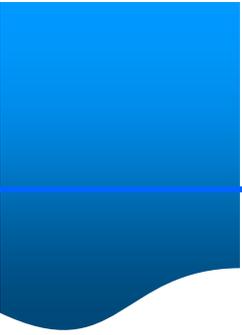


---



# Patologia Molecular

Relação Genótipo-Fenótipo

# VARIANTES DE DNA

Qual a relação com o fenótipo?

Qual a relação com quantidade ou função do produto gênico?

Porque uma mudança pode ser patogênica?

# Patologia Molecular

## Variantes de Ganho de Função X Variantes de Perda de Função

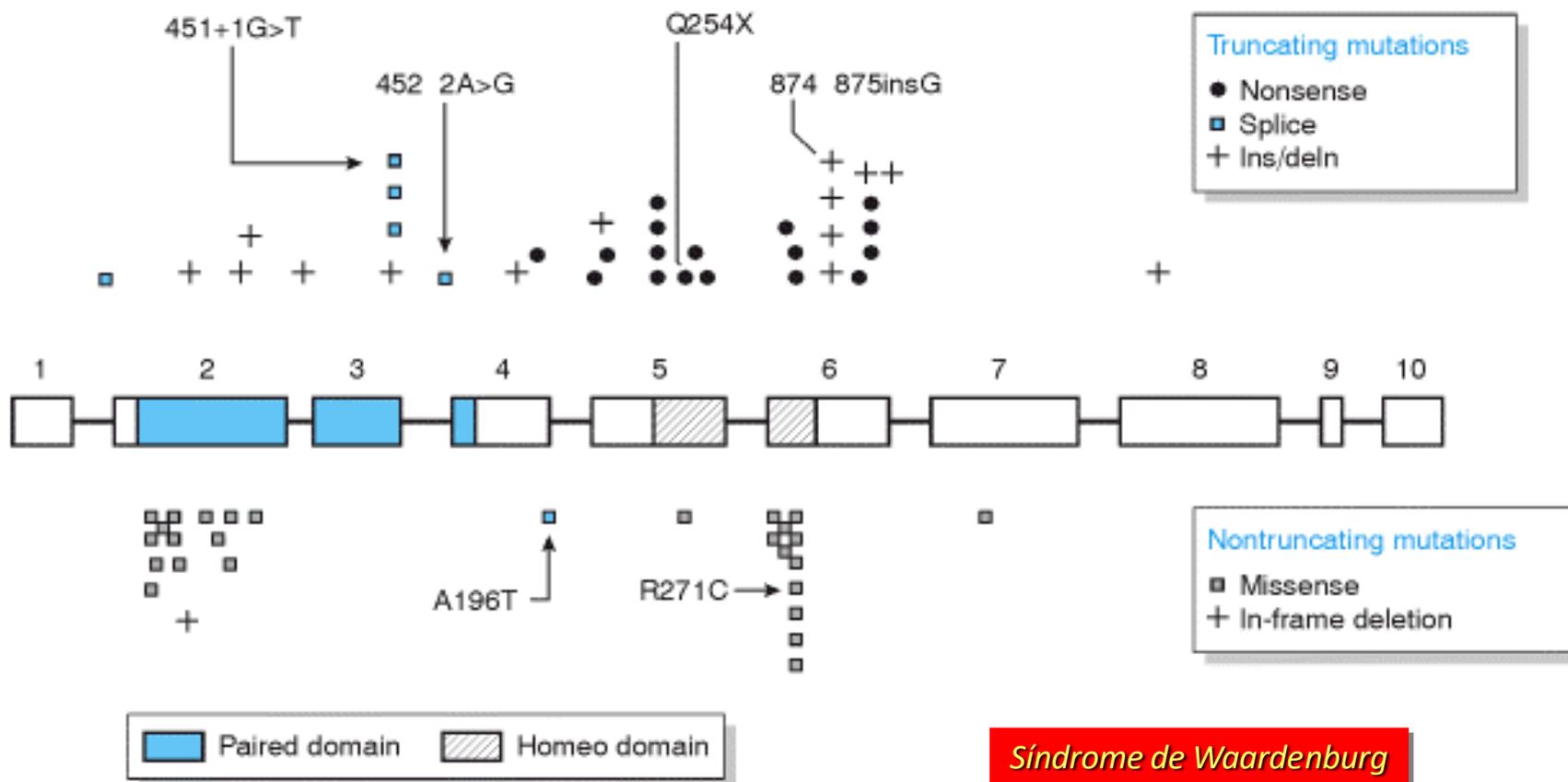
**“A” e “a” escondem grande diversidade de alterações no DNA**

- Variante pode causar mudança fenotípica por:
  1. Variante de Perda de Função (amorfo ou hipomorfo)
    - Em geral fenótipos recessivos
    - Haplo-insuficiência → fenótipo dominante
    - Interferência em alelo normal → dominante negativo
  2. Variante de Ganho de Função (hipermorfo ou neomorfo)
    - Em geral fenótipos dominantes
    - “sinaliza” ou “não desliga”, quando devia...
    - Novas funções - neomorfo

# Patologia Molecular

## Variantes de Ganho de Função X Variantes de Perda de Função

**Variantes de ponto podem produzir mesma mudança patológica que deleções, em geral por perda de função**



*Síndrome de Waardenburg e Variantes em PAX3*

# Patologia Molecular

## Variantes de Ganho de Função X Variantes de Perda de Função

**Uma só variante causa determinada patologia → provável ganho de função**

- **Ganho de função exige mudança mais específica que perda de função**
- **Fenótipo de ganho de função e de deleção no mesmo gene não devem ser semelhantes**
- **Porque uma única variante pode ser responsável pela maioria (ou todos) os casos de uma doença?**
  - **Espectro mutacional restrito: variante de ganho de função**
    - **Ex.: Acondroplasia**
  - **Conseqüências são diretamente derivadas do produto gênico**
    - **Ex.: Anemia Falciforme**
  - **Mecanismo molecular torna mais provável que uma determinada mudança seja mais provável que outras**
    - **Ex.: X-Frágil**
  - **Efeito fundador**
    - **Doenças metabólicas em judeus Askenazi**
  - **Seleção a favor de heterozigotos**

# Patologia Molecular

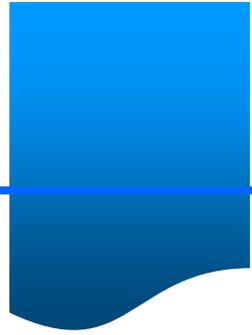
## Variantes de Ganho de Função X Variantes de Perda de Função

**É difícil avaliar se uma alteração no DNA é ou não patogênica**

- **Nem toda variação em pessoa afetada é patogênica**
  - **Variantes**
- **Ganho de Função**
  - **Variante deve ser específica**
  - **Outras mudanças provavelmente não serão patogênicas (ao menos para a doença em questão)**
- **Perda de Função**
  - **Mais heterogêneas**
  - **Testes in vitro ou in vivo ou estudo da natureza da variante podem ajudar**

# Patologia Molecular

Variantes de Ganho de Função X Variantes de Perda de Função



## A MUDANÇA NO DNA É OU NÃO PATOGENICA?

1. Deleções de genes inteiros, variantes sem sentido e mudanças de fase normalmente destroem a função do gene;
2. Substituição de nucleotídeos conservados GT...AG , que flanqueiam íntrons, afetam encadeamento (outras mudanças devem ser testadas in vitro, ou por RT-PCR);
3. Variantes de troca de sentido que afetam domínios funcionais da proteína podem ser patogênicas;
4. Se a substituição do aa for em região conservada na mesma espécie ou família gênica;
5. Substituição de aa com características muito diferentes (polar por não polar, ácido por básico) devem ser patogênicos;
6. Presença da alteração no afetado mas não em seus pais.

## **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology**

Sue Richards, PhD<sup>1</sup>, Nazneen Aziz, PhD<sup>2,16</sup>, Sherri Bale, PhD<sup>3</sup>, David Bick, MD<sup>4</sup>, Soma Das, PhD<sup>5</sup>, Julie Gastier-Foster, PhD<sup>6,7,8</sup>, Wayne W. Grody, MD, PhD<sup>9,10,11</sup>, Madhuri Hegde, PhD<sup>12</sup>, Elaine Lyon, PhD<sup>13</sup>, Elaine Spector, PhD<sup>14</sup>, Karl Voelkerding, MD<sup>13</sup> and Heidi L. Rehm, PhD<sup>15</sup>; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

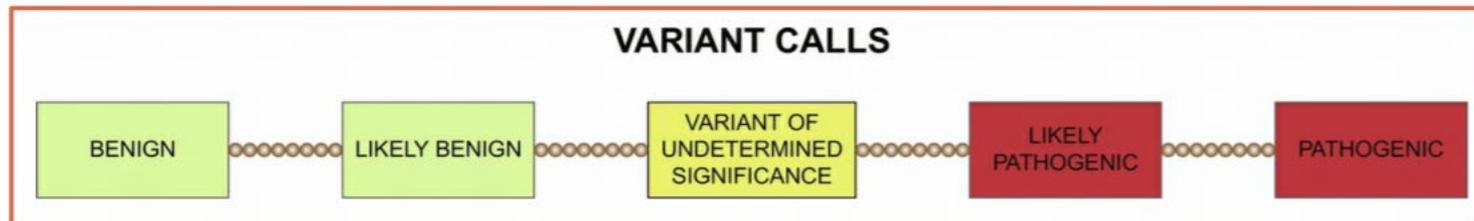
<sup>1</sup>Department of Molecular and Medical Genetics, Knight Diagnostic Laboratories, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA; <sup>2</sup>College of American Pathologists, Chicago, Illinois, USA; <sup>3</sup>GeneDx, Gaithersburg, Maryland, USA; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Section of Genetics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA; <sup>5</sup>Department of Human Genetics, Clinical Molecular Genetics Laboratory, The University of Chicago, Chicago, Illinois, USA; <sup>6</sup>Cytogenetics/Molecular Genetics Laboratory, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA; <sup>7</sup>Department of Pathology, Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA; <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA; <sup>9</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California, USA; <sup>10</sup>Department of Pediatrics, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California, USA; <sup>11</sup>Department of Human Genetics, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California, USA; <sup>12</sup>Department of Human Genetics, Emory Genetics Laboratory, Emory University, Atlanta, Georgia, USA; <sup>13</sup>Department of Pathology, ARUP Institute for Clinical and Experimental Pathology, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA; <sup>14</sup>Department of Pediatrics, Molecular Genetics Laboratory, Children's Hospital Colorado, University of Colorado Anschutz Medical School, Denver, Colorado, USA; <sup>15</sup>Partners Laboratory for Molecular Medicine and Department of Pathology, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; <sup>16</sup>Current affiliation: Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona, USA. Correspondence: Sue Richards ([richarsu@ohsu.edu](mailto:richarsu@ohsu.edu))

Approved by the ACMG Board of Directors on 15 December 2014 and the AMP Board of Directors on 9 January 2015.

Submitted 28 January 2015; accepted 28 January 2015; advance online publication 5 March 2015. doi:10.1038/gim.2015.30

## Classificação das variantes:

- Patogênica
- Provavelmente patogênica (>90% de ser causal)
- Variante de Significado Incerto
- Provavelmente benigna (>90% de ser benigna)
- Benigna



	Benign		Pathogenic			
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
<b>Population data</b>	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
<b>Computational and predictive data</b>		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4  Missense in gene where only truncating cause disease BP1  Silent variant with non predicted splice impact BP7  In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5  Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
<b>Functional data</b>	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
<b>Segregation data</b>	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
<b>De novo data</b>				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
<b>Allelic data</b>		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2  Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3		
<b>Other database</b>		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
<b>Other data</b>		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

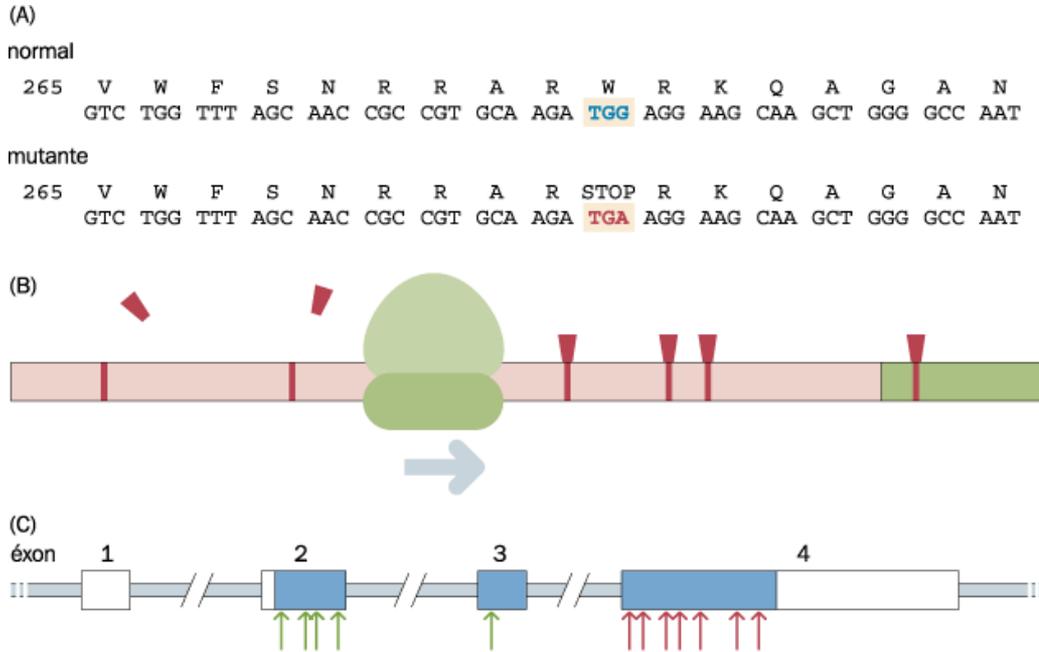
## MATRIZ DE EVIDENCIA

# Patologia Molecular

## Variantes de Perda de Função

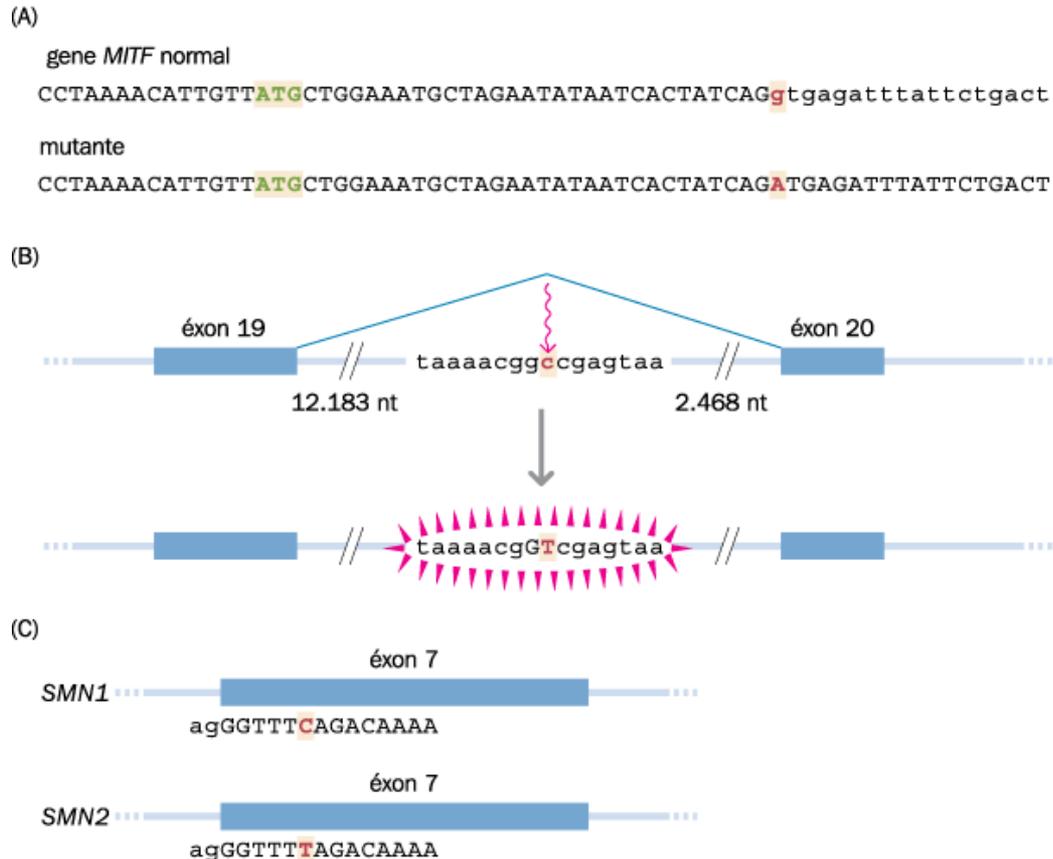
### Muitas mudanças podem causar perda de função

- **Deleção**
  - Gene inteiro
  - Parte do gene
- **Inserção de seqüência no gene**
- **Fragmentação**
  - Translocação
  - Inversão
- **Impedimento de atuação do promotor**
  - Variante
  - Metilação
- **Desestabilização do mRNA**
  - Variante no sítio de poliadenilação
  - Diminuição do RNA mediada por variante sem sentido
- **Impedimento do correto encadeamento**
  - Desativação do sítio doador
  - Desativação do sítio receptor
  - Ativação de sítio de encadeamento oculto
- **Mudança de fase na tradução** (del ou ins de + ou - que múltiplos de 3 nucleotídeos)
- **Conversão para códon de terminação**
- **Substituição de aa essencial**
- **Impedimento de processamento posterior à transcrição**
- **Impedimento do correto posicionamento celular**



### Figura 13.12 Mutações sem sentido e o nonsense-mediated decay.

(A) Uma troca G→A no éxon 6 do gene *PAX3* substituiu o códon TGG do triptofano 274 por um códon de parada. (B) *Nonsense-mediated decay* (NMD). Este mRNA maduro foi transcrito de um gene que possui sete éxons. Junções de *splicing* (barras vermelhas) mantêm proteínas do complexo de junção de éxons (EJC, triângulos vermelhos). À medida que o primeiro ribossomo se desloca ao longo do mRNA, ele desloca as proteínas do EJC. Caso ele encontre um códon de parada prematuro e se desprenda antes de remover todos os EJCs, o mRNA é marcado para degradação. Códon de parada no último éxon ou a menos de 50 nucleotídeos a montante da última junção de *splicing* (zona verde) não desencadeiam a NMD. (C) Dependendo se um códon de parada desencadeia ou não a NMD, as consequências de uma mutação sem sentido (*nonsense*) podem variar bastante. Mutações no gene *SOX10* que desencadeiam o NMD (setas verdes), resultam na Síndrome de Waardenburg tipo 4 (perda auditiva, anormalidades pigmentárias; doença de Hirschsprung; OMIM 277580). Mutações sem sentido na região 3' do mRNA que escapam da NMD (setas vermelhas) causam um fenótipo neurológico muito mais grave. Áreas sombreadas indicam sequências codificadoras, áreas claras indicam as regiões não traduzidas 5' e 3' do gene.



**Figura 13.13** Mutações que afetam o *splicing*. (A) No gene *MITF*, uma troca G→A na sequência canônica GT, que marca a posição do primeiro íntron, irá sempre impedir o *splicing*. A sequência do éxon é representada em letras maiúsculas e a do íntron, em minúsculas. O códon de início da tradução está indicado em verde. (B) Uma mudança única de nucleotídeo no íntron 19 do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística, codificado pelo gene *CFTR* (referida como 3849+10 kb C→T, embora o nucleotídeo modificado não esteja na verdade a 10 kb, mas a 12.191 nucleotídeos da extremidade 3' do éxon 19), ativa um sítio oculto de *splicing*. (C) Uma mudança aparentemente silenciosa que afeta o *splicing*. O gene *SMN1* é altamente expresso, enquanto o *SMN2* quase não produz proteína. A diferença é dada por uma mudança TTT→TTC no éxon 7. Embora ambos os códons codifiquem uma fenilalanina, a mudança inativa um acentuador de *splicing* e evita o *splicing* correto na junção entre o íntron 6 e o éxon 7 do *SMN2*.

**Figura 13.14 A fase de leitura.** Esta sequência contínua de letras (A) utiliza o sinal de início da tradução AUG (verde) para estabelecer a fase de leitura correta (B). A inserção (ou deleção) de uma letra (vermelho) destrói o significado (C).

(A)

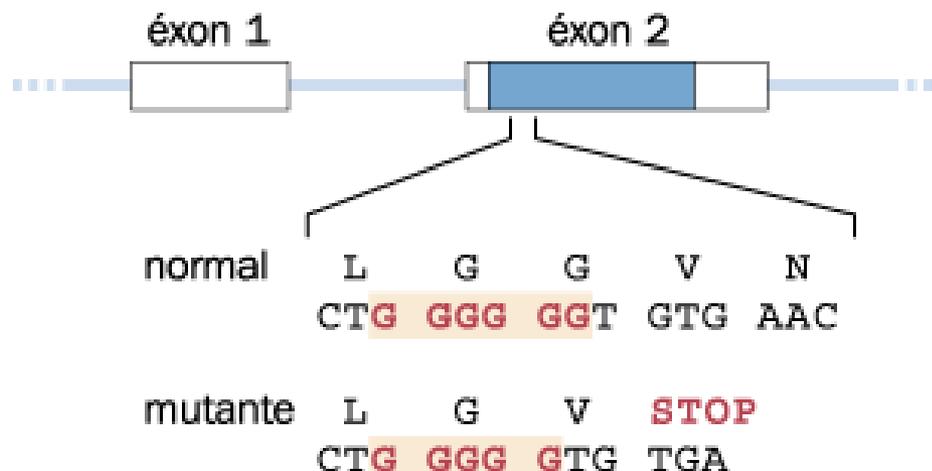
ACAUUGUU AUG NOW YOU CAN SEE HOW THE RNA CAN GET HIT

(B)

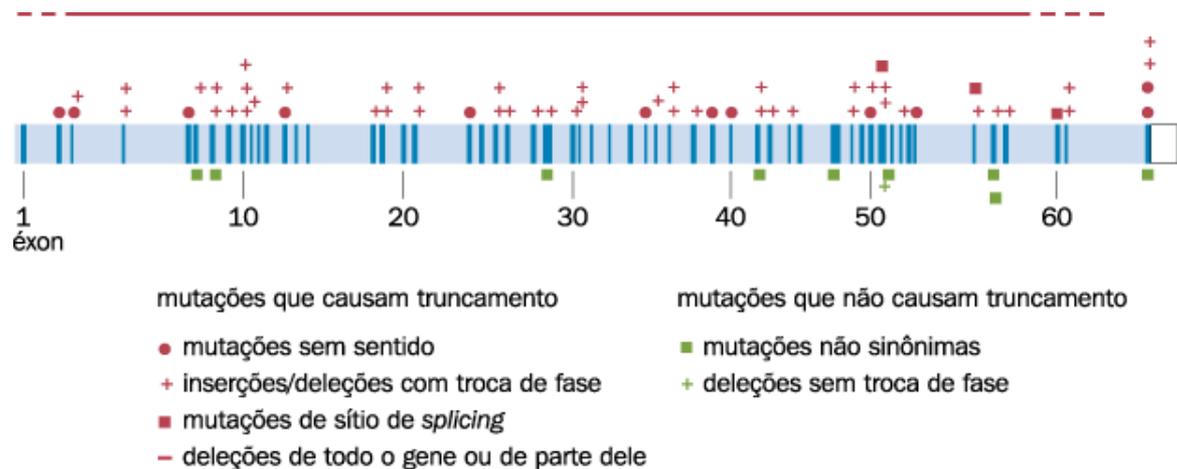
ACAUUGUU AUG NOW YOU CAN SEE HOW THE RNA CAN GET HIT

(C)

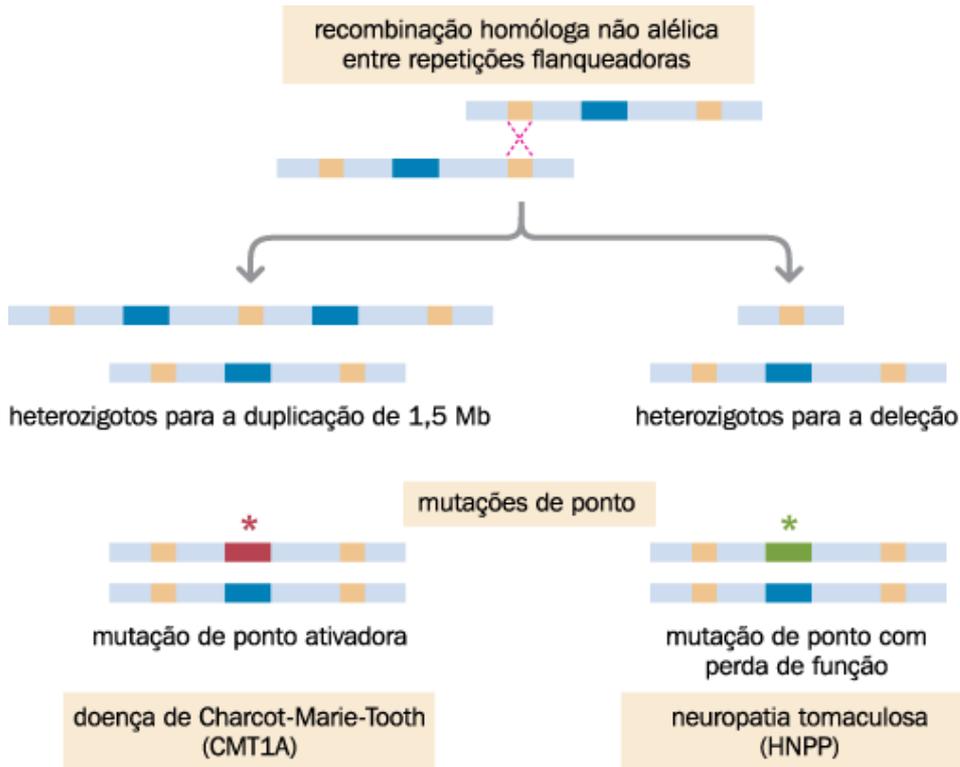
ACAUUGUU AUG NOW YOU CAN TSE EHO WTH ERN ACA NGE THI T



**Figura 13.15 Uma simples troca de fase.** Uma deleção com troca de fase de um nucleotídeo no gene *GJB2* surge pelo deslizamento da replicação em uma sequência com seis nucleotídeos G. A mutação cria um códon de parada prematuro no éxon 2.

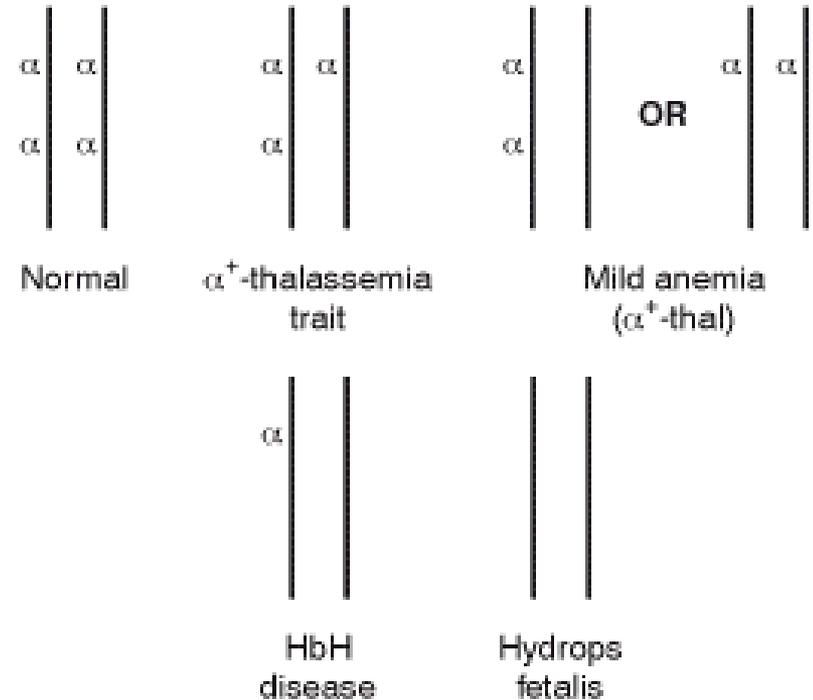
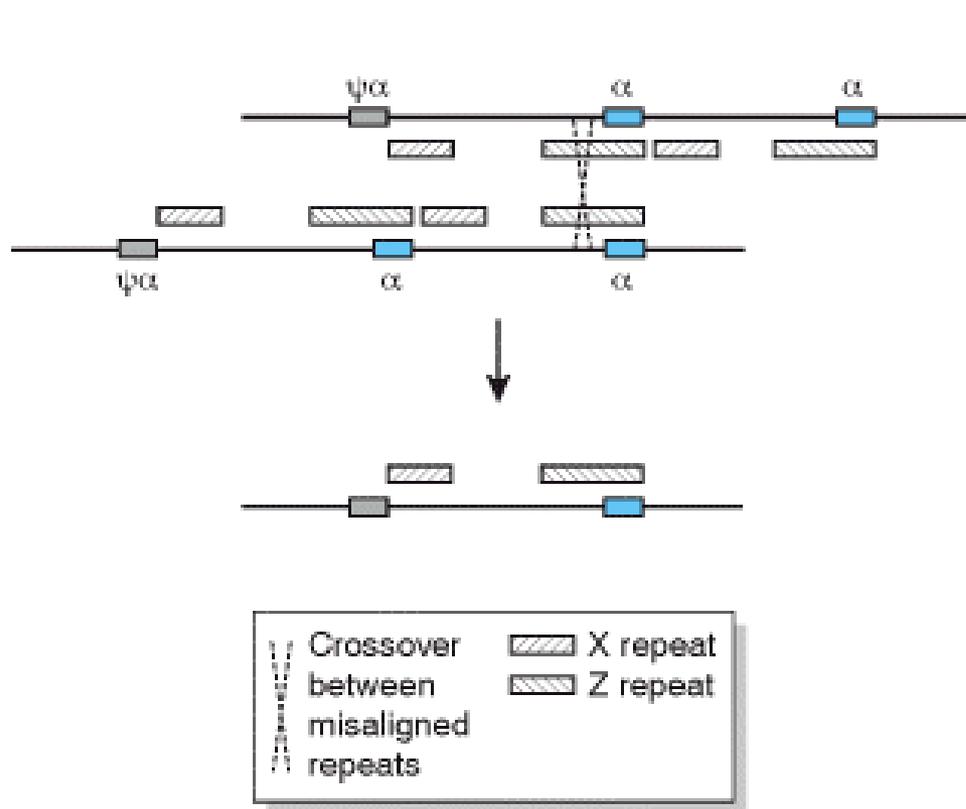


**Figura 13.22 O espectro de mutações no gene *ATM* em pacientes com ataxia-telangiectasia.** A grande variedade de mutações, cuja maioria produziria um produto gênico truncado, mostra que esta doença recessiva é causada pela perda de função do gene *ATM*. [Dados relatados em Li A & Swift M (2000) *Am. J. Med. Genet.* 92, 170-177. Com a permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.; e de Esembl e OMIM.]



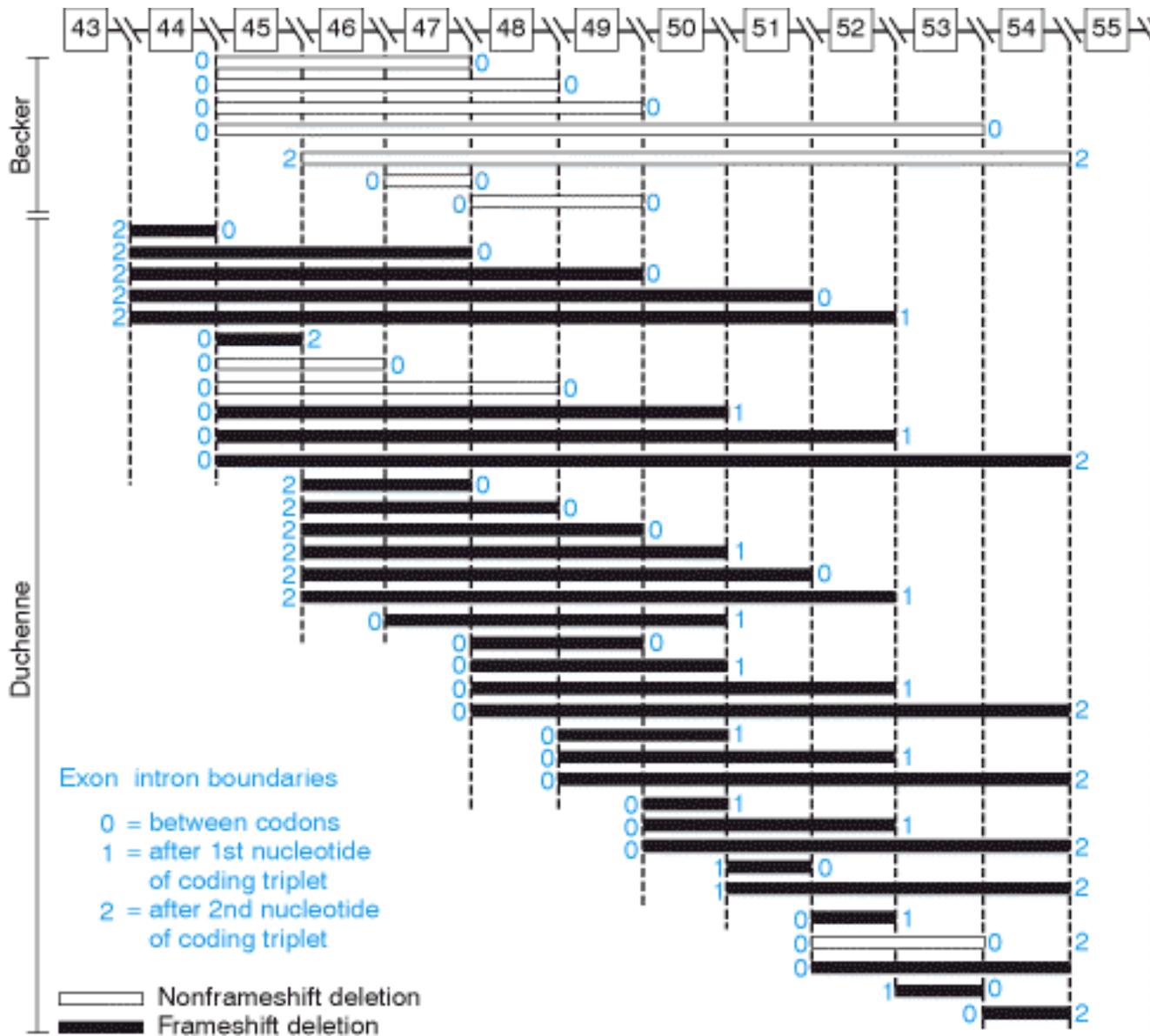
**Figura 13.26 Tanto o aumento como a redução de dose do gene *PMP22* são patogênicos, mas causam patologias distintas.** O crossover desigual entre repetições flanqueadoras (quadros amarelos) gera duplicações ou deleções de 1,5 Mb da região contendo o gene *PMP22* (quadro azul). A duplicação causa a doença de Charcot-Marie-Tooth; a deleção causa a neuropatia tomaculosa. As mesmas duas doenças podem resultar de mutações de ponto que aumentam ou reduzem a atividade do gene *PMP22* ou que o inativam.

### Deleção de Gene Inteiro na Alfa-Talassemia



# Patologia Molecular

## Variantes de Perda de Função



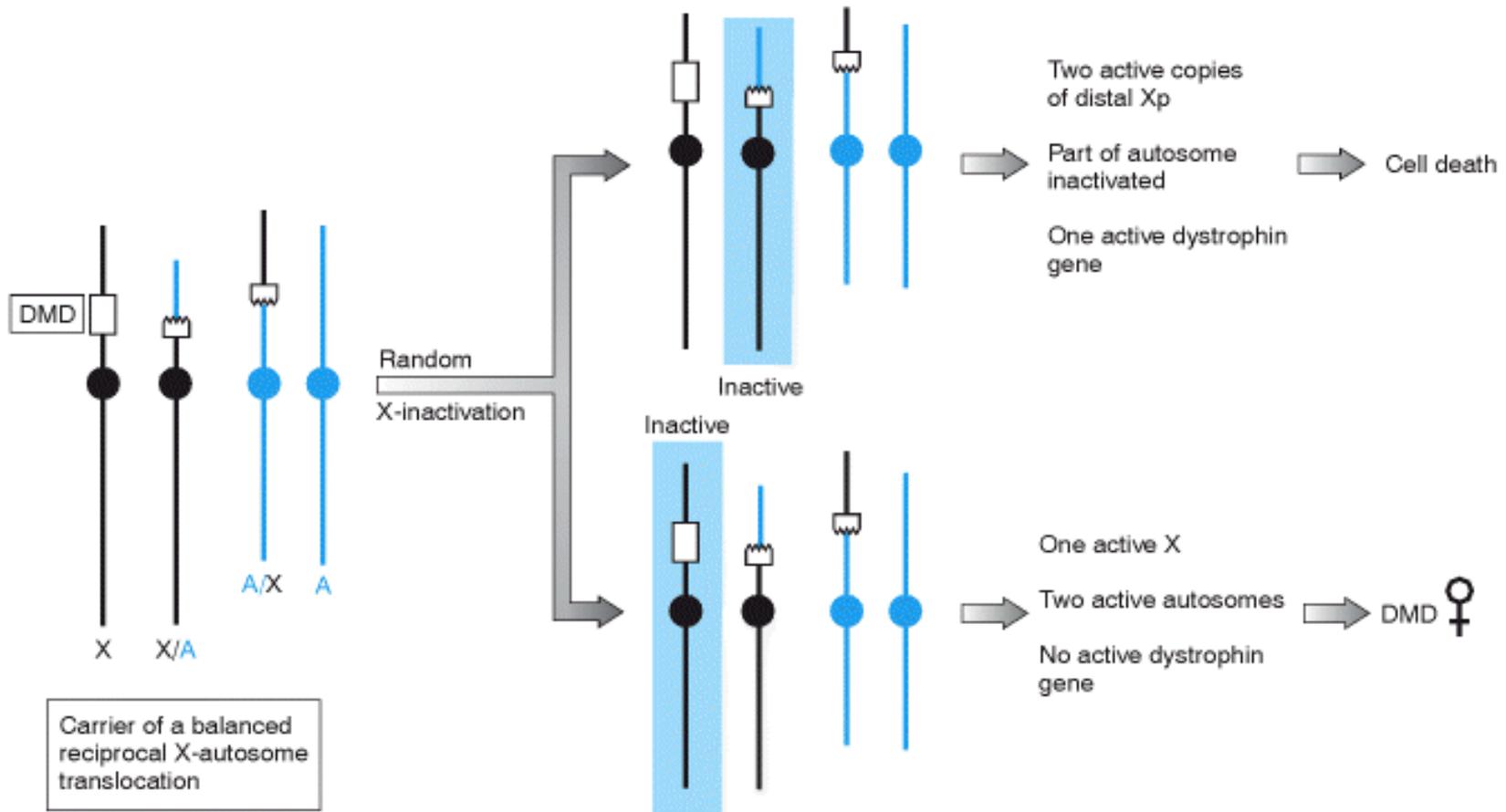
Deleção de Parte do Gene na Distrofina

Mudança de Fase na Distrofina

# Patologia Molecular

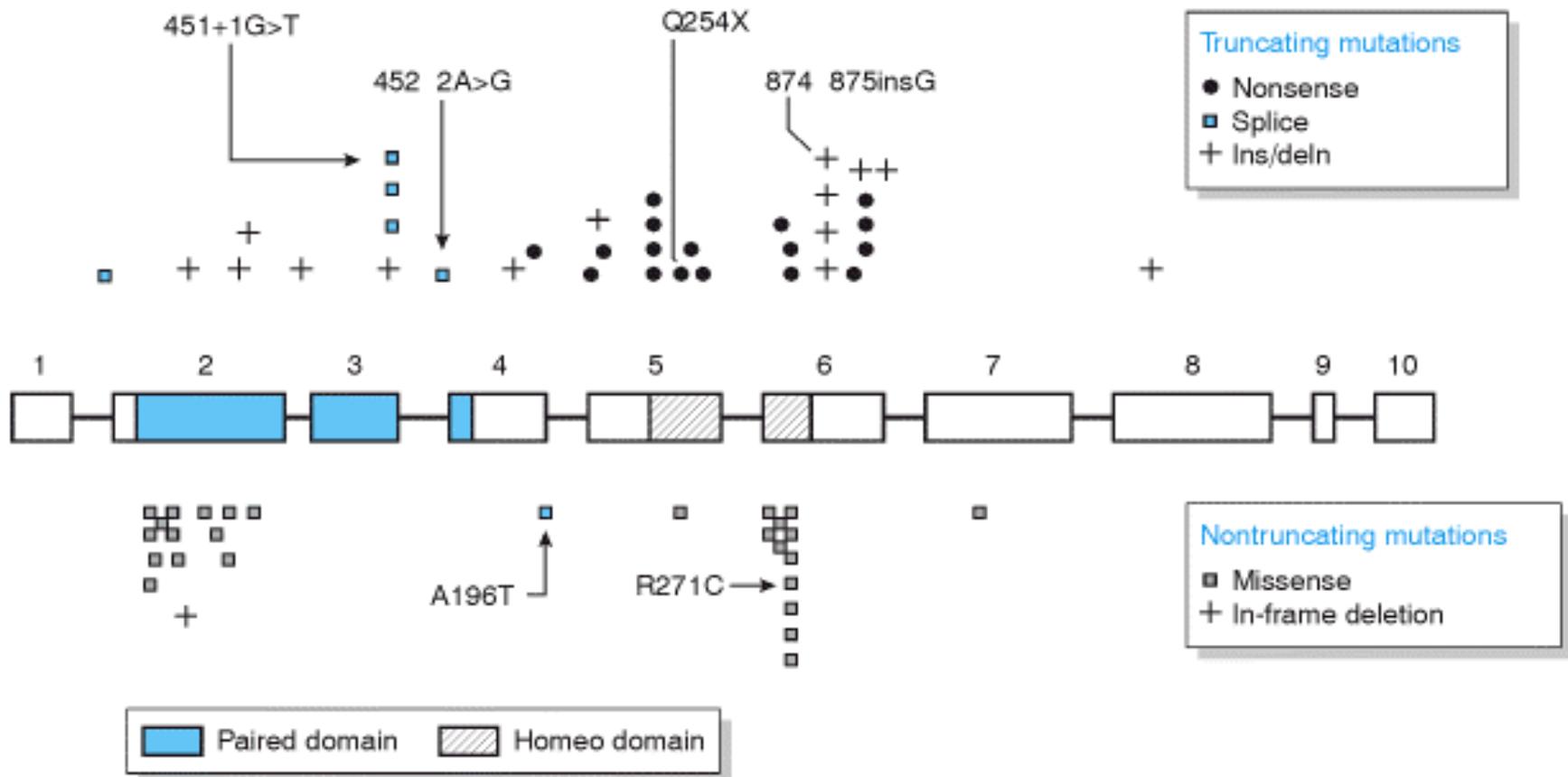
## Variantes de Perda de Função

### Translocação X-Autosomo em mulheres com Distrofia de Duchenne



# Patologia Molecular

## Variantes de Perda de Função



# Patologia Molecular

## Variantes de Perda de Função

desativação do sítio doador de encadeamento

códon de terminação

mudança de fase

451+1G>T

Q254X

452 2A>G

874 875insG

Truncating mutations

- Nonsense
- Splice
- + Ins/deln

desativação do sítio receptor de encadeamento



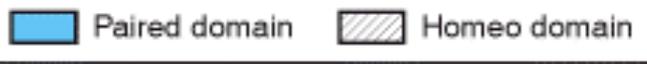
A196T

R271C

Nontruncating mutations

- Missense
- + In-frame deletion

substituição de aa essencial



### Pontos importantes a considerar

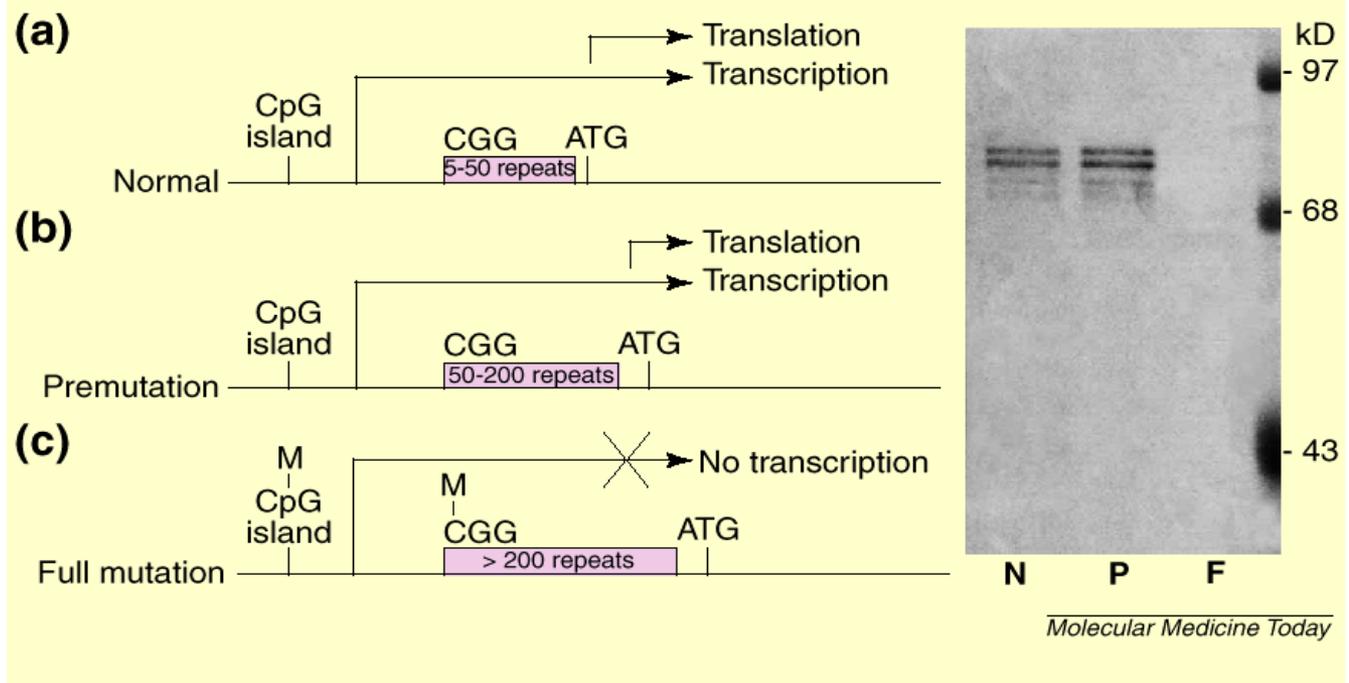
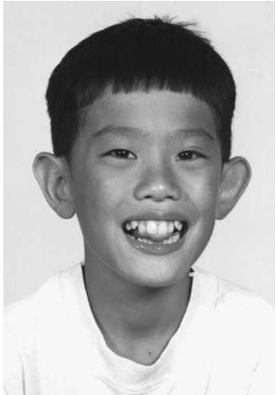
- **Deleções e inserções que causam mudança de fase são mais graves;**
- **Variantes sem sentido costumam instabilizar mRNA;**
- **Substituições em seqüências codificadoras são mais patogênicas por causa de problemas de sinalização do que por causa da mudança de aminoácido**

# Patologia Molecular

## Variantes de Perda de Função

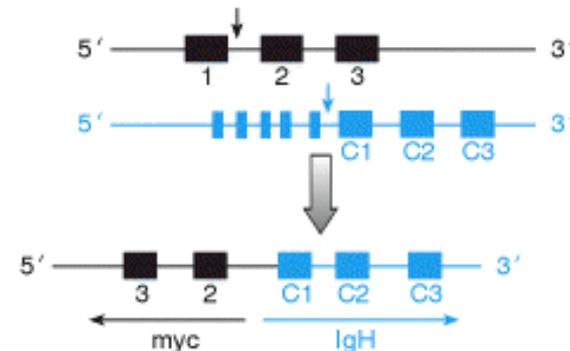
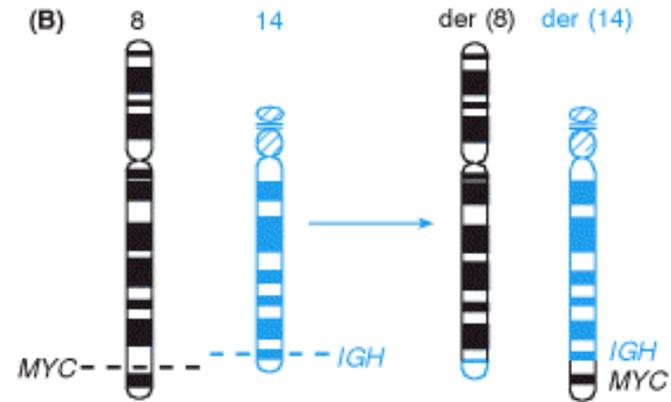
### Modificações epigenéticas podem eliminar função gênica

- Silenciamento de gene por metilação do DNA
  - Ex. Síndrome Deficiência Mental Ligada ao X - tipo X-Frágil



### Modificações epigenéticas podem eliminar função gênica

- **Mudanças na configuração da cromatina**
  - Resultantes de rearranjos cromossômicos
  - Supra regulação ou silenciamento gênico
  - Ex.: LINFOMA DE BURKITT - Translocação aproxima MYC de região de imunoglobulina = hiperexpressão de MYC



Up-regulated expression of structurally normal myc protein (exon 1 is noncoding)

# Patologia Molecular

## Variantes de Perda de Função

### Modificações epigenéticas podem eliminar função gênica

- **Memória**
  - **Imprinting**
  - **Ex.: Síndromes de Prader-Willi e Angelman**



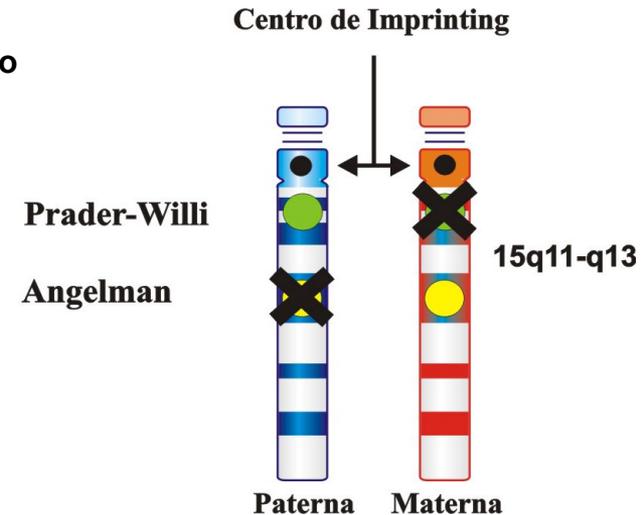
**SPW**

Hipotonia infantil  
Hipogonadismo  
Atraso no desenvolvimento  
Distúrbios de comportamento  
Hiperfagia  
Obesidade importante  
Baixa estatura  
Dismorfias

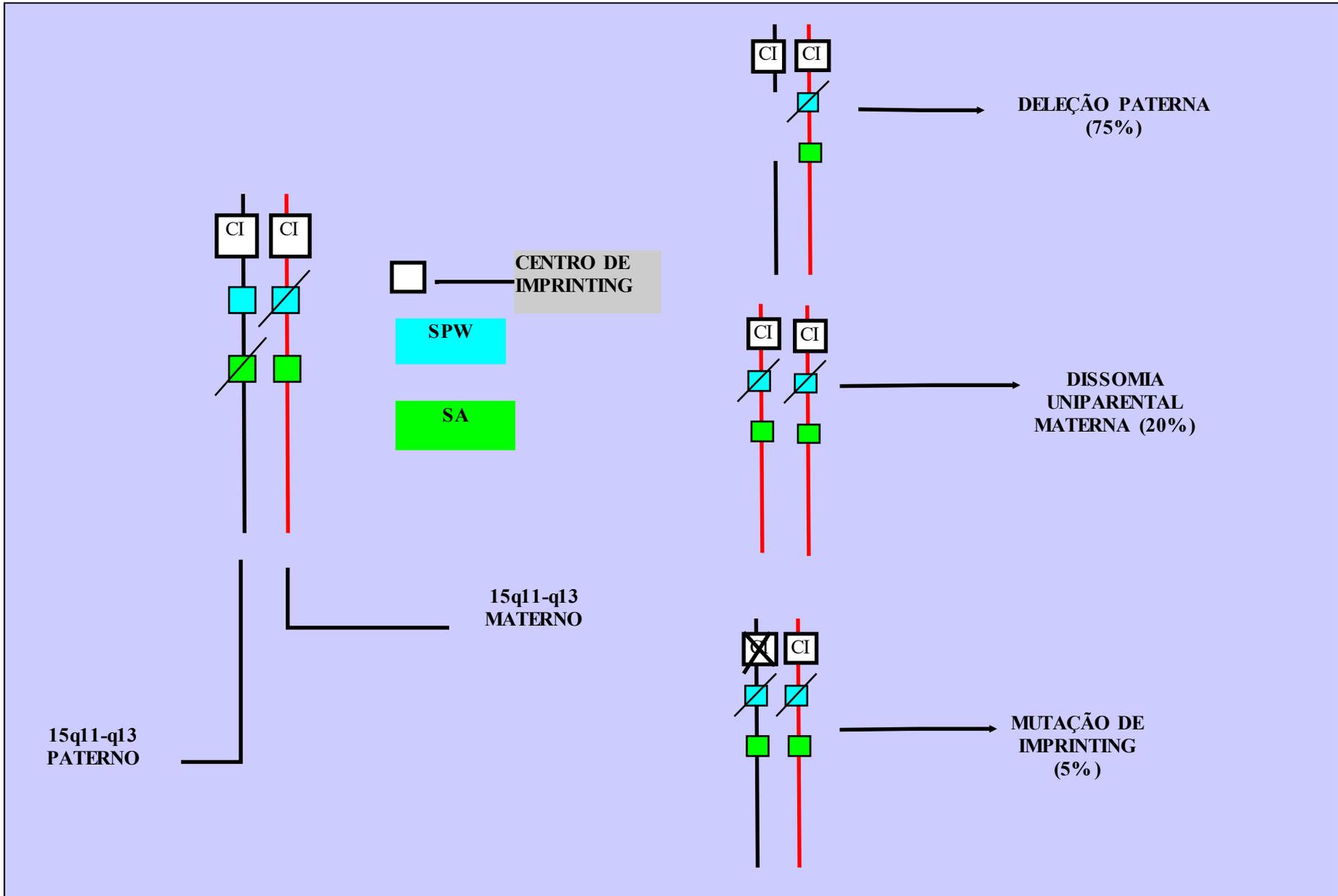


**SA**

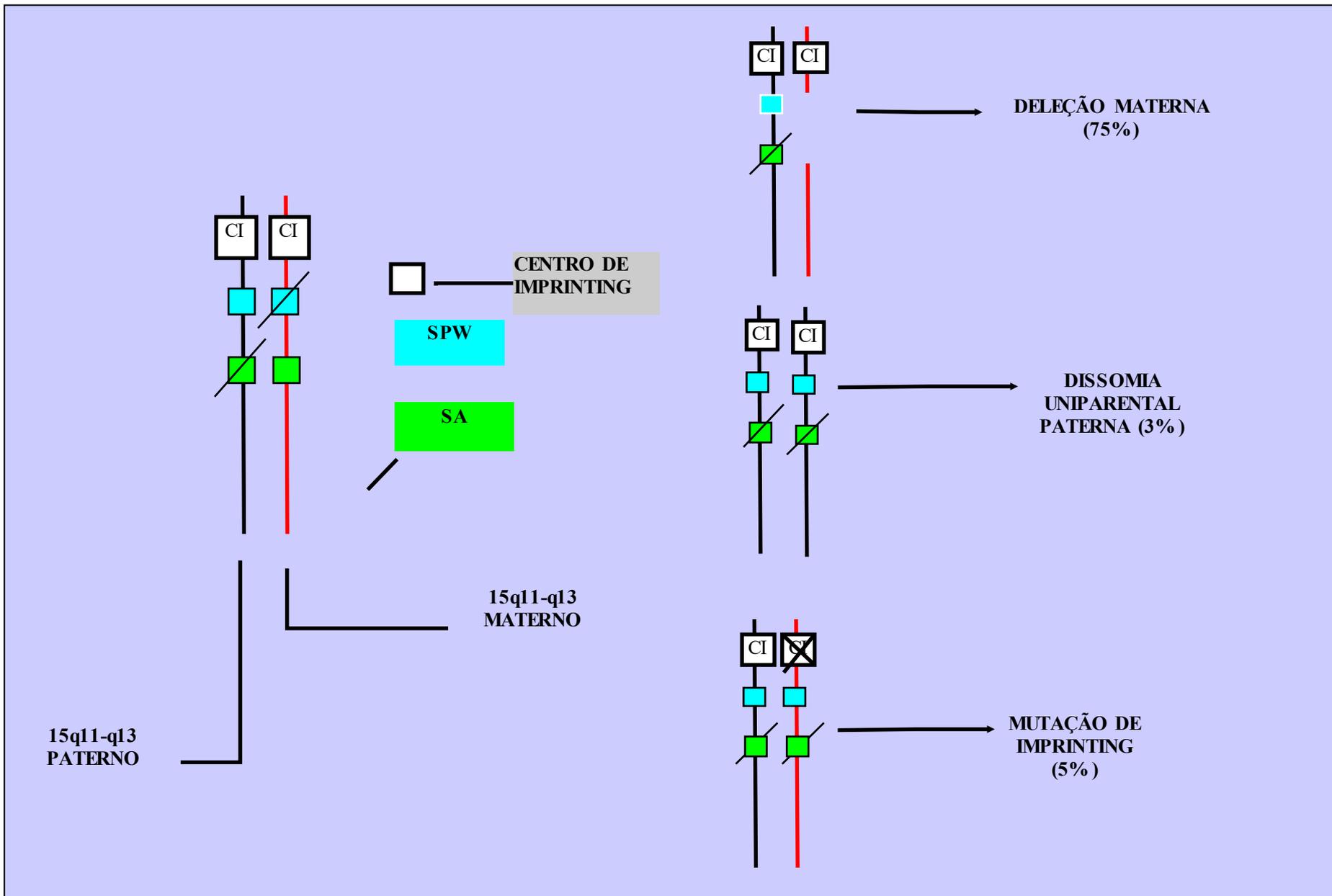
Atraso neuromotor grave  
Atraso de fala importante  
Ataxia de marcha  
Risos imotivados  
Alterações eletroencefalográficas



# Os mecanismos causais: Prader Willi



# Os mecanismos causais: Angelman



### Modificações epigenéticas podem eliminar função gênica

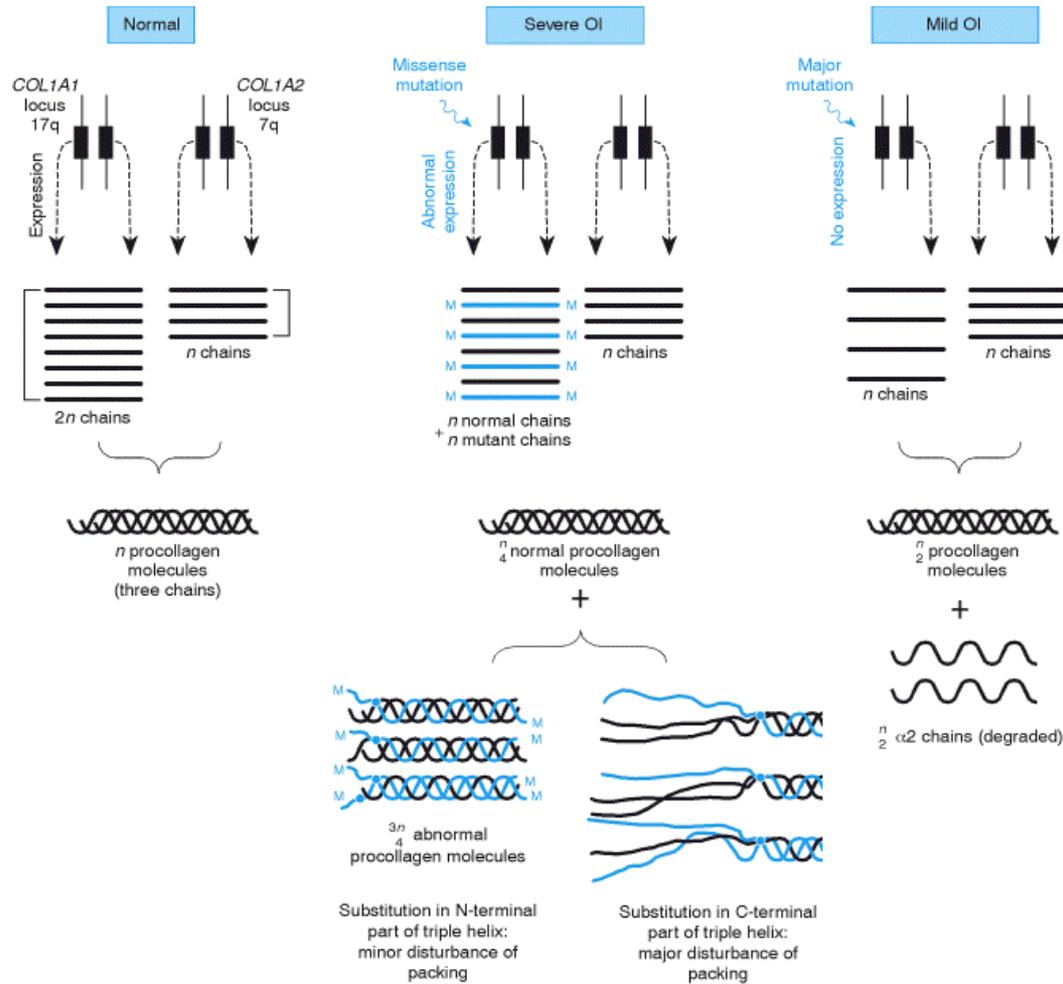
- **Mudanças na conformação da proteína**
  - **Pode se propagar por uma população de moléculas proteicas**
    - ✓ **Príons**
    - ✓ **Processos naturais de agregação de proteínas em estruturas subcelulares**

### Haplo-insuficiência

- **Variantes de Perda de Função tendem a ser recessivas:**
  - **Função do organismo normal com nível de 50% de ação gênica**
  - **Alça de retroativação compensando a baixa dose, aumentando transcrição do alelo normal (mais raro)**
- **HAPLOINSUFICIENCIA: redução de 50% causa fenótipo anormal**
  - **Número menor de genes**
  - **Padrão de herança dominante**
  - **Algumas funções são mais sensíveis:**
    - **Sistemas de sinalização quantitativa que depende da ocupação de receptor**
    - **Produtos gênicos que competem entre si (importantes no desenvolvimento ou no metabolismo)**
    - **Produtos gênicos que cooperam entre si, com razão fixa (como a alfa e beta globinas)**

### Efeito Dominante Negativo

- Polipeptídeo mutante interfere no normal
- Efeitos mais graves que deleções e variantes sem sentido

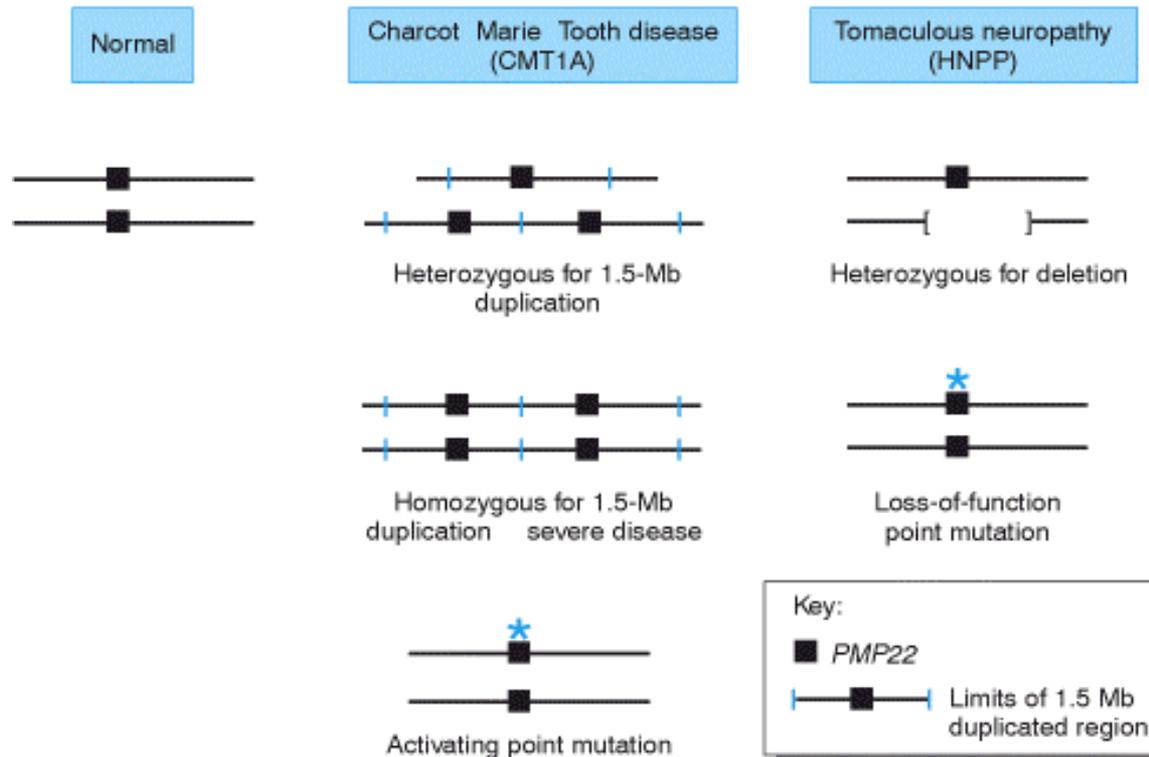


# Patologia Molecular

## Variantes de Ganho de Função

### Variantes de Ganho de Função

- Rara. Mais comum em câncer.
- Hiperexpressão patogênica
  - Replicação gênica em massa
  - Transposição de um gene para um ambiente de cromatina altamente ativa
- Poucas doenças são causadas por hiperexpressão



### Mecanismos de ganho de função

- **Hiperexpressão**
  - Doença de Charcot-Marie-Tooth (*PMP22*)
- **Receptor permanentemente ligado**
  - Doença de McCune-Albright (*GNAS1*)
- **Aquisição de novo substrato**
  - Deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina (*PI*)
- **Canal iônico intempestivamente aberto**
  - Paramiotonia congênita (*SCN4A*)
- **Multímeros estruturalmente anormais**
  - Osteogênese imperfeita (*COL2A1*)
- **Agregação protéica**
  - Doença de Huntington (*HD*)
- **Gene quimérico**
  - Leucemia mielóide crônica (*BCR-ABL*)

### Variantes de Ganho de Função e Mudanças Qualitativas

- **Puberdade Precoce Familiar**
  - **Receptor luteinizante constitutivamente ativo**
- **Hiperplasia de Tiróide Autossômica Dominante**
  - **Variante ativadora no receptor do hormônio estimulante da tiróide**
- **Condrodistrofia Metafisária de Jansen**
  - **Ativação constitutiva de receptor de hormônio paratiróideo**
- **Síndrome de McCune-Albright**
  - **Proteína  $G_{s\alpha}$  constitutivamente ativa**



**Mc cune albright**

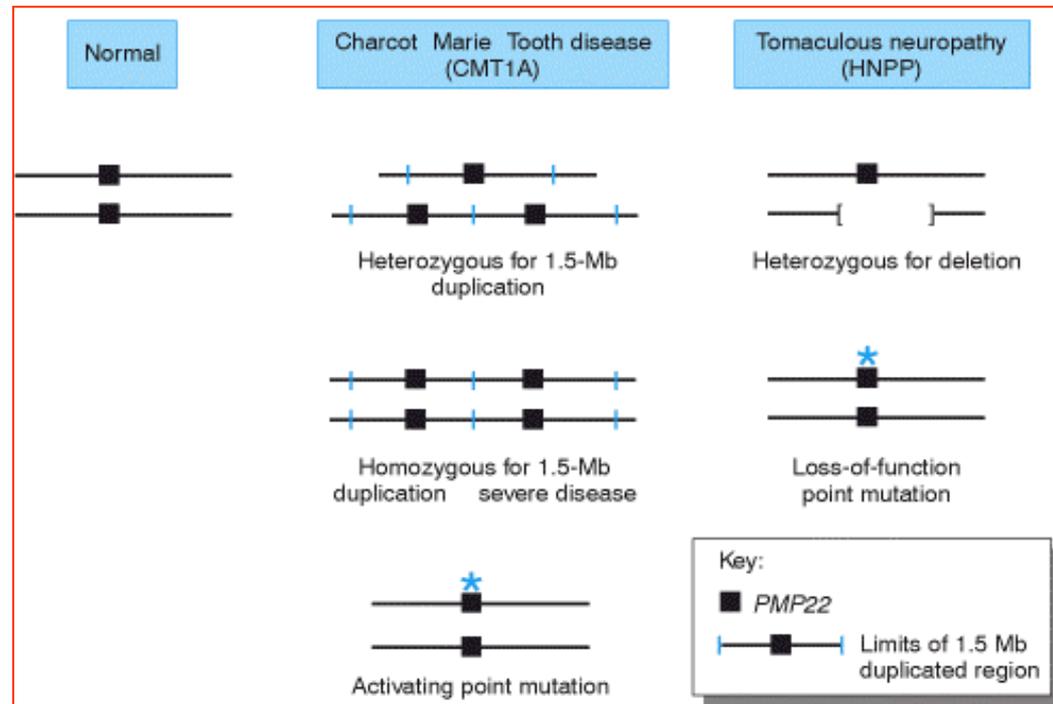


jansen



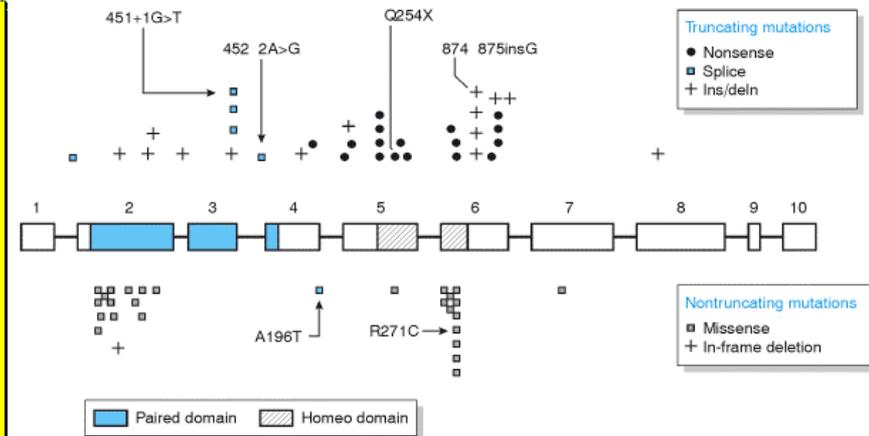
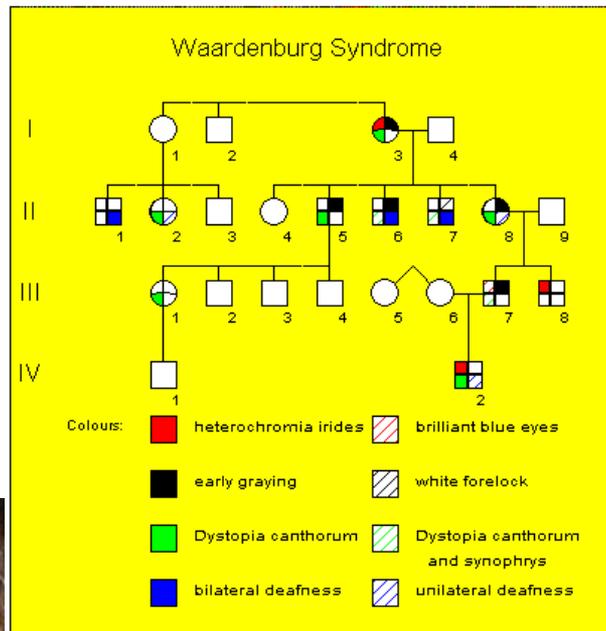
### Variantes de ganho e perda de função causam doenças diferentes (no mesmo gene)

Gene	Location	Diseases
<i>PAX3</i>	2q35	Waardenburg syndrome type 1 Alveolar rhabdomyosarcoma
<i>CFTR</i>	7p31.2	Cystic fibrosis Bilateral absence of vas deferens
<i>RET</i>	10q11.2	Multiple endocrine neoplasia type 2A Multiple endocrine neoplasia type 2B Medullary thyroid carcinoma Hirschsprung disease
<i>PMP22</i>	17p11.2	Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A Tomaculous neuropathy
<i>SCN4A</i>	17q23.1-q25.3	Paramyotonia congenita Hyperkalemic periodic paralysis Acetazolamide-responsive myotonia congenita
<i>PRNP</i>	20p12-pter	Creutzfeldt-Jakob disease Familial fatal insomnia
<i>GNAS1</i>	20q13.2	Albright hereditary osteodystrophy McCune-Albright syndrome
<i>AR</i>	Xcen-q22	Testicular feminization syndrome Kennedy disease



### Variabilidade Intrafamiliar

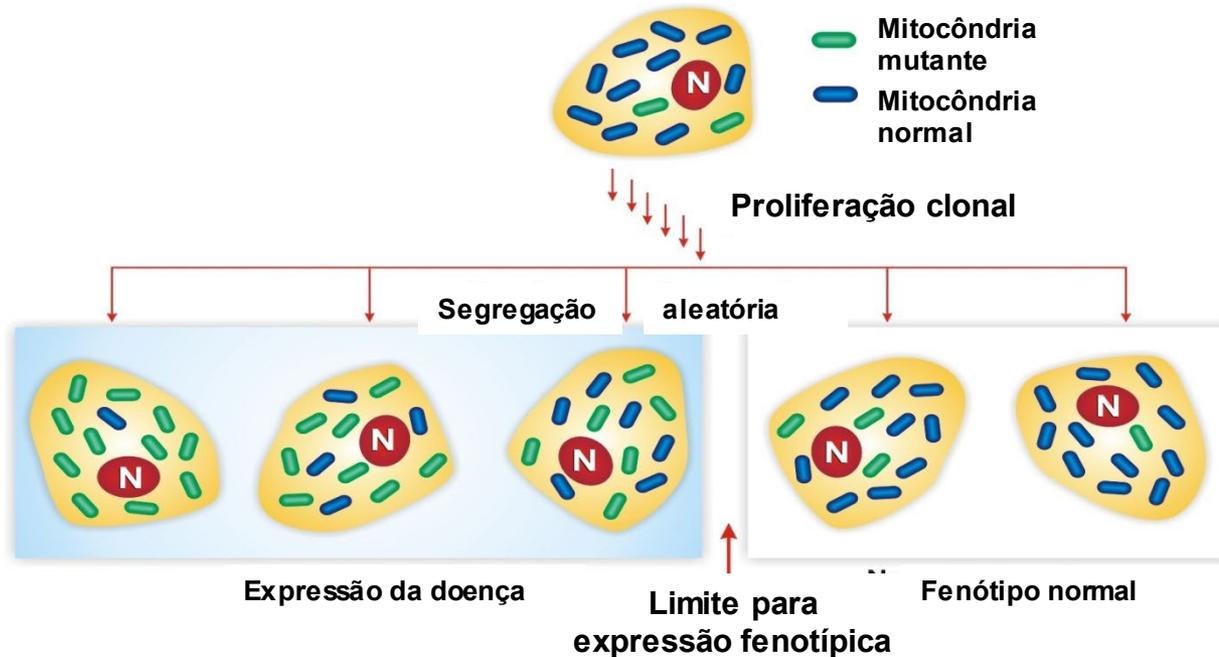
- Muitas doenças são clinicamente variáveis, mesmo dentro da família... **COM MESMA VARIANTE!**
  - Efeitos de outros genes (modificadores)
  - Efeitos ambientais (incluindo efeitos aleatórios)
- Haploinsuficiência é especialmente sujeita a efeito de modificadores



PAX 3

### Correlação fenótipo-genótipo em doenças mitocondriais é difícil

- Mesma mudança em diferentes síndromes/gravidades
- Razões
  - Heteroplasmia tecido específica
  - mtDNA é mais variável que o DNA nuclear, podendo haver mais variabilidade em algumas doenças por efeito de modificadores
  - Doenças de efeito quantitativo
  - Efeito nuclear no perfil da doença



## Gene subjacente a uma doença pode não ser óbvio

- **Nem sempre variantes que levam a deficiência numa proteína se localiza no seu gene estrutural**
  - **Agamaglobulinemia – várias LX // genes das imunoglobulinas – cr. 2, 14 e 22**
- **Um defeito gênico – muitas enzimas alteradas**
  - **Deficiência de co-fatores comuns**
  - **Deficiência de transportadores comuns**
- **Variantes costumam afetar subconjunto de tecidos**
  - **Padrão de expressão tecido específico não é bom previsor de fenótipo**
    - ✓ **Nem todo tecido onde o gene se expressa é afetado**
    - ✓ **Pode haver expressão do gene em tecidos onde não tem função**
    - ✓ **Perda de função pode afetar mais uns tecidos que outros por causa das diferenças de funções e necessidades**
    - ✓ **Ganho de função pode ser patológico em alguns tipos celulares e não em outros**

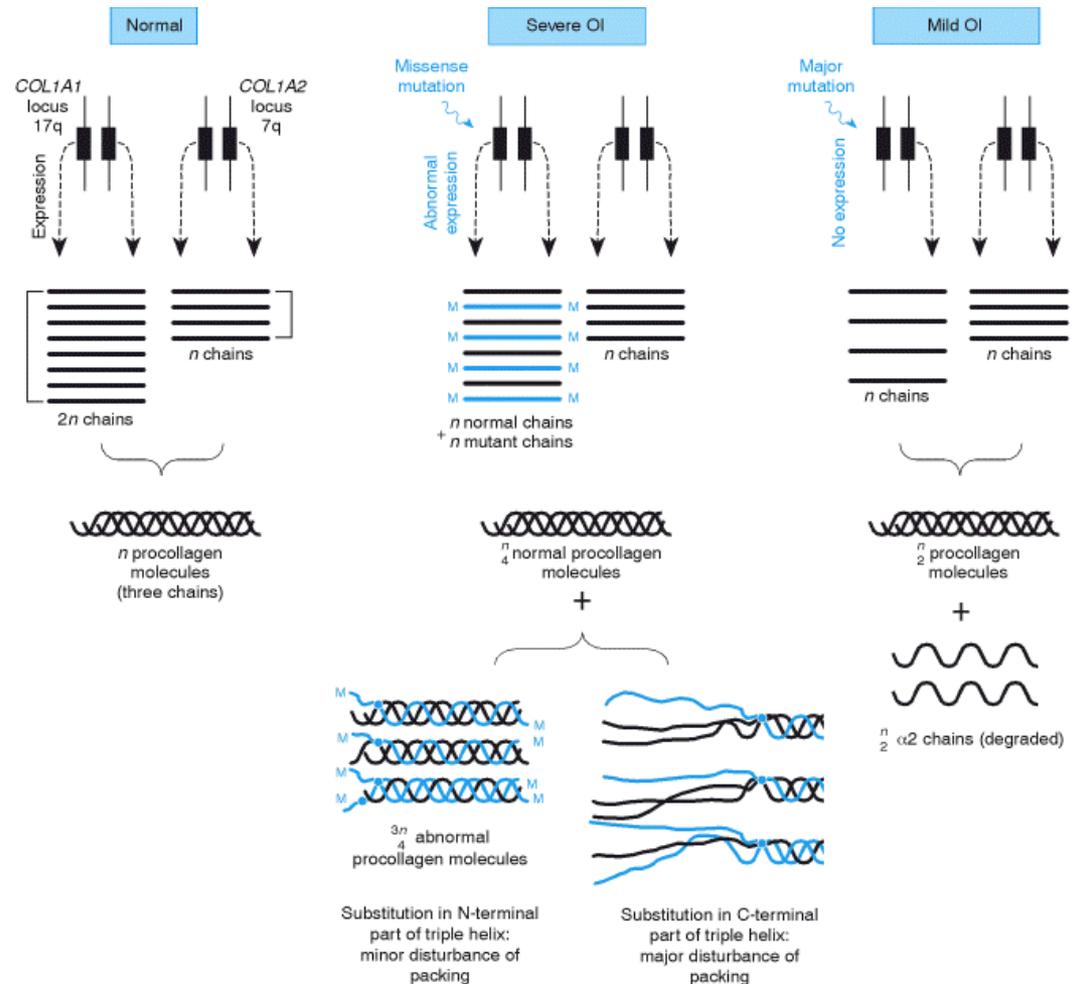
### Heterogeneidade de locus é regra e não exceção

- **HETEROGENEIDADE DE LÓCUS: MESMA DOENÇA-DIFERENTES GENES**

- **FAZ SENTIDO!**

- Doenças são causadas frequentemente por problemas em VIAS FISIOLÓGICAS OU DE DESENVOLVIMENTO

- Peptídeos codificados em diferentes genes, mas que ATUAM DE FORMA AGREGADA

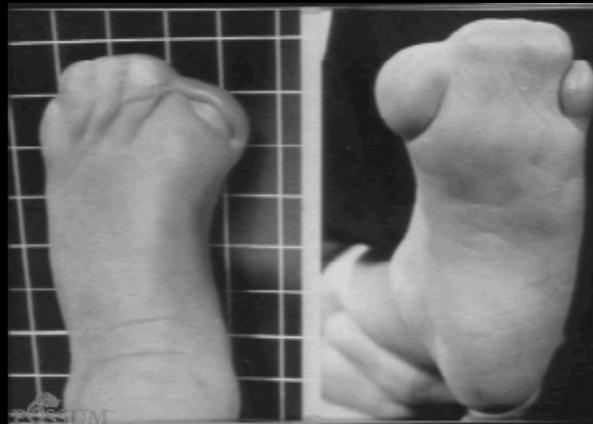


**Variantes em diferentes membros de uma mesma família gênica**

**O caso das variantes nos genes de receptores de fibroblastos  
FGFR**

# Síndrome de Apert

- **Acrocefalosindactilia I**
  - Anomalias craniofaciais e defeitos em mãos e pés
  - Deficiência Mental em alguns casos
  - Craniossintose com Acrocefalia
  - Sindactilia completa ou parcial de dedos das mãos e pés
- **Autossômica Dominante**



# Síndrome de Pfeiffer

- Anomalias craniofaciais, anomalias de membros
  - Craniossinostose comacrocefalia
  - Sindactilia
  - 3 tipos
    - Tipo 1
      - Clássico
    - Tipo 2
      - Crânio em Trevo
        - » Cranio em trevo
        - » Quadro de membros semelhante a Tipo 1
        - » Anquilose de cotovelos
    - Tipo 3
      - » Semelhante ao Tipo 2, sem crânio em trevo
      - » Freqüente outras anomalias congénitas
- Autossômica Dominante



59A-59C Note the acrocephalic skull shape and prominent eyes.



59D Note the broad, deviated great toes.



59E A child with Pfeiffer syndrome.



59F Feet of the affected grandchild to 59E



59G and 59H A cloverleaf skull is not infrequently seen as part of Pfeiffer syndrome.

# Síndrome de Crouzon

- Anomalias craniofaciais
- Grande variabilidade entre membros da mesma família
  - Cranioestenose
  - Proptose
  - Hipertelorismo
  - Maxilar hipoplásico
  - Prognatismo relativo
- Autossômica Dominante



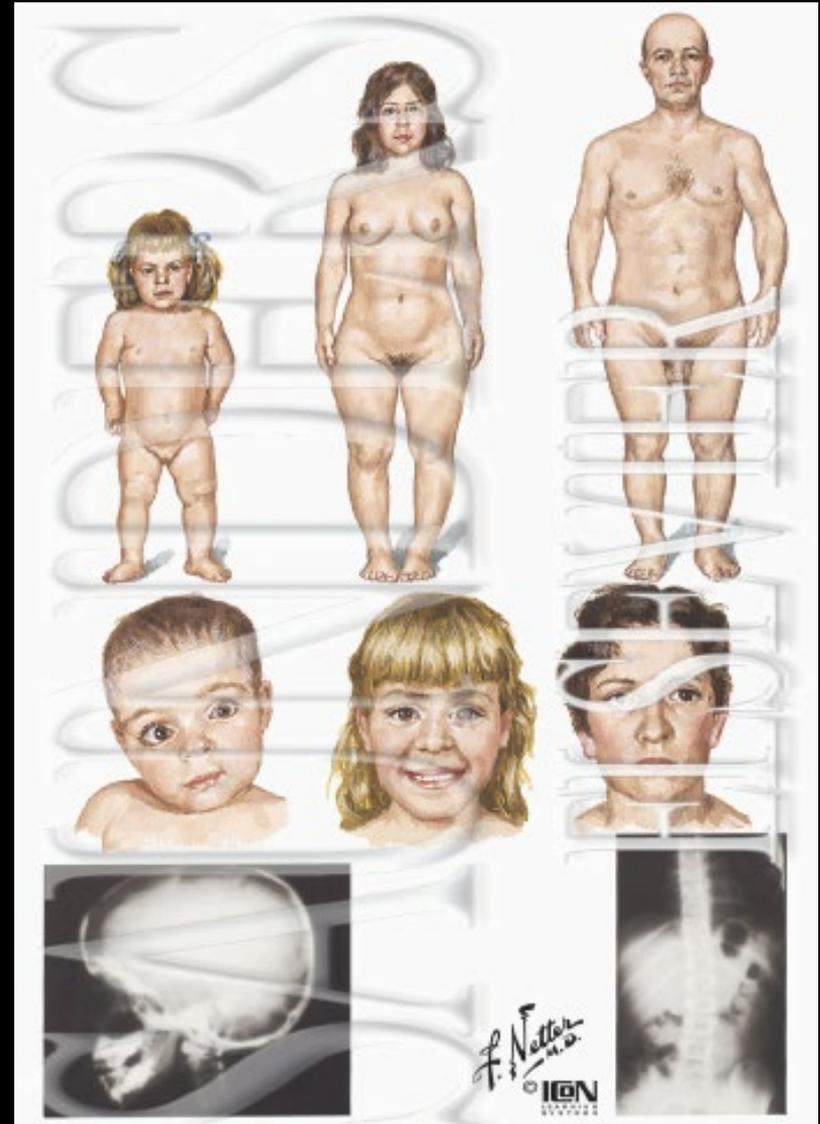
# Acondroplasia

- Displasia óssea mais freqüente, prevalência de 1,5:10.000
- Baixa estatura desproporcionada, com encurtamento rizomérico
- Macrocefalia e hidrocefalia
- Nariz em cela
- Mão em tridente
- Autossômica Dominante



# Hipocondroplasia

- Baixa estatura desproporcionada
- Encurtamento rizomérico
- Crânio e faces normais
- Autossômica Dominante

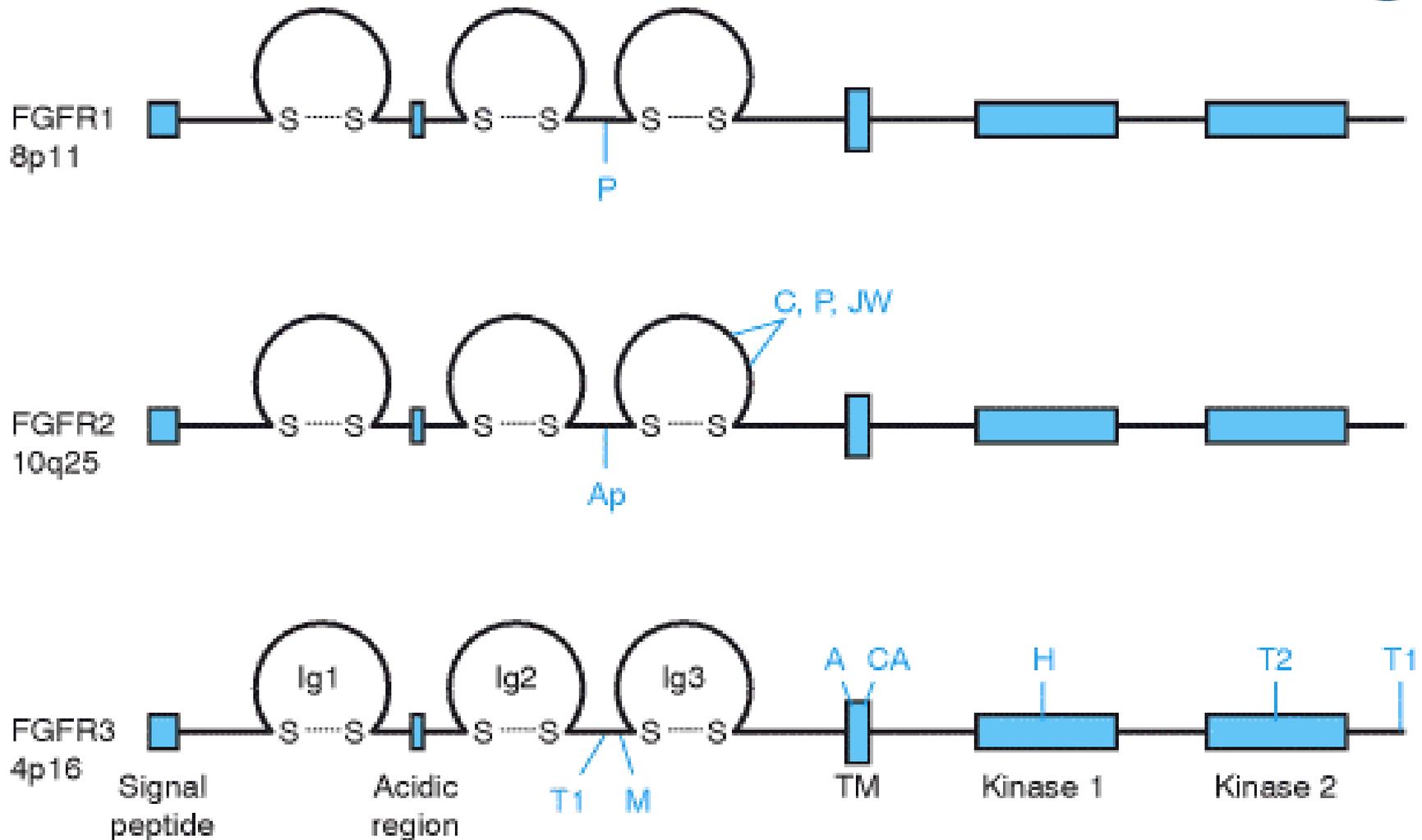


# Displasia Tanatofórica

- Mais grave de todas as displasias ósseas
- Sempre letal, óbito normalmente intra-útero
- Micromelia extrema, macrocefalia, tórax estreito e abdome proeminente
- Todos casos são autossômicos dominantes e representam variantes novas



## Variantes em diferentes membros de uma mesma família gênica



# Patologia Molecular

Da Doença ao Gene

**Classificação clínica X Classificação molecular**

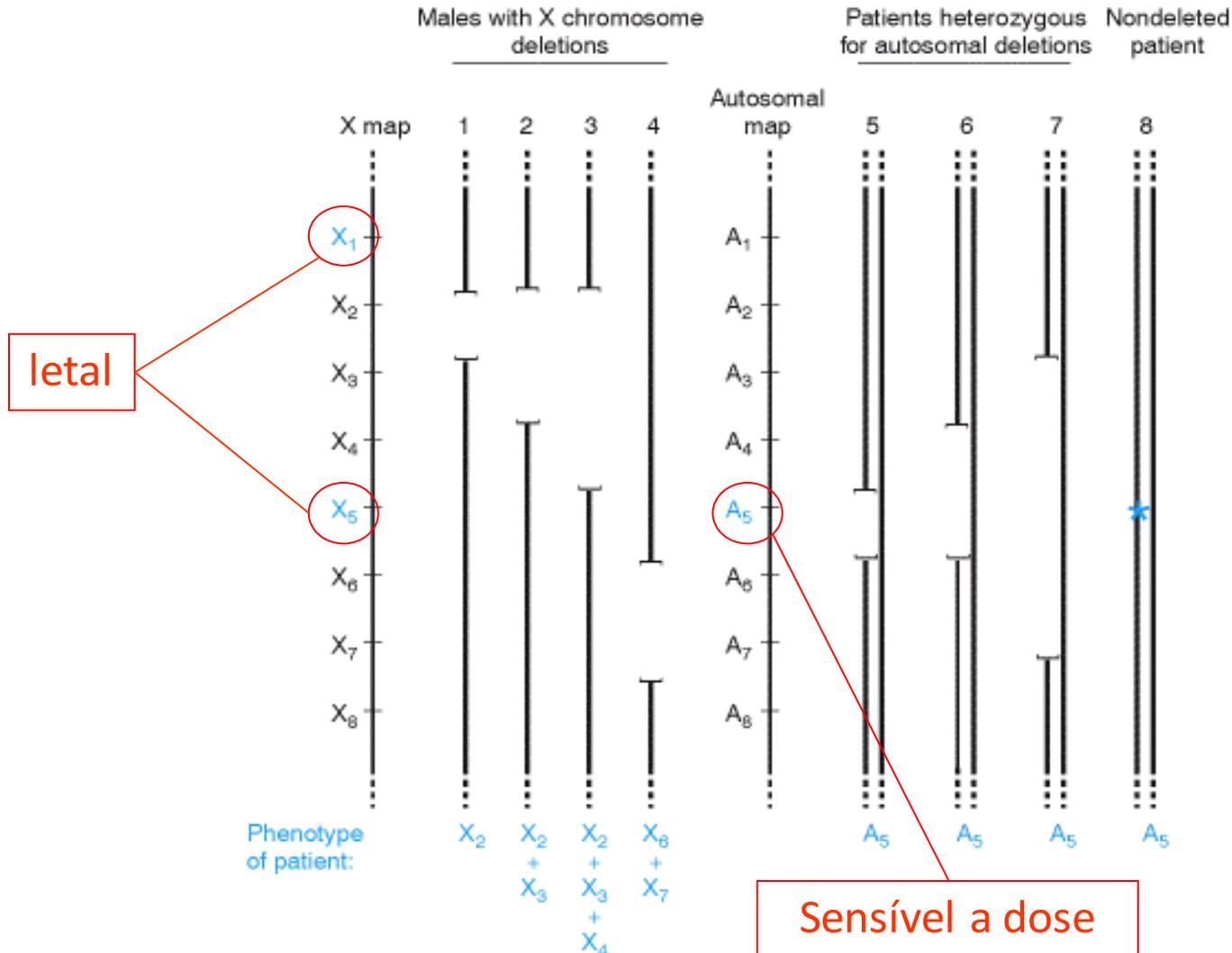
### Classificação clínica X Classificação molecular

<b>Doença</b>	<b>Características</b>
<b>OI tipo I (IA, IB, IC)</b>	<b>Fragilidade óssea leve a moderada; esclera azulada; estatura normal; déficit auditivo(50%)</b>
<b>OI tipo II</b>	<b>Fragilidade óssea grave; letalidade perinatal</b>
<b>OI tipo III</b>	<b>Fragilidade óssea moderada a grave; deformidade progressiva; baixa estatura importante; déficit auditivo freqüente</b>
<b>OI tipo IV (IVA, IVB)</b>	<b>Fragilidade óssea leve a moderada; esclera normal ; estatura variável</b>
<b>SED</b>	<b>Baixa estatura, pescoço curto, displasia espôndilo metafisária</b>
<b>Síndrome de Stickler</b>	<b>displasia espôndilo metafisária leve, fenda palatina, miopia alta, surdez</b>
<b>Displasia de Kniest</b>	<b>Baixa estatura desproporcionada; pescoço curto; displasia espôndilo metafisária, etc.</b>
<b>Ehler-Danlos tipo VII</b>	<b>Frouxidão ligamentar e de pele</b>

### Classificação clínica X Classificação molecular

Gene	Localização	Variantes	Síndrome
<i>COL1A1</i>	17q22	Alelos nulos	OI tipo I
		Deleções parciais; substituições C-terminais	OI tipo II
		Substituições N-terminais	OI tipos I, III ou IV
		Deleção do exon 6	EDS tipo VII
<i>COL1A2</i>	7q22.1	Variantes de encadeamento; deleções de éxons	OI tipo I
		Variantes C-terminais	OI tipo II, IV
		Substituições N-terminais	OI tipo III
		Deleção do éxon exon 6	EDS tipo VII
<i>COL2A1</i>	12q13	Variantes de ponto	SED
		Variante sem sentido	Síndrome de Stickler
		Defeito de conversão	Displasia Óssea de Kniest
		Variante de sentido incorreto	Acondrogênese II, displasia espândilo-epi-metafisária
<i>COL11A2</i>	6p21.3	Variantes de encadeamento	Síndrome de Stickler

### Genes Contíguos e Síndromes de Microdeleções



### Genes Contíguos e Síndromes de Microdeleções

- Alterações estruturais submicroscópicas afetam vários genes ao mesmo tempo

Syndrome	MM no.	Chromosomal anomaly
Wolf-Hirschhorn	<u>194190</u>	Deletion of 4p16.3
Cri du chat	<u>123450</u>	Deletion of 5p15.2-p15.3
Williams	<u>194050</u>	Deletion of 7q11.23 including the elastin gene
WAGR (Wilms tumor, aniridia, genital anomalies, growth retardation)	<u>194072</u>	Deletion of 11p13 including <i>WT1</i> and <i>PAX6</i> genes
Prader-Willi	<u>176270</u>	Lack of paternal genes at 15q11-q13
Angelman	<u>105830</u>	Lack of maternal genes at 15q11-q13
Rubinstein-Taybi	<u>180849</u>	Deletion of 16p13.3
Miller-Diecker lissencephaly	<u>247200</u>	Deletion of 17p13.3
Smith-Magenis	<u>182290</u>	Deletion of 17p11.2
Alagille	<u>118450</u>	Deletion at 20p12.1-p11.23
Di George, velocardiofacial, Schprinzen ('Catch 22')	<u>192430</u>	Deletion at 22q11.21-q11.23



22  
21  
15.3  
15.2  
15.1  
14  
13  
12  
11.2  
11.1  
11.1  
11.21  
11.22  
11.23  
21.1  
21.2  
21.3  
22  
31.1  
31.2  
31.3  
32  
33  
34  
35  
36

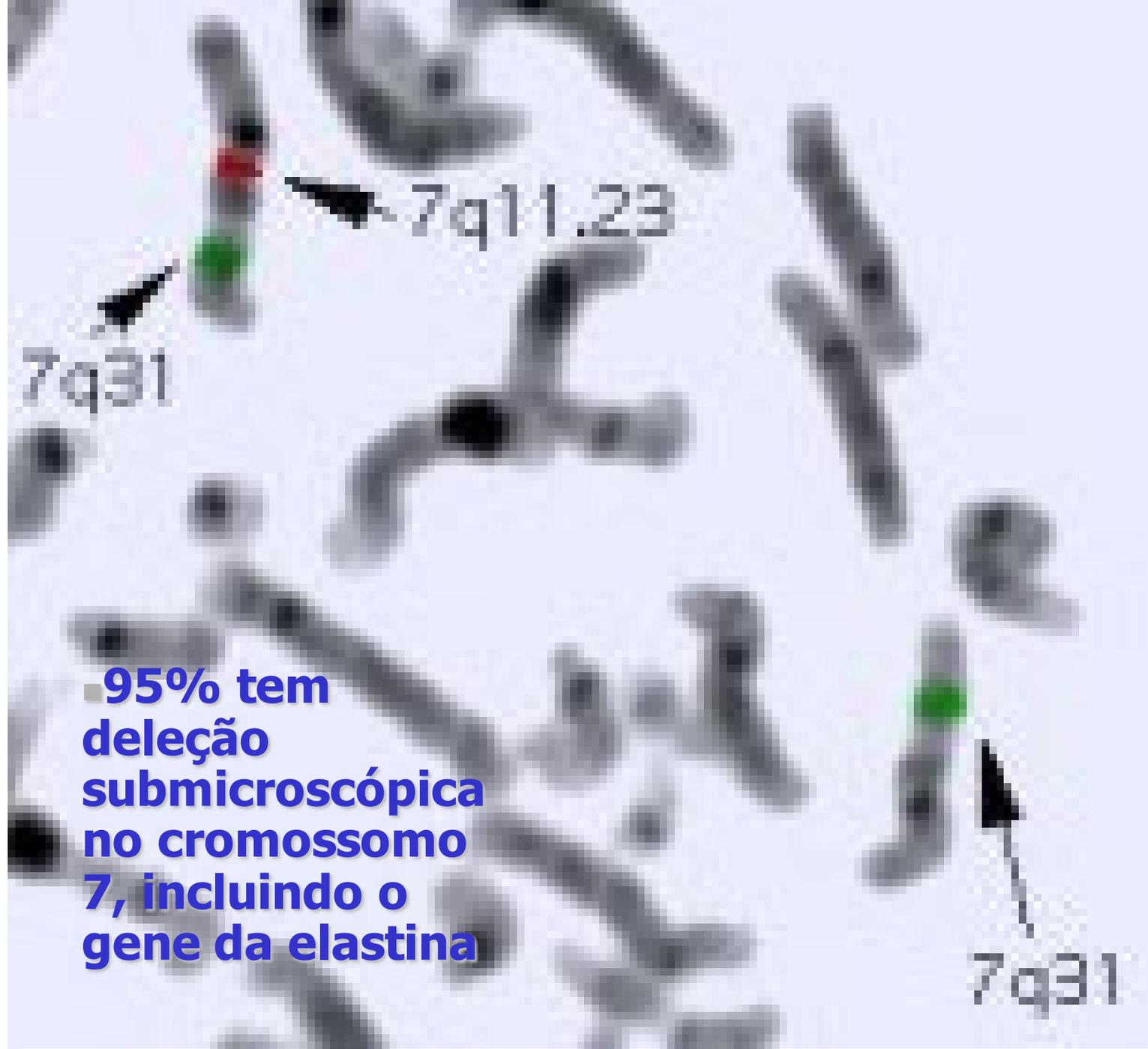


# Síndrome de Williams

# Síndrome de Williams

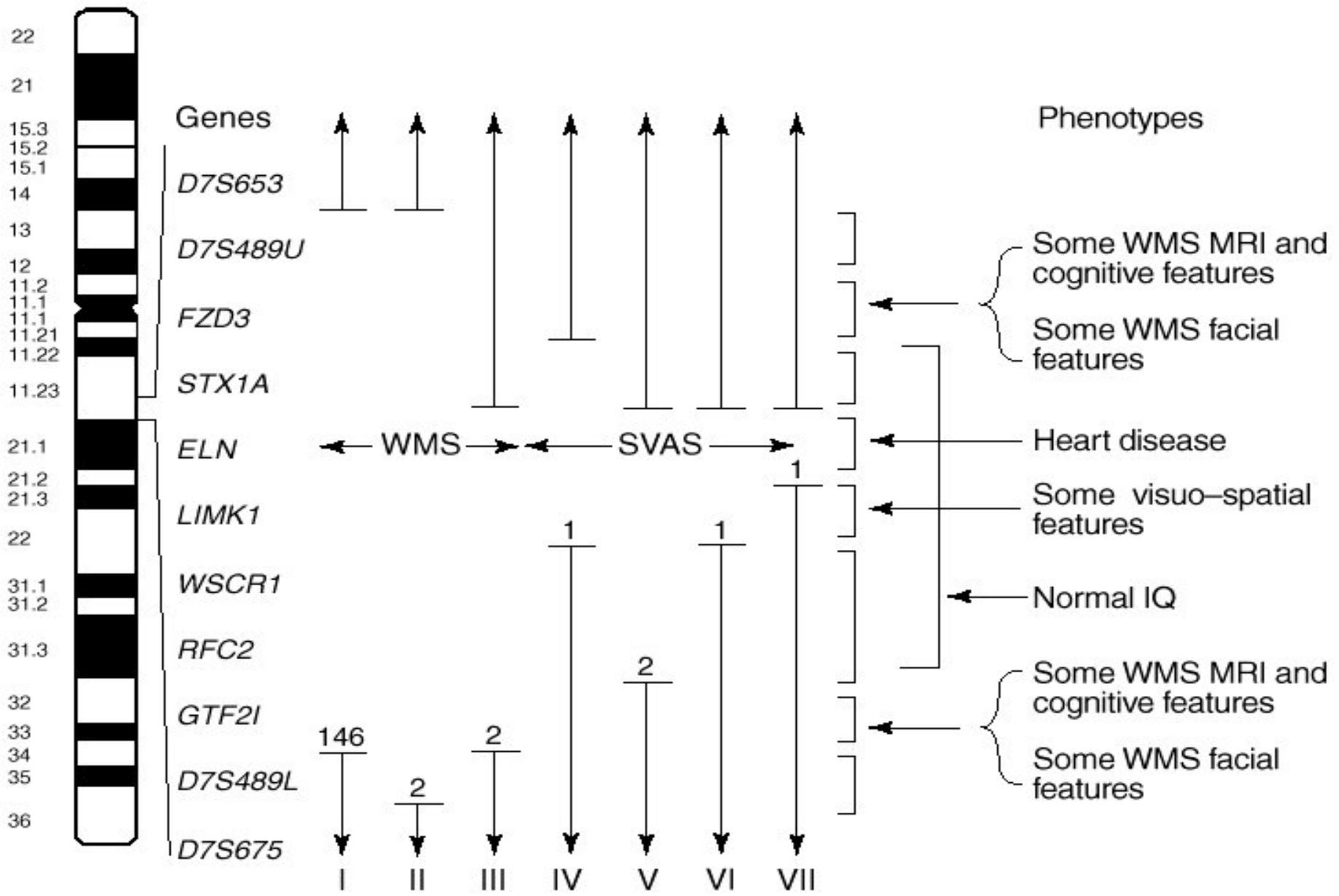
- 1/20000 a 1/30000 nascimentos
- Diagnóstico
  - Face característico
  - Distúrbios cardiovasculares
  - Dificuldade de desenvolvimento na infância
  - Hipercalcemia transitória neonatal
  - Atraso de linguagem e neuromotor na infância
  - Dissociação entre linguagem expressiva (boa) e cognição (prejudicada) na adolescência e vida adulta
  - Uso da linguagem como “persuasivo” social





■ 95% tem  
deleção  
submicroscópica  
no cromossomo  
7, incluindo o  
gene da elastina

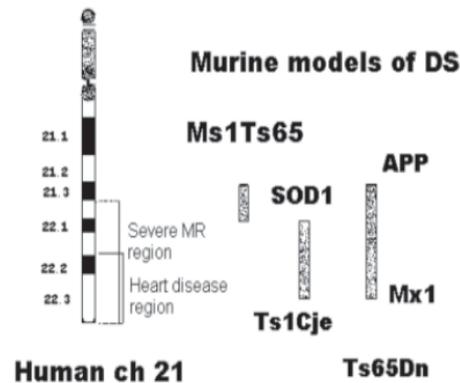
Chromosome  
7



Subject

### Aneuploidias e desequilíbrio de dosagem

- Fenótipos de monossomias e trissomia
  - Efeitos de uns poucos genes + Pequenos distúrbios do desenvolvimento



- Síndrome de Down
  - Região crítica em 21q22.2
    - DYRK
    - DSCAM

# O que é importante guardar?

- O fenótipo depende do gene e da alteração que ocorre no gene
- Nem toda variante causa doença
- O que é perda de função e como ocorre
- O que é ganho de função e como ocorre
- Classificação da patogenicidade de variantes
- Características da variante que são importantes para caracteriza-la como patogénica

