

Cap. 16). O mosaicismismo para mutações de genes únicos, de células somáticas ou germinativas, parece ser uma explicação provável para várias observações clínicas incomuns.

#### MOSAICISMO SOMÁTICO

Uma mutação que afeta a morfogênese e ocorre durante o desenvolvimento embrionário pode se manifestar como uma anomalia segmentar ou em trechos, dependendo do estágio no qual a mutação ocorreu e da linhagem de células somáticas nas quais se originou. Se ocorrer em um estágio inicial, antes da separação das células germinativas das somáticas, ela estará presente em ambas as linhagens e, portanto, será transmitida para a prole em sua forma completa, bem como será expressa somaticamente em forma de mosaico.

A NF1 às vezes é segmentar, afetando apenas uma parte do corpo. Em tais casos, o paciente tem genitores normais, mas se tiver um filho afetado, o fenótipo da criança será típico de NF1, isto é, não-segmentar. A possível causa da NF1 segmentar é uma mutação em uma ancestral da célula somática do segmento afetado. Nos casos nos quais a NF1 é transmitida geneticamente por um paciente que tem a forma segmentar, entretanto, a mutação deve ter ocorrido antes da separação das células germinativas das somáticas que possuem a mutação.

O mosaicismismo somático também foi documentado em vários distúrbios ligados ao X tanto em homens quanto em mulheres. Um exemplo marcante é o caso da disfunção do ciclo hepático da uréia devido a uma deficiência da enzima ornitina transcarbamilase (OTC) em um menino com uma forma branda incomum do distúrbio. Os estudos moleculares demonstraram que o menino tinha mosaicismismo somático para uma deleção no gene OTC. O mosaicismismo somático também foi relatado para a hemofilia A e a DMD em mulheres que transmitem a mutação e, portanto, devem ter tido um mosaicismismo de linhagem germinativa, bem como somático.

#### MOSAICISMO DE LINHAGEM GERMINATIVA

Como já foi discutido neste capítulo, a chance de que um distúrbio decorrente de uma nova mutação autossômica dominante

possa ocorrer mais de uma vez em uma prole é muito baixa, pois as mutações em geral são raras (da ordem de 1 chance em  $10^5$  a  $10^6$ ), e ter duas que ocorram independentemente no mesmo gene na mesma família é muito improvável. É freqüente, portanto, informar os genitores de um filho que aparentemente possui uma mutação nova de que a chance do mesmo defeito surgir em um filho subsequente é desprezível, equivalente ao risco populacional. Existem, entretanto, raras exceções nas quais os genitores que são fenotipicamente normais têm mais de um filho afetado. Supondo-se que os genitores não foram incorretamente diagnosticados como homocigotos fenotipicamente normais devido à expressividade variável ou à penetrância reduzida da doença, tais heredogramas incomuns podem ser explicados por **mosaicismo na linhagem germinativa**. Durante o início do desenvolvimento do genitor, uma mutação somática ocorreu em uma célula da linhagem germinativa ou precursora, persistiu em todas as descendentes clonais desta célula e, eventualmente, atingiu uma proporção dos gametas (ver Fig. 5.27). Existem cerca de 30 mitoses nas células da linhagem germinativa antes da meiose na mulher e várias centenas no homem, criando uma grande oportunidade para que ocorram mutações durante os estágios mitóticos do desenvolvimento dos gametas (ver Cap. 2).

Agora que o fenômeno de mosaicismismo da linhagem germinativa foi reconhecido, os geneticistas estão cientes da potencial imprecisão em prever que um fenótipo autossômico dominante específico que aparece em cada teste seja uma mutação nova, tendo um risco desprezível de recorrência na prole. O mosaicismismo de linhagem germinativa está bem documentado em até 6% das formas graves e letais do distúrbio autossômico dominante **osteogênese imperfeita** (Fig. 5.28) (ver Cap. 12), no qual as mutações nos genes de colágeno tipo I levam a um colágeno anormal, ossos frágeis e fraturas freqüentes. Os heredogramas que podem ser explicados por mosaicismismo na linhagem germinativa foram relatados para vários outros distúrbios bem conhecidos, tais como a hemofilia A e B e a DMD, mas não têm sido vistos em outras doenças dominantes, tais como a acondroplasia. A medida precisa da freqüência de mosaicismismo de linhagem germinativa é difícil, mas as estimati-

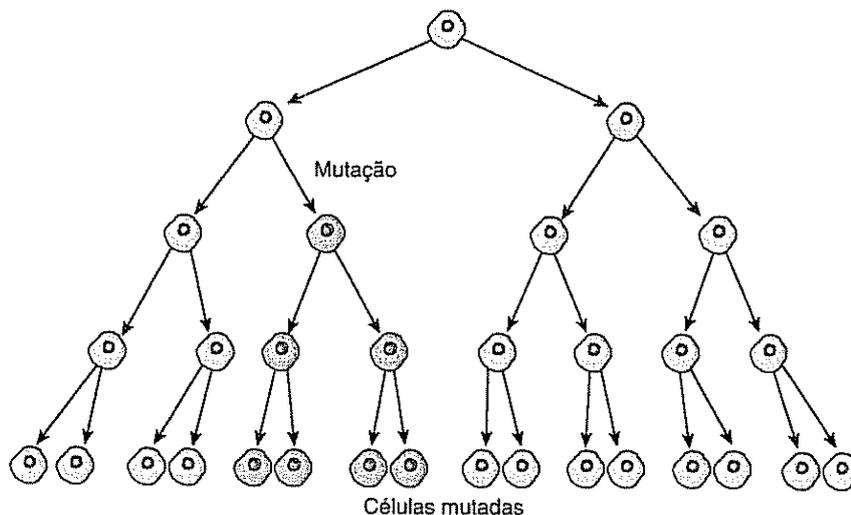


Fig. 5.27 Apresentação esquemática das divisões celulares mitóticas. Uma mutação que ocorre durante a proliferação celular, em células somáticas ou durante a gametogênese, leva a uma proporção de células com a mutação, isto é, a uma mutação somática ou germinativa.

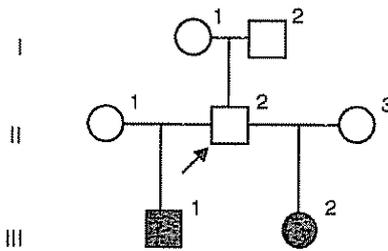


Fig. 5.28 Heredograma demonstrando a recorrência do distúrbio autossômico dominante osteogênese imperfeita. Ambas as crianças afetadas têm a mesma mutação de ponto em um gene de colágeno. Seu pai (seta) não é afetado e não tem tal mutação no DNA dos tecidos somáticos examinados. Ele deve ter sido um mosaico para a mutação em sua linhagem germinativa.

vas sugerem que a mais alta incidência encontrada hoje em dia é na DMD, na qual de 14% a 15% das mães de casos isolados não apresentam evidência de mutação em seus tecidos somáticos e possuem a mutação em sua linhagem germinativa. Assim, nas doenças conhecidas como apresentando mosaicismos de linhagem germinativa, os pais fenotipicamente normais de uma criança cuja doença é tida como sendo devida a uma nova mutação devem ser informados de que o risco de recorrência não é desprezível. O risco exato de recorrência é, entretanto, difícil de avaliar porque depende de em que proporção os gametas contêm a mutação. De modo mais geral, os genitores aparentemente não-portadores de uma criança com um distúrbio autossômico dominante ou ligado ao X no qual a ocorrência de mosaicismos seja desconhecida também podem ter algum risco de recorrência, que pode ser tão alto quanto 3% a 4%. Estes casais devem receber um teste diagnóstico pré-natal que seja apropriado.

### Herança Materna de Mutações Mitocondriais

O cromossomo mitocondrial (mtDNA) é uma molécula circular de aproximadamente 16,5 kb situada na organela mitocondrial, não no núcleo, como descrito no Cap. 3. Duas características incomuns das mitocôndrias resultam em um padrão diferente de doenças causadas por mutações no mtDNA. Primeira, o ovócito, e não o espermatozóide, fornece ao zigoto todas as suas mitocôndrias. Em consequência, uma mãe portadora de uma mutação no mtDNA transmitirá a mutação para *toda* a sua prole, enquanto um pai portador da mesma mutação não a passará para ninguém. Os defeitos no mtDNA demonstram, portanto, uma **herança materna**. Outra característica única do cromossomo mitocondrial é a ausência da segregação rigidamente controlada vista em cromossomos no genoma nuclear. Na divisão celular, o mtDNA replica-se e é distribuído aleatoriamente entre as novas mitocôndrias sintetizadas, que por sua vez são distribuídas aleatoriamente entre as duas células filhas. Cada célula filha pode receber proporções muito diferentes de mitocôndrias levando mtDNA normal e mutante (ver Fig. 12.33). Como as mitocôndrias funcionam quase essencialmente em todas as células e a expressão fenotípica de uma mutação no mtDNA depende das proporções relativas de mtDNA normal e mutante nas células que constituem tecidos diferentes, a penetrância reduzida, a expressividade variável e a pleiotropia são características típicas dos heredogramas de distúrbios mitocondriais. As doenças causadas por mutações no mtDNA serão discutidas em detalhes no Cap. 12.

## RESUMO

Uma determinação precisa do heredograma familiar é uma parte importante do trabalho com cada paciente. Os heredogramas podem demonstrar um padrão direto, típico de herança mendeliana, ou um padrão mais atípico, como visto no *imprinting*, nas mutações mitocondriais e no mosaicismos germinativo. Determinar o padrão de herança não só é importante para fazer um diagnóstico do probando, mas também identifica outros indivíduos na família que podem estar em risco e precisam de avaliação e informação. Apesar dos sofisticados testes citogenéticos e moleculares disponíveis aos geneticistas, uma história familiar precisa, incluindo o heredograma familiar, ainda é um instrumento fundamental para os médicos e consultores genéticos usarem nos cuidados de seus pacientes.

### Referências Gerais

- Jones KL (1996) *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia.
- McKusick VA (1998) *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders*, 12th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore. See online version at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (1997) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) (2000) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, New York.
- Vogel F, Motulsky AG (1997) *Human Genetics: Problems and Approaches*, 3rd ed. Springer-Verlag, New York.

### Referências Específicas aos Tópicos Particulares

- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB (1988) Genetic disorders in children and young adults: A population study. *Am J Hum Genet* 42:677-693.
- Cassidy SB, Schwartz S (1998) Prader-Willi and Angelman syndromes, disorders of genomic imprinting. *Medicine* 77:140-151.
- Costa T, Scriver CR, Childs B (1985) The effect of mendelian disease on human health: A measurement. *Am J Med Genet* 21:231-242.
- Jiang Y, Tsai TF, Bressler J, Beaudet AL (1998) Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 8:334-342.
- Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B (1998) Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 14:194-200.
- Shoffner JM, Wallace DC (1992) Mitochondrial genetics: Principles and practice. *Am J Hum Genet* 51:1179-1186.
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al (2000) Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 405:466-472.
- Zlotogora J (1998) Germ line mosaicism. *Hum Genet* 102:381-386.

### Problemas

1. Cathy está grávida pela segunda vez. Seu primeiro filho, Donald, tem CF. Cathy tem dois irmãos, Charles e Colin, e uma irmã, Cindy. Colin e Cindy são solteiros. Charles é casado com uma mulher não-aparentada, Carolyn, e tem uma filha de 2 anos de idade, Debbie. Os pais de Cathy são Bob e Betty. A irmã de Betty, Barbara, é a mãe do marido de Cathy, Calvin, que tem 25 anos. Não há história familiar prévia de CF.
- (a) Faça o heredograma, usando os símbolos padrão.
- (b) Qual o padrão de transmissão da CF e qual o risco de CF para o próximo filho de Cathy?