

Marcadores Genéticos de Densidade Mineral Óssea Reduzida em Pacientes Portadores de Fibrose Cística

Aleksandra Norek, PhD
Adjunto
Departamento de Genética Médica
Instituto Materno-Infantil
Varsóvia, Polônia



A expectativa de vida média de portadores de fibrose cística aumentou significativamente nas últimas décadas. Como resultado, novas complicações não-respiratórias, como doenças do fígado, diabetes e infertilidade masculina apareceram e se tornaram clinicamente importantes para esses pacientes. Um destes problemas é a baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com fibrose cística (FC), relatada pela primeira vez em 1979. Atualmente, problemas de deterioração qualitativa e quantitativa dos ossos são um problema importante em adolescentes e adultos com FC.

Densidade mineral óssea reduzida em pacientes com FC

De acordo com algumas pesquisas, 69% dos pacientes com FC sofrem de maior perda e menor formação ósseas (osteopenia) e em 57% a perda óssea é severa. A patogênese de baixa DMO em pacientes com FC ainda não está confirmada. De acordo com pesquisas detalhadas sobre o modo como os ossos crescem e se regeneram, e sobre as células e nutrientes envolvidos no volume ósseo, tanto a formação óssea reduzida como a reabsorção acelerada dos ossos têm um papel importante na doença óssea dos portadores de FC. Pesquisas de DMO em pacientes de FC mostram um aumento das doenças ósseas com a idade, e com a severidade da doença pulmonar. A insuficiência pancreática observada em cerca de 80% dos pacientes de FC pode levar a baixos níveis de cálcio, de lipídeos essenciais e de vitamina D, que provocam depleção de fatores essenciais para o crescimento e regeneração dos ossos. Desordens que afetam a formação óssea em indivíduos com FC também podem resultar de infecções pulmonares crônicas, diabetes, atividade física reduzida, puberdade tardia, ou tratamento com esteróides e antibióticos.

Foi observado que algumas crianças pequenas portadoras de FC têm DMO menor na primeira infância do que seus pares saudáveis. Há evidência também de que portadores de FC com mutação F508del no gene *CFTR* têm DMO mais baixa em comparação com aqueles que têm outras mutações. O mecanismo de ação deste efeito não é conhecido, mas esses fatos sugerem que fatores genéticos influenciam a densidade mineral óssea em pacientes de FC. Duas questões permanecem sem respostas: se o gene *CFTR* é expresso sobre a superfície de osteoblastos (células formadores dos ossos) ou osteoclastos (células de reabsorção óssea), e qual a influência da mutação F508del sobre a atividade dessas células.

Base genética da densidade mineral óssea reduzida

A densidade mineral óssea reduzida tem um forte componente genético. Evidências levantadas em pesquisas com gêmeos e em famílias indicam que o fenótipo da DMO reduzida é determinado por fatores genéticos e ambientais, além de por uma interação entre eles. Já foi sugerido que mutações e/ou polimorfismo em vários genes diferentes podem alterar a DMO. Provavelmente, mutações em apenas um gene não causam o fenótipo da doença. Além disso, cada mutação e polimorfismo nos genes que influenciam a DMO pode ser um marcador de risco para distúrbios do metabolismo ósseo. Tais alterações genéticas podem provocar mudanças nas sequências de proteínas codificadas por aquele gene, ou desregulação na expressão genética. Quaisquer alterações nos introns, ou mudanças nas regiões vizinhas ao genoma, podem ser usadas como marcador genético se estiverem em desequilíbrio de ligação com marcadores identificados para DMO.

Ao pesquisar genes cujos alelos podem ser responsáveis por DMO reduzida, pode-se observar genes reguladores do metabolismo ósseo, genes codificadores dos componentes da matriz óssea e genes codificadores de hormônios calcitropicos e de seus receptores (Tabela 1). Os mais extensamente estudados são mutações e polimorfismos nos genes *do colágeno tipo 1 alfa 1 (COL1A1)* e nos genes receptores de *vitamina D (RVD)*.

O gene *COL1A1* codifica o colágeno tipo I alfa 1, o principal componente protéico da matriz óssea. Alterações na produção e na estrutura de *COL1A1* levam a uma matriz óssea anormal, a osteopenia e a fraturas. O polimorfismo de *Ball* [1] (intron1) altera a ligação de uma proteína (Sp1) que regula a expressão deste importantíssimo gene. A Sp1 não consegue ligar-se bem ao seu sítio de reconhecimento nesse DNA desenovelado resultando em um distúrbio na cópia do gene *COL1A1*, na produção do colágeno e, em consequência, na resistência e nas propriedades do osso. Outras alterações de DNA nesse gene também têm

papel importante na regulação da DMO e podem indicar a possibilidade futura de fraturas decorrentes de osteoporose.

O gene *RVD* codifica o receptor da vitamina D, que é o principal regulador do metabolismo do cálcio e dos ossos. A vitamina D, atuando por meio do *RVD*, controla a absorção intestinal de cálcio, as atividades de crescimento (osteoblástica) e recomposição (osteoclástica) dos ossos, a produção de PTH e a hidroxilação de uma forma da vitamina D nos rins. Algumas das mudanças que foram observadas nesse gene podem levar a mudanças funcionais na proteína *RVD* e afetar o nível do hormônio ósseo osteocalcina no sangue – consequentemente, na DMO. O gene *RVD* é um fator chave na modulação do cálcio e na mineralização óssea.

Tabela 1. Visão geral dos genes associados à menor densidade mineral óssea

Símbolo do gene	Produto do gene
Hormônios calcitropicos e receptores	
<i>VDR</i>	Receptor da vitamina D
<i>ESRA</i>	Receptor alfa do estrogênio
<i>ESRB</i>	Receptor beta do estrogênio
<i>CALCR</i>	Receptor da calcitonina
<i>CALC</i>	Calcitonina
<i>PTH</i>	Hormônio da paratireóide
<i>GCCR</i>	Receptor de glicocorticóide
<i>AR</i>	Receptor de androgênio
<i>SCAR</i>	Receptor sensível ao cálcio
Componentes da matriz óssea	
<i>COLIA1</i>	Colágeno tipo I alfa 1
<i>COLIA2</i>	Colágeno tipo I alfa 2
<i>OC</i>	Osteocalcina
<i>ON</i>	Osteonectina
<i>OPN</i>	Osteopontina
<i>AHSG</i>	Alfa 2-HS-glicoproteína
<i>MGLAP</i>	Gla-proteína da matriz

Reguladores do metabolismo ósseo	
<i>TGFB1</i>	Fator beta 1 transformador de crescimento
<i>IGF1</i>	Fator de crescimento 1 semelhante à insulina
<i>IL1B</i>	Interleucina-1beta
<i>IL1RN</i>	Antagonista do receptor de interleucina-1
<i>IL6</i>	Interleucina-6
<i>TNFR2</i>	Receptor do fator de necrose tumoral R2
Miscelânea	
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E
<i>CLGN</i>	Colagenase
<i>CYP19</i>	Citocromo P450
<i>DBP</i>	Proteína de ligação à vitamina D
<i>ADRB2</i>	Receptor beta-2-adrenérgico

O papel dos marcadores genéticos na predição da densidade mineral óssea reduzida em pacientes com FC

Vários genes diferentes determinam a densidade mineral óssea. O conhecimento das mutações nos genes responsáveis pela menor densidade mineral óssea em portadores de fibrose cística ajudará a identificar indivíduos com risco de doenças ósseas. O diagnóstico molecular de distúrbios no crescimento ósseo logo na infância, e o início do tratamento essencial pode ajudar a eliminar doenças ósseas nos pacientes com FC.

No entanto, uma compreensão da relação entre fibrose cística e menor densidade mineral óssea irá demandar pesquisas específicas para pacientes com FC, já que além dos genes que, sabidamente, causam problemas de DMO na osteoporose e outras desordens, há um efeito direto e claro da mutação da FC sobre a severidade da desordem. A tipagem dos genes candidatos e a análise de suas variantes polimórficas devem aumentar o conhecimento sobre a menor DMO na fibrose cística, e auxiliar a definir as orientações para o tratamento.

Agradecimentos



Agradeço ao Prof. Jerzy Bal, PhD; a Agnieszka Sobczynska-Tomaszewska, PhD; a Dorota Sands, MD, PhD; a Dariusz Chmielewski, MD, PhD; e a Katarzyna Szamotulska, PhD, pelo apoio contínuo e pela colaboração produtiva nos últimos três anos.

[1] O nome de cada polimorfo é tirado dos nomes das enzimas restritivas que diferenciam a sequência nucleotídica, que permite a identificação do alelo.

<p>Translated by: Katia S. P. Perry Website/profile: http://www.proz.com/profile/54483 E-mail: ksp_perry@yahoo.com</p>
