Genes e Desenvolvimento

Prof. David De Jong

Depto. de Genética

Morfogênese

- Complexos processos para gerar um embrião
- Suscetível a erros morfogénicos
- 20% das gestações – aborto espontâneo

  50% - grave desequilíbrio cromossômico
- 80% grandes anomalias estruturais
- 1/20 nativivos – grandes anomalias estruturais – ½ obvio ao nascer

Indução embrionário

- transdução de sinal
- Interação celular – indução
- Proteínas agindo sobre outras células
  - Justácrina – células adjacentes
  - Parácrina – curtas distancias
  - Morfógenos – gradiente de concentração

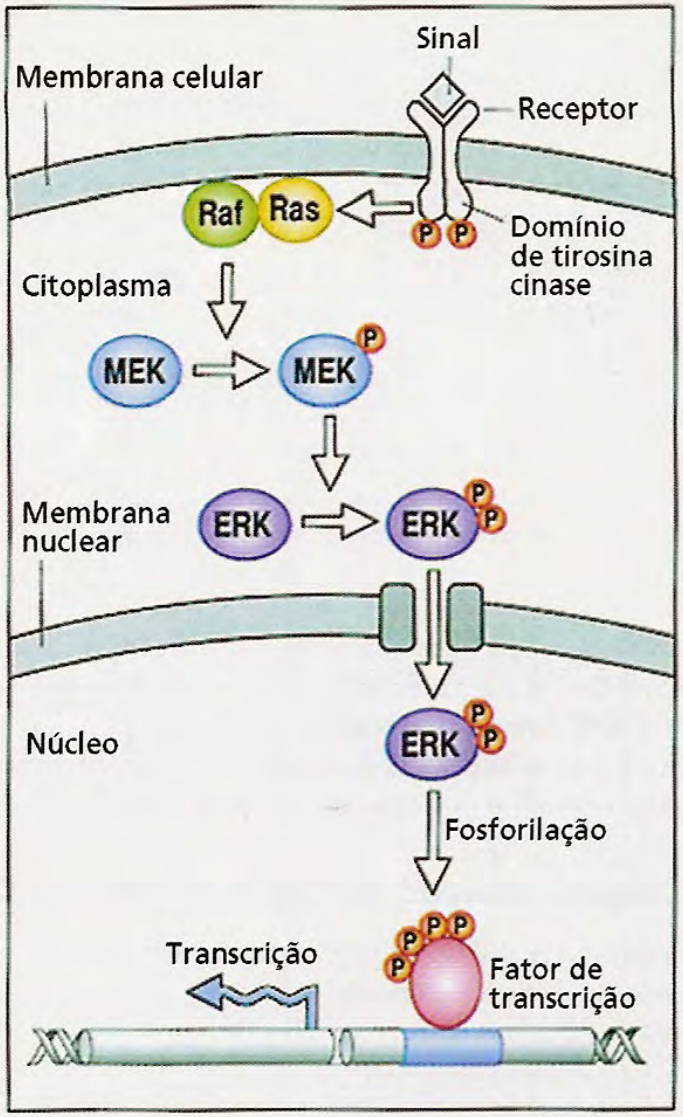


Fig. 9.1 Um exemplo de transdução de sinal mostrando uma simplificação da via de sinalização Raf/Ras que está envolvida na regulação do crescimento celular, proliferação e diferenciação. A união do ligando de sinal ao receptor de superfície celular inicia uma cascata de fosforilação de proteínas (Ras, Raf, MEK, e ERK) que culmina na ativação intranuclear de um fator de transcrição. Reproduzido com permissão de Wolpert L (2002) *Principles of development*, 2.ª ed. Oxford University Press, Oxford.

União de um ligando a um receptor

Apoptose

- Morte celular programada
  - Canalização de tubos – uretra
  - Criar cavidade – ouvido médio
  - Destruição de tecido redundante – pele interdigital embrionária
  - Sindactilia
  - Câncer

Familia de genes homeobox (HOX)

- 39 genes HOX
- HOXA cromossomo 7
- HOXB cromossomo 17
- HOXC cromossomo 12
- HOXD cromossomo 2
- Homeose – transformação de um parte do corpo em outro

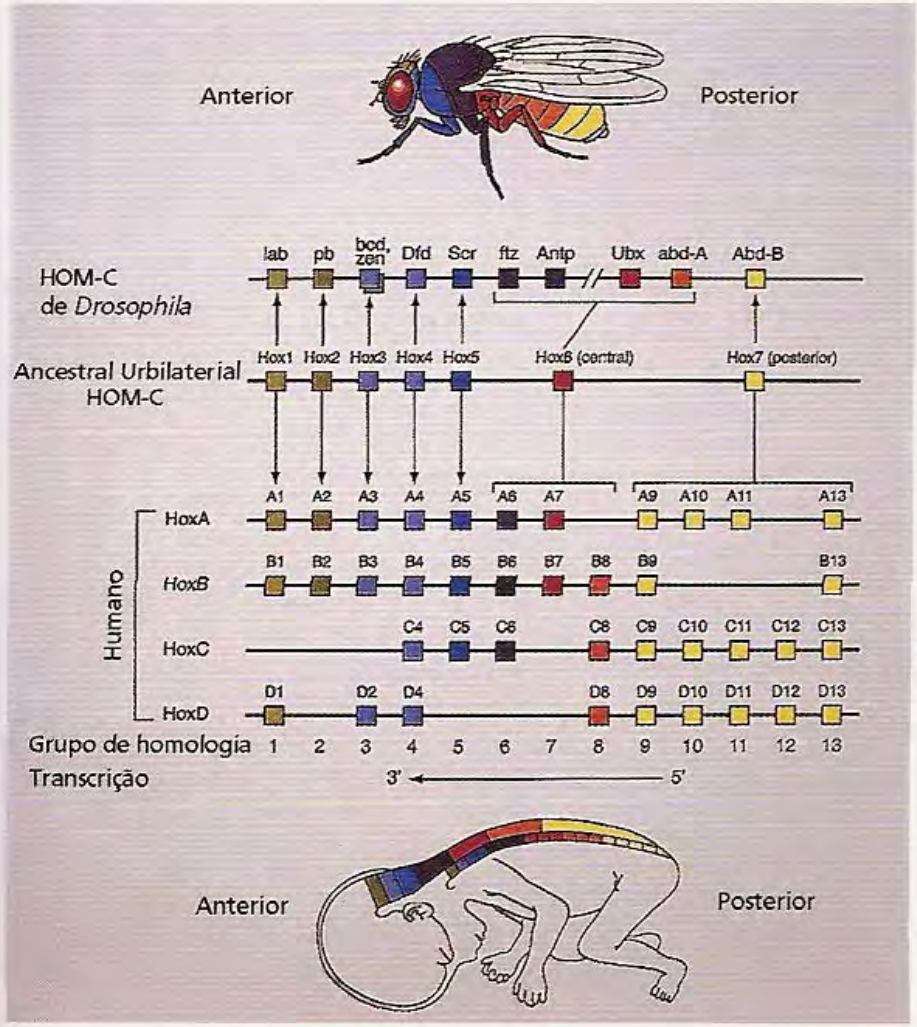


Fig. 9.2 A organização genômica e o padrão de expressão da família de genes *HOX* em *Drosophila* e humanos. A segunda metade mostra um grupo de *HOX* ancestrais na via evolutiva de *Drosophila* a humanos. Reproduzida com permissão de Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds) (2004). *Inborn errors of development*. Oxford University Press, New York.

Organização dos genes HOX na *Drosophila* e nos humanos

- parálogos

Expressão seqüencial tanto em tempo como espacial

HOXA e B
– eixo rostral-caudal

HOXC e D - membros

HOX

- Seqüência conservada de 183 nucleotídeos
- 61 aminoácidos
- Genes HOX codificam fatores de transcrição
- Falta de mutações – porque?

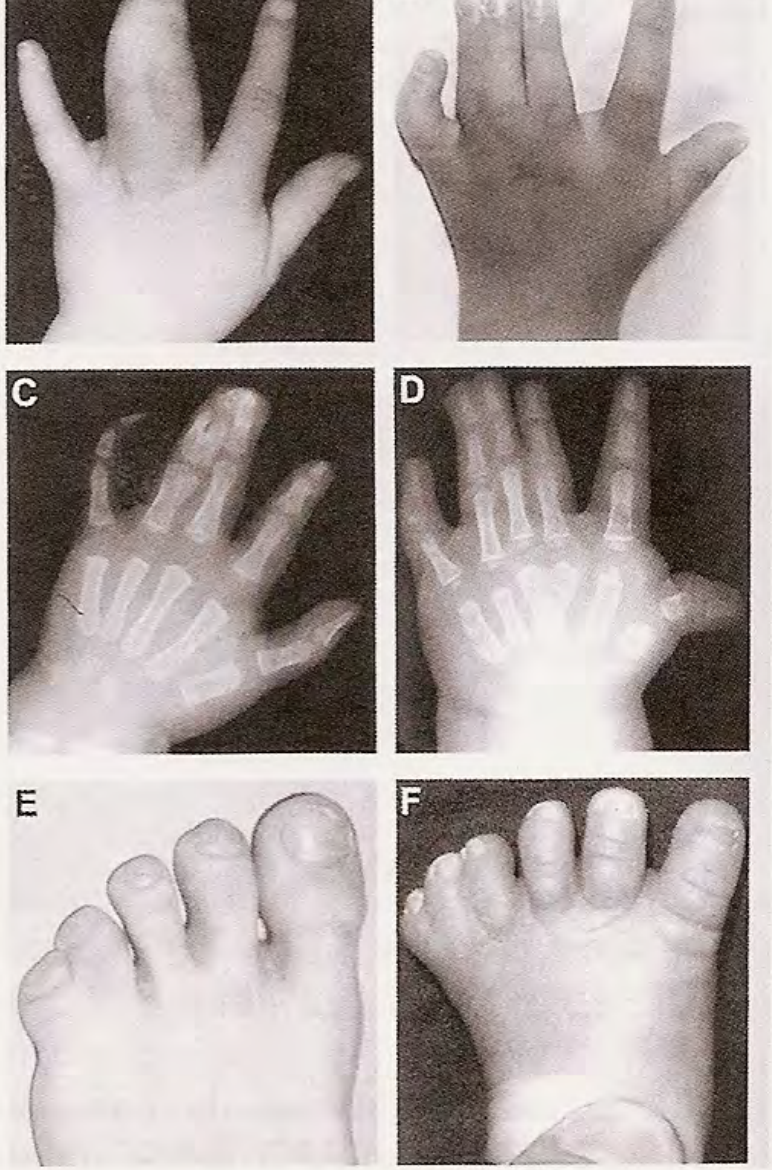


Fig. 9.3 Aspecto das mãos e pés na simpolidactilia causada por uma mutação em *HOXD13*. Reproduzida com permissão de Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds) (2004) *Inborn errors of development*. Oxford University Press, New York.

Trinucleotideos de poliamina em HOXD 13

QUADRO 9.1 Genes que contêm um homeodomínio e estão associados aos distúrbios desenvolvimentais em humanos

Gene	Locus	Distúrbio	MIM	Características
HLXB9	7q36	Síndrome de Currarino	176450	Malformação anurretal, hemissacro, massa pré-sacral
IDX1	13q12	*Diabetes* de início na maturidade do jovem (MODY), tipo 4	606392	MODY em heterozigotos; agenesia pancreática em homozigotos
LMX1B	9q34	Síndrome unha-rótula	161200	Ausência de unhas e patelas; também nefropatia e glaucoma
MSX1	4p16	Síndrome de Witkop	189500	Hipodontia, lábio/palato fendido, defeitos na unha
MSX2	5q34	Craniosssinostose, tipo Boston	604757	Craniossinostose variável causada por mutações de ganho de função
		Foramina parietal	168500	Foramina parietal (falhas na ossificação do crânio) causada por mutações de perda de função
NKX2-5	5q34	Defeitos cardíacos congênitos	108900	Defeitos de septo atrial e bloqueio de condução atrioventricular
PITX2	4q25	Síndrome de Reiger	180500	Defeitos nos olhos, dentes e umbigo
SHOX	[a]Xp22/Yp11	Discondrosteose	127300	Baixa estatura e deformidade do pulso (Cap. 3)

[a]*SHOX* está situado na região pseudoautossômica compartilhada pelos cromossomos X e Y.

Genes paired-box (PAX)

- Todos tem um domínio de ligação ao DNA – paired box
- Envolvidos no inicio da embriogênese – determinação do destino celular

QUADRO 9.2 Genes *PAX* e anomalias desenvolvimentais

Gene	Locus	Padrão de expressão	MIM	Anomalia e características
PAX2	10q24	Cérebro, olho, ouvido, rim	120330	Síndrome renal-coloboma (hipoplasia renal e coloboma ocular)
PAX3	2q35	Cérebro, tubo neural, crista neural	193500	Síndrome de Waardenburg tipo I (surdez, distopia de canto e perturbação pigmentar)
PAX6	11p13	Cérebro, tubo neural, olho e hipófise	106210	Aniridia (hipoplasia ou aplasia da íris)
PAX8	2q12-14	Tubo neural e tireóide	167415	Hipotireoidismo congênito, mutações causam displasia da tireóide
PAX9	14q12	Dentes, costelas e vértebras	106600	Hipodontia (ausência de molares secundários e pré-molares)

Fig. 9.4 Um coloboma da íris causado por uma mutação em *PAX2*. Cortesia de Mr G. Woodruff, Leicester Royal Infirmary, Leicester.

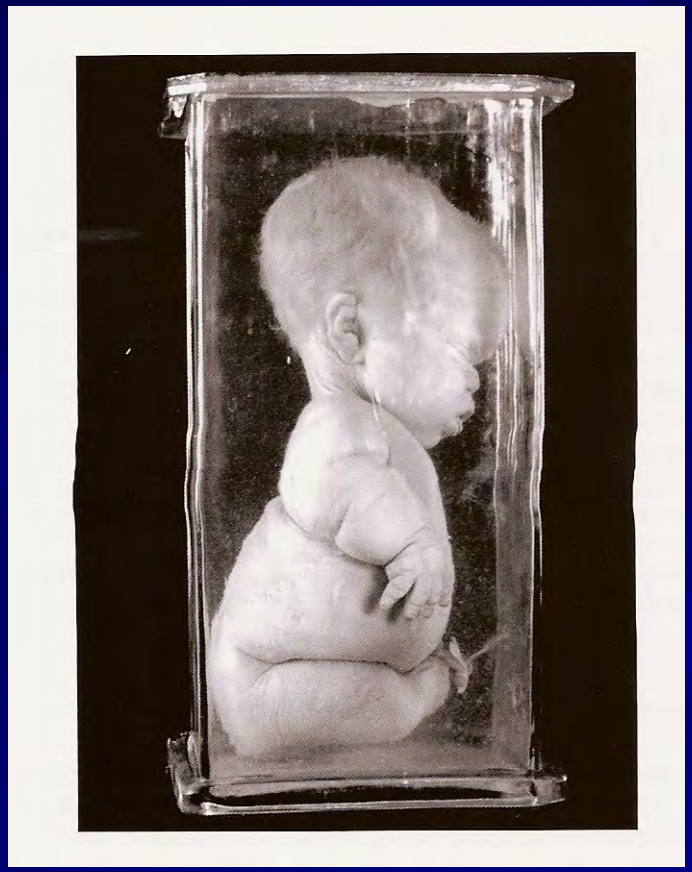
PAX2 – fechamento defeituoso da fissura óptica – defeito no nervo óptico e íris conhecido como coloboma

Vias gênicas desenvolvimentais

- Fatores e receptores de crescimento de fibroblastos
- Vias de sinalização *hedgehog*

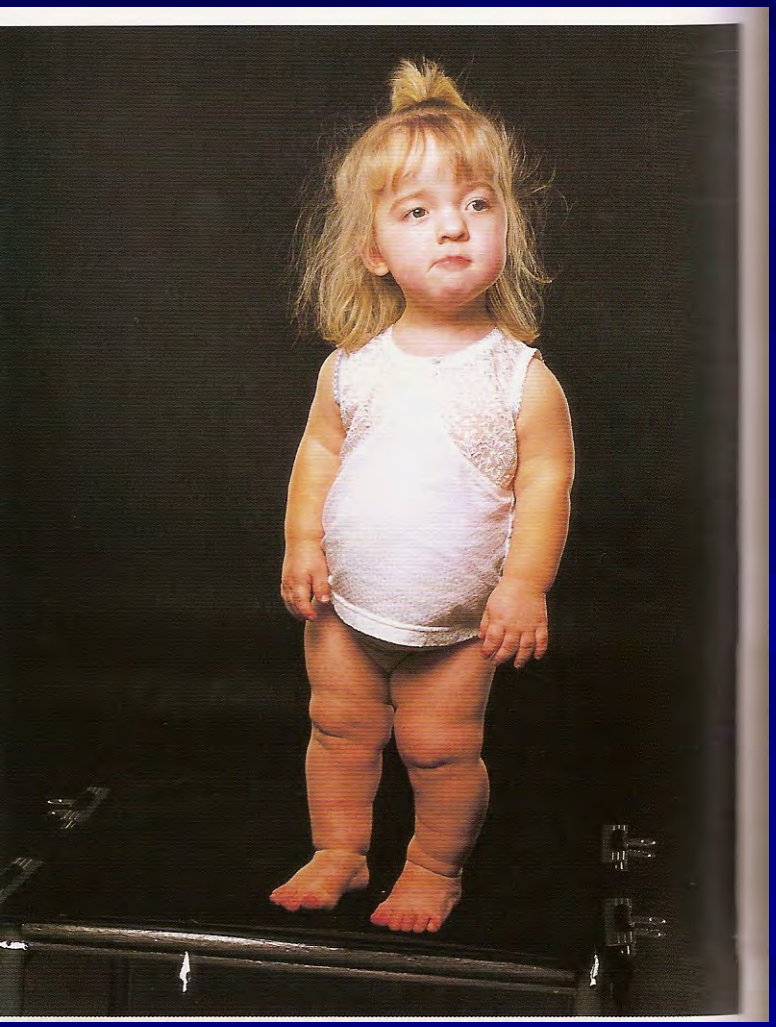
QUADRO 9.3 Distúrbios causados por mutações nos genes de receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR)

Gene	Locus	Distúrbio	MIM	Características
Síndromes de craniossinostose				
FGFR1	8p11	Síndrome de Pfeiffer	101600	Craniossinostose com polegares e hálux grandes
FGFR2	10q26	Síndrome de Apert	101200	Craniossinostose mais sindactilia de mãos e pés
		Síndrome de Beare-Stevenson	123790	Craniossinostose mais cútis girata
		Síndrome de Crouzon	123500	Craniossinostose com proptose ocular
		Síndrome de Pfeiffer	101600	Craniossinostose com polegares e hálux grandes
FGFR3	4p16.3	Síndrome de Crouzon	123500	Craniossinostose mais acantose nigrigante
		Síndrome de Muenke	602849	Sinostose isolada de sutura coronal
Displasias esqueléticas de membros curtos				
FGFR3	4p16.3	Acondroplasia	100800	Macrocefalia, tronco e membros curtos
		Hipocondroplasia	146000	Tronco e membros curtos
		Displasia tanatofórica		
		Tipo I	187600	Macrocefalia, estatura muito baixa, tórax pequeno
		Tipo II	187601	Como no tipo I; também craniossinostose



Displasia tanatofórica
Mutação em FGFR3

Displasias esqueléticas
de membros curtos



Acondroplasia – baixa estatura leve com inteligência e expectativa de vida normais

Displasias esqueléticas de membros curtos

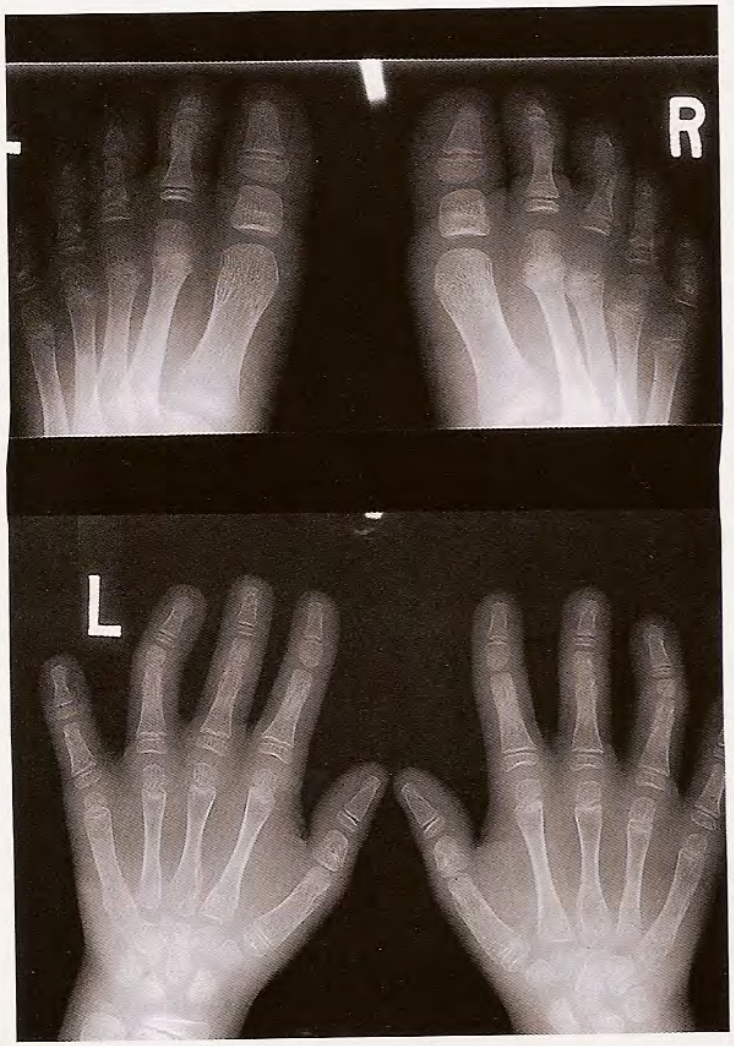
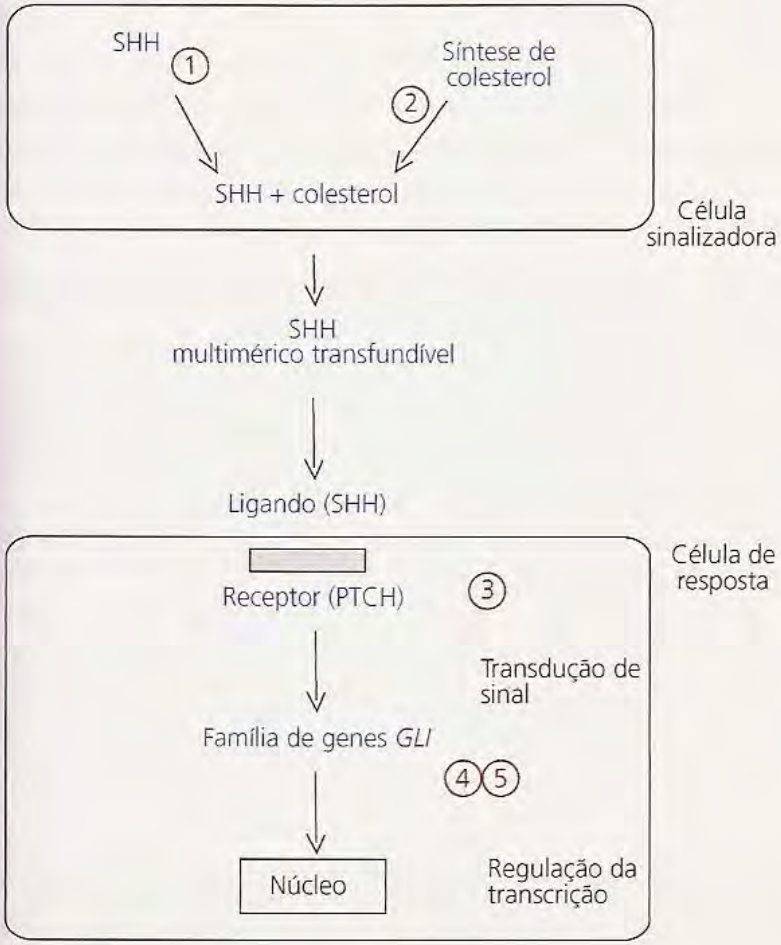


Fig. 9.10 Radiografia mostrando encurtamento das falanges médias d
mãos e pés na braquidactilia tipo A-1.

Via de sinalização *sonic hedgehog*

- Rede de genes e produtos gênicos envolvidos em interações seqüenciais no inicio da sinalização embrionária

- Nome porque duplicou cerdas em Drosophila



1. Mutações em SHH → holoprosencefalia
2. Defeito na síntese de colesterol → síndrome de Smith–Lemli–Opitz
3. Mutações em PTCH → síndrome de nevus da célula basal
4. Mutações em *GLI2* → holoprosencefalia
5. Mutações em *GLI3* → síndrome de Greig e de Pallister-Hall

Fig. 9.7 Representação simplificada da via de sinalização *sonic hedgehog*.

Fig. 9.8 Aspecto facial na holoprosencefalia. Cortesia de Dr. RJ Oostra, Museum Vrolik, Amsterdam, The Netherlands; foto preparada por CJ Hersbach.

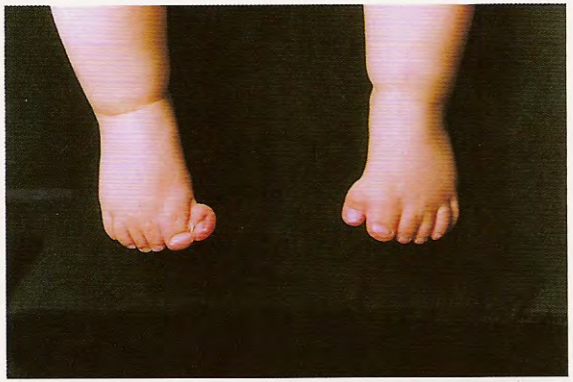


Fig. 9.9 Aspecto dos pés em uma criança com síndrome de cefalopolissindactilia de Greig.

Indian Hedgehog

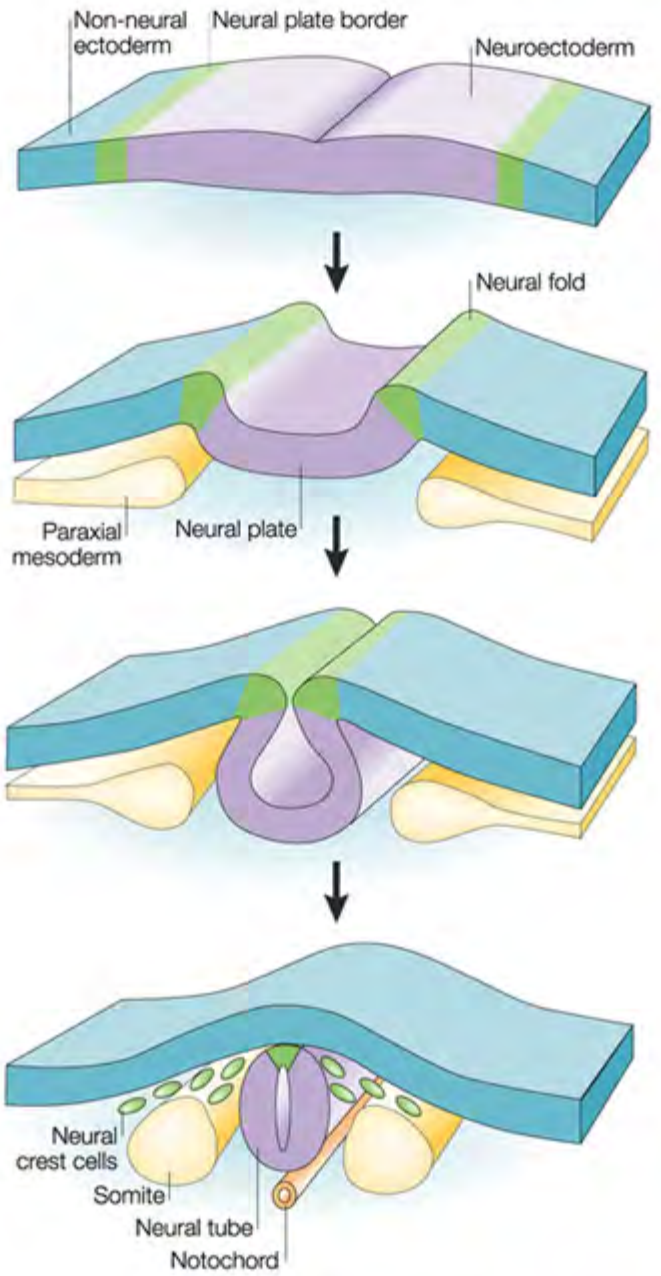
- **Afecta desenvolvimento dos intestinos – endoderma e ectoderma**
- **Mutação de perda de função em IHH – Indian Hedge Hog**

Vias desenvolvimentais integradas

- Migração de células da crista neural
- Via de determinação de sexo

Migração de células da crista neural

- Derivados do neurectoderma ao longo da crista da prega neural
- Migrar para formar -
- Músculos da cabeça e pescoço
- Medula adrenal
- Sistema nervoso periférico
- Melanócitos



Nature Reviews | Neuroscience

Sindrome de Waardenburg

- Waardenburg síndrome (WS) é raro (1/40,000) caracterizado por surdez sensorineural em associação com anomalias pigmentarias e defeitos dos tecidos derivados da crista neural

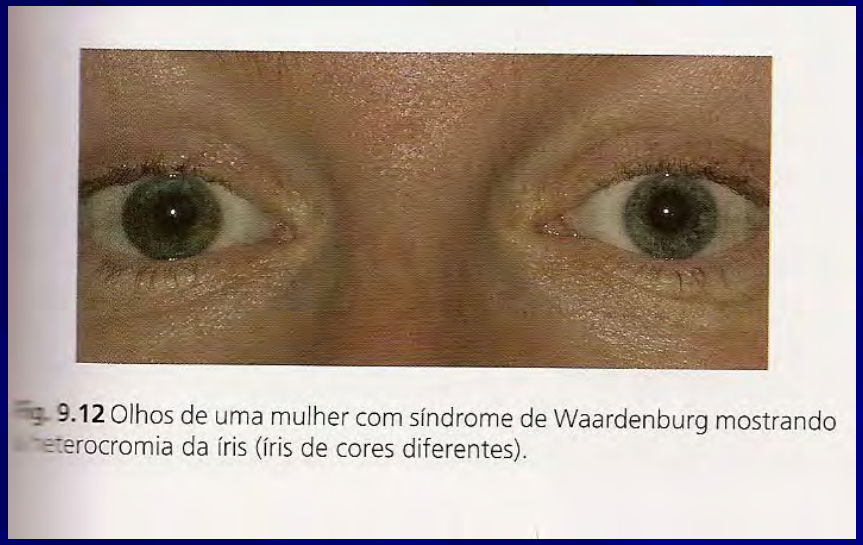


Fig. 9.12 Olhos de uma mulher com síndrome de Waardenburg mostrando heterocromia da íris (íris de cores diferentes).

Sindrome de Waardenburg

Sindrome de Waardenburg dystopia canthorum

Via de determinação de sexo

- Gonadas embrionárias –
  - Testículos ou ovários depois de 5-6 semanas
- Gene SRY no cromossomo Y
- Gene SAX1 no cromossomo X

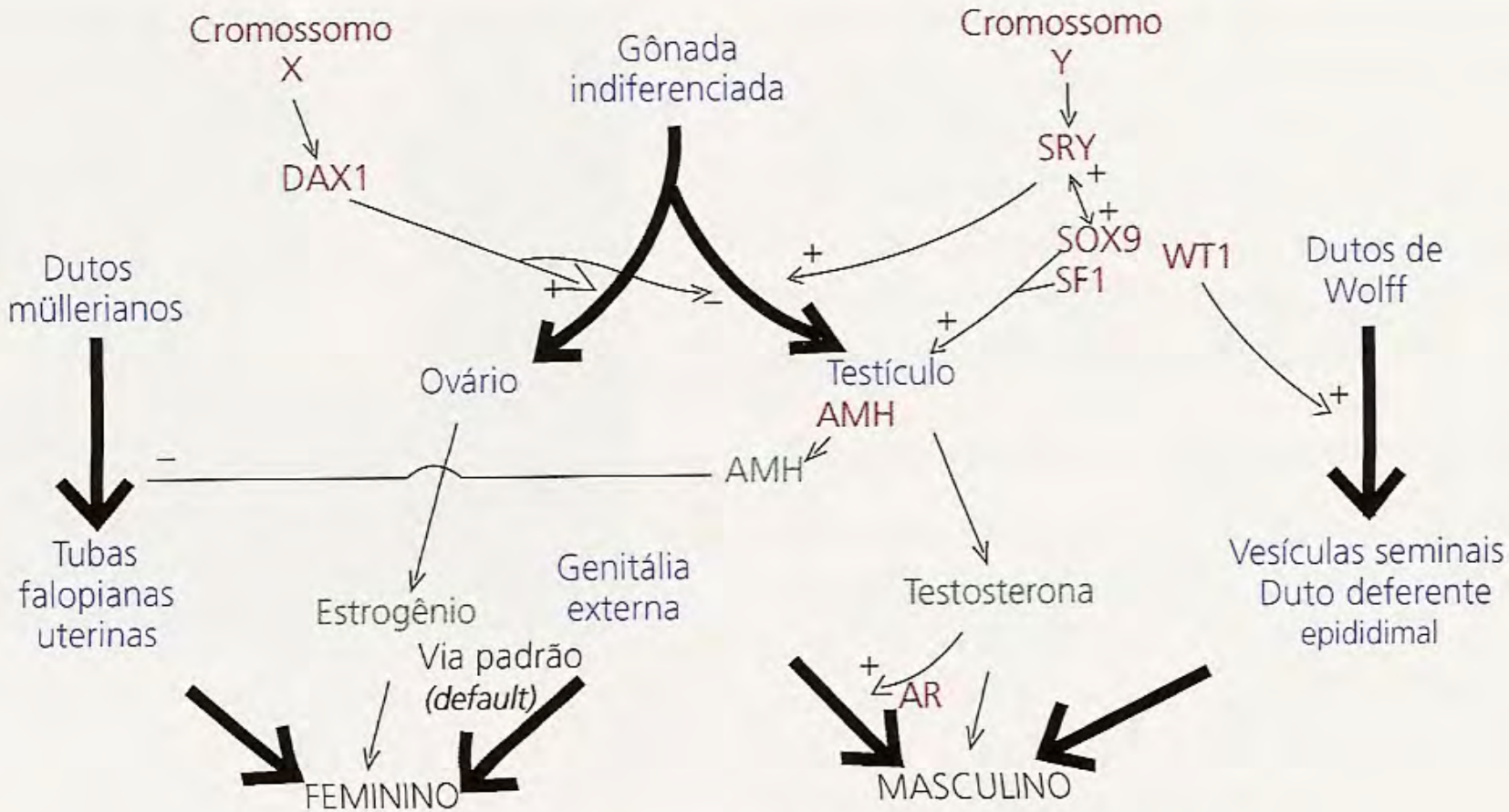


Fig. 9.13 Representação diagramática da via de determinação sexual.

Pseudohermafroditismo masculino

- 46 XY com genitália ambígua ou feminina
- Insensibilidade androgênica – mutação em AR
- Mutação/deleção perda de função em SRY

Pseudohermafroditismo feminino

- 46 XX com genitália ambígua ou masculina
- Translocação de SRY do Y para o X
- Ingestão de andrógeno na gestação
- Hiperplasia andrenal congenita – deficiência de 21 hidroxilase

Pseudohermafroditismo masculino e feminino

QUADRO 9.4 Causas da reversão sexual

Pseudoermafroditismo masculino	Pseudoermafroditismo feminino
(46,XY com genitália ambígua ou feminina)	(46,XX com genitália ambígua ou masculina)
Insensibilidade androgênica (devida a mutação em *AR*)	Hiperplasia adrenal congênita devida a deficiência de 21 hidroxilase
Mutação/deleção de perda de função em *SRY*	Ingestão de andrógeno na gestação
Duplicação de *DAX1* em Xp21.3	Translocação de *SRY* do Y para o cromossomo X
Displasia campomélica (causada por mutação em *SOX9*)	
Síndrome de Denys-Drash (causada por mutação em *WT1*)	
Insuficiência adrenal (causada por mutação em *SF1*)	

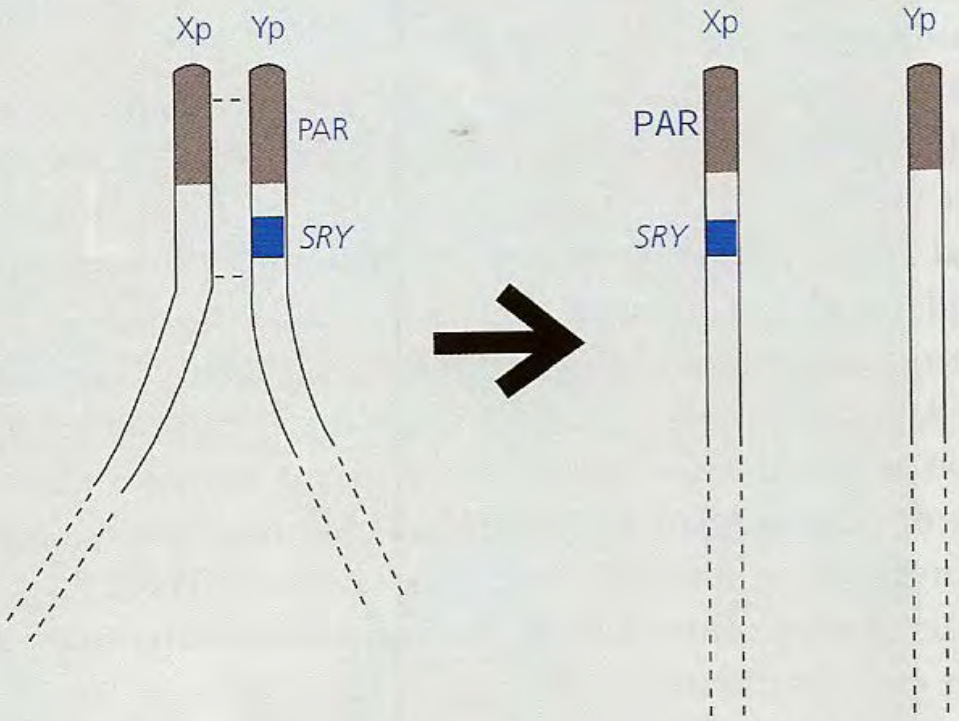


Fig. 9.14 Crossing-over ilegítimo nas pontas dos braços curtos dos cromossomos X e Y na meiose I masculilna. PAR = região pseudoautossômica; *SRY* = região determinante de sexo do cromossomo Y.

Defeitos de nascimento

- **Malformação** – defeito morfológico de um órgão resultante de um processo desenvolvimental intrinsicamente anormal
- **Disrupção** – degradação extrínseca de um processo originalmente normal
- **Deformação** – defeito desenvolvimental que resulta de uma força mecânica anormal

Defeitos de nascimento

- **Displasia** – organização de células nos tecidos
- **Seqüência** – serie de defeitos que surgem de um único fator mecânico ou anomalia anterior
- **Síndrome** – padrão de anomalias patogeneticamente relacionadas
- **Associação** – estatisticamente associadas?

QUADRO 9.5 Classificação dos defeitos de nascimento

Defeito	Exemplos	Causas e implicações genéticas
Malformação	Fenda labial/palatina	A maioria das malformações isoladas apresenta herança multifator
	Defeitos cardíacos	
	Defeitos de tubo neural	
Disrupção	Cataratas causadas por rubéola congênita	Causada por fatores ambientais. Risco de recorrência é geralmente muito baixo
	Defeitos dos membros causados por bandas amnióticas	
Deformação	Deslocamento congênito do quadril	Causada por compressão mecânica. Risco de recorrência depende da causa.
	Talipes (pé torto)	
Displasia	Displasias esqueléticas, p. ex., acondroplasia	Em geral causada por defeitos monogênicos
Seqüência	Seqüência de Potter (oligoidrâmnio)	Em geral esporádica com baixo risco de recorrência
Síndrome	Síndrome de Apert, síndrome de Down, síndrome do álcool fetal	Pode ser cromossômica, monogênica ou não genética
Associação	Associação VATER (anomalias vertebrais, anais, traqueoesofagianas e renais)	Não genética, embora a causa não seja conhecida

QUADRO 9.6 Causas dos defeitos de nascimento

Causa	Proporção de todos os afetados(%)
Desconhecida	50
Fatores genéticos	
Cromossômicos	5–6
Monogênica	5–6
Multifatorial	30
Fatores ambientais	
Infecção intra-uterina Drogas teratogênicas Doença materna	5–10

Teratogênese

- Teratos – Grego – monstro – conceito errado
- Época da exposição – 4-8 semanas após a concepção
- Até 12 semanas pode afetar sistema nervosa central, olhos, dentes, genitália
- Talidomida – 25-40 dias

Teratogênese

- Dose e duração
- Efeitos alem de um limiar
- Síndrome de álcool fetal – face característica com fenda palpebrais pequenas, microcefalia, defeitos cardíacos
- Consumo moderado – dificuldades de aprendizagem e perturbações comportamentais

QUADRO 9.7 Exemplos de efeitos teratogênicos
Morte do embrião levando a aborto precoce
Defeitos de morfogênese incluindo feições faciais características e anomalias estruturais
Retardo de crescimento intra-uterino e parto prematuro
Desenvolvimento cerebral anormal resultando em microcefalia variável, distúrbios de aprendizagem, e/ou distúrbios comportamentais

QUADRO 9.8 Períodos críticos para teratogênese

Tubo neural	2–5 semanas
Defeitos cardíacos	3–6 semanas
Defeitos dos membros	4–8 semanas
Fenda labial/palatina	4–10 semanas
Face	4–8 semanas
Olhos	3–8 semanas
Genitália externa	8–16 semanas
Cérebro	4 semanas–termo

QUADRO 9.9 Exemplos de teratógenos conhecidos

Agente	Efeitos teratogênicos
Drogas	
Álcool	Síndrome do álcool fetal (veja texto)
Andrógenos	Pseudoermafroditismo feminino
Antagonistas de ácido fólico	Anomalias faciais e esqueléticas
Dietilestilbestrol	Defeitos uterinos e vaginais
Estreptomicina	Surdez
Fenitoína	Anomalias faciais e digitais
Inibidores de ACE	Displasia renal
Talidomida	Anomalias dos membros, face, coração e rins
Tetraciclina	Coloração dental
Valproato	Síndrome de valproato fetal — face característica e defeitos de tubo neural
Físico	
Radiação	Microcefalia e retardo mental
Restrição mecânica	Deformações (veja texto)

Infecções	
Citomegalovírus	Microcefalia, retardo mental e surdez
Herpes simples	Vesículas na pele e retinopatia
HIV	Deficiência imune; também retardo de crescimento e microcefalia
Parvovírus 19	Anemia e hidropisia fetal
Rubéola	Retardo mental, surdez, retinopatia, e defeitos cardíacos
Sífilis	Retardo mental, osteíte, e rinite
Toxoplasmose	Retardo mental, microcefalia, e retinopatia
Varicela	Vesículas na pele, microcefalia, e retinopatia

Talidomida	Anomalias dos membros, face, coração e rins
Tetraciclina	Coloração dental
Valproato	Síndrome de valproato fetal — face característica e defeitos de tubo neural
Físico	
Radiação	Microcefalia e retardo mental
Restrição mecânica	Deformações (veja texto)
Infecções	
Citomegalovírus	Microcefalia, retardo mental e surdez
Herpes simples	Vesículas na pele e retinopatia
HIV	Deficiência imune; também retardo de crescimento e microcefalia
Parvovírus 19	Anemia e hidropisia fetal
Rubéola	Retardo mental, surdez, retinopatia, e defeitos cardíacos
Sífilis	Retardo mental, osteíte, e rinite
Toxoplasmose	Retardo mental, microcefalia, e retinopatia
Varicela	Vesículas na pele, microcefalia, e retinopatia

Síndromes e dismorfologia

- Crianças com múltiplas defeitos – **dismórficas**
- associado a convulsões, disturbios de movimento, anomalias de tônus – hipotonia ou espasticidade

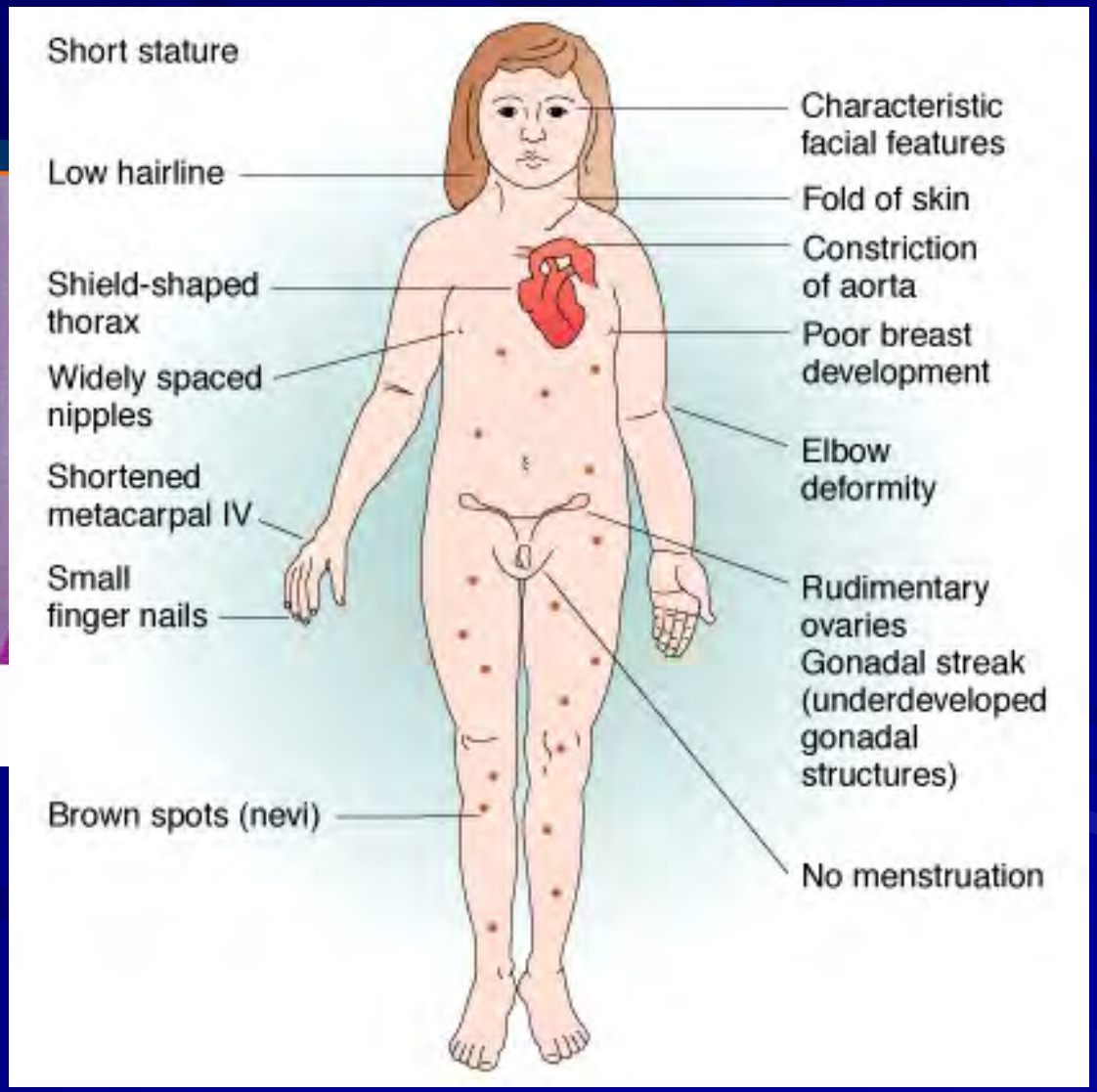
QUADRO 9.10 Uma classificação etiológica das síndromes

Causa	Exemplos
Cromossômica (Cap. 3)	
Microscópica	Síndrome de Down (+21)
	Síndrome de Patau (+13)
	Síndrome de Edwards (+18)
	Síndrome de Turner (45,X)
	Síndrome do *cri-du-chat* (deleção 5p)
Submicroscópica	Síndrome de Williams (microdeleção 7q)
	Síndromes de Angelman e Prader-Willi (microdeleções 15q)
Monogênica	Síndrome de Apert
	Síndrome do X frágil (Cap. 5)
	Síndrome de Creig
	Síndrome de Smitz-Lemli-Opitz
Teratogênica	Síndrome do álcool fetal
	Síndrome do valproato fetal
Desconhecida	Síndrome de Russell-Silver[a]

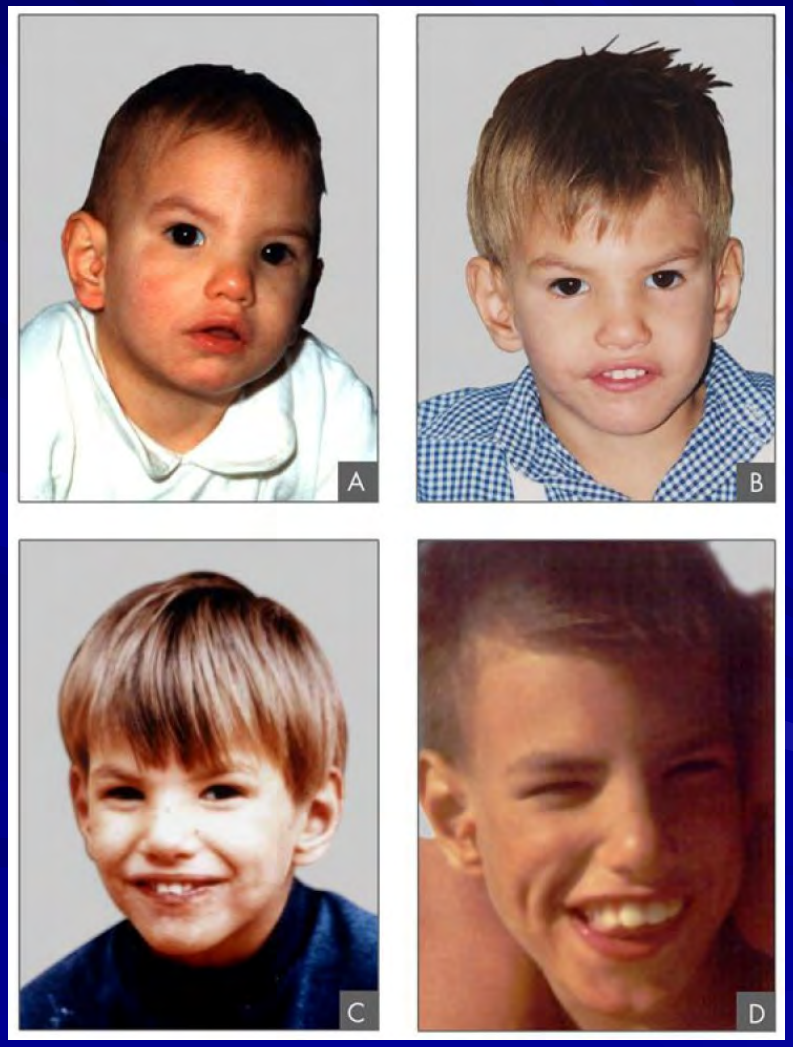
Patau syndrome

Edwards syndrome

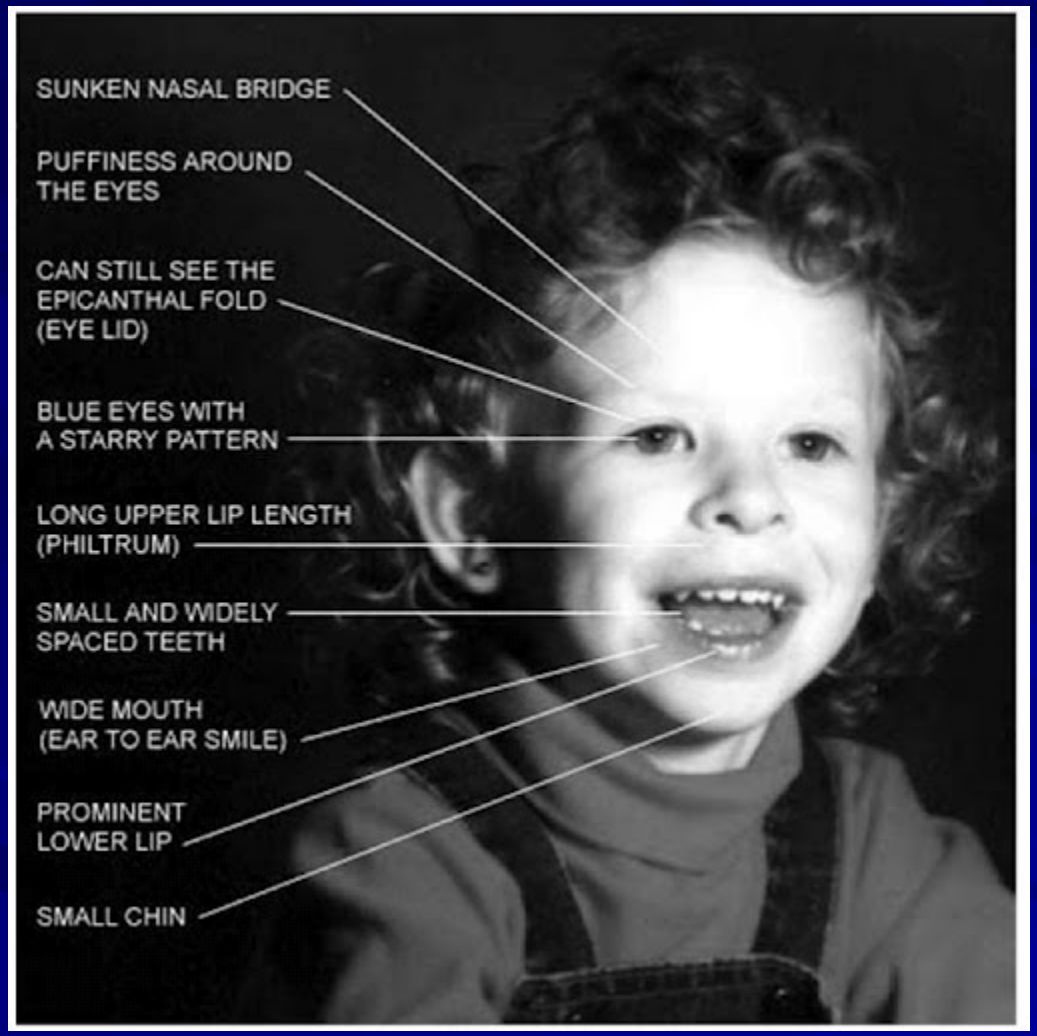
Turner syndrome



Cri du chat



Williams syndrome



Sindrome EEC

- **Ectrodactyly**
- **Ectodermal dysplasia**
- **Facial clefting**

Síndrome EEC

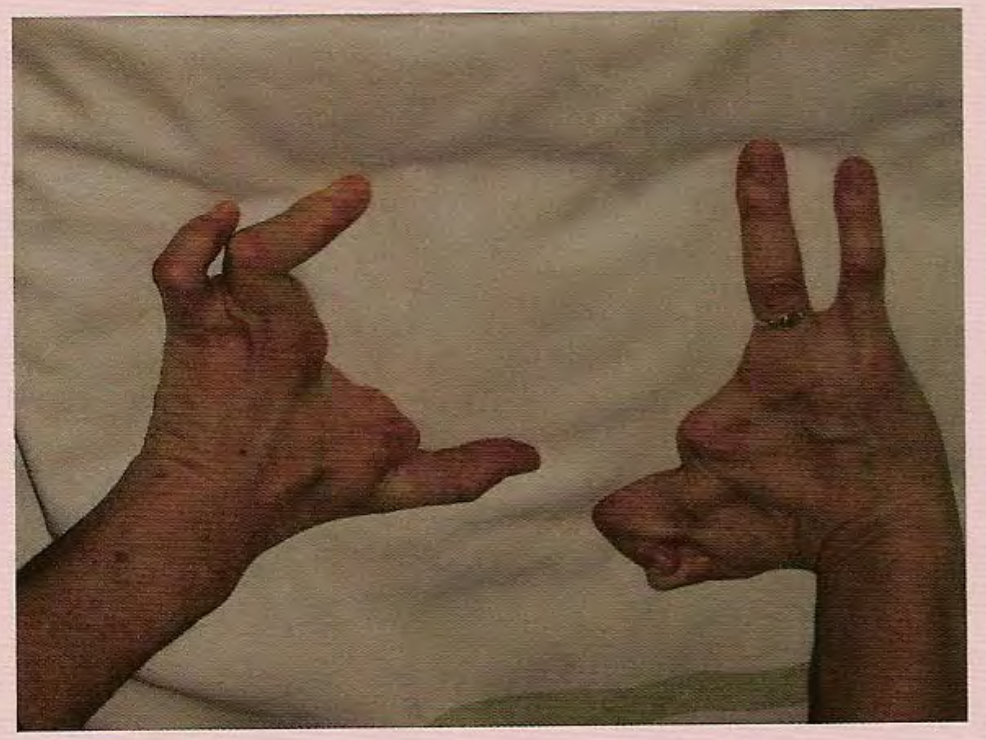


Fig. 9.15 Aspecto das mãos mostrando ectrodactilia em uma mulher com síndrome EEC.