

Modos atípicos de herança

RESUMO DO CAPÍTULO

Para haver um capítulo intitulado “Herança Atípica” em um livro centrado em genética humana, nós estamos na verdade ressaltando um fato importante. Por um lado, apesar da nossa complexidade de desenvolvimento e de funcionamento, o número de regras genéticas é surpreendentemente pequeno. Os mecanismos de herança são geralmente tão diretos que a maioria dos exemplos é “típico”, mas este nem sempre é o caso. O caminho desde uma sequência de DNA herdada até um fenótipo expresso pode ser, às vezes, tortuoso e complexo. Na maioria das vezes, essa complexidade é observada na forma como os processos genéticos e seus produtos interagem uns com os outros e com o ambiente, mas nem sempre.

Alguns exemplos ilustrarão como nossas suposições normais podem levar a surpresas. Após a fertilização, as divisões nucleares regulares da mitose geram uma população de células geneticamente idênticas que se diferenciam em tecidos do adulto. Verdade? Sim, mas não necessariamente. Mutações somáticas ou outros eventos genéticos podem gerar mosaicos genéticos (Fig. 12-1), nos quais subpopulações de células do indivíduo diferem umas das outras. Mas em outras situações, o genoma propriamente dito não é alterado. Apenas a capacidade dos genes em funcionar é que está afetada. Isso é chamado de **imprinting genômico** e é um fenômeno normal. Esse fenômeno é semelhante à inativação de um dos cromossomos X nas mulheres quando algumas porções do cromossomo são inativadas.

Um exemplo disso é um tipo de nanismo em camundongos causado pelo *imprinting* do gene do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (*Igf2*). Considere que *Igf2*⁺ representa o alelo normal e *Igf2*⁻ representa o alelo do nanismo. Normalmente, o *imprinting* resulta na inativação do alelo *Igf2* que os filhotes herdam da mãe. Se um filhote heterozigoto (*Igf2*⁺/*Igf2*⁻) herdar o alelo normal do pai, ele terá tamanho médio. Porém, se ele herdar o alelo normal da mãe, o alelo normal será inativado (*Igf2*⁻/*Igf2*⁻) e o filhote será anão. Às vezes, o genoma nem mesmo está envolvido. A *Drosophila* pode herdar a sensibilidade ao dióxido de carbono de sua mãe devido a um rhabdovírus transmitido citoplasmaticamente, assim como ocorre com as mitocôndrias maternas herdadas.

Quanto mais aprendemos sobre o genoma, mais percebemos o quão diversas podem ser as vias de informação do organismo. Influências no desenvolvimento vão muito além do tradicional papel dos genes controlando a síntese de enzimas e de proteínas estruturais. Alguns casos especiais têm sido mencionados em outros contextos. Neste capítulo, iremos focar em alguns desses mecanismos para explorar seu significado médico de uma forma mais aplicada.

Parte 1: Conhecimento e integração de sistemas

Mosaicismo

É comum assumir que as células de um mesmo indivíduo compartilham o mesmo genótipo. Mas este não é necessariamente o caso. O mosaicismo refere-se à situação na qual diferentes células do mesmo organismo possuem genótipos diferentes. Considerando a baixa taxa de reparo genético ob-

servada em células somáticas quando comparada à linhagem germinativa, é provável que todos os indivíduos sejam mosaicos para algumas diferenças genéticas. Quanto mais cedo ocorrer uma mutação somática durante o processo de desenvolvimento, maior será o número de células portadoras dessa alteração que potencialmente irão expressá-la. Geralmente isso não é notado porque os genes mutados são inativados no



(a)



(b)

Figura 12-1. O mosaicismismo pode ocorrer em qualquer espécie multicelular. Mutações específicas podem causar diferenças fenotípicas que se correlacionam com a distribuição das células afetadas. (a) Mosaicismismo segmentar em uma laranja mostrando hipertrofia (supercrescimento) de uma seção. (b) Mosaicismismo clonal visto nas penas de um pato. A pequena mancha de penas anormais na cabeça é, na verdade, uma coleção de penas abdominais.

tecido afetado ou porque o defeito patogênico pode ser compensado pelas células normais das proximidades. Assim, um indivíduo pode ser geneticamente, mas não fenotipicamente, um mosaico. No entanto, dependendo da natureza de uma determinada mutação, do nível de mosaicismismo e da distribuição das células portadoras da mutação, diferenças fenotípicas podem ser observadas.

A inativação do cromossomo X nas mulheres representa um mecanismo único de mosaicismismo. Como uma forma de compensação de dose em mamíferos, um dos dois cromossomos X femininos é inativado bem no início da embriogênese, resultando no **mosaicismismo funcional** para qualquer gene heterozigoto ligado ao X. Embora a inativação seja na maioria das vezes aleatória, com cerca de metade das células inativadas para cada alelo, pode haver uma **inativação enviesada** em relação a um dos cromossomos, de forma que um alelo seja fenotipicamente expresso com maior frequência do que o outro. Isso geralmente é um sinal de que há uma mutação deletéria ligada ao X: as células inativam preferencialmente o cromossomo X com a mutação. Outro exemplo de mosaicismismo genético é visto na maioria dos cânceres, nos quais o tumor é geneticamente diferente das células normais que encontram-se ao redor.

Dissomia uniparental

Em uma situação normal, um indivíduo herda uma cópia de cada cromossomo de cada um dos seus genitores. Como o nome sugere, a **dissomia uniparental** (“um genitor – ambos os corpos”, DUP) é uma condição excepcional na qual ambas as cópias de um determinado gene, região gênica ou cromossomo se originam do mesmo genitor. No caso de isodissomia, ambos os alelos são iguais, enquanto que na heterodissomia os alelos diferem entre si, mas se originam do mesmo genitor (Fig. 12-2). Vários mecanismos têm sido propostos para explicar esse fenômeno. A maioria dos mecanismos propostos envolve um erro genético com um segundo erro que, por acaso, corrige o primeiro. Por exemplo, considere os eventos que afetam um indivíduo trissômico. Dois dos cromossomos vêm de um dos genitores e o terceiro cromossomo vem do outro genitor. Mas se esta última cópia for subsequentemente perdida, o resultado será um retorno à dissomia normal, porém com ambas as cópias originadas do mesmo genitor. A situação inversa seria uma concepção inicialmente monossômica com um segundo erro de divisão resultando em um ganho subsequente de dois cromossomos do original. Um terceiro mecanismo possível tem sido chamado de **complementação gamética**. Nessa situação, dois gametas anormais com erros recíprocos (um com ausência de um cromossomo e o outro com duas cópias do mesmo) corrigem um ao outro durante a concepção.

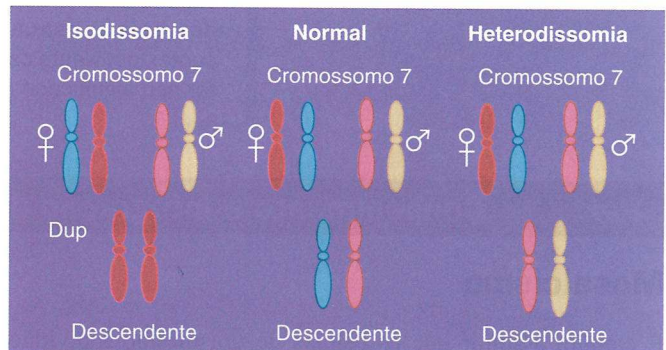


Figura 12-2. Esquema demonstrando a DUP. O padrão de segregação normal está no centro. O painel à esquerda mostra a isodissomia materna. O painel à direita mostra a heterodissomia paterna.

Imprinting

O *imprinting* foi brevemente discutido no Capítulo 5 (“Cito-genética”). Esse fenômeno epigenético de origem parental é reintroduzido aqui para colocá-lo em contexto com outros exemplos de expressão gênica atípica. Antes de sua transmissão, os genes podem ser marcados por metilação diferencial ou por alterações nas histonas que afetam seus níveis posteriores de expressão gênica. Essas alterações epigenéticas são mantidas em todas as células somáticas e serão apagadas apenas quando as células germinativas para a próxima geração forem produzidas. Baixos níveis de expressão gênica geralmente resultam de alelos metilados, enquanto altos níveis de expressão gênica são frequentemente encontrados em alelos que não estão metilados. Mas a metilação nem sempre significa inativação; o efeito depende do gene. Para *loci* que sofrem *imprinting*, portanto, o fenótipo dos descendentes é determinado pelo alelo específico que eles herdaram e por qual genitor transmite cada um deles. O resultado é essencialmente a expressão **monoalélica** para o gene. Como alguns genes são imprintados no genitor feminino e outros no masculino, é necessário que o *imprinting* seja apagado e então reestabelecido a cada geração.

Nos mamíferos, apenas uma pequena proporção de genes (talvez apenas 1% ou menos) sofre *imprinting*. Em seres humanos, menos de 100 genes imprintados foram identificados até o momento, sendo que a maioria deles atua durante as fases embrionária e placentária do desenvolvimento. Por causa desses genes imprintados, casos naturais de **partenogênese** não podem ocorrer em seres humanos.

A fim de explorar experimentalmente esse fenômeno, uma série de embriões murinos foi produzida portando pequenas regiões cromossômicas apenas do pai ou apenas da mãe. Essa série de **DUPs**, explorada em mais detalhes na próxima seção, foi usada para definir um mapa de *imprinting*. Muitas seções cromossômicas contendo vários genes imprintados foram encontradas. De fato, cerca de 80% dos genes reconhecidamente imprintados estão localizados em conjuntos (*clusters*), conhecidos como domínios imprintados, sugerindo que eles podem ser regulados como um grupo.

É importante observar que o *imprinting* é um fenômeno *normal*. Para os cerca de 80 genes humanos reconhecidamente imprintados, a expressão monoalélica é o esperado para aquele *locus*. Como na maioria das características em sistemas biológicos, qualquer desvio da norma esperada (super ou subexpressão) geralmente resulta em um fenótipo anormal. A Figura 12-3 representa um gene imprintado hipotético e vários cenários possíveis de como alterações genéticas específicas podem alterar o nível normal de expressão gênica. Sabendo-se que o *imprinting* é uma ocorrência natural, é interessante especular por que um mecanismo como esse é necessário. As possíveis razões que têm sido sugeridas incluem a regulação da placentação, a anulação da partenogênese, o fornecimento de flexibilidade durante o desenvolvimento, a atuação na evasão imunológica do feto e a “modificação de dominância”.

Outros tipos de gene × interações gênicas

No Capítulo 6, descrevemos a heterogeneidade genética, na qual um grande número de diferentes mutações pode dar ori-

gem ao mesmo fenótipo. Um exemplo disso foi a retinite pigmentosa, um fenótipo que pode ser produzido por defeitos em uma variedade de processos gênicos contribuintes. Um deles é justamente a **herança digênica**, isto é, a condição é produzida quando mutações ocorrem juntas em dois genes diferentes.

Um exemplo clássico de herança digênica é o formato da crista nos galos (Fig. 12-4). Aqui, a crista rosa (*R-*) é dominante sobre *rr* e a crista ervilha (*P-*) é dominante sobre *pp*. *R* e *P* são codominantes e produzem uma crista noz. O duplo recessivo (*rrpp*) gera uma crista simples. Nesses exemplos, o fenótipo produzido pela ação combinada dos dois genes não é simplesmente previsível pelo conhecimento do efeito de cada gene sozinho.

Os fenótipos podem geralmente ser explicados em termos de genótipos diploides simples. Mas ocasionalmente é necessário postular o envolvimento de um terceiro alelo, isto é, postular **herança trialélica**. Embora seja difícil identificar estas situações, algumas estimativas as colocam como menos de 10% dos casos conhecidos. Nestas poucas situações, entretanto, estimativas de risco mendeliano tradicional, usadas por conselheiros genéticos, podem não ser completamente precisas.

Utilizando o termo **herança multi-locus**, pretendemos dizer que o fenótipo observado é influenciado por genes de mais de um *locus*. A essa altura, isso não deveria surpreender o leitor. Já discutimos vários exemplos de herança multi-*locus*. No Capítulo 10 (“Herança Multifatorial e Interações Gene × Ambiente”), discutimos a herança poligênica. A herança poligênica se enquadra claramente na definição de “multi-*locus*”, visto que representa os efeitos cumulativos (frequentemente aditivos) de múltiplos *loci* em uma característica quantitativa. Da mesma forma, os padrões de herança digênica e trialélica descritos anteriormente são também exemplos de múltiplos *loci* influenciando um fenótipo específico.

Outro exemplo de interações de múltiplos *loci* é o de **genes modificadores**. Um estudo de genes modificadores reflete mais uma perspectiva específica do que um único tipo de interação gênica. Genes modificadores são simplesmente genes que influenciam a expressão de outros genes. O contexto geralmente se refere à expressão variável do gene ou da mutação de interesse primário. Genes modificadores são *loci* de importância secundária ou de menor efeito que influenciam o grau de gravidade do gene primário.

Um exemplo de *Drosophila* ilustrará o fenômeno. As asas da mosca são mantidas por veias longitudinais e transversais que as estabilizam durante o voo (Fig. 12-5a). Uma série de mutações isoladas reduzem o comprimento da veia ou aumentam a quantidade de venação formada na asa (Fig. 12-5b, c). Mas quanto a outras características quantificáveis como esta, todas as populações amostradas possuem genes que estendem ou encurtam a lacuna de uma veia ou que adicionam ou removem venação extra. Em outras palavras, todas as populações naturais aparentemente segregam alelos que modificam a expressão de mutações que afetam o comprimento das veias da asa de *Drosophila*. Isso pode não parecer muito surpreendente até que você volte atrás e considere: em uma mosca normal, as veias se estendem até a borda da asa e elas têm sido assim por milhões de anos. Por que todas as populações de *Drosophila* testadas possuem modificadores de uma característica que não varia há milhares de gerações?

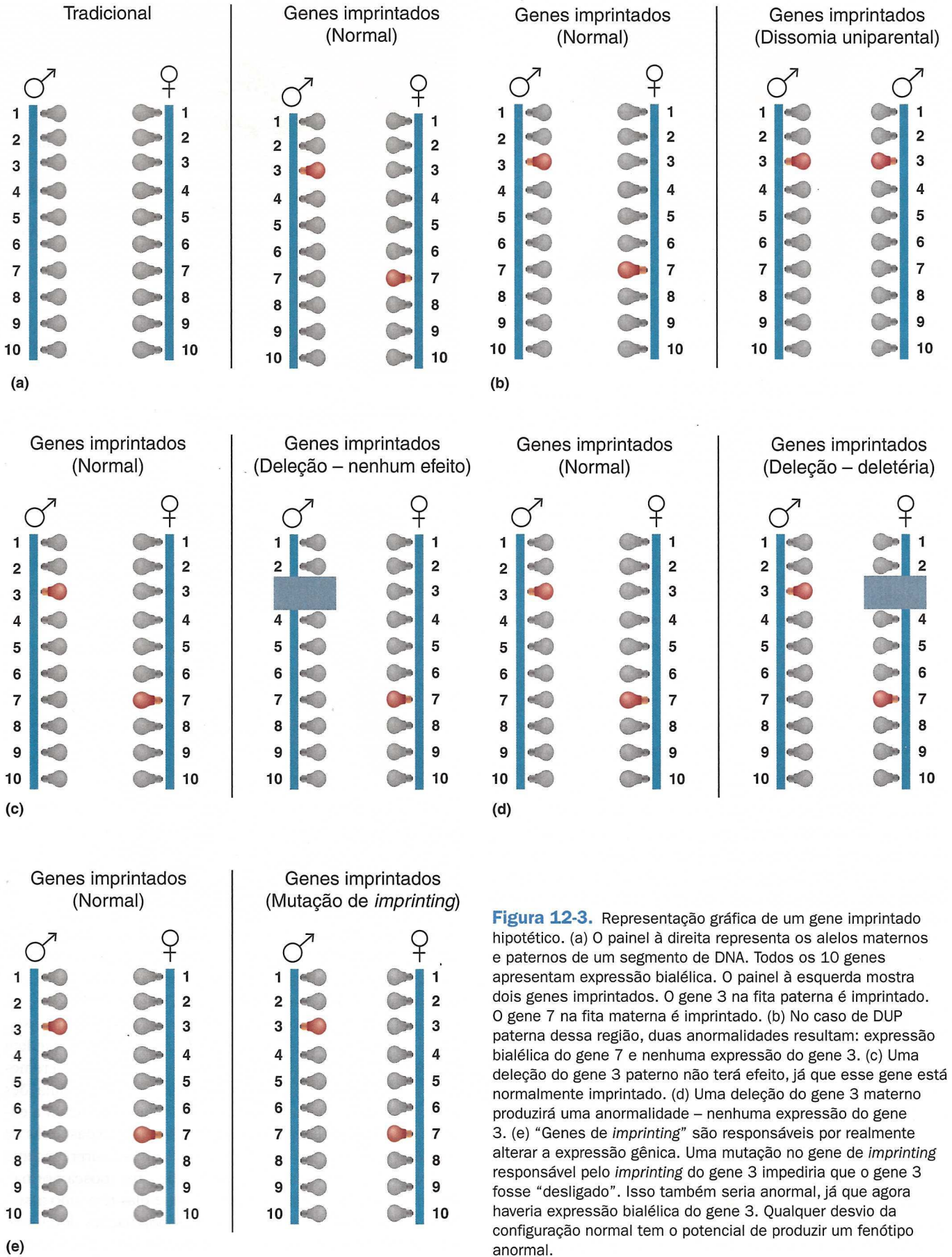


Figura 12-3. Representa o gráfica de um gene imprintado hipotético. (a) O painel   direita representa os alelos maternos e paternos de um segmento de DNA. Todos os 10 genes apresentam expressão bialélica. O painel   esquerda mostra dois genes imprintados. O gene 3 na fita paterna   imprintado. O gene 7 na fita materna   imprintado. (b) No caso de DUP paterna dessa região, duas anormalidades resultam: expressão bialélica do gene 7 e nenhuma expressão do gene 3. (c) Uma dele o do gene 3 paterno não terá efeito, já que esse gene está normalmente imprintado. (d) Uma dele o do gene 3 materno produzir  uma anormalidade – nenhuma expressão do gene 3. (e) “Genes de imprinting” são responsáveis por realmente alterar a expressão gênica. Uma muta o no gene de imprinting responsável pelo imprinting do gene 3 impediria que o gene 3 fosse “desligado”. Isso também seria anormal, já que agora haveria expressão bialélica do gene 3. Qualquer desvio da configura o normal tem o potencial de produzir um fenótipo anormal.

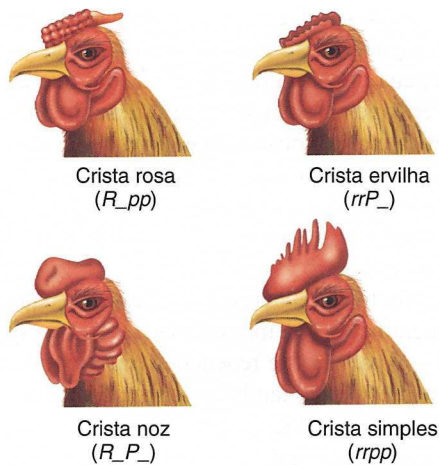


Figura 12-4. A aparência da crista em um galo depende de dois genes, rosa (*R*) e ervilha (*P*). Diferentes combinações de genótipos dominantes e recessivos nestes dois *loci* determinam quatro tipos comuns de crista. (Reproduzida, com permissão, de Brooker RJ: *Genetics: Analysis & Principles*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.)

A resposta é sutil, mas importante. Só porque detectamos a ação de um gene pela forma como ele modifica algo que escolhemos medir, isto não significa que estamos vendo o papel real desse gene modificador no desenvolvimento. Em relação ao comprimento das veias nas asas de *Drosophila*, os genes modificadores não estão lá para influenciar a expressão de uma veia mais curta. Na natureza, as veias nunca são curtas. Em vez disso, os genes modificadores parecem ser parte de um sistema de tamponamento de desenvolvimento para a organização da lâmina da asa. A lição desse exemplo é que uma associação fenotípica nem sempre indica a relação funcional primária entre um gene e seu papel no desenvolvimento.

Transcritos opostos (antissenso)

O entendimento tradicional do processo de transcrição em seres humanos é o de que a fita codificadora de DNA é copiada como um RNA mensageiro. Nesse processo, uma fita, a **fita codificadora**, é lida na direção 3' para 5'. Entretanto, em um lugar qualquer do genoma, qualquer uma das fitas tem o potencial para atuar como molde. Em outras palavras, alguns genes funcionam em uma direção, alguns em outra. Em alguns poucos casos notáveis, em um determinado *locus*, o mesmo segmento de DNA dupla-fita contém informação genética em ambas as fitas. Os produtos de tal "leitura dupla" têm sido chamados de transcritos opostos (ou antissenso). É importante notar, no entanto, que em qualquer uma das situações a RNA-polimerase ainda transcreve a fita de DNA na direção 3' a 5'. Transcritos antissenso naturais (*natural antisense transcripts*, NATs) foram identificados na maioria dos eucariotos, incluindo seres humanos, e os RNAs produzidos incluem exemplos tanto de codificadores como de não codificadores de proteínas.

Elementos transponíveis

Os **elementos transponíveis** ("genes saltadores") são segmentos móveis de material genético que estão presentes em

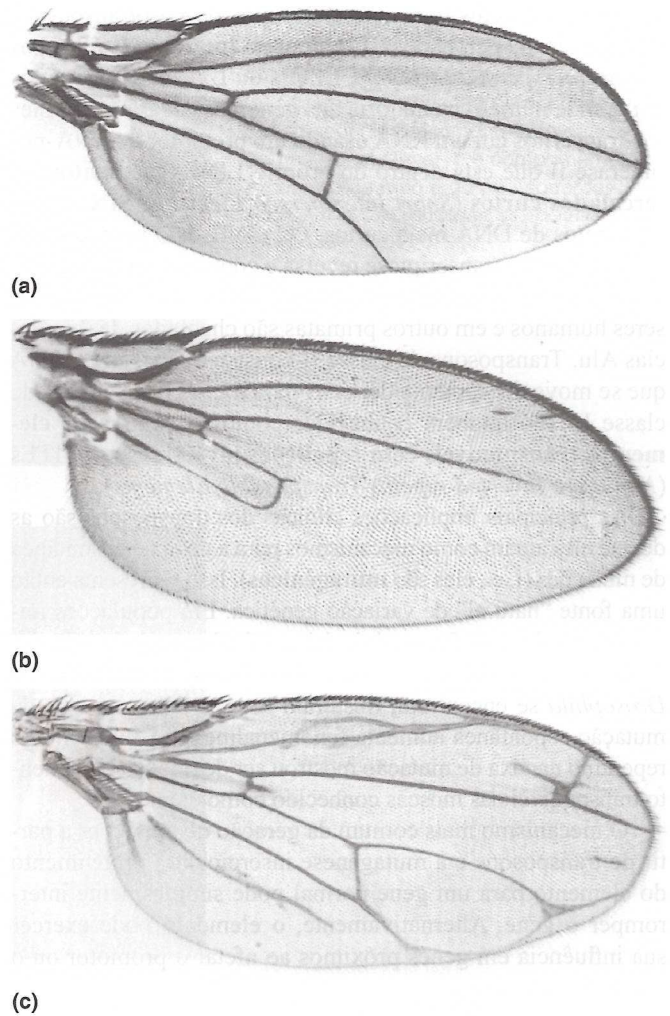


Figura 12-5. Asas de *Drosophila* fornecem um sistema modelo para o estudo de genes principais e da variação quantitativa que afeta a expressão. (a) Asa normal. (b) A mutação *veinlet* reduz a venação. (c) *Plexus* aumenta os fragmentos de veias da asa. Modificadores poligênicos da expressão de *veinlet* e de *plexus* podem tornar as asas mutantes indistinguíveis da normal.

todos os eucariotos. Eles estão distribuídos de forma não aleatória ao longo do genoma. Por uma série de mecanismos, eles podem transportar a si mesmos ou uma cópia sua de um *locus* cromossômico para outro. No processo de movimentação, eles podem aumentar (ou diminuir) a quantidade de DNA do genoma de uma célula. Se essas alterações ocorrerem em células precursoras de gametas, a alteração será potencialmente hereditária. Um terço do genoma humano inteiro é potencialmente constituído por sequências repetitivas que representam cópias degeneradas de elementos transponíveis.

Os elementos transponíveis (também chamados de **transposons**) são classificados pelo tipo e tamanho dos ácidos nucleicos envolvidos e pelo mecanismo de movimentação. Transposons de classe I (**retrotransposons**) transcrevem DNA em RNA e então utilizam a transcriptase reversa para refazer uma cópia de DNA a partir do RNA para se inserir em uma nova localização. Existem vários tipos diferentes de retrotransposons. Os tipos e as características variam entre as

espécies. Em seres humanos, dois tipos de retrotransposons devem ser mencionados. **Elementos intercalados longos** (*Long Interspersed Elements*, LINEs ou L1) são encontrados em grande número na maioria dos genomas eucarióticos. Eles são transcritos em um RNA usando um promotor de RNA-polimerase II que está dentro do próprio LINE. **Elementos intercalados curtos** (*Short Interspersed Elements*, SINEs) são segmentos de DNA mais curtos. Os SINEs não possuem sua própria enzima transcriptase reversa e contam com outros elementos móveis para se deslocar. Os SINEs mais comuns em seres humanos e em outros primatas são chamados de sequências Alu. Transposons de classe II consistem apenas de DNA que se move diretamente de *locus* para *locus*. Transposons de classe III são também conhecidos como **miniatura de elementos transponíveis com repetições invertidas** ou MITES (*Miniature Inverted-repeats Transposable Elements*).

As principais implicações clínicas dos transposons são as de que eles atuam como mecanismos para a geração espontânea de mutações (i. e., eles são **mutagênicos**). Isso representa então uma fonte “natural” de variação genética. Em populações migratórias, tal como *Drosophila*, há um fenômeno bem descrito de disgenesia do híbrido. Quando duas linhagens diferentes de *Drosophila* se encontram, misturam-se e acasalam, a taxa de mutação espontânea aumenta fenomenalmente. Esse aumento repentino na taxa de mutação mostrou ser devido a um elemento transponível das moscas conhecido como elemento P.

O mecanismo mais comum da geração de mutações a partir de transposons é a mutagênese insercional. O movimento do elemento para um gene normal pode simplesmente interromper o gene. Alternativamente, o elemento pode exercer sua influência em genes próximos ao afetar o promotor ou o ativador (*enhancer*).

Antecipação genética

Antecipação, como um termo genético, refere-se a um fenômeno de uma condição que se torna mais grave (fenotipicamente pior) à medida que é transmitida de uma geração para a outra. Como os médicos têm observado famílias ao longo do tempo, a **antecipação genética** tem sido frequentemente postulada.

Até pouco tempo atrás, existiam discordâncias significativas em relação à antecipação genética ser ou não ser um fenômeno real. Céticos tinham a opinião de que o que estava sendo observado era apenas um viés de apuração: quando uma condição genética era diagnosticada em um único membro da família, tornava-se então mais fácil identificar a condição em gerações subsequentes (ou prévias). Assim, a condição pareceria estar ficando pior com o passar das gerações, embora na realidade não estivesse.

O debate foi finalmente resolvido quando a antecipação genética foi identificada em marcadores genéticos específicos de associação – expansões de repetições trinucleotídicas. Repetições de trinucleotídeos, também conhecidas como **microssatélites**, podem causar doenças devido a expansão do número de cópias repetidas em um *locus*. Um indivíduo com um baixo número de unidades repetidas é tipicamente normal, mas o número de repetições tem o potencial de mudar a cada geração. Se o tamanho da repetição aumentar, poderá em última análise interromper a função gênica por uma variedade de mecanismos até o ponto de o indivíduo se tornar sintomático.

Epigenética

A herança epigenética é a transmissão de informações de uma célula ou organismo multicelular para seus descendentes sem que estas informações estejam codificadas na sequência nucleotídica dos genes. Ela ocorre por meio de interações entre os processos de desenvolvimento acima do nível de ação gênica primária. A variação epigenética não segue as regras da herança mendeliana, sendo muitas vezes o resultado da expressão gênica alterada e pode ser reversível. Ela pode ser somaticamente herdada, mas não é transmitida através da meiose.

Todos esses exemplos mostram quanta informação potencial o genoma possui além de seu papel tradicionalmente reconhecido na regulação gênica e na codificação de proteínas. A interpretação da causalidade genética deve, portanto, sempre ser feita com uma mente aberta. A maioria dos pacientes pode se enquadrar em padrões de herança e expressão bem conhecidos. Contudo, deve-se sempre estar aberto para o significado do inesperado ou do complexo.

Parte 2: Genética médica

Os mecanismos de “herança atípica” descritos na primeira seção deste capítulo são, de fato, fascinantes. Simplesmente saber que tais mecanismos existem é válido apenas por sua curiosidade intelectual. Entretanto, a importância para o profissional da saúde é que todos esses mecanismos possuem aplicabilidade clínica na “vida real”. Nesta seção do capítulo, não descreveremos novamente os mecanismos. Em vez disso, forneceremos exemplos clínicos de cada um deles e discutir como eles podem aparecer nos pacientes encontrados.

Mosaicismo

Mosaicismo somático

O mosaicismo pode se tornar clinicamente reconhecível dependendo da natureza da mutação e de quais células abrigam

tal mutação. Mutações somáticas podem ocorrer no embrião precocemente logo após a concepção. Se for assim, um grande número de células poderá ser “afetado” e as características clínicas poderão ser reconhecidas refletindo a distribuição das células portadoras da mutação. A síndrome de Marfan é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por membros e dígitos excepcionalmente longos, articulações hiperflexíveis, pele elástica e frágil, alterações oculares e anormalidades cardíacas, tais como aneurismas dissecantes da aorta e prolapso valvular. A maioria dos casos de síndrome de Marfan mostrou ser devido a mutações em uma proteína do tecido conjuntivo chamada *fibrilina*. A menina apresentada na Figura 12-6 possui uma assimetria corporal distinta. Do ponto de vista clínico, seus médicos acharam que ela apresentava as características da síndrome de Marfan em um lado de seu corpo

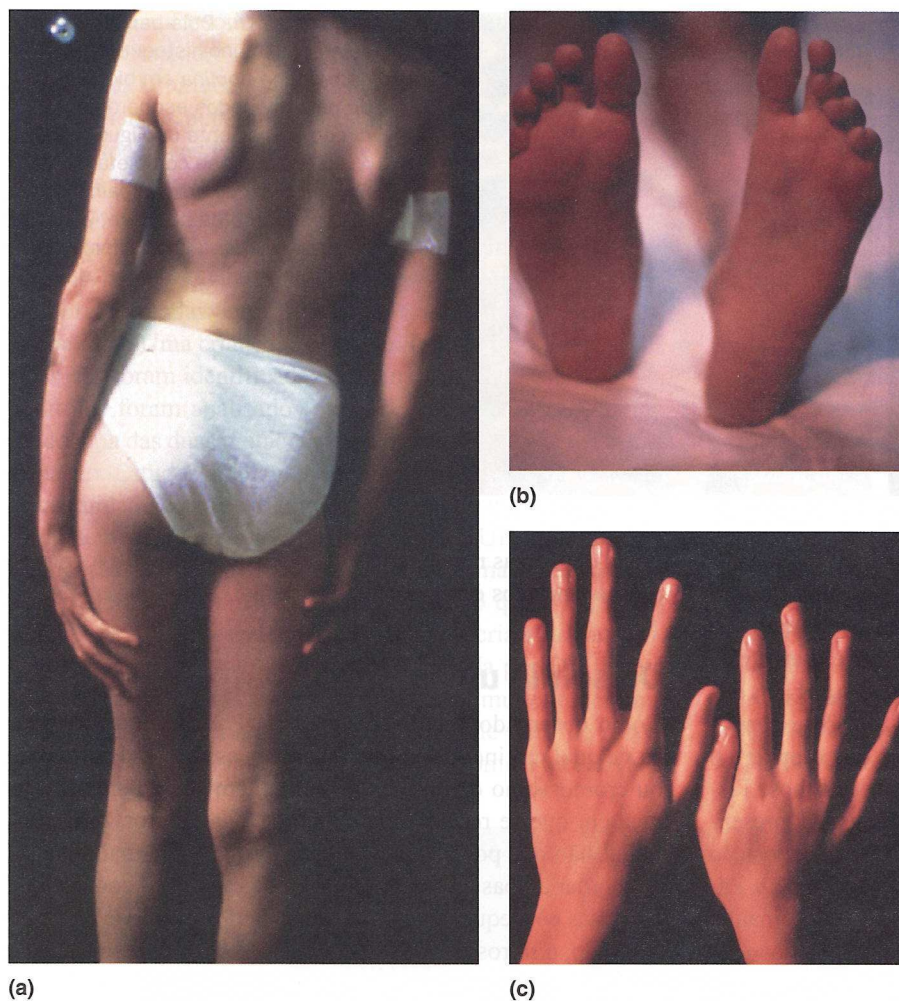


Figura 12-6. Menina adolescente com características clínicas da síndrome de Marfan no lado esquerdo de seu corpo. (a) Observe a inclinação do quadril devido à discrepância no comprimento das pernas. (b, c) Observe o comprimento excessivo da mão e do pé esquerdos. (Reproduzida, com permissão, de *Am J Hum Genet.* 1990;46:661-671.)

e não no outro (i. e., ela tinha “síndrome de hemi-Marfan”). Biópsias de pele realizadas em cada um dos lados de seu corpo confirmaram que um lado tinha deficiência de *fibrilina*, enquanto o outro lado tinha quantidades normais (Fig. 12-7). A explicação para isso seria o mosaicismo somático com uma mutação na *fibrilina* nas células do lado esquerdo de seu corpo. Claro que mutações somáticas podem ocorrer em qualquer período desde a embriogênese até a vida pós-natal inteira. Pequenas manchas clonais de células portadoras de uma mutação podem ser completamente assintomáticas ou evidentes como algo tão sutil quanto uma sarda.

Mosaicismo gonadal

O mosaicismo somático localizado nas células germinativas (mosaicismo gonadal) tem implicações especiais, visto que mutações em células germinativas são potencialmente hereditárias. Se a mutação estiver apenas nas células germinativas, é provável que não haverá manifestações físicas nos genitores, já que as células germinativas não estão realizando uma “função” específica no organismo além da reprodução. Entretanto, uma mutação dessas pode produzir problemas na próxima geração. Por exemplo, a osteogênese imperfeita (OI) é uma doença esquelética autossômica dominante caracterizada por uma tendência a sofrer fraturas facilmente. Assim como a maioria

das condições, há uma acentuada variabilidade que estende-se desde uma forma grave, que é letal ao nascer, até formas mais brandas, que estão associadas à tendência em apresentar uma fratura apenas com um trauma leve. A Figura 12-8a, b apresenta dois irmãos com uma forma moderadamente grave de OI. Ambas as crianças tiveram mais de 20 fraturas cada, simplesmente como resultado do processo de parto. Conforme observado na Figura 12-8c, estes são os únicos filhos desse casal. Nenhum dos genitores tem OI. Dada esta informação, fica-se tentado a predizer que, nesta família, a OI é uma doença autossômica recessiva. Entretanto, análises moleculares revelaram que este não era o caso. A maioria dos casos de osteogênese imperfeita é causada por anormalidades no colágeno tipo I. O colágeno tipo I é uma proteína multimérica composta por duas cadeias polipeptídicas alfa-1 (COL1A1) e uma cadeia alfa-2 (COL1A2). A análise de mutação nesses dois irmãos mostrou que cada um deles era portador de uma mutação idêntica de apenas uma cópia em seu gene COL1A1. Como apenas um dos alelos do gene COL1A1 possuía uma mutação, isso significa que para essas crianças a doença era autossômica dominante (o gene *COL1A1* está localizado no cromossomo 17).

Então, qual é a explicação para ambas as crianças terem uma mutação idêntica? As probabilidades de duas mutações espontâneas idênticas acontecerem são astronômicamente pe-

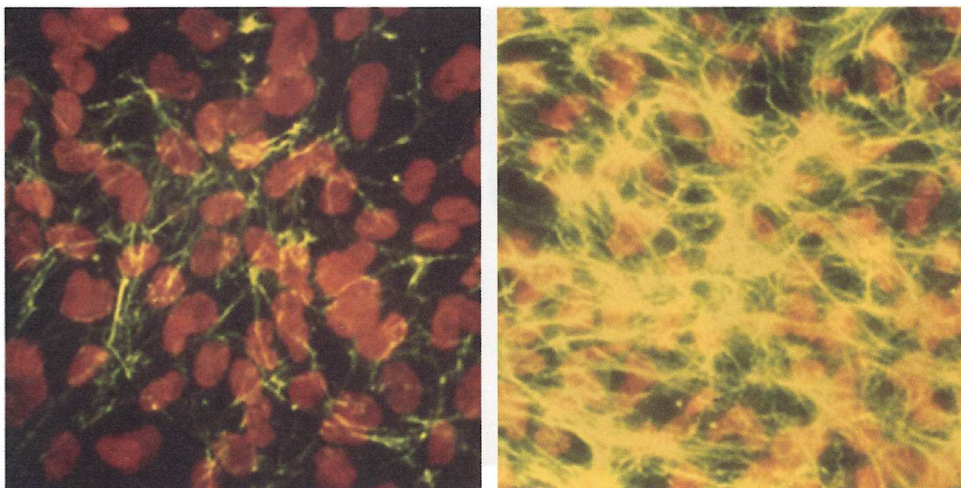


Figura 12-7. Dois painéis de coloração imuno-histoquímica da proteína *fibrilina* em biópsias de pele dos lados esquerdo e direito da paciente da Figura 12-6. A ausência quase completa de *fibrilina* é observada no painel do lado esquerdo da paciente, o que corresponde ao quadro clínico de “síndrome de hemi-Marfan” da paciente.

quenas. A resposta então está no título desta seção – **mosaicismismo gonadal**. Um dos genitores possui esta mutação em algumas de suas células germinativas. Como a mutação não está presente em outros tecidos, o genitor não é afetado. O mosaicismismo gonadal pode estar presente em qualquer um dos genitores, mas nessa família em específico, a análise genética de espermatozoides individuais confirmou que o pai era o portador da mesma mutação encontrada em seus filhos. Testes adicionais demonstraram que esta mutação estava presente em cerca de 40% de seu esperma. Assim, uma suposição plausível de herança autossômica recessiva estaria errada. Para esta família, essa é uma condição autossômica dominante. Sendo assim, o risco de recorrência para filhos futuros não se-

ria de 25%, mas na verdade seria de 40%, refletindo o grau de mosaicismismo nos espermatozoides do pai.

Dissomia uniparental

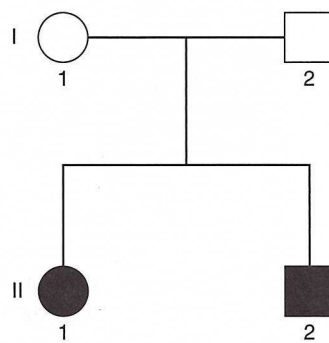
Como observado anteriormente, a DUP é uma situação única na qual um indivíduo herdou ambas as cópias de um alelo ou cromossomo de um dos genitores, em vez da situação típica em que se recebe uma cópia de cada genitor. A primeira questão que pode surgir é: “então o que? Que mal pode ter em herdar ambas as cópias do mesmo genitor?” Acontece que há várias consequências fascinantes de tais eventos. Veja, por exemplo, a fibrose cística (FC) (Fig. 4-21). A fibrose cística é



(a)



(b)



(c)

Figura 12-8. (a, b) Casal de irmãos com osteogênese imperfeita. Ambas as crianças possuem múltiplas fraturas cicatrizadas de maneira anormal. (c) Genealogia desta família. Uma inspeção inicial pode sugerir herança autossômica recessiva. Ver texto para explicações.

uma doença autossômica recessiva causada por mutações em um gene chamado *CFTR* – um transportador de íons cloro da membrana. Uma vez que testes de DNA se tornaram disponíveis, crianças puderam ser testadas para identificar as mutações específicas causadoras da doença. Da mesma forma, seus pais puderam ser testados para identificar qual dos genitores é portador de qual mutação – informação essa que pode ser útil para outros membros da família que estão tentando determinar seus riscos particulares. À medida em que as famílias foram testadas, uma observação interessante foi, às vezes, encontrada. Uma criança com FC foi testada e duas mutações idênticas foram identificadas em seus dois alelos. Quando os genitores foram analisados, um deles foi identificado como tendo uma das duas mutações, mas o outro não tinha nenhuma mutação. Estudos adicionais foram conduzidos para verificar a paternidade e para excluir a ocorrência de mutações novas. Finalmente, esses estudos identificaram a DUP como sendo a explicação! A Figura 12-2 fornece um esquema demonstrando a DUP. Estudos populacionais têm sugerido que a DUP materna pode estar presente em 1 a cada 500 crianças com FC. (Observe que para que a criança seja afetada por FC, deverá haver *isodissomia* uniparental.) Um aspecto muito importante dessa ocorrência seria no aconselhamento de risco de recorrência. Na situação típica de herança autossômica recessiva, o

risco de recorrência para um casal que teve uma criança com FC seria de 25%. No caso de DUP, o mesmo evento anormal raro teria de acontecer uma segunda vez, tornando a recorrência essencialmente zero.

Imprinting

Como observado anteriormente, menos de 100 genes em seres humanos são atualmente conhecidos por serem imprintados. Portanto, especificamente para este pequeno número de alelos, a situação normal é a expressão monoalélica. A perturbação do padrão de *imprinting* normal pode resultar em um fenótipo anormal. No momento, vários distúrbios humanos são conhecidos por ocorrerem devido ao *imprinting* anormal. Incentivamos você a revisar a seção anterior sobre *imprinting* e a entender completamente a Figura 12-3 antes de continuar a leitura.

Os primeiros “distúrbios de *imprinting*” a serem descritos, e provavelmente melhor compreendidos, são as síndromes de Prader-Willi (SPW) e de Angelman. A síndrome de Prader-Willi (Fig. 12-9) é caracterizada por hipotonia, déficit cognitivo, alterações faciais típicas, obesidade e mãos e pés pequenos. Os pacientes com SPW apresentam muitas características e comportamentos que são devido à disfunção hipotalâmica



Figura 12-9. Mulher jovem com síndrome de Prader-Willi. (a) Alterações faciais e corporais típicas. (b, c) Mãos e pés pequenos.

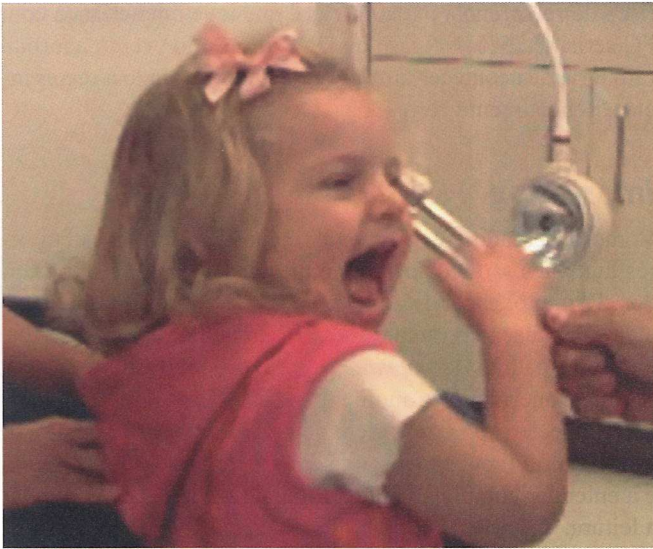


Figura 12-10. Menina com síndrome de Angelman mostrando um “sinal de diapasão” positivo.

(mau controle da saciedade, taxa metabólica hipereficiente e hipogonadismo hipogonadotrófico). Os pacientes com síndrome de Angelman também possuem uma aparência característica (Fig. 12-10), a qual é diferente daquela da SPW. Esses pacientes geralmente têm convulsões e uma marcha anormal que é um pouco espástica/hipertônica em natureza. Além disso, eles geralmente apresentam um comportamento “feliz” sob circunstâncias em que não se espera uma reação de felicidade.

Estudos citogenéticos de alta resolução e microarranjos citogenéticos mostraram que uma deleção específica na região cromossômica 15p11-13 é encontrada em 70% a 80% dos pacientes com um desses distúrbios (Fig. 12-11). A questão óbvia que surge dessa observação, claro, é como pode a mesma deleção produzir dois fenótipos tão diferentes? Pesquisas revelaram uma resposta de origem parental. Para aque-

les pacientes nos quais a deleção estava no cromossomo 15 paternalemente herdado, o fenótipo era a SPW. Ao contrário, se o cromossomo 15 com a deleção era maternalemente herdado, o fenótipo era a síndrome de Angelman. Estudos adicionais têm mostrado que para os 20% dos pacientes com SPW que não possuem a deleção no cromossomo 15, uma DUP materna do cromossomo 15 está presente. Se considerarmos essas duas observações, uma rápida conclusão torna-se aparente. O tema comum é que a SPW ocorre se o componente paterna desta região do cromossomo 15 estiver ausente – ou porque está deletado ou porque a pessoa herdou ambas as cópias do cromossomo 15 da mãe. Por fim, mostrou-se que essas diferenças são devido a genes imprintados nesta região.

Como observado anteriormente, genes imprintados são frequentemente encontrados em conjuntos chamados de **domínios de imprinting**, que provavelmente têm funções ligadas aos genes da região. Claramente essa região do cromossomo 15 é uma região com vários genes imprintados conhecidos. Dois desses genes são particularmente notáveis: o gene do polipeptídeo N da pequena ribonucleoproteína nuclear (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*, *SNRPN*) que parece estar altamente associado com a SPW e o gene da proteína ubiquitina ligase E3A (*UBE3A*), com a síndrome de Angelman.

A etiologia genética da síndrome de Angelman é um pouco mais complicada do que a da SPW. Como a SPW, aproximadamente 70% dos pacientes com a síndrome de Angelman terão uma deleção na região 15q11-13, a qual será de origem *materna*. Entretanto, apenas cerca de 5% dos pacientes com síndrome de Angelman terão DUP. Mas conforme previsto, quando este for o caso, será dissomia uniparental paterna. Os casos restantes de síndrome de Angelman são amplamente devido a mutações no gene imprintado *UBE3A*.

Além dessas duas condições, existem várias outras doenças humanas conhecidas que são causadas por distúrbios de *imprinting*. Uma lista com algumas delas está no Quadro 12-1.

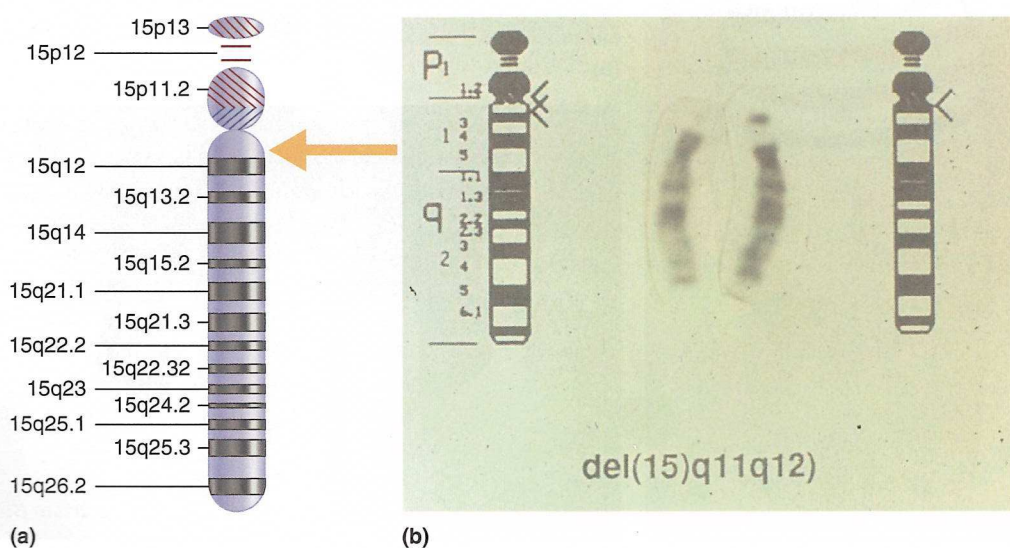


Figura 12-11. Idiograma do cromossomo 15. A seta indica a região 15q11. (b) Idiogramas e fotomicrografias de dois cromossomos 15 diferentes demonstrando uma deleção no 15q11.

Quadro 11-1	Distúrbios causados por anormalidades de imprinting
Osteodistrofia hereditária de Albright/Síndrome de McCune-Albright	
Síndrome de Beckwith-Wiedemann/Síndrome de Russel-Silver	
Paraganglioma não cromafina familiar	
Síndromes da dissomia uniparental do 14 materna/paterna	
Diabetes melito neonatal transiente	

É interessante observar que muitas dessas são **distúrbios inversos** como as síndromes de Prader-Willi e de Angelman. Embora as condições listadas sejam síndromes e condições amplamente reconhecíveis, é provável que erros de *imprinting* desempenhem um papel em condições mais complexas. Diversos estudos têm sugerido um papel para defeitos de *imprinting* em condições como doença de Alzheimer, autismo, esquizofrenia e até mesmo em alguns tipos de cânceres.

Mais exemplos de interações gene-gene

A definição tradicional de **heterozigiosidade composta** é a presença de dois alelos mutantes diferentes em um determinado *locus* gênico, um em cada alelo do par (Fig. 12-12). Em uma doença monogênica autossômica recessiva, isso simplesmente significa que cada alelo é portador de sua mutação única. Isso é, na verdade, bastante comum dado o grau de heterogeneidade genética tipicamente presente nas doenças genéticas humanas.

Devido ao maior acesso às informações de diagnóstico molecular, mecanismos mais complexos de herança têm sido identificados. A **herança digênica**, conforme referido anteriormente, ocorre quando há mutações em dois *loci* diferentes. Por exemplo, a maioria dos Estados americanos atualmente realiza o rastreamento neonatal para perda auditiva. A perda auditiva em recém-nascidos é relativamente comum, ocorrendo em cerca de 1 recém-nascido a cada 1.000 nascimentos. Se uma perda auditiva congênita for identificada, uma avaliação genética é indicada para identificar a causa. As duas causas mais comuns de perda auditiva identificadas em bebês são teratogênica (citomegalovírus congênito) e mutações no gene conhecido como *conexina 26* ou *GJB2*. A *conexina 26* é uma



Figura 12-12. Representação gráfica de heterozigiosidade composta para uma doença autossômica recessiva simples em um *locus* único.

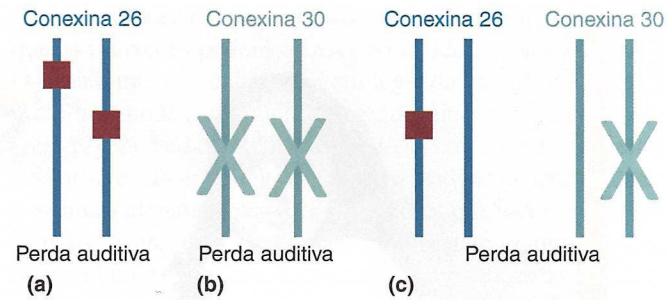


Figura 12-13. Heterozigiosidade composta em dois *loci* diferentes na perda auditiva hereditária. (a) Perda auditiva autossômica recessiva devido a mutações no gene da *conexina 26*. (b) Perda auditiva autossômica recessiva devido a deleções no gene da *conexina 30*. (c) Heterozigiosidade composta de uma mutação na *conexina 26* e uma deleção na *conexina 30* também produz perda auditiva. Isso poderia ser chamado de herança “digênica”.

das chamadas “*proteínas de junções gap*” que permitem o rápido transporte de íons que envolve osmose por conectar diretamente as regiões citoplasmáticas das células em contato. Esse gene está localizado no cromossomo 13. De fato, mutações na *conexina 26* são responsáveis por quase 15% de todas as perdas auditivas em recém-nascidos.

Normalmente, a perda auditiva em bebês devido a mutações na *conexina 26* é herdada como uma condição autossômica recessiva (Fig. 12-13a). Dada a elevada frequência de perda auditiva relacionada à *conexina 26*, não é surpreendente que a frequência de portadores de mutações na *conexina 26* seja relativamente alta, podendo chegar a 1 em 30 indivíduos descendentes do Norte europeu. A *conexina 30* é outra proteína de junções *gap*. Ela também está localizada no cromossomo 13, estando situada à montante e próxima à *conexina 26*. Cerca de 1 em 100.000 indivíduos na população em geral são portadores de uma deleção no gene da *conexina 30*. Embora exista uma baixa frequência de portadores da deleção (sendo portanto, rara), ocasionalmente há indivíduos que são homocigotos para essa deleção (Fig. 12-13b). Esses indivíduos, portanto, também possuem uma perda auditiva autossômica recessiva. Quando testes genéticos para os genes se tornaram disponíveis, um fenômeno interessante foi detectado. Identificou-se um número significativo de recém-nascidos que tinha apenas uma única mutação na *conexina 26*. As suposições iniciais eram de que isso se devia simplesmente ao acaso e que era improvável que fosse a causa da perda auditiva. Entretanto, essa ocorrência foi logo reconhecida como sendo significativamente mais frequente do que poderia ser previsto pelo acaso e pela frequência de portadores.

Por fim, mostrou-se que 20% dos indivíduos heterocigotos para *conexina 26* com perda auditiva neurosensorial também apresentam uma deleção na *conexina 30* (Fig. 12-13c). Essa heterozigiosidade composta em dois *loci* diferentes é, portanto, a causa da perda auditiva. A herança pode ser descrita como herança digênica.

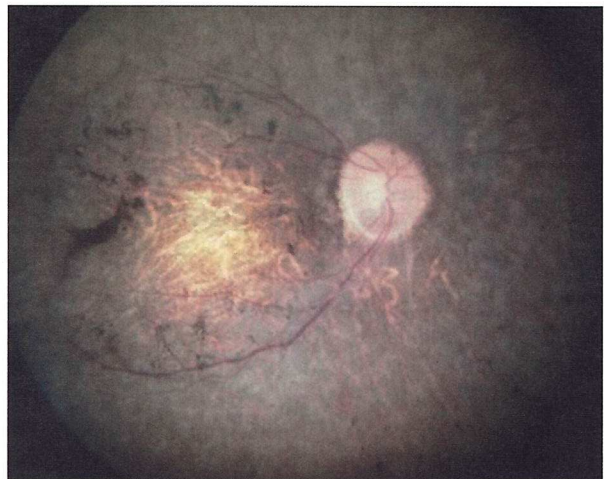
A síndrome de Bardet-Biedel (*Bardet-Biedel Syndrome*, BBS) é uma condição cujas características clínicas principais são deficiência intelectual, retinopatia pigmentar, polidactilia e outras anomalias digitais, obesidade central e hipogonadismo.



(a)



(b)



(c)

Figura 12-14. Menina com a síndrome de Bardet-Biedel. Essa criança apresenta déficit cognitivo, baixa estatura, obesidade branda e anormalidades pigmentares da retina.

mo (Fig. 12-14). Como originalmente descrito, acreditava-se que a BBS fosse uma doença autossômica recessiva. Pesquisas sobre a genética da BBS revelaram heterogeneidade genética com pelo menos 15 genes descritos, até o momento, associados a essa condição. A maioria dos casos de BBS tipicamente apresenta herança autossômica recessiva simples devido a mutações no gene *BBS1* (Fig. 12-15a). Notavelmente, mutações em ambos os alelos do gene *BBS2* não causam nenhuma doença aparente (Fig. 12-15b). Entretanto, pacientes que são homocigotos para mutações em *BBS2*, que também possuem uma única mutação em *BBS6*, serão afetados pela síndrome de Bardet-Biedel (Fig. 12-15c). Esse tipo de heteroziguidade composta envolvendo três alelos em dois *loci* diferentes tem sido chamada de herança “trialélica”.

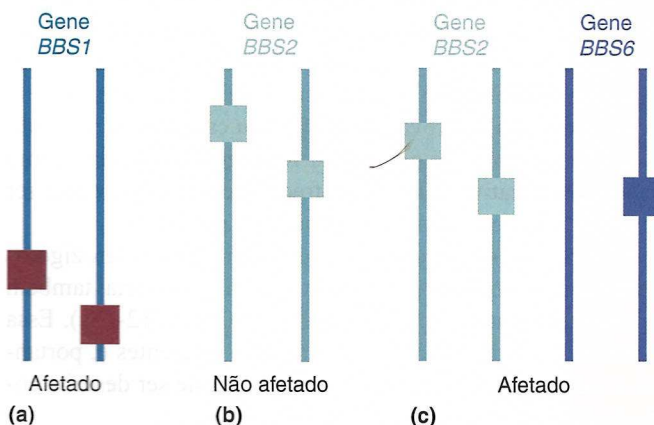


Figura 12-15. Heteroziguidade composta envolvendo três alelos em dois *loci* diferentes para a síndrome de Bardet-Biedel. Isso poderia ser chamado de “herança trialélica”. Ver texto para descrições detalhadas.

amente apresenta herança autossômica recessiva simples devido a mutações no gene *BBS1* (Fig. 12-15a). Notavelmente, mutações em ambos os alelos do gene *BBS2* não causam nenhuma doença aparente (Fig. 12-15b). Entretanto, pacientes que são homocigotos para mutações em *BBS2*, que também possuem uma única mutação em *BBS6*, serão afetados pela síndrome de Bardet-Biedel (Fig. 12-15c). Esse tipo de heteroziguidade composta envolvendo três alelos em dois *loci* diferentes tem sido chamada de herança “trialélica”.

Herança multi-locus

A herança *multi-locus*, conforme definido na primeira seção deste capítulo, significa que o fenótipo observado é influenciado por genes em mais de um *locus*. Para muitas das condições médicas humanas mais comuns (se não todas), este é o caso. Os exemplos anteriores de padrões de herança digênica e trialélica claramente se enquadram nesta definição.

Os **genes modificadores** são simplesmente genes que influenciam a expressão de outros genes. Geralmente, são genes que possuem pequenos efeitos quantitativos sobre o nível de expressão de outro gene. Pode-se perfeitamente perguntar: “não foi isso que foi definido como herança poligênica?” Em muitas maneiras, isso está correto. A distinção aqui é sutil,



Figura 12-16. Síndrome de van der Woude. Esta criança possui fendas labial e palatina corrigidas. Observe a fenda no lábio inferior emparelhada e corrigida.

e talvez nem sempre completamente delineada. Pode-se modelar a herança poligênica como tendo vários genes, cada um deles influenciando mais ou menos igualmente uma única característica quantitativa. Genes modificadores, por sua vez, exercem influência sobre os efeitos de um gene principal. Considere o exemplo da síndrome de van der Woude. A síndrome de van der Woude é uma condição autossômica dominante causada por mutações no gene *IRF6*, localizado no cromossomo 1q32. A principal característica fenotípica que pode ser identificada em uma família é a presença de fendas bilaterais no lábio inferior (Fig. 12-16). Lábio leporino e/ou fenda palatina são variavelmente expressos em associação com as fendas labiais (Fig. 12-17). Obviamente se trata do mesmo gene com a mesma mutação em uma família, então por que apenas alguns exibem fendas? Estudos de ligação identificaram um *locus* em 17p11.2 contendo um gene (ainda não identificado) que influencia a expressão de fendas em pacientes com a síndrome de van der Woude.

Interações multi-*locus* são particularmente notáveis no câncer. Sabe-se hoje que todos os tipos de cânceres são gené-

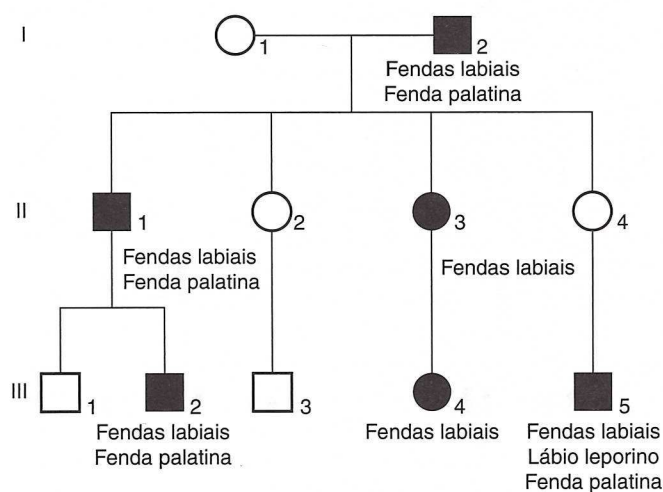


Figura 12-17. Genealogia de uma família com síndrome de van der Woude.

ticos (lembre-se de que isso não é sinônimo de hereditário, já que as mutações podem ocorrer no tecido somático apenas). O entendimento atual sobre a etiologia da patogênese do câncer é um modelo de mutações sequencialmente acumuladas (Fig. 12-18). Isto é, múltiplos genes estão envolvidos no início e na progressão da neoplasia. Todas as evidências apontam para a natureza clonal do câncer. Isso significa que todas as células-filhas cancerosas compartilham uma origem comum a partir de uma linhagem celular que acumulou mutações em todos os genes necessários para alterar as características de crescimento das células, indo de crescimento benigno para maligno.

Transcritos opostos (antissenso)

O uso de uma região de DNA para mais de um transcrito não é incomum para os vírus, nos quais a compactação de informações é um prêmio. Mas quando apenas uma pequena porcentagem de todo o genoma humano é realmente usada para codificar todos os produtos proteicos necessários, parecia improvável que houvesse sobreposição de porções na função de codificação. Era improvável até que fossem descobertas. Na verdade, a geração de produtos é uma função de sua utilidade, não uma probabilidade de sua distribuição espacial. Estimativas atuais sugerem que haja pelo menos 1.600 pares de transcritos assim espalhados ao longo do genoma humano.

A interleucina-14 (*IL14*) é um exemplo disso nos seres humanos. Dois transcritos diferentes são criados a partir das fitas opostas do gene *IL14*: *IL14α* e *IL14β*. Outro exemplo é o gene *Lit1* na síndrome de Beckwith-Wiedemann (ver correlação clínica na Parte 3 deste capítulo). O processamento anormal de transcritos antissenso naturais tem implicado em grupos diversos de condições humanas, tais como câncer, doença de Alzheimer e hemoglobinopatias.

Elementos transponíveis

Como observado na Parte 1 deste capítulo, elementos transponíveis (transposons) são segmentos migratórios do genoma. Existem vários tipos de transposons que diferem em tamanho, tipo de ácido nucleico e mecanismo de movimentação. A principal implicação clínica dos transposons está em seu potencial mutagênico. Em algumas situações, isso é realmente um efeito normal e desejado. Transposons exercem um papel-chave na geração de anticorpos em uma resposta imune normal. Nos processos de recombinação e “hipermutação somática” necessários para gerar uma grande diversidade de anticorpos, a presença de uma fonte natural de “embaralhamento das cartas” é vantajosa. Transposons também mostraram exercer um papel na origem e na perpetuação de várias doenças genéticas. No Capítulo 7 (“Mutações”), observou-se que alguns *loci* possuem uma taxa de mutação maior do que a média. Para muitos desses “hotspots de mutação”, a maior taxa de mutação mostrou estar relacionada à presença de transposons próximos ou internos. Uma lista com alguns desses é fornecida no Quadro 12-2. Transposons estão implicados na patogênese do câncer e no envelhecimento. É interessante notar que o vírus HIV-1 e outros retrovírus humanos semelhantes demonstram padrões de replicação que são muito parecidos aos dos retrotransposons.

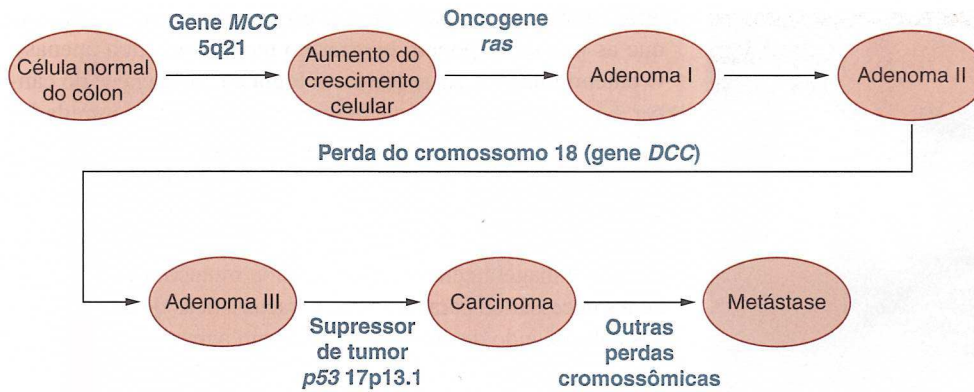


Figura 12-18. Modelo conceitual da etiologia multi-locus do câncer colorretal.

Quadro 12-2	Doenças relacionadas a mutações geradas por transposons
	Porfiria intermitente aguda (gene da hidroximetilbilano sintase)
	Distrofia muscular de Duchenne (gene da distrofina)
	Polipose adenomatosa familiar (gene APC)
	Hemofilia A (gene do fator VIII)
	Hemofilia B (gene do fator IX)
	Imunodeficiência combinada grave ligada ao X (gene do receptor de IL-2)

Antecipação genética

A **antecipação** genética é definida como a piora aparente de uma doença em gerações subsequentes. O assunto foi debatido por décadas. A antecipação era real ou simplesmente um viés de averiguação? Se fosse real, qual o possível mecanismo que poderia explicá-la? A questão foi finalmente resolvida com a identificação da patogênese subjacente à síndrome do X frágil. (Antes da descoberta da base genética da síndrome do X frágil, o fenótipo associado era descrito como síndrome de “Martin-Bell”.) A síndrome do X frágil é hoje sabidamente uma condição ligada ao X associada à deficiência intelectual e a comportamentos semelhantes ao autismo. Meninos com a síndrome do X frágil apresentam face levemente dismórfica (um pouco fina e alongada com orelhas grandes), macrocefalia, hipotonia, frouxidão ligamentar e macro-orquidismo pós-puberdade (Fig. 4-27). Na metade da década de 1970, vários laboratórios estavam estudando famílias com deficiência intelectual ligada ao X. Como parte desses estudos, encontrou-se um marcador em algumas famílias. Nessas famílias, um “sítio frágil” poderia ser expresso no cromossomo X na localização Xq28 se as células fossem cultivadas em meio deficiente em folato (Fig. 12-19).

Utilizando esse marcador, os pesquisadores foram capazes de estudar separadamente esse subgrupo de famílias com deficiência intelectual ligada ao X. Dessa forma, eles identificaram um novo padrão de herança nestas famílias. A transmissão da síndrome do X frágil nas famílias mostrou herança semidominante ligada ao X com antecipação – mas apenas quando transmitida através da mãe. Esse padrão único foi designado de “paradoxo de Sherman”, em referência à Stephanie Sher-

man que o descreveu. A Figura 4-28 mostra uma genealogia hipotética de uma família com síndrome do X frágil. Nessa representação, todas as características mencionadas podem ser vistas. A condição é ligada ao X; por isso, não se vê transmissão de homem para homem. A condição é semidominante com expressão parcial (mais branda) em mulheres. A antecipação observada é representada pelos riscos de recorrência estatísticos. Observe o risco de recorrência crescente a cada geração – mas apenas quando a transmissão for materna. Essa foi a primeira evidência objetiva de antecipação genética!

Pesquisas adicionais finalmente identificaram um mecanismo fascinante de patogênese na síndrome do X frágil. Demonstrou-se que a condição ocorre devido a um “gene expandido.” Mais especificamente, o gene normal (designado de *FMR1*) foi identificado em um *locus* que foi melhor definido como Xq27.3. Uma série de repetições de trinucleotídeos (CGG) foi encontrada na região 5’ não traduzida do gene. Indivíduos normais tipicamente possuem de 35 a 40 repetições CGG nessa região. Sabe-se que a síndrome do X frágil é causada pela expansão do número de repetições do tipo CGG no gene *FMR1*. Quando

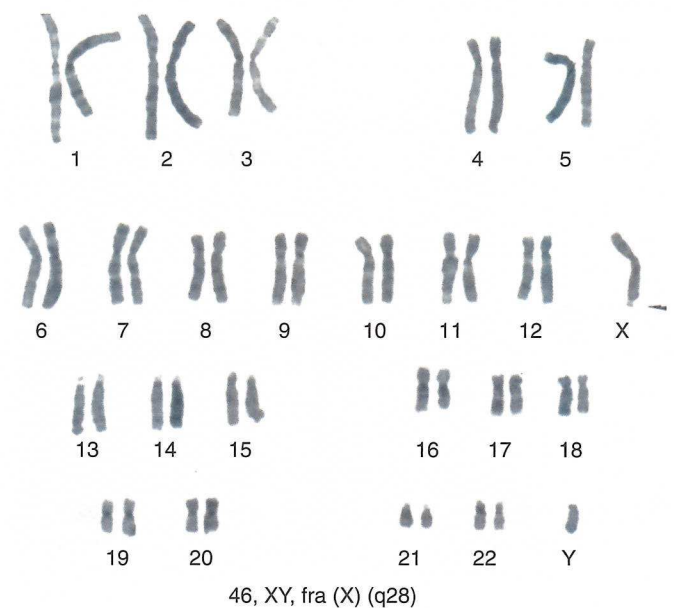


Figura 12-19. Cariótipo mostrando o “sítio frágil” no cromossomo X na região Xq28.

Quadro 12-3 Correlação entre o número de repetições trinucleotídicas e o fenótipo na síndrome do X frágil

Estado clínico	Número de repetições CGG
Normal	6-46
Homem transmissor	52-200
Mulher portadora	52-200
Homens afetados	> 200
Mulheres afetadas	> 200

o número de repetições excede 200, ocorre metilação anormal com a resultante supressão da transcrição do *FMR1* e, conseqüentemente, diminuição da produção da proteína normal. O produto proteico normal desse gene é a proteína do X frágil da deficiência intelectual (*fragile X mental retardation protein*, FMRP). Essa proteína é encontrada na maioria dos tecidos, mas apresenta concentrações aumentadas no cérebro e nos testículos. A proteína é essencial na formação e na organização das sinapses. Assim, a síndrome do X frágil é causada pela deficiência de FMRP. Estudos adicionais têm mostrado que o espectro clínico dos problemas detectados em famílias com a síndrome do X frágil correlaciona com o número de repetições, que se expande à medida que a mutação é transmitida para as próximas gerações (Quadro 12-3). Deste modo, o argumento pôde ser definitivamente resolvido. A antecipação genética é um fenômeno real e um mecanismo específico, que explicaria como a antecipação ocorre, foi descoberto. A tecnologia atual permite o rápido diagnóstico da síndrome do X frágil por meio da utilização de qualquer uma entre várias técnicas, as quais possibilitam a quantificação do número de repetições trinucleotídicas a fim de estabelecer ou excluir o diagnóstico (Fig. 12-20).

A distrofia miotônica (Fig. 12-21) é uma doença muscular caracterizada por miotonia (incapacidade de relaxar adequadamente os músculos após uma contração sustentada). Indivíduos afetados podem apresentar uma variedade de outras complicações médicas incluindo cataratas, arritmias cardíacas, hipogonadismo e padrão de calvície masculino. Há muito tempo, os médicos têm suspeitado que a distrofia miotônica apresentava antecipação genética. Assim, logo depois da descoberta das repetições trinucleotídicas expandidas na síndrome do X frágil, um mecanismo semelhante foi descoberto na distrofia miotônica. De forma semelhante, a distrofia miotônica mostrou ter antecipação genética devido à expansão de uma repetição trinucleotídica. Contudo, existem várias diferenças significativas. A repetição trinucleotídica na síndrome do X frágil é CGG, mas na distrofia miotônica é GAA. A localização das repetições no X frágil é a região 5' não traduzida. Na distrofia miotônica, as repetições estão na região 3' não traduzida do gene da proteína quinase da distrofia miotônica (*dystrophia myotonica protein kinase*, DMPK). Na síndrome do X frágil, a repetição apenas aumenta quando é transmitida pela meiose materna. Na distrofia miotônica, a repetição pode aumentar se for transmitida por qualquer um dos gêneros; entretanto, a expansão tende a ser maior quando transmitida pela mãe.

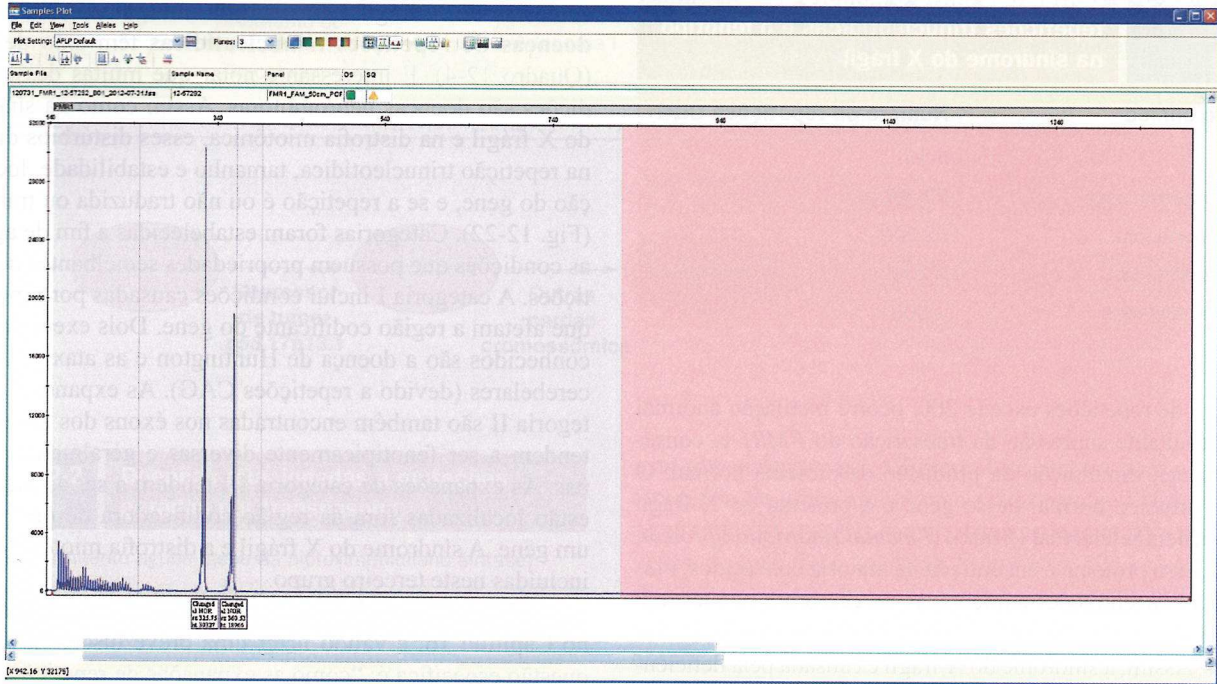
Desde a descoberta das expansões trinucleotídicas na síndrome do X frágil e na distrofia miotônica, várias outras **doenças de repetições trinucleotídicas** têm sido descritas (Quadro 12-4). É interessante notar que muitas dessas condições são doenças neuromotoras. Assim como na síndrome do X frágil e na distrofia miotônica, esses distúrbios diferem na repetição trinucleotídica, tamanho e estabilidade, localização do gene, e se a repetição é ou não traduzida ou transcrita (Fig. 12-22). Categorias foram estabelecidas a fim de agrupar as condições que possuem propriedades semelhantes de repetições. A categoria I inclui condições causadas por repetições que afetam a região codificante do gene. Dois exemplos bem conhecidos são a doença de Huntington e as ataxias espino-cerebelares (devido a repetições CAG). As expansões de categoria II são também encontradas nos éxons dos genes, mas tendem a ser fenotipicamente diversas e geralmente pequenas. As expansões de categoria III tendem a ser as maiores e estão localizadas fora da região codificadora de proteína de um gene. A síndrome do X frágil e a distrofia miotônica estão incluídas neste terceiro grupo.

Embora iremos discutir a patogênese em maior detalhe no Capítulo 16, é válido fazer uma breve discussão aqui. A questão específica é: “como as expansões de repetições trinucleotídicas causam doença?” Até o momento, pelo menos três mecanismos foram identificados:

1. Perda de função. Conforme descrito anteriormente, a síndrome do X frágil é causada pela perda de uma proteína funcional devido à metilação anormal. A ataxia de Friedreich, a única doença de repetições trinucleotídicas conhecida que apresenta herança autossômica recessiva (não surpreendentemente), também é causada devido à insuficiência de uma proteína.
2. Ganho de função. Em algumas condições, o mecanismo da doença não é a deficiência de um produto proteico, mas uma toxicidade direta causada pelo excesso de metabólitos, que inibem outra enzima e/ou sistemas regulatórios. A doença de Huntington é um exemplo disso. Normalmente, a enzima GAPDH se liga a regiões de glutamina. Um excesso de glutamina (> 760 repetições CAG) inibirá a enzima, resultando em morte celular cumulativa. Como ocorre na doença de Huntington, a maioria dessas condições apresenta um fenótipo degenerativo de início na vida adulta.
3. Efeito dominante negativo. Às vezes, a alteração trinucleotídica resulta em um produto anormal que interfere na sua função fisiológica normal. Esse é o mecanismo proposto na distrofia miotônica.

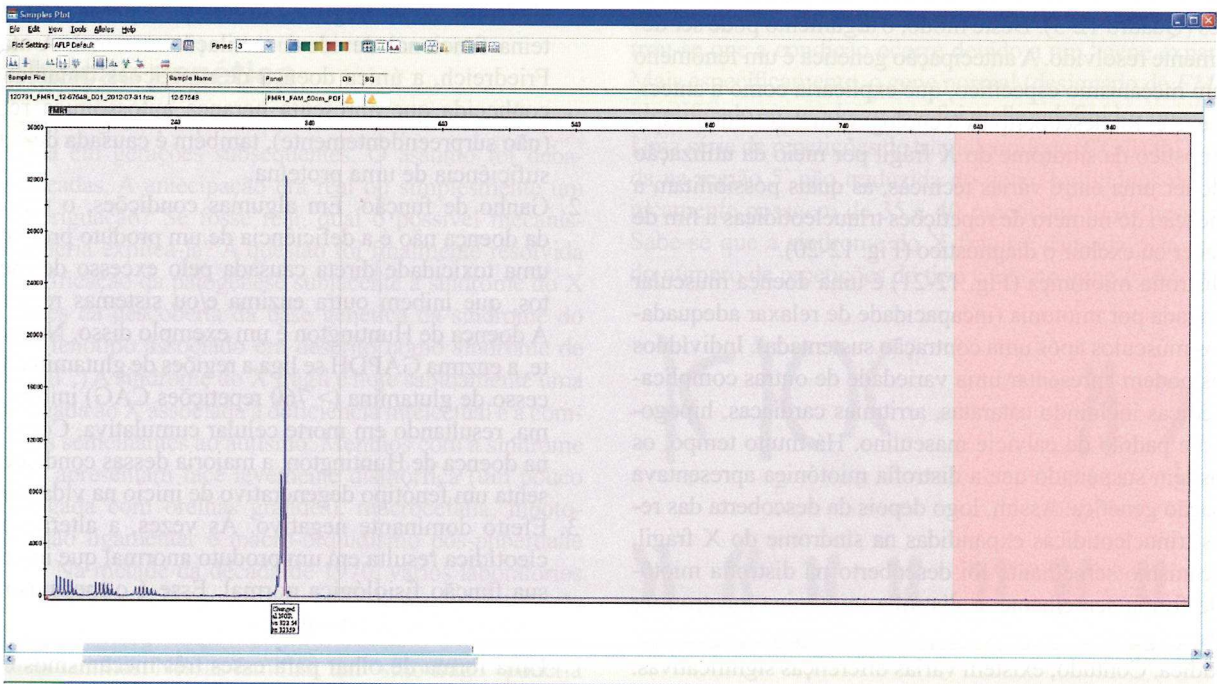
Uma forma de olhar para esses três mecanismos é considerar uma corrida. Lembre-se sempre que o estado fisiológico normal é o equilíbrio. Pense em duas pessoas em faixas de corrida com o *objetivo de correr em uma mesma velocidade*. Uma mutação de perda de função faria um dos competidores correr mais lentamente do que o outro. Uma mutação de ganho de função faria com que um deles corresse mais rapidamente do que o outro. Um efeito dominante negativo seria se um dos competidores tivesse uma lesão na perna que o fizesse ultrapassar para a outra faixa e bater no outro competidor, de forma a atrapalhar ambos os competidores.

Mulher normal



(a)

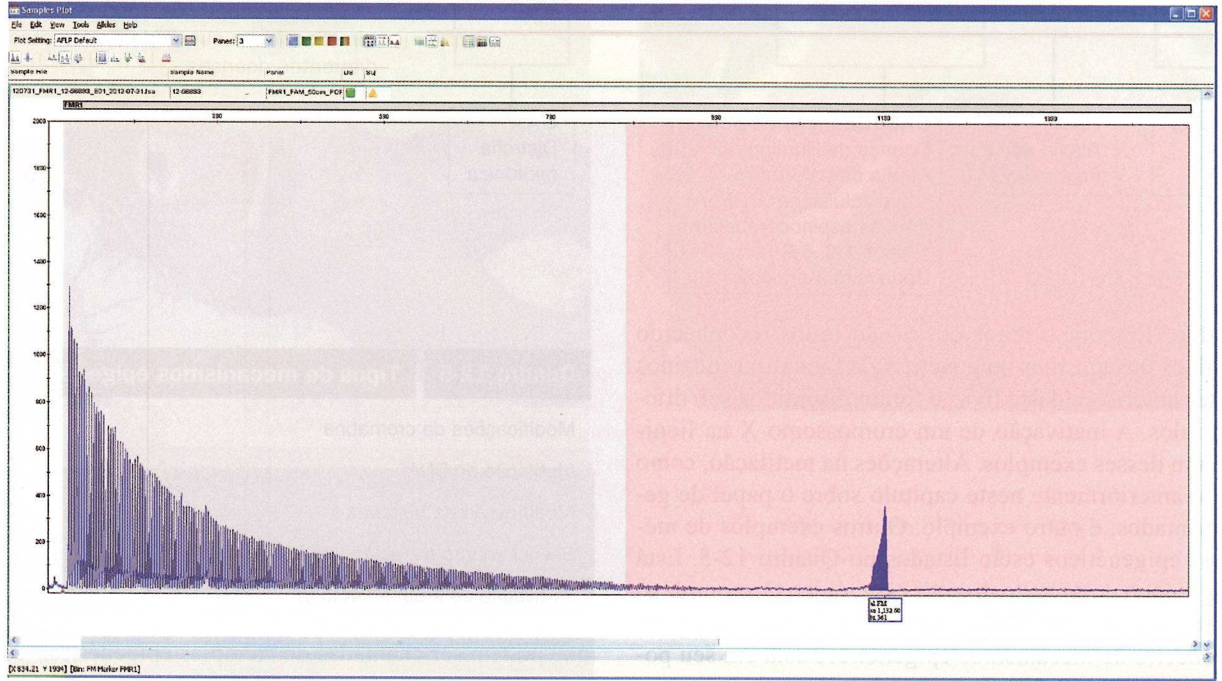
Homem normal



(b)

Figura 12-20. Teste molecular para repetições trinucleotídicas na síndrome do X frágil. Há representação de três cromatogramas, os quais mostram o número de repetições. (a) Mulher normal. Observe os dois picos, sendo cada um deles representativo de cada cromossomo X. (b) Homem normal. Um pico, um cromossomo X. (c) Homem com expansão completa. Este indivíduo possui mais de 200 repetições CGG, que são observadas pelo grande pico deslocado. (Os cromatogramas foram cortesia da Dra. Jennifer Wei, Amby Genetics). (Continua)

Mutação completa



(c)

Figura 12-20. (Continuação)



Figura 12-21. Mãe e filho com distrofia miotônica. A mãe é mais levemente afetada, tendo apenas miotonia branda. Observe a hipotonia na criança.

Quadro 12-4

Doenças causadas por expansões de repetições trinucleotídicas

- Atrofia dentatorrubro-palidoluisiana (DRPLA)
- Síndrome do X frágil (FRAXA)
Outras síndromes “frágeis” de deficiência intelectual – X frágil tipo E (FRAXE), e assim por diante
- Ataxia de Friedreich
- Doença de Huntington
- Doença de Kennedy (atrofia muscular espinobulbar ligada ao X, SBMA)
- Distrofia miotônica
- Distrofia oculofaríngea
- Ataxias espinocerebelares

Epigenética

Um campo muito importante e rapidamente emergente da genética se refere à epigenética. Uma das várias razões pelas quais os seres humanos têm um número relativamente pequeno de genes quando comparados a organismos bem mais simples é o fato de que podemos fazer muito mais com os genes que temos. Como discutido em capítulos anteriores, isso inclui mecanismos como transcritos com múltiplos sítios de *splicing* ou modificações pós-traducionais nas proteínas. Outro mecanismo para obter respostas variadas a partir de um único código genético específico é a modificação epigenética.

Mecanismos **epigenéticos** são aqueles que podem alterar a expressão gênica sem modificar o código genético própria-

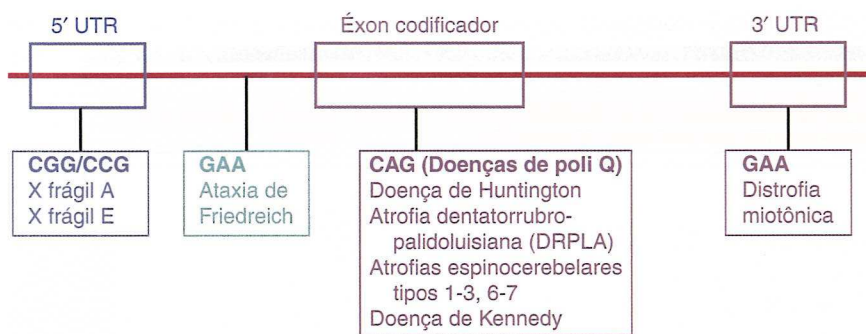


Figura 12-22. Esquema mostrando os diferentes tipos de anormalidades de trinucleotídeos que podem ser vistos em diferentes doenças.

mente dito. Embora o leitor possa não tê-los reconhecido como tal, os mecanismos epigenéticos já foram introduzidos em partes anteriores deste livro e foram discutidos sob diferentes títulos. A inativação de um cromossomo X na lionização é um desses exemplos. Alterações na metilação, como discutido anteriormente neste capítulo sobre o papel de genes imprintados, é outro exemplo. Outros exemplos de mecanismos epigenéticos estão listados no Quadro 12-5. Está além do escopo deste texto discutir esse tópico tão complexo e expansivo em detalhe. A maior importância em compreender o conceito de mecanismos epigenéticos está em seu potencial terapêutico. O fato de que muitas doenças humanas, incluindo o câncer, possuem uma etiologia epigenética tem estimulado o desenvolvimento de novas opções terapêuticas

Quadro 12-5 Tipos de mecanismos epigenéticos

- Modificações da cromatina
- Metilação do DNA
- Modificação de histonas
- Silenciamento associado ao RNA
- Inativação do X por *imprinting*

que podem ser chamadas de “terapias epigenéticas”. Muitos agentes que alteram o padrão de metilação do DNA ou a modificação de histonas têm sido descobertos, e vários desses agentes estão sendo atualmente testados em ensaios clínicos.

Parte 3: Correlação clínica

A síndrome de Beckwith-Wiedmann (SBW) é uma síndrome de anomalias múltiplas (Fig. 12-23 a-c). Ela é caracterizada por macrossomia (grande tamanho corporal), macroglossia (língua grande) e onfalocele. Outras características incluem visceromegalia (órgãos internos aumentados) – especialmente os rins e o pâncreas – frequentemente, hipoglicemia neonatal grave, pregas auriculares anormais, curvaturas helicais posteriores e um aumento do risco de tumores embrionários (tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rabiomiossarcoma). Observações clínicas propiciaram a identificação de uma clara natureza familiar para a SBW sem um padrão de herança mendeliano. Outras observações notáveis incluem uma discordância envolvendo o fenótipo em gêmeos monozigóticos (Fig. 10-5) e uma presença aumentada de SBW após certos tipos de métodos de fertilização *in vitro*.

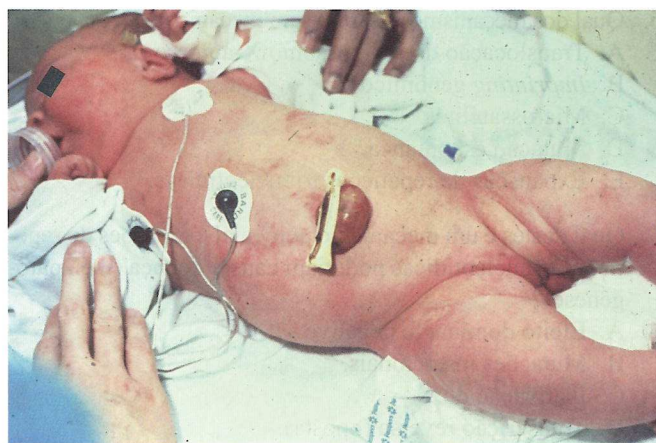
Por fim, estudos genéticos moleculares de SBW identificaram um padrão de herança extremamente complexo. Os diferentes mecanismos envolvidos aqui unem muito do que já foi discutido neste capítulo. Se após a leitura desta correlação clínica você conseguir entendê-los bem, você aprendeu!

Em resumo, a maioria dos casos de SBW se deve a problemas com genes no *locus* 11p15. Dos casos identificados:

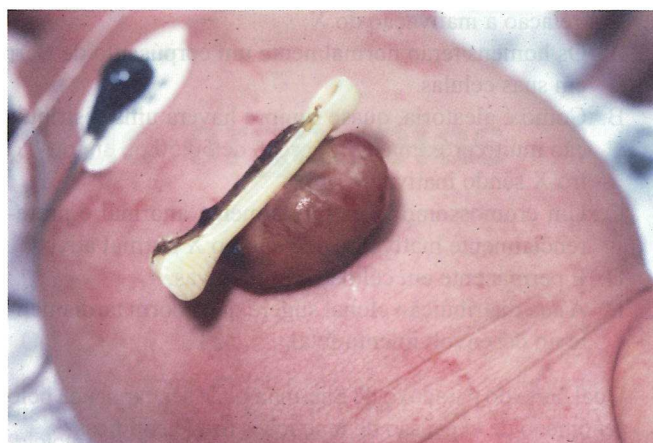
1. Entre 50% e 60% dos casos de SBW são causados devido a um problema no gene *Lit1* localizado nessa região. Em uma situação normal, *Lit1* é um gene imprintado. O alelo materno é geralmente metilado e, portanto, encontra-se “desligado”. O alelo paterno é normalmente expresso.

Um erro que cause a perda da metilação (hipometilação) de *Lit1* (o alelo materno normalmente imprintado é, portanto, ativado) resultará no aumento da expressão de *Lit1* e uma pessoa com SBW. Também é interessante notar que o gene *Lit1* possui em sua região codificante um gene que tem um transcrito oposto. O gene *KCNQ1* codifica uma proteína de canal de potássio. A sua sequência codificadora é lida na direção oposta à do *Lit1*. Portanto, um nome alternativo para *Lit1* é *KCNQ1OT1* (transcrito oposto de *KCNQ1*).

2. Ao contrário, 2% a 7% de todos os casos de SBW são causados devido a um problema com um gene chamado *H19* nessa mesma região. Na situação normal, *H19* é um gene imprintado. O alelo paterno é geralmente metilado e, portanto, está “desligado”. O alelo materno é normalmente expresso. Um erro que cause ganho de metilação (hipermetilação) de *H19* (o alelo materno normalmente não imprintado está desligado) resultará na diminuição da expressão de *H19*. A redução da expressão de *H19* leva ao aumento da expressão de *Igf2* (outro gene dessa região que é um fator de crescimento) e da mesma maneira uma pessoa afetada por SBW.
3. Entre 10% e 20% dos casos de SBW se devem à dissomia uniparental paterna da região 11p15.
4. Entre 5% e 10% dos casos de SBW têm uma mutação identificável no gene *CDKN1C* (outro gene imprintado desta região).



(a)



(b)



(c)

Figura 12-23. (a) Menina recém-nascida com a síndrome de Beckwith-Wiedemann. (b) Visão mais aproximada da onfalocele da criança. (c) Curvaturas helicais anormais.

5. Finalmente, cerca de 1% dos pacientes com SBW terão um rearranjo do cromossomo 11 na região 11p15 como uma translocação, inversão materna ou uma duplicação paterna.

Assim, quando um paciente nasce com a síndrome de Beckwith-Wiedemann, qualquer uma dessas cinco etiologias é possível. A partir das informações mencionadas, pareceria óbvio que as implicações para coisas como riscos de recorrên-

cia diferissem enormemente dependendo da causa. Portanto, testes genéticos direcionados devem ser realizados – geralmente em um conjunto de testes. Quando uma etiologia é definida, esta informação tão complicada precisa ser comunicada à família de maneira compreensível e útil. Esta não é uma tarefa fácil – que se beneficia da habilidade e da experiência de um conselheiro genético.

■ Questões práticas

- Suponha que há um importante fator de crescimento durante o desenvolvimento fetal (FC). Assim como a maioria dos hormônios polipeptídicos, ele possui um receptor (RFC). Parece que, durante a vida fetal, apenas o gene *FC* paterno está ativo e apenas o gene *RFC* materno está ativo. Mutações que causam ambas as cópias de cada um desses genes tornarem-se tipicamente ativas resultam no supercrescimento fetal. Este é um exemplo de:
 - Dissomia uniparental.
 - Imprinting* genômico.
 - DNA instável.
 - Antecipação genética.
 - Expressão parcial.
- Em relação ao *imprinting*, qual das seguintes afirmações é mais provavelmente a verdadeira?
 - O *imprinting* representa um mecanismo patológico de expressão gênica.
 - O *imprinting* altera o código do DNA.
 - O *imprinting* é apagado durante a mitose.
 - O mecanismo de *imprinting* mais comum é pela glicosilação do DNA.
 - Todos os *loci* gênicos em seres humanos são normalmente imprintados.

3. Em relação à inativação do X:
 - A. Os homens terão normalmente um corpúsculo de Barr em suas células.
 - B. Como é aleatória, quase sempre haverá uma distribuição muito próxima à proporção de 50:50 de um ou outro X sendo inativado.
 - C. Um cromossomo X estruturalmente anormal é preferencialmente inativado, deixando o X normal ativo.
 - D. É permanente em células germinativas.
 - E. A sua distribuição clonal sugere que ocorra tardiamente no desenvolvimento fetal.
4. Qual parte do paradoxo de Sherman pode ser explicada pelo fenômeno de expansão de repetições trinucleotídicas?
 - A. Herança ligada ao X.
 - B. Padrão de transmissão semidominante.
 - C. Antecipação genética.
 - D. Mulheres sendo mais gravemente afetadas do que homens.
 - E. Mosaicismo.
5. Qual dos mecanismos abaixo é um mecanismo epigenético?
 - A. Translocação do cromossomo X-autossomo.
 - B. *Imprinting* genômico.
 - C. Microssatélites.
 - D. Mutação espontânea.
 - E. Expansões de repetições trinucleotídicas.
6. Qual destes é um mecanismo pelo qual expansões de repetições trinucleotídicas poderiam causar doença (i. e., patogênese)?
 - A. Efeito dominante negativo.
 - B. Mutações insercionais.
 - C. Inativação do X.
 - D. Transcrição reversa (oposta).
 - E. Genes modificadores.