

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE

GENÉTICA HUMANA

Monitores: Patrick Goettert, Paula H. Boesche e Paulo S. Ferreira

IMPRINTING GÊNOMICO

O *imprinting* genômico é um processo biológico *normal*, onde um gene ou grupo de genes é marcado bioquimicamente com informações sobre sua origem paternal. Assim, haverá uma marcação específica se o gene teve origem materna ou paterna e, deste modo, se deve ser expresso ou não, a fim de manter um funcionamento celular normal.

O *imprint* deverá levar, direta ou indiretamente, à expressão diferencial de um dos alelos parentais. O *imprinting* poderá assim ser o responsável pelo fato de algumas doenças genéticas apenas ocorrerem quando o gene responsável é herdado por via materna, e outras quando o alelo em causa é de origem paterna, como é o caso das síndromes de Prader-Willi e Angelman.

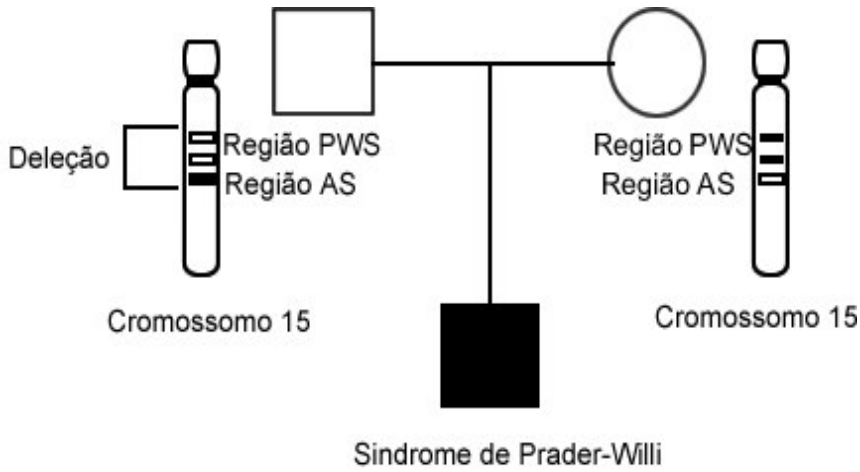
O mecanismo através do qual o *imprinting* é realizado é a adição de um radical metila a uma citosina do respectivo nucleotídeo no gene que deverá ser silenciado, sendo a metilase a enzima responsável por todo processo. Portanto, nesse caso, gene metilado é um gene inativo. Pode-se ainda dizer que esse é um processo epigenético, pois, apesar de haver alteração na cromatina, a estrutura do DNA não é alterada. Esse processo está relacionado à especializada maquinaria enzimática nuclear, a qual mantém essas metilações mesmo durante os ciclos de divisão celular. Assim, as células filhas carregam o mesmo *imprinting* de suas células mãe.

Durante o desenvolvimento dos gametas ocorre a desmetilação do genoma e, após a maturação dessas células ocorre a metilação "de novo". O processo enzimático responsável pela metilação de novo nas células germinativas ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se da existência de um Centro de Imprinting (IC). Subseqüentemente, durante a embriogênese, os alelos dos genes imprintados são mantidos em um estado epigenético: Imprintado ou não Imprintado. Essa marcação resulta na ativação ou na inativação da expressão de um certo gene/ conjunto de genes. Há assim uma quebra da regra usual, que diz que ambos os alelos serão expressos: no *imprinting*, apenas um dos dois alelos será expresso, enquanto o outro será silenciado, causando uma espécie de haploidismo uniparental com relação a tal gene.

O mecanismo de *imprinting* não é exclusivo da classe dos mamíferos, sendo observado também em fungos, nematódios, insetos e protozoários, que apresentam elegantes processos de marcação genética, que resultam na expressão diferenciada de genes. Atualmente conhece-se cerca de 40 genes que sofrem o imprint, mas estima-se a existência de cerca de 200 genes.

Os genes imprintados estão normalmente envolvidos no crescimento embrionário e desenvolvimento comportamental, entretanto, devido a uma expressão imprópria, perda do *imprinting* ou dissomia uniparental em um *locus* imprintado, eles podem funcionar como oncogenes ou como genes supressores de tumores. A perda do *imprinting* associada com a perda da metilação alelo-específica, caracteriza um exemplo de variação epigenética encontrada em células cancerosas que atua como facilitadora da expressão de protooncogenes e inativadora de genes supressores de tumores.

Alterações no *imprinting* têm sido relatadas como causa de diversas doenças humanas. As síndromes de Prader-Willi (PWS) e Angelman (AS) constituem patologias clinicamente distintas, embora ambas ocorram por microdeleção de genes na região 15q11-q13 do cromossoma 15. Dentro desta região, vários genes são transcricionalmente ativos apenas no cromossomo herdado do pai, enquanto outros são ativos apenas no cromossomo herdado da mãe. Assim, existem vários genes nessa região que são ativos em apenas um dos cromossomos e se a única cópia ativa for perdida por uma deleção cromossômica nenhum produto gênico será gerado, resultando em doença. A maioria dos doentes com PWS ou AS possuem uma deleção do cromossomo 15, essa deleção ocorre no cromossomo 15 paterno na PWS e no cromossomo 15 materno na AS. Com efeito, uma proporção significativa de indivíduos com PWS (25%) herdam apenas o cromossoma 15 materno, uma situação conhecida por dissomia uniparental materna (UPD materna), na qual o par cromossômico é proveniente de apenas um dos progenitores. Há ainda raros 1% de casos em que há deleção da região que contém um centro de imprinting do cromossomo 15. Em contraste com a situação descrita para a PWS, a ocorrência de UPD paterna em doentes com AS, é um fenômeno bastante raro.



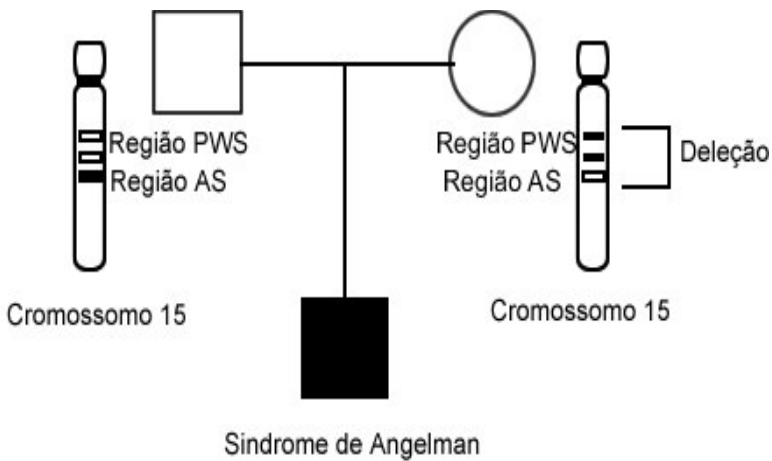
Ativo
 Inativo

Causas

1. Deleção região 15q11-q13 do cromossomo 15 paterno.
2. Dissomia Uniparental
3. Deleção do Centro de imprinting

Manifestações Clínicas da PWS

- Hipotonia
- Dificuldades alimentares
- Hipogonadismo
- Atraso psico-motor e estaturoponderal
- Hiperfagia com subsequente desenvolvimento de **obesidade**
- Mãos e pés pequenos
- Baixa estatura
- Atraso mental moderado



Ativo
 Inativo

Causas

1. Deleção região 15q11-q13 do cromossoma 15 materno
2. Dissomia Uniparental
3. Deleção do Centro de Imprinting

Manifestações Clínicas da AS

- Atraso do desenvolvimento psicomotor
- Ausência de linguagem (menos de 6 vocábulos)
- Paroxismos de riso
- Movimentos bruscos e descoordenados
- Microbraquicefalia progressiva
- Alterações eletroencefalográficas
- Atraso mental profundo

Resumindo:

- O *imprinting* genômico é um tipo de herança epigenética na qual os alelos de determinado gene são expressos de forma diferente dependendo de qual progenitor foram herdados.
- A maioria desses genes apresentam elementos reguladores de sua expressão, que desempenham uma importante função no desenvolvimento e sua desregulação conduz a alterações no desenvolvimento embrionário, doenças hereditárias e a carcinogênese.
- Na síndrome de Prader-Willi, os genes maternos estão imprintados, e a informação genética que deveria ser expressa pelos alelos paternos, está ausente, assim, não há transcrição e o estabelecimento da patologia. Na Síndrome de Angelman, ocorre o contrário, os paternos estão imprintados e os maternos estão ausentes.