizaram o QR-010, um oligonucleotídeo experimental de RNA de fita simples, para reparação do RNAm na presença

de F508del. O estudo utilizou tanto células brônquicas humanas *in vitro* quanto camundongos *in vivo*, analisando o efluxo de cloreto em vias aéreas e a secreção salivar. Observou-se que o QR-010 restaurou a função do CFTR tanto em células humanas *in vitro* quanto de camundongos com F508del *in vivo* (BEUMER, 2015).

Outras terapias genéticas estão sendo desenvolvidas em fases pré-clínicas. Espera-se que em breve o avanço da biologia molecular e da farmacogenética possam oferecer terapêuticas acuradas e definitivas para doenças genéticas como a FC.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento a respeito dos aspectos genéticos da FC auxilia a comunidade médica devido ao fato de que as variantes gênicas proporcionam impacto direto nas manifestações clínicas e nas terapêuticas disponíveis para cada mutação. Diante disso, torna-se imprescindível atualizar-se não somente a respeito dos tratamentos convencionais das manifestações pulmonares e pancreáticas, mas também sobre as medicações alvo e sobre o papel da variedade genética nas suas indicações.

REFERÊNCIAS

ARONSON, P. S.; BORON, W. F.; EMILE, L. B. **O transporte de solutos e de água**. Fisiologia médica. 2ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier. vol 1, p 124-125. 2015.

BAREIL, C.; BERGOUNOUX, A. **CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology**. Archives de Pédiatrie, v. 27, p. eS8-eS12, 2020.

BARRY, P. J. et al. **Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and–Residual Function Genotypes**. New England Journal of Medicine, v. 385, n. 9, p. 815-825, 2021.

BELL, S. C. et al. **CFTR activity is enhanced by the novel corrector GLPG2222, given with and without ivacaftor in two randomized trials**. Journal of Cystic Fibrosis, v. 18, n. 5, p. 700-707, 2019.

BEUMER, W. et al. **WS01. 2 QR-010, an RNA therapy, restores CFTR function using in vitro and in vivo models of $\Delta F508$ CFTR**. Journal of Cystic Fibrosis, v. 14, p. S1, 2015.

CFF. **Patient Registry 2019 Annual Data Report**. Cystic Fibrosis Foundation. p 6-11. Bethesda, Maryland, 2020. Acessado em 04/08/2021. Disponível em <<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>>

CORREIA, C. A. A. et al. **Prevalência de seis mutações no gene CFTR em portadores de fibrose cística da região de Campinas**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, p. 91-96, 2005.

CORVOL, H. et al. **Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis**. Nature communications, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2015.

COONEY, A. L.; MCCRAY JR, Paul B.; SINN, Patrick L. **Integrating viral and nonviral vectors for cystic fibrosis gene therapy in the airways.** Cyst. Fibros. Light New Res, 2015.

CUTTING, G. R. **Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application.** Nature Reviews Genetics, v. 16, n. 1, p. 45-56, 2015.

DE SOUZA, D. A. S. et al. **Cystic fibrosis in Afro-Brazilians: XK haplotypes analysis supports the European origin of p. F508del mutation.** Genetica, v. 145, n. 1, p. 19-25, 2017.

DRUMM, M. L.; COLLINS, Francis S. **Molecular biology of cystic fibrosis.** Mol Genet Med, v. 3, p. 33-68, 2013.

EGAN, M. E. **Cystic fibrosis transmembrane conductance receptor modulator therapy in cystic fibrosis, an update.** Current opinion in pediatrics, v. 32, n. 3, p. 384-388, 2020.

ELBORN, J. S. **Cystic fibrosis.** Lancet, v. 388, p. 2519-2531, 2016.

FAJAC, I.; WAINWRIGHT, Claire E. **New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis.** La Presse Médicale, v. 46, n. 6, p. e165-e175, 2017.

FARRELL, P. M.; ROCK, Michael J.; BAKER, Mei W. **The impact of the CFTR gene discovery on Cystic Fibrosis diagnosis, counseling, and preventive therapy.** Genes, v. 11, n. 4, p. 401, 2020.

FAVIA, M. et al. **Treatment of cystic fibrosis patients homozygous for F508del with lumacaftor-ivacaftor (Orkambi®) restores defective CFTR channel function in circulating mononuclear cells.** International journal of molecular sciences, v. 21, n. 7, p. 2398, 2020.

GUGGINO, W. B.; CEBOTARU, L. **Adeno-Associated Virus (AAV) gene therapy for cystic fibrosis: current barriers and recent developments.** Expert opinion on biological therapy, v. 17, n. 10, p. 1265-1273, 2017.

HEIJERMAN, H. G. M. et al. **Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial.** The Lancet, v. 394, n. 10212, p. 1940-1948, 2019.

KEOGH, R. H. et al. **Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data.** Journal of Cystic Fibrosis, v. 17, n. 2, p. 218-227, 2018.

KRAMER, E. L.; CLANCY, J. P. **TGFβ as a therapeutic target in cystic fibrosis.** Expert opinion on therapeutic targets, v. 22, n. 2, p. 177-189, 2018.

MAULE, G.; AROSIO, D.; CERESETO, A. **Gene therapy for cystic fibrosis: progress and challenges of genome editing.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 11, p. 3903, 2020.

MOTA, L. R. et al. **Estudos genéticos sobre a fibrose cística no brasil: uma revisão sistemática.** Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 14, n. 2, p. 238-245, 2015.

NOURKAMI-TUTDIBI, N. et al. **Genetic Association With Pseudomonas aeruginosa Acquisition in Cystic Fibrosis: Influence of Surfactant Protein D and Mannose-Binding Lectin.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 376, 2021.

RAFEEQ, M. M.; MURAD, H. A. S. **Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches.** *Journal of translational medicine*, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2017.

RASKIN, S. **Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras.** Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná, 2001.

RIORDAN, J. R. et al. **Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA.** *Science*, v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, 1989.

ROSA, K. M. da et al. **Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, p. 498-504, 2018.

ROSENFELD, M. et al. **An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2–5 years (KLIMB).** *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 18, n. 6, p. 838-843, 2019.

SCHWARZ, C. et al. **Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events.** *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 20, n. 2, p. 228-233, 2021.

STEPHENSON, A. L. et al. **Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: a population-based cohort study.** *Annals of internal medicine*, v. 166, n. 8, p. 537-546, 2017.

TROUVÉ, P.; GÉNIN, E.; FÉREC, C.. **In silico search for modifier genes associated with pancreatic and liver disease in Cystic Fibrosis.** *PloS one*, v. 12, n. 3, p. e0173822, 2017.

QUON, B. S.; ROWE, S. M. **New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis.** *Bmj*, v. 352, 2016.

YANG, L. et al. **The association between variants in the CFTR gene and nonobstructive male infertility: A meta-analysis.** *Andrologia*, v. 52, n. 2, p. e13475, 2020.

WAINWRIGHT, C. E. et al. **Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR.** *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 3, p. 220-231, 2015.

WELSH, M. J.; SMITH, A. E. **Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis.** *Cell*, v. 73, n. 7, p. 1251-1254, 1993.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aconselhamento genético 4, 5, 1, 3, 9, 10, 11

Anomalias cromossômicas 1, 2, 3, 6, 7

B

BDNF 5, 41, 42, 43, 44, 45, 46

C

Ciências forenses 5, 13, 14, 18, 58, 59, 60, 65, 66

D

Delitos sexuais 58

Desafios 29, 69, 73

DNA 4, 6, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71

DNA repair genes 6, 47, 48, 49, 53, 54, 55

Doença falciforme 5, 41, 43, 44, 45

F

Fibrose cística 5, 3, 28, 29, 31, 38, 39, 40

G

Genética 2, 4, 5, 6, 1, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 36, 37, 38, 40, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 73, 74

Genética molecular 2, 4, 5, 13, 14, 22, 40, 69, 74

Genômica 69, 73

I

ICSI 5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10

Infertilidade masculina 5, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 34

L

LIG4 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57

M

Medicina personalizada 6, 69, 70, 71, 72, 73

P

PCR 15, 16, 17, 21, 26, 41, 42, 44, 46, 50, 58, 59, 61, 62, 64

Polimorfismo 5, 19, 41, 43, 44

Proteína CFTR 29, 33

S

Saúde 69, 70, 72, 73

SNPs 13, 20, 21, 22, 23, 26, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54

Systemic Lupus Erythematosus 6, 47, 48, 52, 53, 55, 56, 57

T

Técnicas moleculares 13, 14, 58, 60

Terapia alvo 29

V

Val66Met 5, 41, 42, 43, 44, 45, 46

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br