

# Genética do Desenvolvimento e Defeitos Congênitos

O conhecimento dos princípios e conceitos de genética do desenvolvimento, incluindo os mecanismos e as vias responsáveis pelo desenvolvimento humano normal no útero, é essencial para um médico que esteja tentando desenvolver uma abordagem racional para a avaliação diagnóstica de um paciente com um defeito congênito. Com um diagnóstico correto em mãos, o médico pode fazer previsões sobre o prognóstico, recomendar opções terapêuticas e fornecer um risco de recorrência preciso para os pais e outros parentes da criança afetada. Neste capítulo, apresentamos uma visão geral do ramo da medicina que se ocupa dos defeitos congênitos e revisamos os mecanismos básicos do desenvolvimento embriológico, com exemplos detalhados de alguns desses mecanismos e vias. Apresentamos exemplos de defeitos congênitos resultantes de anormalidades nesses processos. Por fim, mostramos como a compreensão da biologia do desenvolvimento é essencial para entender o diagnóstico pré-natal (Cap. 17) e a terapia com células-tronco aplicada à medicina regenerativa (Cap. 13).

## BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO EM MEDICINA

### O Impacto dos Defeitos Congênitos na Saúde Pública

O impacto médico dos defeitos congênitos é considerável. Em 2013, o ano mais recente para o qual existem estatísticas finais disponíveis, a taxa de mortalidade infantil nos Estados Unidos correspondia a 5,96 mortes de recém-nascidos a cada 1.000 nativos; mais de 20% das mortes infantis foram atribuídas a defeitos congênitos, ou seja, anormalidades (muitas vezes referidas como **anomalias**) do desenvolvimento dos órgãos ou outras estruturas que estão presentes ao nascimento. Outros 20% das mortes infantis podem ser atribuídos a complicações da prematuridade, que podem ser consideradas como uma falha da manutenção do ambiente de desenvolvimento materno-fetal. Portanto, *quase metade das mortes de crianças é causada por perturbações do desenvolvimento normal*. Além da mortalidade, as anomalias congênitas constituem uma importante causa de morbidade em longo prazo, deficiência intelectual e outras disfunções que limitam a produtividade dos indivíduos afetados.

As anomalias do desenvolvimento certamente têm um impacto sobre a saúde pública. O aconselhamento genético e

o diagnóstico pré-natal, com a opção de continuar ou encerrar uma gravidez, são importantes para ajudar os indivíduos que enfrentam um risco de defeitos congênitos sérios na sua prole, melhorando suas chances de ter um filho saudável (Cap. 17). Entretanto, médicos e outros profissionais da saúde devem ter o cuidado de não limitar a meta de saúde pública a reduzir doença exclusivamente prevenindo o nascimento de crianças com anomalias por meio da interrupção voluntária da gestação. A prevenção primária dos defeitos congênitos pode ser realizada. Por exemplo, recomendações de suplementação da ingestão pré-natal de ácido fólico, que reduz acentuadamente a incidência de defeitos do tubo neural, e campanhas de saúde pública focadas na prevenção dos efeitos teratogênicos do álcool durante a gravidez são abordagens de saúde pública efetivas para a prevenção de defeitos congênitos, que não dependem do diagnóstico pré-natal e do aborto eletivo. No futuro, espera-se que nossa compreensão contínua sobre os processos e vias do desenvolvimento que os regulam favoreça terapias que possam melhorar a morbidade e mortalidade associadas aos defeitos congênitos.

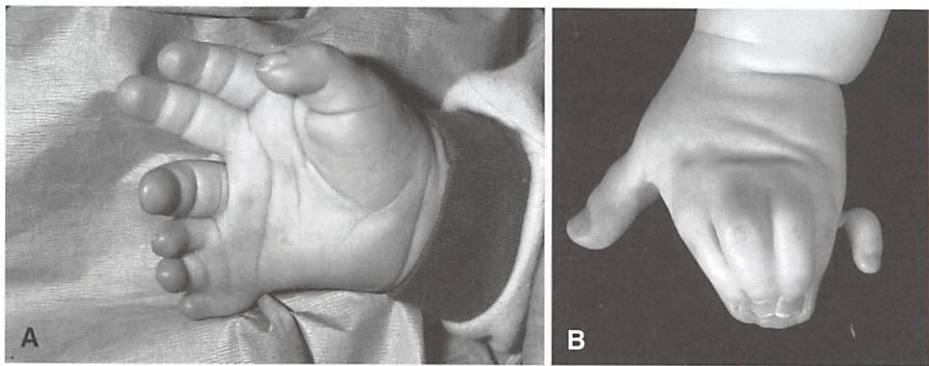
### Dismorfologia e Mecanismos que Causam Defeitos Congênitos

Dismorfologia é o estudo dos defeitos congênitos que alteram a conformação ou a forma de uma ou mais partes do corpo de um recém-nascido. Os pesquisadores tentam entender a contribuição de genes anormais e de influências ambientais não genéticas para os defeitos congênitos, além do modo como estes genes participam de vias do desenvolvimento conservadas. Os objetivos do médico geneticista que atende uma criança com defeitos congênitos são:

- diagnosticar uma criança com um defeito congênito,
- sugerir avaliações diagnósticas adicionais,
- fornecer informações prognósticas sobre as várias evoluções que podem ser esperadas,
- desenvolver um plano para lidar com as complicações esperadas,
- fornecer à família conhecimentos sobre a causa da malformação e
- informar sobre os riscos de recorrência aos pais e outros parentes.

Para alcançar esses objetivos diversos e difíceis, o médico deve obter e organizar os dados do paciente, a história





**Figura 14-1** Malformações de polidactilia e sindactilia. A, Polidactilia insercional. Este paciente apresenta heptadactilia, com a inserção de um dedo no raio central da mão e um dedo supranumerário pós-axial. Essa malformação tipicamente está associada à fusão do metacarpo do terceiro e quarto dedos. A polidactilia insercional é comum em pacientes com a síndrome de Pallister-Hall. B, Polidactilia pós-axial com sindactilia cutânea grave do segundo ao quinto dedos. Esse tipo de malformação é visto em pacientes com a síndrome de cefalopolissindactilia de Greig. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

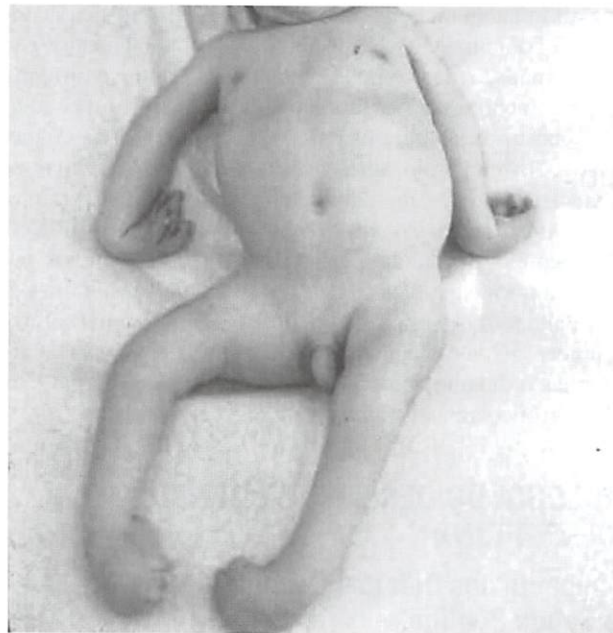
familiar e a literatura clínica e científica básica publicada. Os médicos geneticistas trabalham em grande proximidade com especialistas em cirurgia pediátrica, neurologia, medicina de reabilitação e profissionais de saúde aliados para oferecer um atendimento contínuo às crianças com defeitos congênitos sérios.

### Malformações, Deformações e Disrupções

Os médicos geneticistas dividem os defeitos congênitos em três categorias principais: **malformações**, **deformações** e **disrupções**. Ilustraremos a diferença entre essas três categorias com exemplos de três defeitos congênitos diferentes, todos envolvendo os membros.

As **malformações** resultam de anormalidades *intrínsecas* em um ou mais programas genéticos que atuam no desenvolvimento. Um exemplo de malformação é a presença de dedos adicionais no distúrbio conhecido como **cefalopolissindactilia de Greig** (Fig. 14-1). Essa síndrome, discutida mais adiante no capítulo, resulta de mutações de perda da função em um gene de um fator de transcrição, *GLI3*, que é um componente de uma complexa rede de fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras que interagem para fazer com que a extremidade distal do broto do membro superior humano se desenvolva para formar uma mão com cinco dedos. Uma vez que as malformações são originadas de defeitos intrínsecos em genes que especificam uma série de etapas ou programas do desenvolvimento, e uma vez que estes programas geralmente são usados mais de uma vez em diferentes partes do embrião ou do feto em diferentes estágios do desenvolvimento, uma malformação em uma parte do corpo geralmente, mas nem sempre, está associada a malformações também em outras partes.

Em contraste com as malformações, as **deformações** são causadas por fatores *extrínsecos* que afetam o feto fisicamente durante o desenvolvimento. Estas são especialmente comuns durante o segundo trimestre do desenvolvimento, quando o feto está confinado no interior do saco amniótico e do útero. Por exemplo, contrações das articulações das extremidades, conhecidas como **artrogriposes**, em combinação com uma deformação do crânio em desenvolvimento,



**Figura 14-2** Deformação conhecida como artrogripose congênita, observada com uma condição chamada de amiotrofia. Ocorrem múltiplas contraturas articulares simétricas decorrentes do desenvolvimento muscular anormal causado pelo confinamento fetal intenso em uma gestação complicada por oligoidrânnio. A inteligência geralmente é normal, e a reabilitação ortopédica com frequência é bem-sucedida. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

ocasionalmente acompanham o confinamento do feto decorrente de gestações duplas ou triplas ou vazamento prolongado de líquido amniótico (Fig. 14-2). A maioria das deformações aparentes ao nascimento desaparece espontaneamente ou pode ser tratada por dispositivos de fixação externa para reverter os efeitos da causa responsável.

As **disrupções**, a terceira categoria de defeitos congênitos, resultam da destruição de tecido fetal normal insubstituível. É mais difícil tratar as disrupções que as deformações, porque elas envolvem uma perda real de tecido normal. As disrupções podem ser o resultado de insuficiência vascular, trauma ou teratógenos. Um exemplo é a **disrupção amniótica**, a

amputação parcial de um membro fetal associado a bandas de tecido amniótico. A disrupção amniótica em geral é reconhecida clinicamente pela presença de amputações parciais e irregulares dos dedos, juntamente com anéis de constricção (Fig. 14-3).

Os conceitos fisiopatológicos de malformações, deformações e disrupções servem como guias úteis para o reconhecimento, diagnóstico e tratamento dos defeitos congênitos, mas às vezes estão sobrepostos. Por exemplo, malformações



**Figura 14-3** Disrupção do desenvolvimento do membro associada a bandas amnióticas. Este feto de 26 semanas apresenta uma disrupção quase completa do polegar, com apenas um coto remanescente. O terceiro e quinto dedos apresentam anéis de constricção das falanges média e distal, respectivamente. O quarto dedo exibe uma amputação distal, com um pequeno fragmento de âmnio fixado à ponta. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

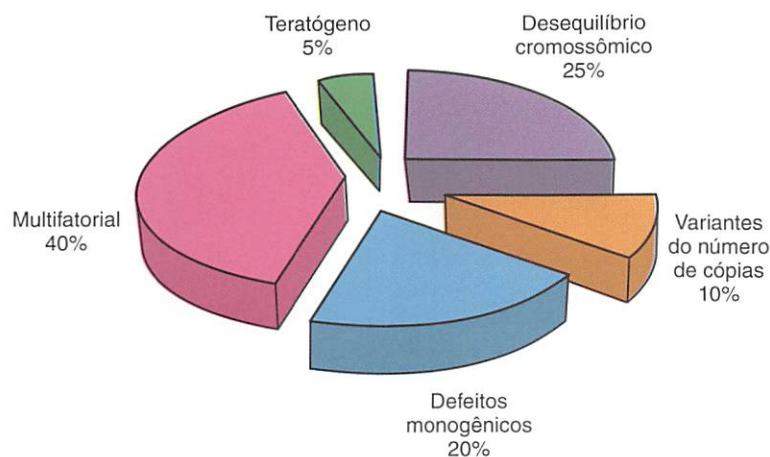
vasculares podem provocar uma disrupção das estruturas distais, e malformações urogenitais que provoquem oligodrâmnio podem produzir deformações fetais. Portanto, uma determinada constelação de defeitos congênitos em um indivíduo pode representar combinações de malformações, deformações e disrupções.

### Causas Genéticas, Genômicas e Ambientais das Malformações

As malformações podem ter muitas causas (Fig. 14-4). Um desequilíbrio cromossômico é responsável por aproximadamente 25% dos casos, dos quais as trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 (Cap. 6) são algumas das mais comuns. A recente aplicação clínica de *arrays* genômicos amplos na hibridização genômica comparativa (CGH ou *array*-CGH; Cap. 5) revelou pequenas deleções e/ou duplicações *de novo* submicroscópicas, também conhecidas como variantes do número de cópias (VNCs ou CNVs, do inglês, *copy number variants*), em até 10% dos indivíduos com defeitos congênitos. Outros 20% são causados por mutações em genes únicos. Algumas malformações, como a *acndroplasia* ou a *síndrome de Waardenburg*, são herdadas como traços autossômicos dominantes. Muitos heterozigotos com defeitos congênitos, porém, representam mutações novas que são tão graves que constituem letais genéticos, e são, portanto, encontradas com mais frequência como casos isolados dentro das famílias (Cap. 7). Outras síndromes de malformação são herdadas com um padrão autossômico recessivo ou ligado ao X, como a *síndrome de Smith-Lemli-Opitz* ou a *síndrome de Lowe*, respectivamente.

Aproximadamente 40% dos principais defeitos congênitos não apresentam uma causa identificável, mas são recorrentes nas famílias de crianças afetadas com uma frequência maior que a esperada com base na frequência populacional e, portanto, são consideradas como doenças multiforiais (Cap. 8). Essa categoria inclui defeitos congênitos bem conhecidos, como *lábio fendido com ou sem palato fendido* e *defeitos cardíacos congênitos*.

Acredita-se que os 5% restantes dos defeitos congênitos sejam causados pela exposição a determinados agentes ambientais — drogas, infecções, álcool, compostos químicos ou radiação — ou por distúrbios metabólicos maternos



**Figura 14-4** Contribuição relativa de defeitos monogênicos, anormalidades cromossômicas, variantes do número de cópias, traços multiforiais e teratogênicos para os defeitos congênitos.



como o diabetes mellitus materno mal controlado ou a fenilcetonúria materna (Cap. 12). Esses agentes são chamados de **teratógenos** (um termo derivado, de modo pouco elegante, da palavra grega para monstro, mais *geno*, que significa causa), devido a sua capacidade de causar malformações (discutidas mais adiante neste capítulo).

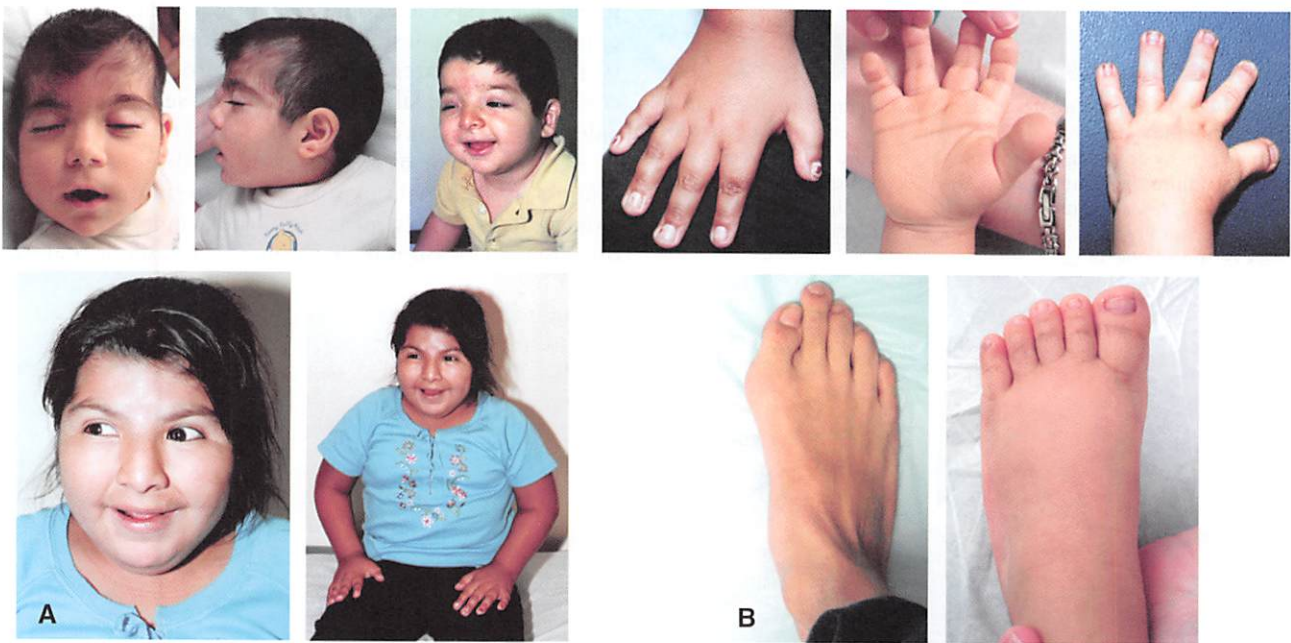
### Pleiotropia: Síndromes e Sequências

Um defeito congênito resultante de um único agente causador subjacente pode provocar anormalidades em mais de um sistema orgânico em diferentes partes do embrião ou em múltiplas estruturas originadas em momentos diferentes durante a vida intrauterina, um fenômeno referido como **pleiotropia**. O agente responsável pela malformação pode ser um gene mutante ou um teratógeno. Os defeitos congênitos pleiotrópicos se manifestam de dois modos diferentes, dependendo do mecanismo pelo qual o agente causal produz seu efeito. Quando o agente causal provoca múltiplas anormalidades em paralelo, a coleção de anormalidades é chamada de **síndrome**. Contudo, se um gene mutante ou um teratógeno afetar apenas um único órgão em um ponto no tempo, e a perturbação daquele sistema orgânico causar o resto da constelação de defeitos pleiotrópicos como defeitos secundários, a malformação é referida como uma **sequência**.

**Síndromes Pleiotrópicas.** A síndrome de displasia brânquio-otorrenal autossômica dominante exemplifica uma síndrome pleiotrópica. Há muito foi reconhecido que pacientes com anomalias do arco branquial que afetem o desenvolvimento das estruturas da orelha e pescoço exibem um alto risco de apresentar anomalias renais. A síndrome

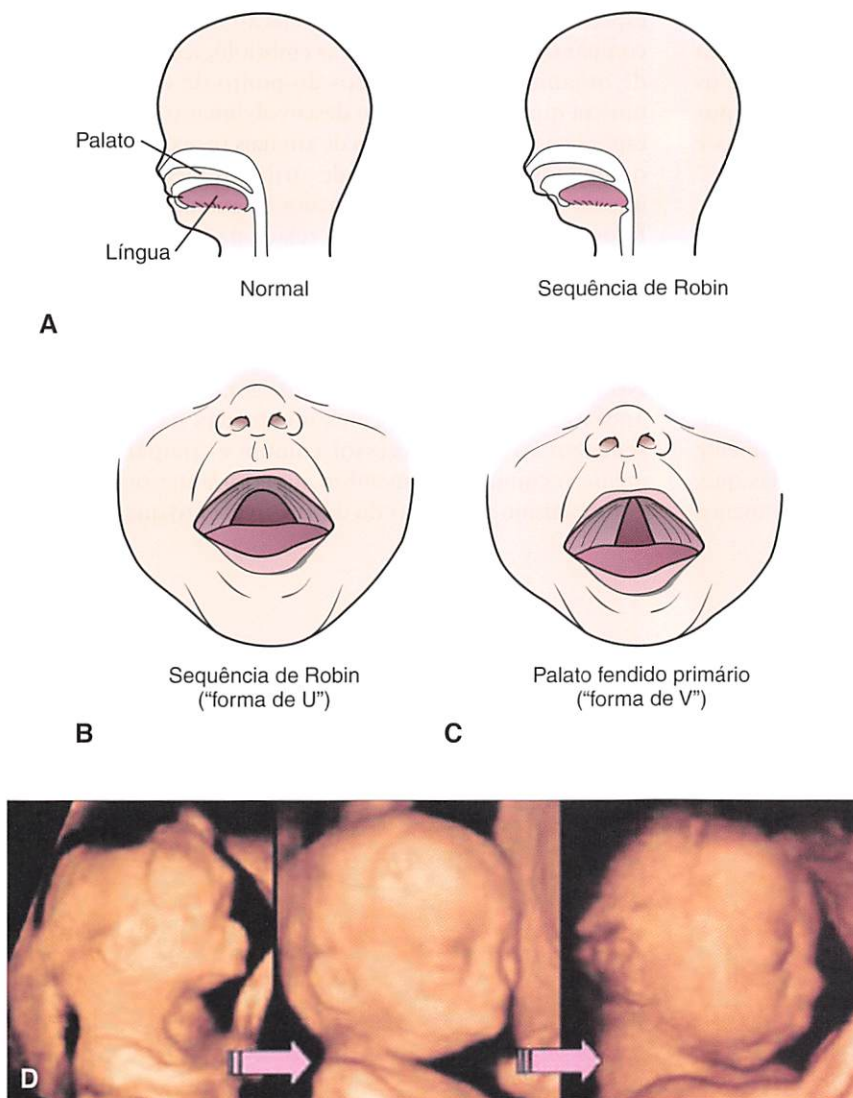
da displasia brânquio-otorrenal, por exemplo, consiste no desenvolvimento anormal da cóclea e da orelha externa, cistos e fístulas no pescoço, displasia renal e malformações do ducto coletor renal. O mecanismo dessa associação envolve um conjunto conservado de genes e proteínas, que são usados por mamíferos para a formação tanto da orelha quanto do rim. A síndrome é causada por mutações em um destes genes, *EYA1*, que codifica uma proteína fosfatase que atua no desenvolvimento das orelhas e dos rins. Do mesmo modo, a **síndrome de Rubinstein-Taybi**, causada pela perda da função de um coativador transcricional, resulta em anormalidades da transcrição de muitos genes, que dependem da presença desse coativador em um complexo de transcrição para a expressão normal (Fig. 14-5).

**Sequências.** Em contraste, um exemplo de uma sequência consiste no palato fendido em forma de U e em uma pequena mandíbula referidos como a **sequência de Robin** (Fig. 14-6). Essa sequência ocorre porque uma restrição do crescimento mandibular antes da 9ª semana de gestação faz com que a língua ocupe uma posição mais posterior que o normal, interferindo com o fechamento normal dos processos palatinos e, conseqüentemente, causando um palato fendido. A sequência de Robin pode constituir um defeito congênito isolado de causa desconhecida ou pode ser decorrente da compressão extrínseca sobre a mandíbula em desenvolvimento por um gêmeo no útero. Esse fenótipo também pode ser um dos vários aspectos de uma condição conhecida como **síndrome de Stickler**, na qual mutações no gene que codifica uma subunidade de colágeno tipo II produzem uma mandíbula anormalmente pequena, assim como outros defeitos



**Figura 14-5** Características físicas de pacientes com a síndrome de Rubinstein-Taybi, uma síndrome altamente variável e pleiotrópica de atraso do desenvolvimento, aspecto facial característico, polegar largo e dedos dos pés grandes, e defeitos cardíacos congênitos. A síndrome é causada por mutações de perda de função em um de dois coativadores transcacionais diferentes, mas intimamente relacionados, *CBP* ou *EP300*. A, Traços faciais característicos. B, Aspecto das mãos e dos pés. *Veja Fontes & Agradecimentos.*





**Figura 14-6** A, Uma hipoplasia da mandíbula e o deslocamento posterior resultante da língua produzem a sequência de Robin, em que a língua obstrui o fechamento do palato. B, A posição posterior da língua na sequência de Robin causa uma *deformação* do palato durante o desenvolvimento, provocando queixo pequeno e fenda palatina em forma de U envolvendo o palato mole e estendendo-se até o palato duro. C, Em contraste, o palato fendido *primário* resultante de uma falha do fechamento dos processos maxilares é uma *malformação* que começa na região anterior da maxila e estende-se posteriormente para envolver primeiro o palato duro e, então, o palato mole, e, geralmente, tem uma forma de V. D, O atraso no desenvolvimento da mandíbula pode ser observado por imagens fetais tridimensionais seriadas já após 17 semanas (*à esquerda*) a 20 semanas (*no meio*) e 29 semanas (*à direita*). Veja *Fontes & Agradecimentos*.

de estatura, articulações e olhos. A sequência de Robin na síndrome de Stickler é uma sequência porque o gene de colágeno mutante, em si, não é responsável pela falha de fechamento do palato; a fenda palatina é secundária ao defeito primário do crescimento da mandíbula. Qualquer que seja a causa, um palato fendido decorrente da sequência de Robin deve ser distinguido de um palato fendido primário verdadeiro, que tem outras causas com prognósticos e implicações diferentes para a criança e a família. Por isso, o conhecimento da dismorfologia e dos princípios genéticos do desenvolvimento é necessário para diagnosticar adequadamente cada condição e reconhecer que diferentes prognósticos estão associados às diferentes causas primárias.

## INTRODUÇÃO À BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO

Os exemplos introduzidos brevemente na seção anterior servem para ilustrar o princípio de que a prática clínica da genética médica repousa sobre o alicerce da ciência

básica da biologia do desenvolvimento. Por esse motivo, é conveniente que os profissionais tenham um conhecimento funcional de alguns princípios básicos da biologia do desenvolvimento e se familiarizem com os modos pelos quais a função anormal de genes e vias afeta o desenvolvimento e, em última análise, seus pacientes.

A biologia do desenvolvimento refere-se a uma única questão unificada: *como uma única célula se transforma em um animal maduro?* Em humanos, essa transformação ocorre toda vez que um único óvulo fertilizado se desenvolve até um ser humano com mais de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  células, várias centenas de tipos celulares diferentes que podem ser reconhecidos e dezenas de tecidos. Esse processo deve ocorrer em um padrão e prazo confiáveis e previsíveis.

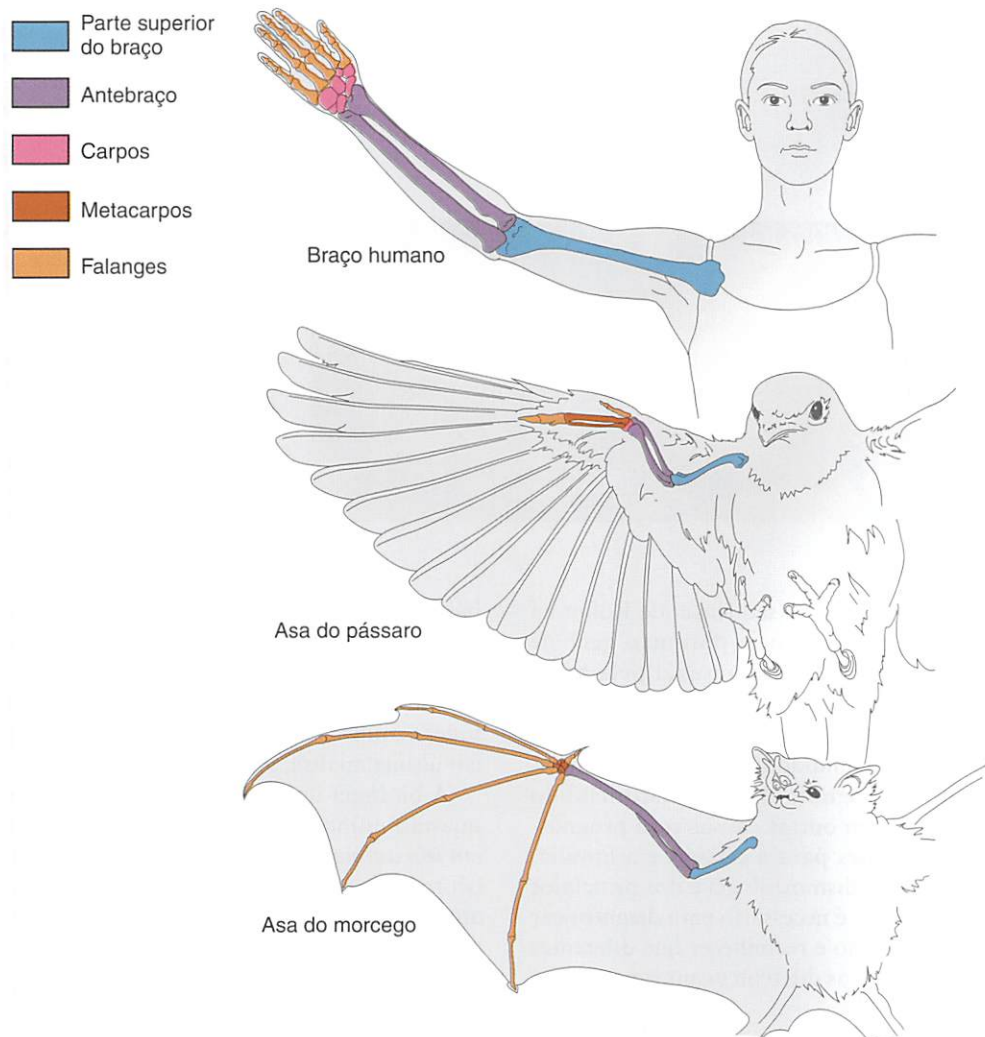
A biologia do desenvolvimento tem suas raízes na embriologia, que foi baseada na observação e manipulação cirúrgica de organismos em desenvolvimento. Os estudos embriológicos iniciais, realizados no século XIX e início do século XX, com fácil acesso a embriões de anfíbios e aves, determinaram que os embriões se desenvolviam a partir de células únicas, e definiram muitos dos processos

fundamentais do desenvolvimento. Muito mais recentemente, a aplicação da biologia molecular, genética e genômica à embriologia transformou o campo, permitindo que os cientistas estudem e manipulem o desenvolvimento por meio de uma grande variedade de técnicas bioquímicas e moleculares poderosas.

## Desenvolvimento e Evolução

Um tema criticamente importante na biologia do desenvolvimento é sua relação com o estudo da evolução. No início do desenvolvimento, os embriões de muitas espécies são parecidos. Conforme o desenvolvimento avança, as características compartilhadas entre as espécies são sucessivamente transformadas em características mais especializadas que, por sua vez, são compartilhadas sucessivamente por menos

espécies, que apresentam uma relação mais próxima. Uma comparação das características embriológicas entre e dentro de organismos relacionados do ponto de vista evolutivo mostra que os atributos do desenvolvimento (p. ex., dedos) específicos de alguns grupos de animais (p. ex., primatas) são originados sobre uma base de atributos menos específicos, que são comuns a um grupo maior de animais (p. ex., mamíferos) que, por sua vez, estão relacionados com estruturas observadas em um grupo de animais ainda maior (p. ex., os vertebrados). As estruturas nos diferentes organismos são chamadas de **homólogas** se tiverem evoluído a partir de uma estrutura presente em um ancestral comum (Fig. 14-7). No caso do membro superior/anterior, as várias linhagens ancestrais das três espécies mostradas na Figura 14-7 remetem ao seu predecessor comum e compartilham um atributo comum: um membro superior/anterior funcional. O mecanismo molecular do desenvolvimento que criou essas

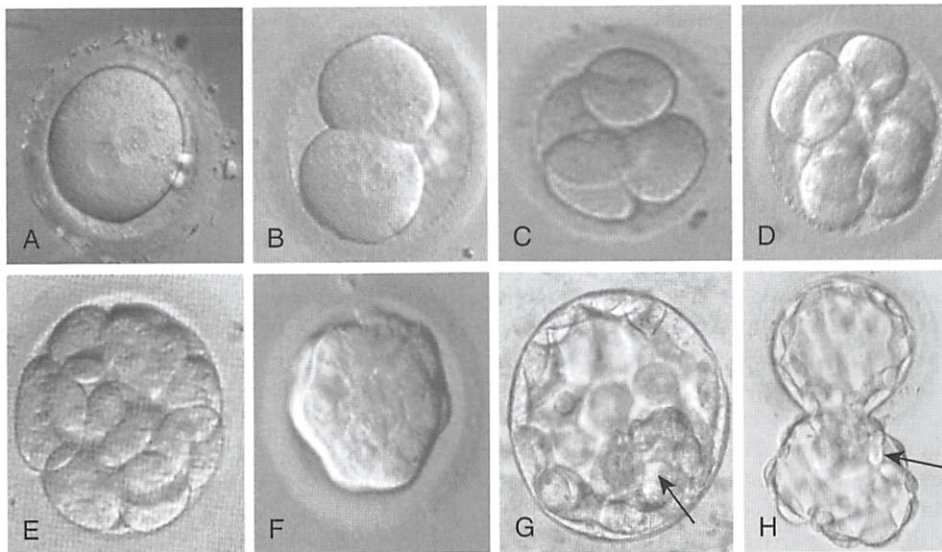


**Figura 14-7** Diagrama do membro superior de três espécies: humanos, pássaros e morcegos. Apesar do aspecto superficialmente diferente do braço e mão humanos, a asa dos pássaros e a asa do morcego, a semelhança de sua estrutura óssea subjacente e a funcionalidade revelam a homologia dos membros anteriores das três espécies. Em contraste, as duas asas superficialmente semelhantes no pássaro e no morcego são estruturas análogas, não homólogas. Embora tanto as asas do pássaro quanto as do morcego sejam usadas para voar, elas são construídas de modos diferentes e não evoluíram a partir de uma estrutura semelhante a uma asa em um ancestral comum. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

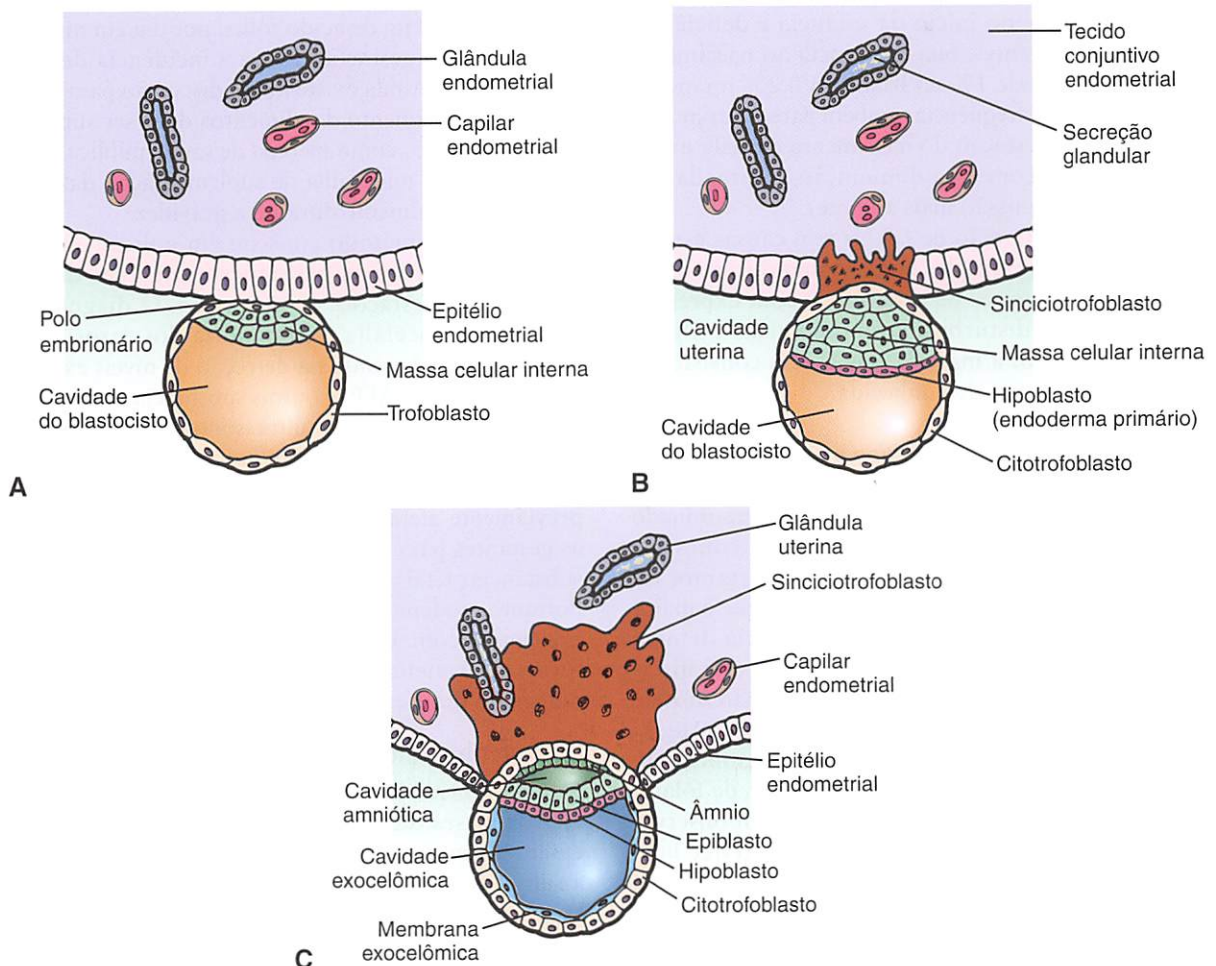




**Figura 14-8** As consequências clínicas do crescimento desregulado em uma criança com síndrome de Proteus, um distúrbio congênito de crescimento segmentar excessivo, afetando sua face, abdome e perna direita. As crianças afetadas geralmente têm aspecto normal ao nascimento, mas, no primeiro ano, começam a desenvolver crescimentos excessivos assimétricos e desproporcionais das partes do corpo. Existem múltiplas malformações do sistema vascular, incluindo veias, capilares e linfáticos, do esqueleto ósseo e do tecido conjuntivo. O distúrbio é causado por mosaicismos somáticos para novas mutações ativadoras em *AKT1*, que codifica uma proteína promotora do crescimento celular, o que explica porque a condição é sempre esporádica e ocorre em um padrão irregular no organismo em diferentes indivíduos afetados. *Veja Fontes & Agradecimentos.*



**Figura 14-9** O desenvolvimento humano começa com a clivagem do óvulo fertilizado. A, O óvulo fertilizado no dia 0 com dois pró-núcleos e os glóbulos polares. B, Um embrião de duas células no 1º dia após a fertilização. C, Um embrião de quatro células no 2º dia. D, O embrião de oito células no 3º dia. E, O estágio de 16 células mais tarde no 3º dia, seguido pelo fenômeno de compactação, em que o embrião agora é chamado de *mórula* (F, dia 4). G, Formação do blastocisto no 5º dia, com a massa celular interna indicada pela *seta*. Finalmente, o embrião (*seta*) eclode da zona pelúcida (H). *Veja Fontes & Agradecimentos.*



**Figura 14-10** Linhagem e destino celular durante o desenvolvimento pré-implantação. A idade embrionária é indicada em tempo após a fertilização em humanos: A, 6 dias. B, 7 dias. C, 8 dias após a fertilização. *Veja Fontes & Agradecimentos.*



celulares para seu desenvolvimento completo estão instituídos. Durante essa fase do desenvolvimento embrionário ocorrem os defeitos do tubo neural, que analisaremos a seguir.

## Defeitos do Tubo Neural

Os defeitos do tubo neural (DTNs) estão entre os defeitos congênitos mais comuns e mais devastadores. A anencefalia e a espinha bífida são DTNs que frequentemente ocorrem juntos nas famílias e considera-se que tenham uma patogênese em comum. Na anencefalia, o prosencéfalo, as meninges, a calota craniana e a pele estão ausentes. Muitas crianças com anencefalia são natimortas e aqueles que nascem vivos conseguem sobreviver no máximo algumas horas. Aproximadamente dois terços dos recém-nascidos afetados são do sexo feminino. Na espinha bífida, ocorre uma falha de fusão dos arcos vertebrais, tipicamente na região lombar. Existem vários graus de gravidade, variando de espinha bífida oculta, na qual o defeito está apenas no arco ósseo, até a espinha bífida aberta, em que o defeito ósseo também está associado à meningocele (protrusão das meninges) ou à meningomielocle (protrusão de elementos neurais além dos defeitos nas meninges; veja a Fig. 17-3).

Como um grupo, os DTNs constituem a principal causa de natimortas, morte no início da infância e deficiência nas crianças sobreviventes. Sua incidência ao nascimento é variável, indo de quase 1% na Irlanda a 0,2% ou menos nos Estados Unidos. A frequência também parece variar com os fatores sociais e a estação do nascimento e oscila muito ao longo do tempo (com uma diminuição acentuada nos últimos anos; veja discussão mais adiante).

Uma pequena proporção de DTNs tem causas específicas conhecidas, por exemplo, bandas amnióticas (veja a Fig. 14-3), alguns defeitos de gene único com expressão pleiotrópica, alguns distúrbios cromossômicos e alguns teratógenos. Contudo, a maioria dos DTNs consiste em defeitos isolados de causa desconhecida.

**Deficiência Materna de Ácido Fólico e Defeitos do Tubo Neural.** Por muito tempo acreditou-se que os DTNs seguiam um padrão de herança multifatorial determinado por múltiplos fatores genéticos e ambientais, conforme introduzido de modo geral no Capítulo 8. Portanto, foi uma descoberta estarrecedora a constatação de que o maior fator isolado causador de DTNs é a deficiência de uma vitamina. Foi descoberto que o risco de DTNs está inversamente correlacionado com os níveis séricos maternos de ácido fólico durante a gravidez, com um limiar de 200 µg/L, abaixo do qual o risco de DTN passa a ser significativo. Juntamente com os níveis sanguíneos reduzidos de folato, níveis elevados de homocisteína também foram observados nas mães de crianças com DTNs, sugerindo que uma anormalidade bioquímica estivesse presente na etapa de reciclagem do tetra-hidrofolato para a homocisteína metilada para a metionina (veja a Fig. 12-8). Os níveis de ácido fólico são fortemente influenciados pela ingestão dietética e podem diminuir durante a gravidez mesmo com uma ingestão típica de aproximadamente 230 µg/dia. O impacto da

deficiência de ácido fólico é exacerbado por uma variante genética da enzima 5,10-metilenotetra hidrofolato redutase (MTHFR), causada por uma mutação de sentido trocado (*missense*) comum que torna esta enzima menos estável que o normal. A instabilidade dessa enzima impede a reciclagem do tetra-hidrofolato e interfere na metilação de homocisteína a metionina.

O alelo mutante é tão comum em muitas populações, que entre 5% e 15% de sua população é homocigota para a variante. Em estudos de bebês com DTNs e suas mães, foi constatado que as mães dos bebês com DTNs tinham o dobro da probabilidade dos controles de serem homocigotas para o alelo mutante que codifica a enzima instável. Ainda não foi definido o modo como esse defeito enzimático contribui para os DTNs, nem se a anormalidade é o resultado direto dos níveis elevados de homocisteína, da depressão dos níveis de metionina ou de alguma outra perturbação metabólica.

**Prevenção dos Defeitos do Tubo Neural.** Existem dois métodos para prevenir os DTNs. O primeiro consiste em orientar as mulheres a suplementarem suas dietas com ácido fólico 1 mês antes da concepção, continuando por 2 meses após a concepção durante o período em que o tubo neural é formado. Foi demonstrado que a suplementação dietética com 400 a 800 µg de ácido fólico por dia em mulheres que planejem suas gestações reduz a incidência de DTNs em mais de 75%. Ainda existe muita discussão para determinar se todo o suprimento de alimentos deve ser suplementado com ácido fólico como medida de saúde pública para evitar o problema de uma falha de suplementação das dietas das mães individualmente durante a gravidez.

O segundo método consiste em aplicar uma triagem pré-natal a todas as gestações e oferecer diagnóstico pré-natal às gestações de alto risco. O diagnóstico pré-natal de anencefalia e da maioria dos casos de espinha bífida aberta é baseado na detecção de níveis excessivos de alfa-fetoproteína (AFP) e outras substâncias fetais no líquido amniótico e em imagens ultrassonográficas, como discutiremos no Capítulo 17. Entretanto, menos de 5% de todos os pacientes com DTNs nascem de mulheres com crianças previamente afetadas. Por esse motivo, a triagem de todas as gestantes para DTNs pelas medidas de AFP e de outras substâncias fetais no soro materno atualmente é difundida. Portanto, podemos prever que uma combinação de terapia preventiva com ácido fólico e triagem materna para AFP fornecerá benefícios significativos para a saúde pública, reduzindo drasticamente a incidência de DTNs.

## Desenvolvimento Fetal Humano

A fase embrionária do desenvolvimento ocupa os 2 primeiros meses de gravidez e é seguida pela fase fetal do desenvolvimento, que envolve basicamente a maturação e a subsequente diferenciação dos componentes dos órgãos. Em alguns sistemas orgânicos, o desenvolvimento não cessa com o nascimento. Por exemplo, o encéfalo apresenta um desenvolvimento pós-natal substancial e os membros sofrem crescimento epifísario e, por fim, fechamento após a puberdade.

## A Célula Germinativa: Transmissão das Informações Genéticas

Além do crescimento e da diferenciação de tecidos somáticos, o organismo também deve especificar quais células se transformarão nos gametas do adulto maduro. O **compartimento de células germinativas** tem essa finalidade. Como descrito no Capítulo 2, as células no compartimento de células germinativas são comprometidas a sofrer gametogênese e meiose para que a espécie possa passar adiante seu complemento genético e facilitar a recombinação e a ordenação aleatória dos cromossomos. Além disso, o *imprint* epigenético sexo-específico exigido por certos genes deve ser restaurado no compartimento de células germinativas (Caps. 3, 6 e 7).

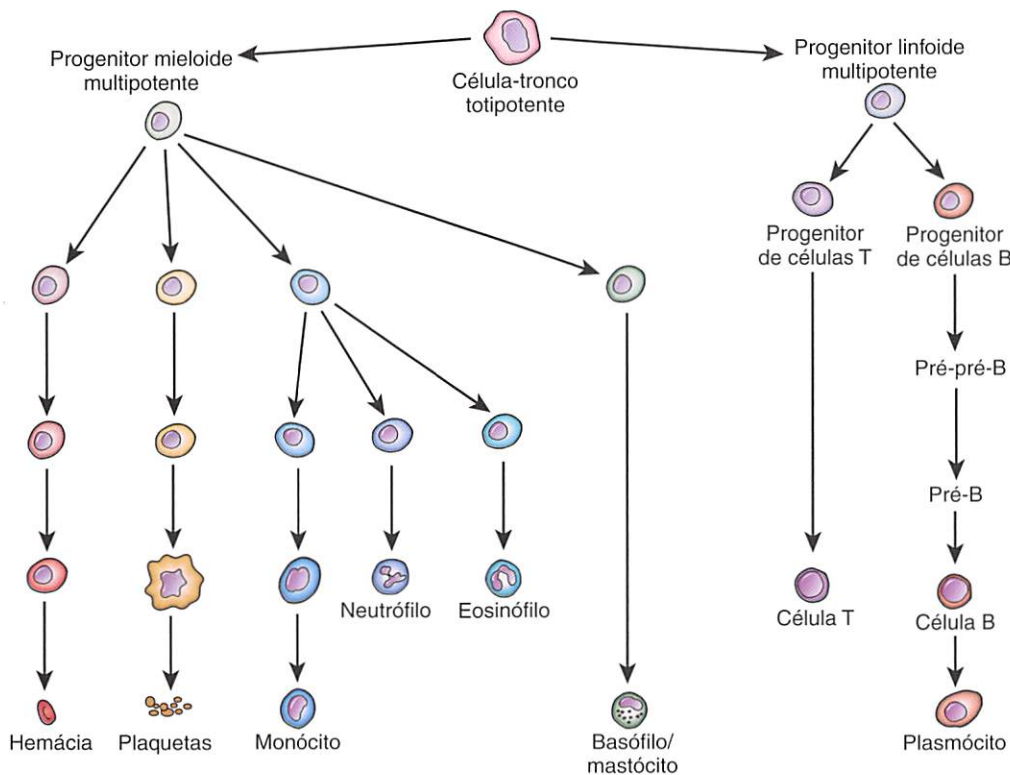
## A Célula-tronco: Manutenção da Capacidade Regenerativa nos Tecidos

Além de especificar o programa de diferenciação necessário para o desenvolvimento, o organismo também deve reservar **células-tronco** específicas para os tecidos que possam regenerar as células diferenciadas durante a vida adulta. O exemplo mais bem caracterizado dessas células é o sistema hematopoiético. Entre  $10^{11}$  e  $10^{12}$  células hematopoiéticas nucleadas no organismo adulto estão aproximadamente  $10^4$  a  $10^5$  células que têm o potencial de gerar qualquer uma das células sanguíneas mais especializadas de modo contínuo durante o período de vida. As células-tronco

hematopoiéticas podem ser transplantadas em outros seres humanos e reconstituir por completo o sistema hematopoiético (Cap. 13). Um sistema de produtos gênicos interativos mantém um conjunto de células-tronco hematopoiéticas de tamanho adequado. Esses reguladores permitem um equilíbrio entre a manutenção de células-tronco por meio da autorregulação e a geração de células precursoras comprometidas que podem-se desenvolver no futuro em várias células maduras do sistema hematopoiético (Fig. 14-11) (veja o Quadro).

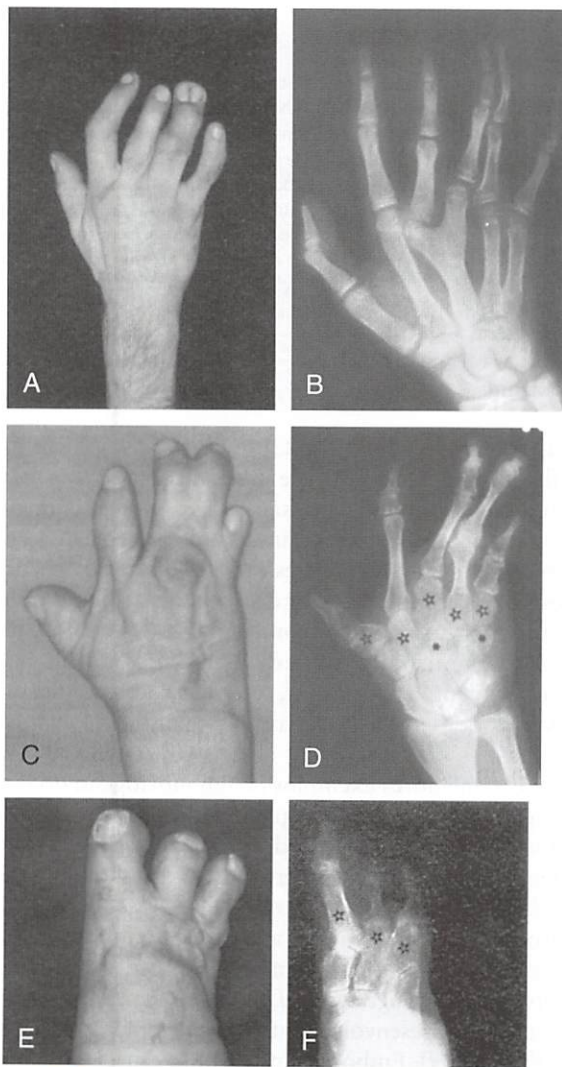
## Destino, Especificação e Determinação

Quando uma célula não diferenciada sofre o processo de diferenciação, ela passa por uma série de etapas distintas, nas quais manifesta várias funções ou atributos distintos até que atinja seu destino final, referida como **destino** (p. ex., quando uma célula precursora se transforma em um eritrócito, um queratinócito ou um miócito cardíaco). No organismo em desenvolvimento, esses atributos não apenas variam entre os tipos celulares reconhecíveis, mas também mudam com o tempo. No início da diferenciação, uma célula sofre **especificação**, quando adquire características específicas, mas ainda pode ser influenciada por sinais ambientais (moléculas sinalizadoras, informações posicionais) para mudar seu destino final. Esses sinais ambientais são derivados principalmente das células vizinhas por contato direto entre as células ou por sinais de fatores solúveis recebidos



**Figura 14-11** O desenvolvimento das células sanguíneas é um processo contínuo que gera um complemento celular completo a partir de uma única célula-tronco hematopoiética totipotente. Esta célula-tronco hematopoiética é uma célula-tronco comprometida que sofreu diferenciação a partir de uma célula-tronco mesodérmica mais primitiva. *Veja Fontes & Agradecimentos.*





**Figura 14-17** Uma mutação rara de ganho de função no *HOXD13* cria uma proteína anormal com um efeito dominante negativo. As fotografias e radiografias mostram o fenótipo da simpolidactilia. A e B, Mão e radiografia de um indivíduo heterozigoto para uma mutação *HOXD13*. Observe a ramificação do metacarpo III e o dedo extra resultante IIIa. A sindactilia entre os dedos foi parcialmente corrigida por separação cirúrgica de III e IIIa-IV. C e D, Mão e radiografia de um indivíduo homozigoto para uma mutação *HOXD13*. Observe a sindactilia dos dedos III, IV e V e sua articulação única; a transformação dos metacarpos I, II, III e V em ossos curtos semelhantes ao carpo (*estrelas*); dois ossos do carpo adicionais (*asteriscos*) e segundas falanges curtas. O rádio, a ulna e os ossos do carpo proximais parecem normais. E e F, Pé e radiografia do mesmo indivíduo homozigoto. Observe o tamanho relativamente normal do metatarso I, o tamanho pequeno do metatarso II e a substituição dos metatarsos III, IV e V por um único osso semelhante ao tarso (*estrelas*). *Veja Fontes e Agradecimentos.*

do prosencéfalo. Às vezes, porém, os achados clínicos são leves ou sutis como, por exemplo, um incisivo central único ou a ausência parcial do corpo caloso (Fig. 14-19). Uma vez que foi observada uma expressão variável em membros da mesma família, isto não pode ser decorrente de diferentes mutações e, em vez disso, deve refletir a ação de genes modificadores em outros *loci*, probabilidade, ambiente ou alguma combinação dos três.

## Forma e Organização Celulares

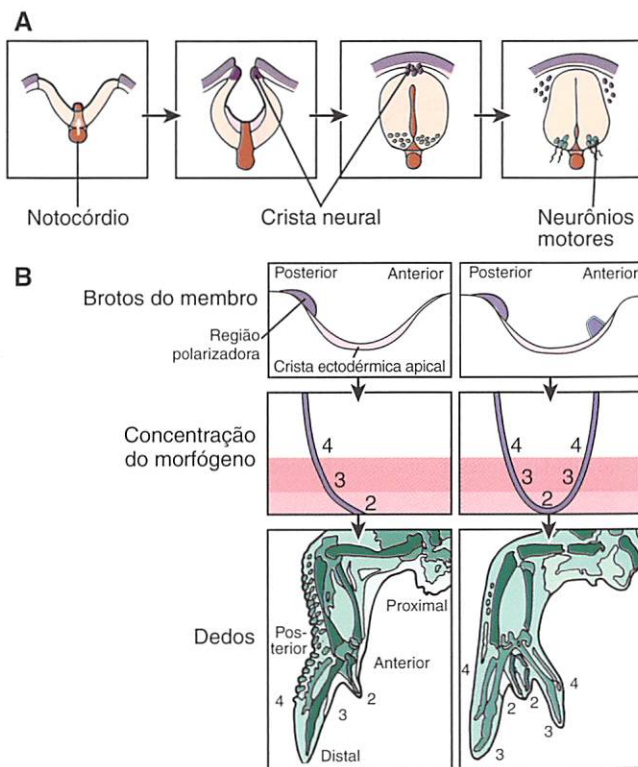
As células devem-se organizar quanto às suas posição e polaridade em seu microambiente. Por exemplo, as células epiteliais renais devem sofrer o desenvolvimento diferencial dos aspectos apical e basal de suas organelas para efetuar a reabsorção de solutos. A aquisição de polaridade por uma célula pode ser vista como a versão celular da determinação do eixo (discutida na seção anterior) em relação ao desenvolvimento do embrião em geral. Em circunstâncias normais, cada célula tubular renal elabora em sua superfície celular uma estrutura filamentosa, conhecida como um cílio primário. Uma hipótese supõe que o cílio primário seja projetado para perceber o fluxo de líquidos no túbulo renal em desenvolvimento e sinalizar para que a célula deixe de proliferar e se polarize. Outra hipótese é que o cílio primário seria um tipo de antena celular que concentra os componentes de transdução de sinal para facilitar a ativação ou a repressão das vias do desenvolvimento.

Existem evidências substanciais de que a via de transdução de sinal de *sonic hedgehog* atue desse modo. A **doença renal policística (Caso 37)** em adultos é causada pela perda da função de um de dois componentes proteicos dos cílios primários, a policistina 1 ou a policistina 2, de modo que as células não conseguem perceber o fluxo de líquido ou ativar ou reprimir adequadamente as vias de transdução de sinal. Como resultado, elas continuam a proliferar e não são submetidas ao programa de desenvolvimento apropriado de polarização, onde param de se dividir e exibem a expressão polarizada de determinadas proteínas no aspecto apical ou basal das células epiteliais tubulares (Fig. 14-20). A divisão celular continuada provoca a formação de cistos, espaços cheios de líquido revestidos por células tubulares renais.

## Migração Celular

A movimentação celular programada é crítica no desenvolvimento, e em nenhuma parte isto é mais importante do que no sistema nervoso central. O sistema nervoso central é desenvolvido a partir do tubo neural, um cilindro de células criado durante a 4ª a 5ª semanas da embriogênese. Inicialmente, o tubo neural consiste apenas em uma única camada celular, um epitélio colunar pseudoestratificado. Quando um número suficiente de células neuroepiteliais é produzido por divisão simétrica, essas células se dividem assimetricamente como células-tronco neurais. Essas células-tronco neurais se estendem da superfície apical adjacente ao ventrículo até a superfície basal. O núcleo dessas células-tronco neurais é adjacente à superfície apical na camada celular ventricular situada adjacente ao ventrículo, e a fibra dessas células se estende até a superfície basal ou pial, como as chamadas células gliais radiais. Essas células gliais radiais representam um tipo de célula-tronco neural, que sofre divisão assimétrica para gerar novas células-tronco neurais, assim como precursores neuronais comprometidos e células-tronco neurais secundárias. Estas estabelecem células-tronco neurais de localização mais basal que podem amplificar o número de células produzidas a partir de um determinado progenitor glial radial. Os precursores neuronais pós-mitóticos migram





**Figura 14-18** A, Corte transversal do tubo neural em desenvolvimento. A proteína *sonic hedgehog* liberada do notocórdio é difundida para cima até a porção ventral do tubo neural em desenvolvimento (em marrom); altas concentrações imediatamente acima do notocórdio induzem a placa do assoalho, enquanto concentrações mais baixas mais lateralmente induzem os neurônios motores. O ectoderma acima (dorsalmente) do tubo neural libera proteínas morfogenéticas ósseas que ajudam a induzir o desenvolvimento da crista neural na borda dorsal do tubo neural em fechamento (em roxo). B, Ação morfogenética da proteína *sonic hedgehog* (SHH) durante a formação do broto do membro. SHH é liberada da zona de atividade polarizadora (marcada como região polarizadora em B) no broto do membro posterior para produzir um gradiente (mostrado com seus níveis mais altos como 4, declinando para 2). Mutações ou experimentos de transplante que criem uma região polarizadora ectópica no broto do membro anterior causam uma duplicação dos elementos do membro posterior. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

então para fora, na direção da superfície da pia-máter ao longo da glia radial. O sistema nervoso central é construído por ondas de migração desses precursores neuronais. Os neurônios que constituem as camadas internas do córtex migram mais cedo no desenvolvimento, e cada onda sucessiva de neurônios passa pelas camadas internas, depositadas previamente, para formar a camada externa seguinte (Fig. 14-21).

A **lisencefalia** (literalmente “encéfalo liso”) é uma anomalia grave do desenvolvimento encefálico que causa deficiência intelectual profunda. Esse defeito do desenvolvimento é um componente da **síndrome de Miller-Dieker (Caso 32)**, que é causada por uma síndrome de deleção de genes contíguos que envolve uma cópia do gene *LIS1* no cromossomo 17. Quando ocorre perda de função do *LIS1*, as

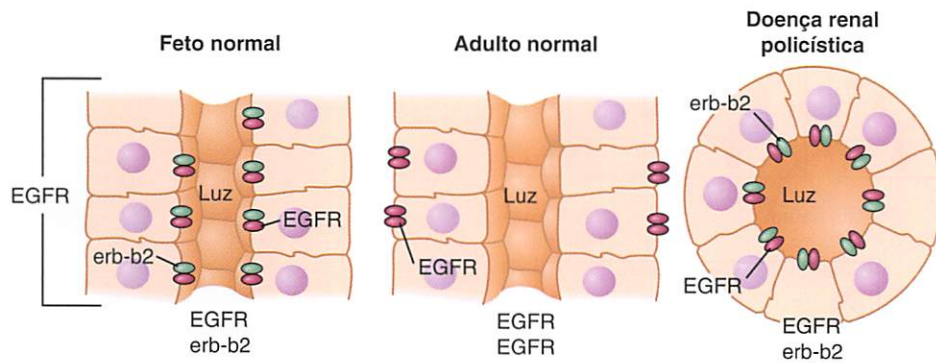


**Figura 14-19** Expressividade variável de uma mutação de *SHH*. Mãe e filha são portadoras da mesma mutação de sentido trocado (*missense*) de *SHH*, mas a filha é gravemente afetada com microcefalia, desenvolvimento anormal do encéfalo, hipotelorismo e palato fendido, enquanto a única manifestação na mãe é um incisivo superior central único. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

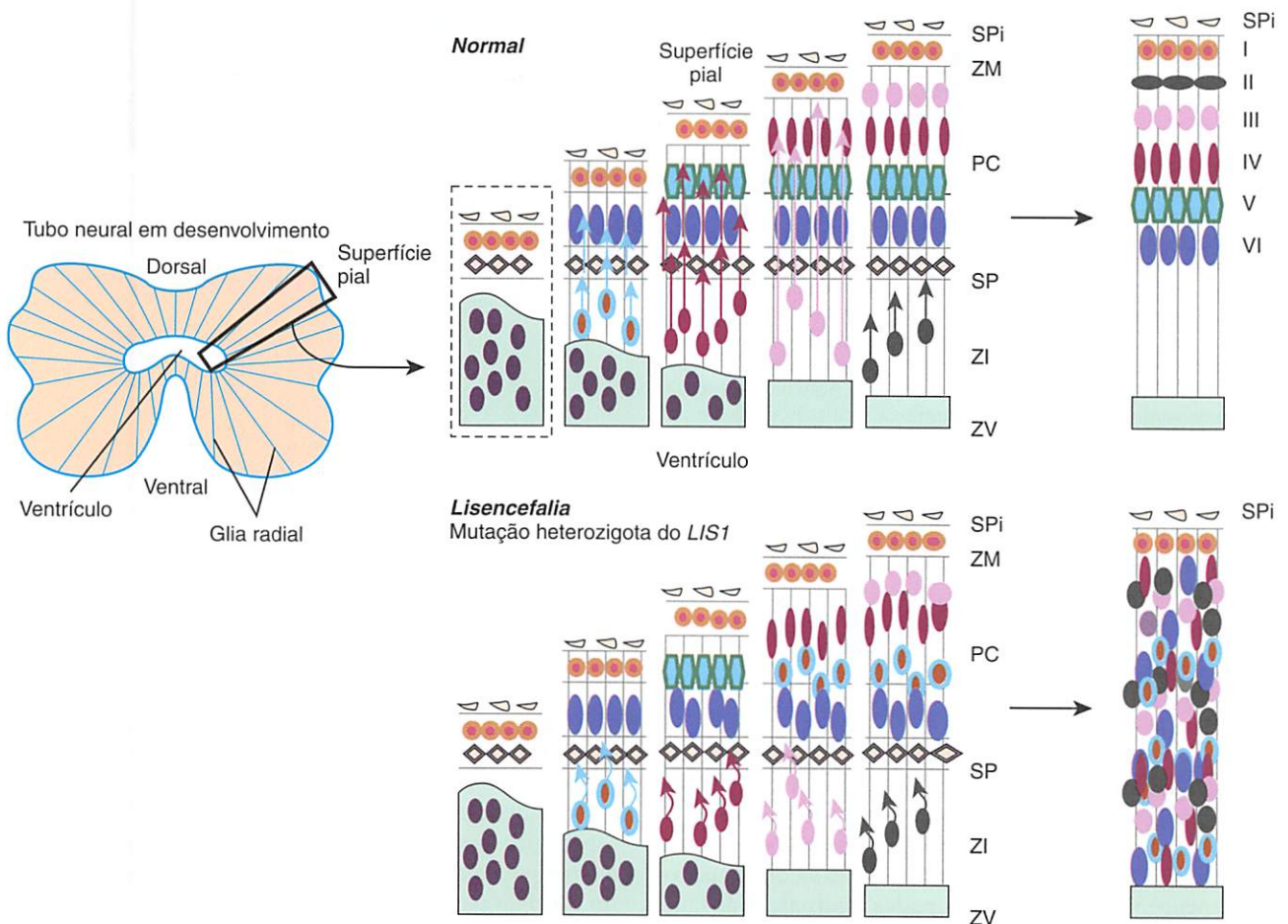
ondas progressivas de migração dos neurônios corticais não ocorrem de um modo organizado, em virtude da redução das velocidades de migração. O resultado é um córtex cerebral espessado, hipercelular, com camadas celulares indefinidas e giros pouco desenvolvidos, fazendo com que a superfície do encéfalo pareça lisa.

Além das migrações neuronais descritas, outro exemplo notável de migração celular envolve a crista neural, uma população de células originada do aspecto dorsolateral do tubo neural em desenvolvimento (veja a Fig. 14-18A). As células da crista neural devem migrar de seu local original na superfície dorsal e lateral do tubo neural até locais notavelmente distantes, como o aspecto ventral da face, orelha, coração, intestino e muitos outros tecidos, incluindo a pele, onde se diferenciam em melanócitos pigmentados.





**Figura 14-20** Polarização do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no epitélio de um feto normal, um adulto normal e um paciente com doença renal policística. As células fetais e as células epiteliais de pacientes com doença renal policística expressam um heterodímero de EGFR e erb-b2 nas membranas celulares apicais. Em adultos normais, o epitélio tubular expressa complexos homodiméricos de EGFR na membrana basolateral. *Veja Fontes & Agradecimentos.*



**Figura 14-21** Papel da migração neuronal no desenvolvimento cortical normal e na migração defeituosa em indivíduos heterozigotos para uma mutação no *LIS1* causando lisencefalia. *Em cima,* Foi realizado um corte radial de um tubo neural de camundongo com desenvolvimento normal, mostrando as células progenitoras na zona ventricular (ZV). Essas células sofrem divisão e diferenciação em células pós-mitóticas e migram radialmente ao longo de uma estrutura composta pela glia. As diferentes formas e cores representam as células que migram e formam as várias camadas corticais: ZI, zona intermediária; SP, subplaca; PC, placa cortical; ZM, zona marginal; SPi, superfície pial. As seis camadas distinguíveis do córtex normal (molecular, granular externa, piramidal interna, granular interna, piramidal externa, multiforme) que ocupam a região da placa cortical são marcadas de I a VI. *Embaixo,* Migração aberrante e falha do desenvolvimento cortical normal observadas na lisencefalia. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

A população do intestino por progenitores da crista neural origina a inervação autônoma do intestino; uma falha nessa migração provoca o colo aganglionar observado na **doença de Hirschsprung** (Caso 22). A genética da doença de Hirschsprung é complexa (Cap. 8), mas várias moléculas sinalizadoras essenciais foram implicadas. Uma das mais bem caracterizadas é o proto-oncogene *RET*. Como discutido no Capítulo 8, mutações no *RET* foram identificadas em aproximadamente 50% dos pacientes com a doença de Hirschsprung.

Outro exemplo de defeito do desenvolvimento da crista neural consiste no grupo de defeitos congênicos conhecido como a **síndrome de Waardenburg**, que inclui defeitos da pigmentação da pele e cabelo, coloração da íris e inervação

do colo (Fig. 14-22). Essa síndrome pode ser causada por mutações em pelo menos quatro fatores de transcrição diferentes, cada um resultando em anormalidades do desenvolvimento da crista neural.

### Morte Celular Programada

A morte celular programada representa uma função crítica no desenvolvimento e é necessária para o desenvolvimento morfológico de muitas estruturas. Ocorre sempre que os tecidos precisam ser remodelados durante a morfogênese, como durante a separação dos dedos individuais, na perfuração das membranas anal e coanal, ou no estabelecimento da comunicação entre o útero e a vagina.



**Figura 14-22** Pacientes com síndrome de Waardenburg tipo I. A, Mãe e filha com mechas brancas. B, Um menino de 10 anos de idade com surdez congênita e mecha branca. C, Irmãos, um dos quais é surdo. Não há uma mecha branca, mas o menino à direita apresenta íris heterocromática. Mutações de *PAX3*, que codifica um fator de transcrição envolvido no desenvolvimento da crista neural, causam a síndrome de Waardenburg tipo I. *Veja Fontes e Agradecimentos.*



Uma forma importante de morte celular programada é a **apoptose**. Estudos de camundongos com mutações com perda de função do gene *Foxp1* indicam que a apoptose é necessária para a remodelagem dos tecidos que formam porções do septo ventricular e do trato de fluxo cardíaco (coxins endocárdicos), para garantir o posicionamento normal das origens dos vasos aórtico e pulmonar. Ao eliminar certas células, a posição relativa dos coxins é desviada para sua localização correta. Também há suspeitas de que defeitos na apoptose constituam a base de algumas outras formas de doenças cardíacas congênicas humanas (Cap. 8), como os defeitos cardíacos conotruncal da **síndrome de DiGeorge**, causada pela deleção do gene *TBX1* localizado no cromossomo 22q11 (Cap. 6). A apoptose também ocorre durante o desenvolvimento do sistema imunológico para eliminar linhagens linfocitárias que reagem contra o próprio organismo, prevenindo, assim, as doenças autoimunes.

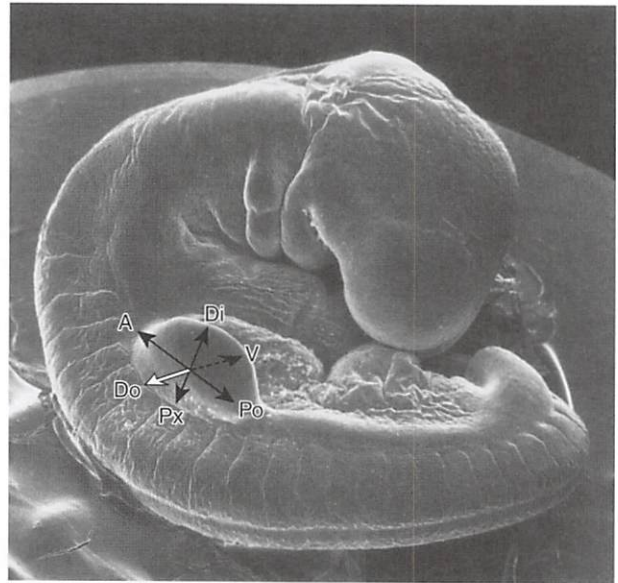
## INTERAÇÃO DOS MECANISMOS DO DESENVOLVIMENTO NA EMBRIOGÊNESE

A embriogênese requer a coordenação de múltiplos processos do desenvolvimento, dos quais fazem parte a proliferação, a diferenciação, a migração e a apoptose. Por exemplo, muitos processos devem ocorrer para transformar uma massa de mesoderma em um coração ou uma camada de neuroectoderma em uma medula espinal. Para entender como esses processos interagem e atuam em conjunto, os biólogos do desenvolvimento tipicamente estudam a embriogênese em organismos-modelo, como vermes, moscas ou camundongos. Os princípios gerais elucidados por esses sistemas mais simples e mais fáceis de manipular podem, então, ser aplicados à compreensão dos processos do desenvolvimento em humanos.

### Os Membros como Modelo de Organogênese

Os membros dos vertebrados são um produto relativamente simples e bem estudado dos processos do desenvolvimento. Não existe uma especificação genômica para que um braço humano tenha aproximadamente 1 m de comprimento, com um osso proximal, dois ossos no antebraço e 27 ossos na mão. Em vez disso, o membro resulta de uma série de processos regulados que especificam o desenvolvimento ao longo de três eixos, o eixo proximodistal, o eixo dorsoventral e o eixo anteroposterior (Fig. 14-23).

Os membros começam como protrusões de células em proliferação, os **brotos dos membros**, ao longo da borda lateral do mesoderma do embrião humano, na 4ª semana do desenvolvimento. A localização de cada broto do membro ao longo do eixo anteroposterior do embrião (eixo craniocaudal) está associada à expressão de um fator de transcrição específico em cada local, *Tbx4* para os membros posteriores e *Tbx5* para os anteriores, onde a expressão é induzida por várias combinações de ligantes do fator de crescimento do fibroblasto. Portanto, o processo basicamente proliferativo de crescimento externo do broto do membro é ativado por fatores de crescimento e fatores de transcrição.

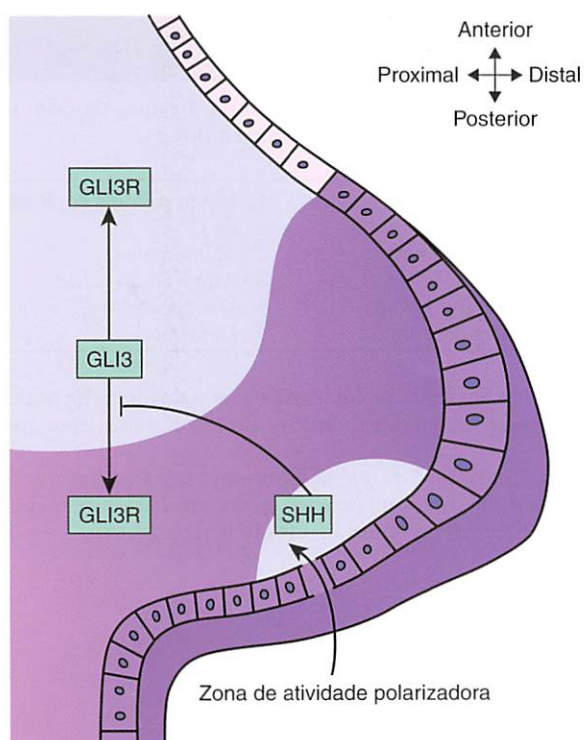


**Figura 14-23** Esta eletromicrografia de varredura de um embrião humano de 4 semanas ilustra a formação inicial de brotos do membro anterior. Sobrepostos ao broto estão os três eixos de especificação do membro: Do-V, dorsoventral (dorsal se afasta do plano da foto, ventral se aproxima do plano da foto); Px-Di, proximodistal; e A-Po, anteroposterior. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

O broto do membro cresce basicamente em uma expansão lateral, para fora, do eixo proximodistal do membro (veja a Fig. 14-18B). Embora a expansão proximodistal do membro constitua o processo mais óbvio, os outros dois eixos são estabelecidos logo após o início do crescimento externo no broto do membro. O eixo anteroposterior é definido logo após o crescimento externo do broto do membro, onde o polegar é considerado uma estrutura anterior porque está na borda do membro que fica voltada para a parte superior do corpo. O quinto dedo é uma estrutura posterior porque está no lado do broto do membro orientado para a parte inferior do corpo. Durante a formação do membro, o morfógeno SHH é expresso no aspecto posterior do broto do membro em desenvolvimento, e seu nível de expressão forma um gradiente que é responsável principalmente pelo estabelecimento do eixo anteroposterior no membro em desenvolvimento (veja a Fig. 14-18B). Defeitos na definição do padrão anteroposterior no membro causam um padrão de dedos excessivos, manifestado como polidactilia, ou ausência de separação completa dos dedos em desenvolvimento, manifestada como sindactilia. O eixo dorsoventral também é estabelecido, resultando em uma palma ou sola no lado ventral da mão e do pé, respectivamente.

Agora podemos começar a entender os mecanismos subjacentes às síndromes de defeitos congênicos, aplicando os conhecimentos da biologia do desenvolvimento molecular aos distúrbios humanos. Por exemplo, mutações no gene do fator de transcrição *GLI3* causam duas síndromes pleiotrópicas de anomalias do desenvolvimento, a **síndrome de cefalopolissindactilia de Greig (SCPG)** e a **síndrome de Pallister-Hall** (veja a Fig. 14-1). Essas duas síndromes compreendem diferentes combinações de anomalias dos membros, sistema nervoso central, craniofaciais, de vias aéreas





**Figura 14-24** Diagrama esquemático dos eixos anteroposterior e proximodistal do broto do membro e seus componentes moleculares. Neste diagrama, o aspecto anterior está acima e o aspecto distal está à direita. A expressão de SHH ocorre na zona de atividade polarizadora do broto do membro posterior e SHH é ativado pelo gene *dHand*. SHH inibe a conversão do fator de transcrição GLI3 em GLI3R nas regiões posteriores do broto do membro. Contudo, a atividade de SHH não se estende para as regiões anteriores do broto. A ausência de SHH permite que GLI3 seja convertido em GLI3R (um repressor da transcrição) no broto do membro anterior. Por esse mecanismo, o eixo anteroposterior do broto do membro é estabelecido com um gradiente de GLI3 versus GLI3R. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

e geniturinárias que são causadas por uma perturbação do equilíbrio na produção de duas formas variantes de GLI3, referidas como GLI3 e GLI3R, como mostra a Figura 14-24. GLI3 faz parte da via de sinalização SHH. O SHH sinaliza, em parte, por meio de um receptor de superfície celular codificado por um gene chamado *PTCH1*, que é concentrado no cílio das células durante o desenvolvimento. Mutações no *PTCH1* causam a **síndrome do nevo basocelular**. Também conhecida como a **síndrome de Gorlin**, esta síndrome consiste em anomalias craniofaciais e polidactilia ocasional semelhantes às observadas na SCPG, mas, na síndrome de Gorlin, também há manifestação de cistos dentários e suscetibilidade ao carcinoma de células basais. Quando analisamos

a síndrome de Gorlin e a SCPG, é possível perceber que os dois distúrbios compartilham manifestações fenotípicas precisamente porque os genes que sofrem mutações nos dois distúrbios produzem efeitos sobrepostos na mesma via da genética do desenvolvimento. Uma terceira proteína na via de sinalização SHH, a proteína de ligação a CREB, ou CBP, é um coativador de transcrição do fator de transcrição GLI3. Mutações do CBP causam a **síndrome de Rubinstein-Taybi** (veja a Fig. 14-5), que também compartilha manifestações fenotípicas com a SCPG e a síndrome de Gorlin.

## COMENTÁRIOS FINAIS

Muitos outros exemplos desse fenômeno poderiam ser citados, mas os pontos principais que devem ser enfatizados são que os genes constituem os reguladores primários dos processos do desenvolvimento, seus produtos proteicos atuam em vias genéticas do desenvolvimento, e estas vias são empregadas em processos do desenvolvimento relacionados em vários sistemas orgânicos. A compreensão da base molecular da função gênica, como essas funções estão organizadas em módulos e como anormalidades nesses módulos causam e estão correlacionadas a malformações e síndromes pleiotrópicas, constitui a base da abordagem clínica moderna nos defeitos congênitos humanos. O conhecimento detalhado dessas vias do desenvolvimento também pode fornecer um caminho futuro para a criação de terapias direcionadas para porções apropriadas dessas vias.

## REFERÊNCIAS GERAIS

- Carlson BM: *Human embryology and developmental biology*, ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders.  
 Dye FJ: *Dictionary of developmental biology and embryology*, ed 2, New York, 2012, Wiley-Blackwell.  
 Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris AJ, editors: *Inborn errors of development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*, ed 2, New York, 2008, Oxford University Press.  
 Gilbert SF: *Developmental biology*, ed 10, Sunderland, MA, 2013, Sinauer Associates.  
 Wolpert L, Tickle C: *Principles of development*, ed 4, New York, 2011, Oxford University Press.

## REFERÊNCIAS ESPECÍFICAS PARA TÓPICOS PARTICULARES

- Acimovic I, Vilotic A, Pesl M, et al: Human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes as research and therapeutic tools, *Biomed Res Int* 2014;512831, 2014.  
 Ross CA, Akimov S: Human induced pluripotent stem cells: potential for neurodegenerative diseases, *Hum Mol Genet* 23(R1):R17-R26, 2014.