

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Disciplina de Genética Humana
Professora Elizabeth Castro
Monitora Ana Luiza Berwanger da Silva

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS
E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS:
Dissomia Uniparental e *Imprinting* Genômico

Em geral, admite-se que os padrões de herança e de segregação de genes obedecem aos princípios de herança mendeliana. Entretanto, o exame minucioso de certos distúrbios incomuns demonstrou que exceções à herança mendeliana de fato ocorrem na genética humana e devem, portanto, ser levadas em consideração na genética médica. Dentre essas exceções, encontramos o *imprinting* genômico e a dissomia uniparental, abaixo descritos.

Para o entendimento desses mecanismos, alguns conceitos devem ser revisados:

- ◆ ***Não-disjunção***: consiste em um erro na divisão celular que pode ocorrer na mitose ou na meiose. Se a não-disjunção ocorrer durante a mitose, haverá formação de células-filhas somáticas trissômicas e monossômicas para um determinado cromossomo. Células monossômicas em geral não sobrevivem, devido às quantidades diminuídas de proteínas formadas. Já quando a não-disjunção se der durante a meiose, o resultado dependerá do estágio de divisão, ou seja, meiose I ou II. Na meiose I, haverá falha na separação dos cromossomos homólogos, enquanto que, na meiose II, ocorrerá um erro na divisão das cromátides-irmãs. Em ambos os casos, a fertilização desses gametas resultará em zigotos trissômicos e monossômicos.
- ◆ ***Retardo anafásico***: representa um atraso na migração dos cromossomos após a separação das cromátides-irmãs. Essa falha pode resultar em duas situações distintas: um dos cromossomos é perdido no citoplasma, resultando em um núcleo normal (n=46) e outro monossômico (n=45), ou ambos cromossomos migram para uma das células-filhas, dando origem a um núcleo trissômico (n=47) e outro monossômico (n=45).

Dissomia uniparental

Dissomia uniparental refere-se à herança de dois cromossomos de um único progenitor, ou seja, ambos homólogos são provindos somente do pai ou da mãe, sem que haja uma cópia cromossômica do outro progenitor, como acontece nas células normais. Apesar de não haver número aumentado ou diminuído de cromossomos (n=46), esse mecanismo pode estar associado a fenótipos anormais, dependendo do cromossomo envolvido. A existência de Dissomia Uniparental foi detectada em condições recessivas em que somente um dos pais era portador, como na Fibrose Cística.

Classificação:

- ♣ **Isodissomia** = quando os cromossomos são idênticos, ou seja, estão presentes em duplicata. Nesse caso, a não-disjunção se dá na meiose II. As informações gênicas serão idênticas, já que se trata de mesmos alelos, com os mesmos loci.
- ♣ **Heterodissomia** = quando ambos homólogos de um progenitor estão presentes. Nesse caso, a não-disjunção ocorre na meiose I (gametogênese). As informações gênicas serão diferentes, pois se trata de cromossomos com a mesma estrutura, porém com genes contendo informações distintas.

Mecanismos responsáveis:

- ♣ **Não-disjunção em ambos os pais** = situação pouco freqüente. Ocorre a fertilização entre um gameta dissômico de um dos progenitores e outro nulissômico, gerando um zigoto com $n=46$. Dessa forma, o cariótipo será normal, sendo que apenas a investigação molecular demonstrará a mesma origem cromossômica. Trata-se de uma *heterodissomia*.
- ♣ **Não-disjunção em um dos pais, seguida de normalização do número de cromossomos** = ocorre a fertilização de um gameta nulissômico com outro normal, originando um gameta monossômico. Como a monossomia autossômica é incompatível com a vida, a célula lança mão de mecanismos de correção, duplicando o cromossomo único durante a mitose zigótica. Trata-se de uma *isodissomia*.
- ♣ **Perda cromossômica pós-zigótica seguida de duplicação** = há a fertilização de dois gametas normais, formando um zigoto também normal ($n=46$). No início das divisões mitóticas do zigoto, ocorre uma não-disjunção, com a perda de um dos cromossomos. A seguir, ocorre a duplicação cromossômica, como descrito no mecanismo acima, originando um embrião com número de cromossomos normal. Trata-se de uma *isodissomia*.
- ♣ **Não-disjunção em um dos pais seguida de perda de um dos cromossomos no embrião (“resgate trissômico”)** = mecanismo mais comum. Um gameta normal é fertilizado por outro dissômico, resultando em um zigoto trissômico. A seguir, dá-se a perda de um dos cromossomos, dando origem a um embrião normal. Nessa situação, duas opções podem ocorrer: 1) um dos cromossomos originado do gameta dissômico é perdido, e o embrião terá um homólogo de cada progenitor, ou seja, a correção é efetiva e resulta em um indivíduo normal; 2) o cromossomo excluído é aquele provindo do gameta normal, sendo que o embrião ficará com o par de apenas um dos pais, ou seja, resultará em uma *heterodissomia*. Nesse caso, cada um dos três cromossomos tem a mesma chance de ser perdido, já que a exclusão se dá ao acaso.

Obs: Em relação ao evento de não-disjunção, existe uma forte associação com a idade materna. Admite-se que, como a oocitogênese se dá no período embrionário da mulher (todos os seus oócitos secundários já estão presentes ao nascimento), o avanço da idade possa causar erros na finalização dessa divisão quando o oócito é fecundado. Dessa forma, mulheres que têm filhos já em idades mais avançadas possuem maior risco de gerar zigotos

com alterações cromossômicas. Essa associação também é sugerida pelo baixo risco de recorrência da alteração em uma segunda gestação.

Principais conseqüências da Dissomia Uniparental:

- ♣ **Trissomias** = quando o cromossomo extra não for perdido durante as divisões. O resultado serão síndromes cromossômicas características, dependendo do cromossomo envolvido.
- ♣ **Monossomias** = quando não há duplicação do cromossomo único. Em geral, são pouco toleradas, causando a morte precoce do zigoto, conforme mencionado anteriormente.
- ♣ **Homozigosidade para alelos recessivos** = no caso de distúrbios que seguem o padrão de herança autossômico recessivo, esses podem ser herdados de apenas um dos pais afetados se ocorrer dissomia uniparental envolvendo o(s) gene(s) do cromossomo portador da anomalia.
- ♣ **Imprinting Genômico** = esse mecanismo será especificado a seguir.

Imprinting (impressão) genômico

Em um número considerável de distúrbios genéticos, a expressão do fenótipo da doença depende da herança paterna ou materna da patologia. Diferenças na expressão gênica entre o alelo herdado da mãe e o alelo herdado do pai são o resultado do **imprinting genômico**, ou seja, a origem paterna ou materna influencia a expressão de genes submetidos ao *imprinting*. Dessa forma, em uma determinada situação, o gene materno será expresso preferencialmente, influenciando diferentes mecanismos da célula, que não são influenciados pelo gene paterno; em contrapartida, determinadas características decorrerão da expressão do gene paterno, enquanto que o alelo materno não estará envolvido nessas funções. A particularidade desse mecanismo reside no fato que, em ambas as situações, é necessário que os dois alelos (paterno e materno) estejam presentes para que um deles possa ser expresso. Assim, o desenvolvimento humano normal exige que um gene ou genes de uma região sejam herdados de ambos os genitores.

O *imprinting* é causado por uma alteração na cromatina ainda não totalmente compreendida que afeta a expressão de um gene, mas não altera sua seqüência de DNA. Assim, consiste em uma forma reversível de inativação de um gene, porém não se trata de uma mutação. Observou-se que alguns genes submetidos ao *imprinting* são metilados em alguns locais, sugerindo que a metilação possa estar envolvida na supressão da atividade desses genes. Assim, o aumento da metilação do DNA em regiões gênicas que promovem a transcrição diminuirá os níveis de expressão gênica.

Durante a gametogênese, antes da fertilização, alguns genes são “marcados” pelo *imprinting*, de forma que sua origem paterna ou materna seja reconhecida. Após a concepção, ocorrerá a supressão da expressão dos alelos submetidos a esse mecanismo em alguns ou todos os tecidos somáticos do embrião, e mesmo no período pós-natal até a idade adulta, envolvendo centenas de divisões celulares. Mesmo assim, o *imprinting* deve ser reversível: um alelo de origem paterna submetido ao *imprinting*, quando herdado por uma mulher, deve ser convertido na sua linhagem germinativa, de modo que, quando ela o transmitir a sua prole, ele seja reconhecido como de origem materna. O mesmo deve ocorrer com um gene materno transmitido a um homem. O controle sobre esse processo de

conversão parece ser exercido por um elemento no DNA chamado de “centro de *imprinting*”, localizado em uma região do cromossomo submetido a esse mecanismo.

Assim, torna-se evidente a maneira através da qual alterações em genes submetidos ao *imprinting* podem levar a distúrbios genéticos. Se o alelo preferencialmente ativo for deletado ou estiver ausente, o gene será funcionalmente nulo, apesar de o outro alelo estar presente. As síndromes de Prader-Willi e Angelman ilustram bem essa situação.

Exemplos de imprinting genômico: As Síndromes de Prader-Willi e Angelman

A **Síndrome de Prader-Willi** (SPW) consiste em um distúrbio dismórfico relativamente comum caracterizado por obesidade, mãos e pés pequenos, baixa estatura, hipogonadismo e retardo mental. Em aproximadamente 70% dos casos, existe uma deleção envolvendo a região proximal do braço longo do **cromossomo 15 (15q11-q13) herdado do pai** do paciente. Dessa forma, esses indivíduos possuem informação genética em 15q11-q13 derivada somente de suas mães. Em contrapartida, em pacientes portadores da **Síndrome de Angelman** (SA), que se caracteriza por fácies típica, baixa estatura, retardo mental severo, espasticidade e convulsões, existe uma deleção da mesma região cromossômica, só que no **cromossomo 15 de origem materna**. Esses pacientes, então, possuem informação genética em 15q11-q13 provinda apenas de seus pais. Essa circunstância não usual demonstra claramente que a origem do material genético (neste caso, no cromossomo 15), pode afetar profundamente a expressão clínica de um defeito cromossômico.

Por outro lado, uma minoria (cerca de 30%) dos pacientes com SPW não possui deleções citogenéticas, mas sim são portadores de um par intacto de cromossomos 15, ambos herdados de sua mãe. Em contrapartida, apenas uma pequena parcela dos pacientes com SA (de 3 a 5%) possuem dois cromossomos 15 intactos de origem paterna. Nesses casos, estamos diante de uma **dissomia uniparental**, o que apóia a teoria de que a SPW e a SA resultam da perda da contribuição paterna e materna dos genes localizados em 15q11-q13, respectivamente.

Além dos mecanismos de deleção e de dissomia uniparental, alguns pacientes com essas síndromes aparentemente exibem defeitos nos centros de *imprinting* do cromossomo 15. Como resultado, a conversão do *imprinting* de feminino para masculino durante a espermatogênese, ou de masculino para feminino na oocitogênese não ocorre. A fertilização de um oócito por um espermatozóide carreador de um *imprinting* materno anormalmente persistente produziria um zigoto com SPW; já a fertilização de um oócito portador de um *imprinting* paterno anormalmente persistente resultaria em uma criança com SA.

Apesar de ser muito cedo para afirmar se a dissomia uniparental consiste em uma raridade interessante ou em um fenômeno relativamente comum, há um número de regiões no genoma humano que demonstram evidência de *imprinting* genômico. A população médica deve manter em mente esse mecanismo como uma possível causa de distúrbios genéticos, principalmente em casos de doenças autossômicas recessivas em pacientes que possuem apenas um progenitor afetado e em casos de doenças ligadas ao X transmitidas de pai para filho ou expressa de forma homozigota em mulheres.

Referências bibliográficas:

- ♣ Nussbaum RL, McInnes RR et al. *Patterns of Single-Gene Inheritance*. In: Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. W.B. SAUNDERS COMPANY. Philadelphia, 2001, 6^{ed}. P. 72-75.
- ♣ Korf BR. *Chromosomes and Chromosomal Abnormalities*.. In: Human Genetics: A Problem-Based Approach. Blackwell Science. Malden, 2000. 2nd ed. P. 208-214.
- ♣ Wilson, GN. *New Applications of Clinical Genetics: Atypical Inheritance Mechanisms and Gene Therapy*. In: Cinical Genetics: A Short Course. Wiley-Liss. New York, 2000. P. 232-236.