

INFLUÊNCIA DA LECTINA LIGANTE DE MANOSE (MBL) NA EXPRESSÃO CLÍNICA DA FIBROSE CÍSTICA PACIENTES BRASILEIROS E CANADENSES

Lilian Pereira-Ferrari

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator). A considerável variabilidade fenotípica da FC é atribuída ao genótipo CFTR, bem como a fatores ambientais e fatores genéticos secundários. A lectina ligante de manose (MBL), uma lectina que é importante na resposta imunológica inata à infecções, tem sido estudada devido a seu efeito na doença pulmonar da FC, incluindo o quadro de infecções, a idade às infecções, a percentagem predita de volume expiratório forçado em um segundo (1^o) (% predFEV1) e a capacidade vital forçada (FVC). Diferentes variantes de MBL estão associadas com baixos níveis da proteína MBL no soro e, portanto, uma eficiência comprometida da resposta imunológica inata. Nós analisamos os haplótipos formados pelas seqüências variantes nas posições -221 e nos códons 52, 54 e 57 do gene MBL, em uma amostra de 103 pacientes FC brasileiros e 533 pacientes FC canadenses, com respeito a uma série de parâmetros clínicos, incluindo idade de início da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) e *Burkholderia cepacea* (Bc), FEV, FVC e níveis de cloro no suor. Os resultados mostraram que os haplótipos associados à baixos níveis de secreção da MBL estavam significativamente associados com a idade inicial precoce da infecção por Pa e Bc ($P < 0,05$). Observamos ainda uma correlação entre os haplótipos associados aos baixos níveis de expressão da MBL e uma função pulmonar comprometida, como medido pelas colonizações bacterianas, função pulmonar (FEV e FVC) e sobrevida dos pacientes. Também foi observada uma tendência em relação aos haplótipos associados aos baixos níveis de expressão da MBL e um aumento na concentração de cloro no suor. Não encontramos diferença significativa quanto a expressão da MBL em pacientes homozigotos para a mutação $\Delta F508$ e a expressão da MBL em pacientes com outros genótipos CFTR associados a fenótipo grave. Portanto, a MBL pode ser considerada como um gene modificador para a doença pulmonar da FC.

ABSTRACT

Analysis of mannose binding lectin (MBL) in a cohort of cystic fibrosis Brazilian patients

Lilian Pereira-Ferrari

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene. The considerable phenotypic variability of CF is attributed to CFTR genotype as well as secondary genetic and environmental factors. The mannose binding lectin (MBL), a collectin that is important for innate immunity to infection, has been found to have an effect on CF pulmonary disease, including infection status, the age-adjusted, percent predicted forced expiratory volume in one second (%predFEV1) and forced vital capacity (FVC). Several MBL variants have been associated with low levels of MBL protein in serum and, therefore, a compromised efficiency of the innate response. We have analyzed the haplotypes of the sequence variations of the gene at nucleotide position -221 and codons 52, 54 and 57 among 103 Brazilian and 533 Canadian CF patients, with respect to a series of clinical parameters, including age of onset of *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) and *Burkholderia cepacia* (Bc) infection, the infection status for Pa, Bc, FEV, FVC and altered level of sweat chloride. The result showed that the low MBL secretion haplotypes were significantly associated with earlier age of Pa infection ($P < 0.05$). A trend was detected between the low secretion haplotypes and poor pulmonary function as measured by infection status, pulmonary function and survival. Also, a trend was observed between the low expression haplotypes and higher levels of sweat chloride. There was no significant difference between MBL predict expression in patients homozygous for $\Delta F508$ mutation, neither in other severe CFTR genotypes. Therefore, MBL may be considered as a modifier gene for CF pulmonary disease.