ESTUDO DOS MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NA TRANSMISSÃO HEREDITÁRIA DA FIBROSE CÍSTICA

Bárbara Emily Pereira da Silva, Gabriela Silva de Oliveira, Laís de Paula Neves, Thelmo Monteiro Rolin de Oliveira, Matheus Salgado de Oliveira.

Colégio Técnico "Antônio Teixeira Fernandes", Rua Paraíbuna, 78. Jardim São Dimas – 12245-020 – São José dos Campos – SP, Brasil, barbaraemily113@icloud.com, oliveiragabriela0402@gmail.com, laispneves2009@gmail.com, thelmo@univap.br, matheus.salgado@univap.br.

Resumo

A fibrose cística é uma doença genética causada por mutações no gene *CFTR*, responsável pela produção de uma proteína essencial para o transporte de íons nas células. Este trabalho teve como objetivo compreender os mecanismos moleculares envolvidos na transmissão hereditária da doença, abordando as mutações, forma de transmissão hereditária, os métodos de diagnóstico e os avanços terapêuticos. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de literatura, baseada em artigos científicos e publicações especializadas. Os estudos demonstraram que as diferentes mutações podem afetar o funcionamento da proteína *CFTR* e contribuir para a variedade das manifestações clínicas. Também foram identificados avanços no diagnóstico molecular, na triagem neonatal e nos tratamentos com moduladores da *CFTR*. Constata-se que o conhecimento sobre os mecanismos genéticos e moleculares da doença tem contribuído para diagnósticos mais precoces. Porém, ainda existem desafios relacionados ao acesso às novas tecnologias, sendo necessária a continuidade das pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos cada vez mais individualizados e eficazes.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Gene *CFTR*. Mutação. Proteína transportadora. Genética molecular.

Área do Conhecimento: Técnico em Análises Clínicas

Introdução

A fibrose cística, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), identificado em 1989 (Cabello, 2011). Essas alterações comprometem a função da proteína responsável pelo transporte de íons cloreto e bicarbonato através das membranas epiteliais (Pereira, 2022), provocando a formação de secreções espessas e viscosas que afetam principalmente os sistemas respiratório e digestório, além de outros órgãos, como pâncreas, fígado, intestino e glândulas sudoríparas (Ribeiro *et al*., 2021). Em razão da elevada morbidade, da diversidade de manifestações clínicas e da ampla variedade de mutações já identificadas no *CFTR*, a fibrose cística constitui um importante problema de saúde pública e um relevante objeto de estudo na área da genética molecular (Pereira, 2022; Ribeiro *et al*., 2021).

Nesse contexto, o presente trabalho propõe discutir os mecanismos moleculares envolvidos na transmissão hereditária da fibrose cística, abordando aspectos relacionados à genética mendeliana, à arquitetura do gene *CFTR*, à estrutura e à função da proteína, às diferentes classes de mutações, aos métodos de diagnóstico molecular e às principais estratégias terapêuticas desenvolvidas para o tratamento da doença. A análise desses processos é fundamental para ampliar o conhecimento sobre a patologia da enfermidade e contribuir para a compreensão dos avanços científicos voltados ao diagnóstico e ao tratamento.

Este artigo caracteriza-se como uma pesquisa, desenvolvida por meio da análise de artigos científicos e publicações especializadas sobre o tema. O estudo permitiu reunir informações atualizadas e fundamentadas acerca do gene *CFTR*. Neste sentido, o trabalho tem como objetivo compreender os mecanismos moleculares envolvidos na transmissão hereditária da fibrose cística, com ênfase no padrão de herança autossômica recessiva, na função do gene *CFTR*, nos impactos das mutações sobre a estrutura e a função da proteína, nos principais métodos de diagnóstico e nos avanços

terapêuticos disponíveis, contribuindo para ampliar o conhecimento científico sobre essa importante doença genética.

Metodologia

O presente trabalho de revisão de literatura foi desenvolvido por meio de pesquisa bibliográfica, de caráter qualitativo e descritivo, nas seguintes bases de dados: *Google* Acadêmico e *US National Library of Medicine* (PubMed). As palavras chaves utilizadas foram as seguintes: Fibrose Cística; Gene *CFTR*; Mutação; Proteína; Genética Molecular. A procura resultou em 36 trabalhos encontrados e selecionados, nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão foram retiradas da pesquisa estudos não relacionados ao tema ou duplicados.

Resultados

No presente trabalho de revisão de literatura foram utilizados 08 trabalhos científicos para promover a discussão acerca da fibrose cística, abordando seus aspectos genéticos, moleculares, clínicos, diagnósticos e terapêuticos, com ênfase nas mutações do gene CFTR e sua relação com o diagnóstico precoce, a gravidade e as manifestações da doença, bem como os avanços e desafios relacionados aos tratamentos e à qualidade de vida dos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1 – Síntese dos estudos selecionados sobre bases moleculares, diagnóstico e abordagens terapêuticas na fibrose cística.

Ano	Autor e Revista ou Livro	Tema	Metodologia	Conclusão
2011	Cabello, Giselda Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto	Avanços da Genética na Fibrose cística	Revisão de literatura	Conclui-se que a descoberta do gene *CFTR* foi fundamental para ampliar o conhecimento sobre a fibrose cística e possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos. Apesar de ainda não existir uma cura definitiva, os avanços científicos têm contribuído para melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Dessa forma, as pesquisas voltadas à correção da função da proteína *CFTR* apresentam um futuro promissor para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e, possivelmente, de uma cura para a doença.
2021	Carneiro, Gabriella Vieira *et al*.	Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística	Revisão de literatura	Foi possível observar associação entre as mutações com a presença de insuficiência pancreática; entre a colonização por *Staphylococcus aureus* e o baixo peso com a gravidade da doença e ausência de associação entre a as mutações com a gravidade da doença. Os fatores ambientais merecem ser investigados mais detalhadamente, pois parecem apresentar impacto importante com a gravidade da doença.
	Dos Santos,			Conclui-se que a triagem neonatal é essencial para identificar precocemente doenças e evitar

				complicações na saúde dos recém-nascidos. Nesse processo, a enfermagem possui papel fundamental na coleta, orientação das famílias e acompanhamento dos casos. Assim, a atuação integrada e humanizada dos profissionais contribui para a prevenção de agravos e para a melhoria da saúde infantil.
2025	Mariana Gomes; Silva, Gleyce Kelly. Revista Saúde dos Vales	Triagem neonatal: a importância do diagnóstico precoce para a saúde do recém-nascido	Revisão de literatura	
2025	Dos Santos Ramos, Mariana Lourdes; De Oliveira, Alessandra Borges Sanches Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação	Análise dos mecanismos moleculares da fibrose cística: impactos da mutação do gene CFTR na patogênese e potenciais terapias inovadoras	Revisão de literatura	Conclui-se que o estudo das mutações no gene *CFTR* é essencial para compreender a fibrose cística e desenvolver novos tratamentos. Apesar dos avanços, ainda existem desafios relacionados ao acesso e à personalização das terapias. Nesse sentido, a Biomedicina possui papel importante na busca por tratamentos mais seguros, eficazes e acessíveis.
2017	Gonçalves, S. Tese de Doutorado	Caracterização molecular da fibrose cística em Santa Catarina: identificação da frequência das mutações CFTR e determinação do perfil mutacional da população catarinense	Revisão de literatura	No Brasil, a triagem neonatal da fibrose cística utiliza o teste de IRT, seguido pelo teste do suor e pela análise de mutações do gene *CFTR*. A mutação F508del é a mais frequente, porém sua ocorrência varia entre as regiões devido à diversidade genética da população brasileira. O estudo mostrou que a análise de outras mutações, além da F508del, pode aumentar a precisão do diagnóstico e contribuir para tratamentos mais personalizados. Assim, conhecer o perfil genético dos pacientes é importante para melhorar o diagnóstico e direcionar terapias específicas.
2016	Mota, Laís Ribeiro; Toralles, Maria Betânia Pereira; Souza, Edna Lucia. Revista de Ciências Médicas e Biológicas	Manifestações clínicas da mutação F508del: uma série de casos de pacientes com fibrose cística	Revisão de literatura	Os pesquisadores concluíram que algumas mutações da fibrose cística são antigas e podem ser mais frequentes em regiões tropicais, como o Brasil. A diversidade genética da população brasileira, especialmente na Bahia, contribui para uma grande variedade de mutações e manifestações da doença. Dessa forma, a miscigenação deve ser considerada no diagnóstico e na compreensão da fibrose cística.
2002	Ribeiro, J. D., Ribeiro, M. Â. G.	Controvérsias na fibrose cística: do		Os autores concluíram que ainda não existem evidências científicas suficientes para comprovar a eficácia da fisioterapia na eliminação das secreções

	de O., & Ribeiro, A. F. Jornal de Pediatria	pediatra ao especialista	Revisão de literatura	pulmonares em pacientes com fibrose cística. Apesar disso, as técnicas fisioterapêuticas continuam sendo utilizadas, sendo necessárias novas pesquisas para avaliar melhor seus benefícios.
2021	Ribeiro, Maria Natália Alves *et al*. *Research, Society and Development*	Fibrose cística: histórico e principais meios para diagnóstico.	Revisão de literatura	A fibrose cística é uma doença crônica que exige diagnóstico precoce, realizado por exames como o Teste do Suor, o Teste do Pezinho e o sequenciamento genético. Identificar a doença rapidamente permite iniciar o tratamento adequado, aumentar a resposta terapêutica e melhorar a expectativa de vida dos pacientes, além de envolver a família no cuidado.

Fonte: Autores, 2026.

Discussão

A literatura analisada demonstra que a compreensão da fibrose cística passou por evoluções, principalmente depois da identificação do gene *CFTR* em 1989. Esse reconhecimento permitiu o entendimento mais aprofundado da origem genética da doença, suas mutações e impactos diretos na produção da proteína *CFTR* (Pereira, 2022). Observa-se também que a doença apresenta herança autossômica recessiva, portanto, para que ela se manifeste, o indivíduo deve apresentar duas cópias alteradas do gene *CFTR*, sendo uma proveniente de cada genitor (Ribeiro *et al*., 2002). Essa proteína atua no transporte de íons de cloreto e bicarbonato, sua deficiência provoca um desequilíbrio hidrossalino nas células epiteliais, favorecendo a formação de secreções espessas e viscosas, em que por sua vez, são as principais manifestações clínicas da fibrose cística (Silva *et al*., 2022). Nesse sentido, a proteína identificada tem seis classes de mutação que contribuem para compreender em qual etapa do funcionamento da proteína ocorre o problema, desde falhas na sua síntese até alterações no processamento (Castelli Júnior *et al*., 2021). Um exemplo de uma das principais mutações é a F508del, em que ocorre a perda da fenilalanina na posição 508 interferindo no dobramento da proteína, fazendo com que ela permaneça retida no retículo endoplasmático e seja posteriormente degradada (Mota; Toralles; Souza, 2016). Por outro lado, alterações como a G551D permitem que a proteína alcance a superfície celular, mas comprometem sua atividade (Cabello, 2011). Esses exemplos mostram que alterações diferentes no mesmo gene podem provocar defeitos em etapas distintas e, consequentemente, contribuir para diferentes manifestações da doença. Entretanto, os estudos também mostram que essa relação não é tão simples, uma vez que indivíduos com alterações semelhantes podem apresentar quadros clínicos diferentes. A presença de heterozigotos compostos, além da influência de genes modificadores, fatores epigenéticos e ambientais, ajuda a explicar essa variabilidade e demonstra que o genótipo, isoladamente, não é suficiente para determinar o fenótipo da fibrose cística (Gonçalves, 2017; Carneiro, 2021; Sanseverino, 2020).

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na fibrose cística também possibilitou avanços importantes na forma como a doença pode ser investigada e tratada. O conhecimento sobre o processo de formação e maturação da proteína *CFTR* demonstrou que, antes de exercer sua função na membrana celular, ela passa por diferentes etapas de dobramento, processamento e transporte intracelular. Durante esse processo, proteínas auxiliares, como as chaperonas, participam do controle de qualidade, favorecendo a aquisição da conformação adequada ou direcionando proteínas defeituosas para a degradação quando não podem ser recuperadas (Elborn, 2016; Atlante *et al*., 2019; Mattos, 2018). Dessa forma, o aprofundamento desses mecanismos permitiu compreender melhor por que determinadas alterações impedem que a *CFTR* alcance ou permaneça adequadamente na membrana celular. A partir desse conhecimento, tornou-se possível desenvolver estratégias terapêuticas direcionadas ao defeito molecular apresentado pela proteína. Os moduladores da *CFTR* representam um avanço nesse sentido, pois sua ação está relacionada ao tipo de alteração genética

presente. Enquanto os potencializadores, como o Ivacaftor, aumentam a atividade do canal presente na membrana, os corretores, como Tezacaftor e Elexacaftor, auxiliam no enovelamento, processamento e estabilização da proteína, favorecendo sua localização adequada na superfície celular (Souza, 2024; Ramos; Oliveira, 2025; Farias, 2019). Esses avanços demonstram uma mudança importante na abordagem da fibrose cística, uma vez que o conhecimento da alteração molecular passou a contribuir diretamente para a escolha de estratégias terapêuticas mais específicas. Além disso, a identificação das diferentes variantes do gene *CFTR* ampliou a importância do diagnóstico molecular, especialmente por meio de técnicas capazes de caracterizar mutações específicas e identificar alterações raras. Métodos como PCR-RFLP, ASO, ARMS-PCR, DGGE, dHPLC e PCR em tempo real contribuem para a identificação de variações genéticas, enquanto o Sequenciamento de Nova Geração permite a análise simultânea de múltiplas regiões genômicas e amplia a capacidade de detecção de variantes menos frequentes (Gonçalves, 2017; Matos *et al*., 2015; Nacarato, 2023; Coelho, 2018). Entretanto, apesar desses avanços, ainda existem desafios relacionados à complexidade das mutações, à necessidade de tratamentos cada vez mais individualizados e ao acesso às novas tecnologias, o que evidencia que, embora o conhecimento molecular tenha transformado as possibilidades de diagnóstico e tratamento, ainda há limitações a serem superadas (Araújo; Passos, 2022).

Considerando os avanços apresentados, observa-se que o futuro da pesquisa e do tratamento da fibrose cística está cada vez mais direcionado à medicina personalizada, baseada na identificação precoce e nas características genéticas de cada paciente. A triagem neonatal, associada aos métodos de diagnóstico molecular e ao sequenciamento genético, possibilita a identificação antecipada das mutações no gene *CFTR*, favorecendo intervenções terapêuticas mais rápidas e direcionadas (Malaquias; Cardoso, 2023; Gonçalves, 2017). Além disso, o desenvolvimento dos moduladores da *CFTR* representa um importante avanço, uma vez que esses medicamentos atuam diretamente sobre defeitos específicos da proteína, enquanto a terapia gênica surge como uma perspectiva promissora para atuar na causa molecular da doença, embora sua aplicação ainda apresente limitações e permaneça experimental em diversos contextos (Souza, 2024; Azeredo *et al*., 2023; Rocha, 2022). Entretanto, a grande diversidade de mutações e a variabilidade na manifestação clínica demonstram que não existe uma abordagem única capaz de atender igualmente a todos os pacientes, reforçando a necessidade de tratamentos cada vez mais individualizados e do desenvolvimento contínuo de novas tecnologias. Dessa forma, os avanços no diagnóstico genético, na compreensão da proteína *CFTR* e nas terapias direcionadas demonstram que a pesquisa sobre a fibrose cística está caminhando não apenas para o controle mais eficiente da doença, mas também para estratégias capazes de atuar diretamente em sua causa, aproximando a ciência de tratamentos mais precisos, acessíveis e, futuramente, de uma possível cura definitiva (Morini; Raimundo; Lima, 2024; Ramos; Oliveira, 2025).

Conclusão

Conclui-se que os avanços no conhecimento sobre a fibrose cística, especialmente após a identificação do gene *CFTR*, foram fundamentais para compreender melhor os mecanismos da doença e suas diferentes manifestações. O desenvolvimento de técnicas de diagnóstico molecular e de tratamentos direcionados, como os moduladores da *CFTR*, trouxe novas possibilidades para os pacientes, enquanto a terapia gênica representa uma perspectiva promissora para o futuro. Embora ainda não exista uma cura definitiva e persistam desafios relacionados à diversidade das mutações e ao acesso às novas tecnologias, o avanço das pesquisas é essencial para possibilitar diagnósticos mais precoces, tratamentos cada vez mais individualizados e uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Referências

AZEREDO, Beatriz Quelé *et al*. O uso de terapia gênica no tratamento da fibrose cística: uma revisão sistemática. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 12, p. 616-631, 2023.

CABELLO, Giselda. Avanços da genética na fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, p. 1-12, 2011.
CARNEIRO, Gabriella Vieira *et al*. **Associação entre as características fenotípicas, genotípicas e a gravidade da doença em indivíduos com fibrose cística**. 2021.
CASTELLI JÚNIOR, Leonardo Luiz *et al*. Fibrose Cística em uma análise genética, molecular e biológica. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 8340-8354, 2021.
GONÇALVES, S. **Caracterização molecular da fibrose cística em Santa Catarina**: identificação da frequência das mutações CFTR e determinação do perfil mutacional da população catarinense. 2017. Tese (Doutorado em Biologia Celular e do Desenvolvimento) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.
MORINI, Cristiane Souza; RAIMUNDO, Ronney Jorge de Souza; LIMA, Keite Oliveira de. Abordagem sobre a fibrose cística pulmonar e seus tratamentos. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 15, p. e151495, 2024.
MOTA, Laís Ribeiro; TORALLES, Maria Betânia Pereira; SOUZA, Edna Lucia. Manifestações clínicas da mutação F508del: uma série de casos de pacientes com fibrose cística. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 15, n. 3, p. 382-386, 2016.
PEREIRA, Letícia de Souza. **Investigação do perfil genotípico de indivíduos com fibrose cística em uma população miscigenada do Centro-Oeste brasileiro**. 2022. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2022.
RAMOS, Mariana Lourdes dos Santos; OLIVEIRA, Alessandra Borges Sanches de. Análise dos mecanismos moleculares da fibrose cística: impactos da mutação do gene CFTR na patogênese e potenciais terapias inovadoras. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 5, p. 6703-6714, 2025.
RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. Â. G. de O.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, supl. 2, p. 171-186, 2002.
RIBEIRO, Maria Natália Alves *et al*. Fibrose cística: histórico e principais meios para diagnóstico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e11710313075, 2021.
ROCHA, Luca Bueno Palhares. O papel do CRISPR/Cas9 no estudo da doença genética: fibrose cística. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 6, p. 1497-1516, 2022.
SANSEVERINO, Paula Baptista. **Achados clínicos em crianças e adolescentes com fibrose cística e sua relação com variáveis socioeconômicas e moleculares**. 2020. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.
SANTOS, Mariana Gomes dos; SILVA, Gleyce Kelly. Triagem neonatal: a importância do diagnóstico precoce para a saúde do recém-nascido. **Revista Saúde dos Vales**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2025.
SILVA, Amanda Lorraine Pereira; AZEVEDO, Cintia Graziely Miranda; LEAL, Maria Carolina Bezerra Di Medeiros. Atribuição do canal CFTR na fibrose cística. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 4, n. 3, p. 1-8, 2023.
SOUZA, Evandro da Cruz de *et al*. **Efeitos da associação Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor no tratamento da fibrose cística**. 2024.