



Mapa Genoma Brasil



Aconselhamento Genético em Medicina Genômica

Livro 2

Projeto Mapa Genoma Brasil

BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Gerente Executivo PROADI SUS:

Dante Dianezi Gambardella

Coordenadora Projeto Mapa Genoma Brasil

Mariana Beraldo da Costa Saad

Coordenador Projeto Qualificação e Treinamento

José Pereira de Souza

Assessoria Técnica

Erika Maria Monteiro Santos

Autores

Pablo De Nicola

Silvana Soares dos Santos

Equipe Qualificação e Treinamento

Amanda Aparecida Franca De Nobrega

Cristiane da Fonseca Amancio

Daniel Dias Macario

Denise De Andrade Saavedra

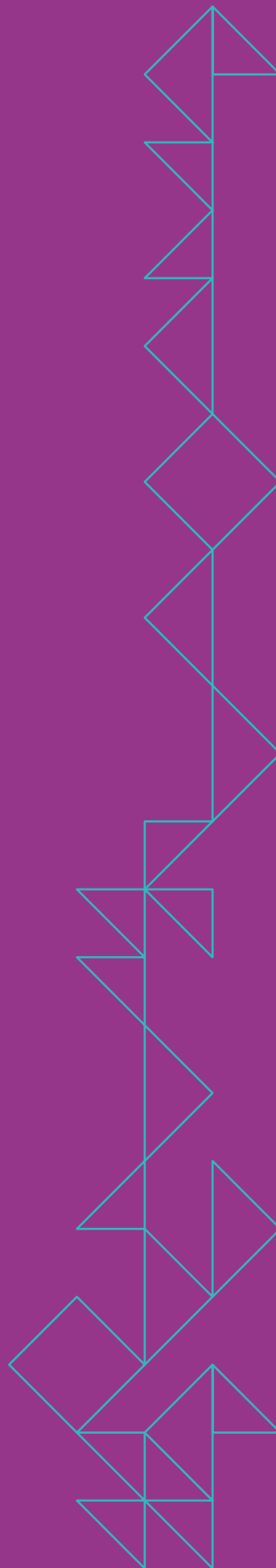
Fernando Alves Alencar de Moura

Luanda Guimarães da Silva

Lucas Campacci



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.



Apresentação

Olá, prezado(a) colega.

A genética estuda a estrutura e o funcionamento dos seres vivos, com foco no genoma, formado por genes que carregam informações essenciais para o desenvolvimento e manutenção dos organismos. O DNA e o RNA desempenham papéis fundamentais na codificação e tradução de proteínas, elementos vitais para a função celular. Além disso, compreender a transmissão da informação genética entre gerações é crucial.

A variação genética, outro pilar da genética, envolve diferenças no genoma de cada indivíduo, que podem ocorrer em níveis variados, desde pequenas alterações no DNA até mudanças estruturais nos cromossomos. Existem diversos tipos de variações, como substituições, inserções, deleções, duplicações e inversões, que podem impactar a função gênica e a produção de proteínas. Este material explora a identificação e classificação dessas variantes, desde as silenciosas e neutras até as mais disruptivas, como missense, nonsense e frameshift, além de diferenciar variantes somáticas e germinativas.

Bons estudos!

Equipe Mapa Genoma Brasil

Índice

1. O Genoma 05

2. Os Genes 06

O DNA 08

O RNA 09

Do RNA às Proteínas 11

Proteínas 12

Como a Informação Genética é Transmitida? 12

3. Variação Genética 13

Variação Genômica 14

Variações Cromossômicas Estruturais 15

Variações Gênicas 17

Substituição 17

Inserção 17

Deleção 17

Inserção-deleção 18

Duplicação 18

Inversão 18

Como as Variantes São Identificadas 18

Variantes Genéticas Quanto ao Tipo de Alteração
na Codificação da Proteína 18

Variante Silenciosa 19

Variante Neutra 19

Variante Missense 20

Variante sem Sentido (ou Nonsense) 20

Variante de Mudança de Leitura (ou Frameshift) 21

Definição de Variantes Somáticas e Germinativas 22

Variantes Somáticas 22

Variantes Germinativas 22

Referências 23

Dicas

- O índice é interativo, permitindo que você seja direcionado para o tópico desejado com um clique.
- Além disso, ao clicar no logo do Mapa Genoma Brasil no topo da página, você retornará ao índice.

1. O Genoma

Todas as funções necessárias ao funcionamento das células estão armazenadas no genoma. Cada célula do corpo humano carrega uma cópia do genoma, que contém aproximadamente 20 mil genes, os quais são responsáveis por conservar o código para a produção das proteínas, que são as unidades funcionais das células.

O genoma contém, no núcleo das células humanas somáticas — que formam os tecidos, exceto as germinativas

—, 46 cromossomos, sendo 23 pares (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016). Desses, 22 são chamados de autossomos — numerados do maior para o menor — e um, de cromossomos sexuais, sendo dois cromossomos X para as mulheres e XY, para os homens.

Cada cromossomo apresenta um conjunto de genes, que está disposto também no outro par — a isso damos o nome de cromossomo homólogo. O ser humano tem dois cromossomos: um herdado do pai e outro, da mãe (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016). A figura 1 apresenta um cariótipo com os 22 autossomos e os cromossomos sexuais.

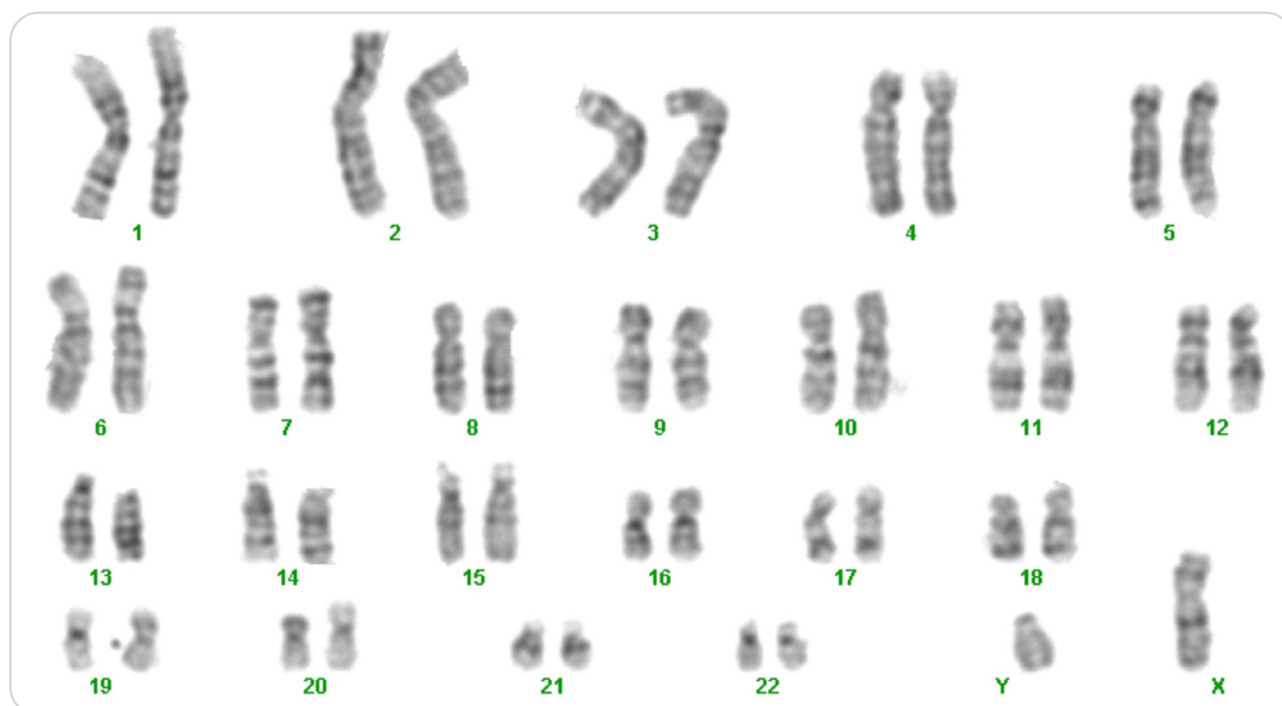


Figura 1 - Cariótipo com os 22 pares de autossomos, organizados pelo tamanho, e os cromossomos sexuais de um indivíduo do sexo masculino (XY).

Os Genes

Os genes são segmentos ou regiões de DNA que ocupam um local específico em determinado cromossomo, o *lôcus*, o qual contêm as instruções para a fabricação de uma proteína. O *lôcus* do gene é o mesmo para todos os seres humanos (Alberts et al., 2008).

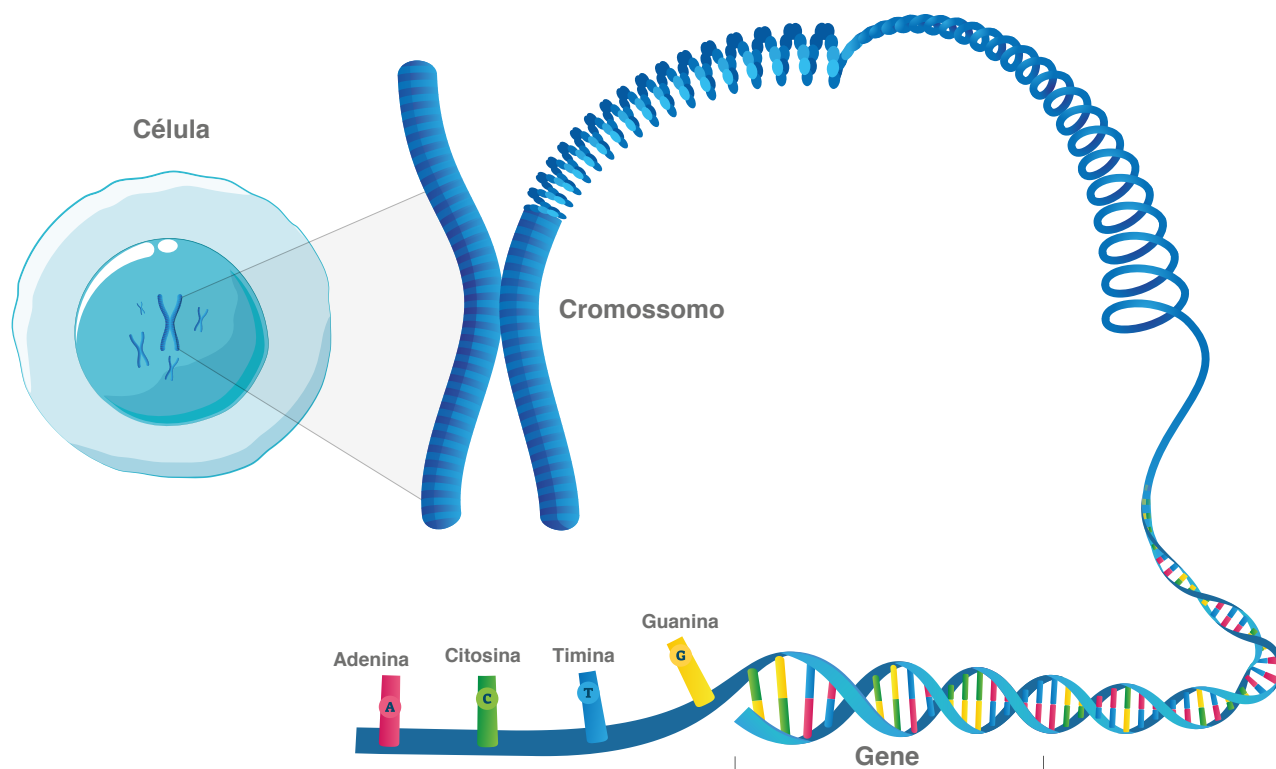
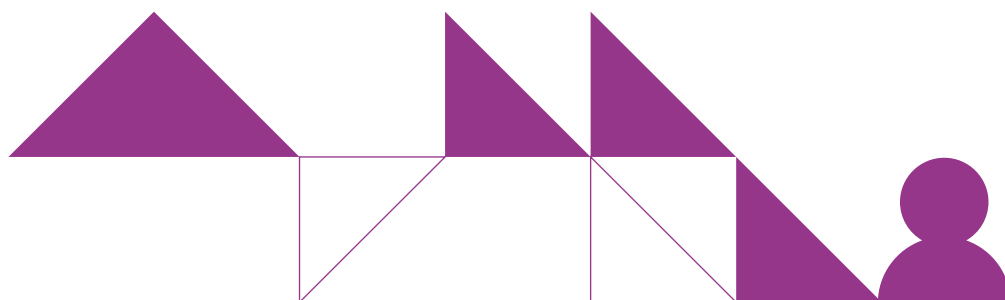


Figura 2 - A célula, o cromossomo e o gene.



Um gene pode ser dividido em regiões com funções específicas. A região conhecida como “promotor” funciona como uma área responsável pela ativação do gene, levando à produção da proteína. Os íntrons, por sua vez, são regiões que não codificam aminoácidos, ao passo que as regiões que os codificam são chamadas de éxons. Os íntrons fazem parte da sequência do gene. Mas na tradução, quando é formado o RNA mensageiro, eles não entram na sequência, portanto não estarão representados na proteína.

É importante saber sobre íntrons e éxons porque, em geral, alterações no DNA que ocorrem nas regiões intrônicas não são capazes de alterar a proteína, haja vista que, como podemos ver na figura 3, o íntron não fica representado na tradução da proteína. Porém, a depender do local e do tipo de alteração no DNA, ele pode embaralhar a forma como a proteína é montada, prejudicando sua formação.

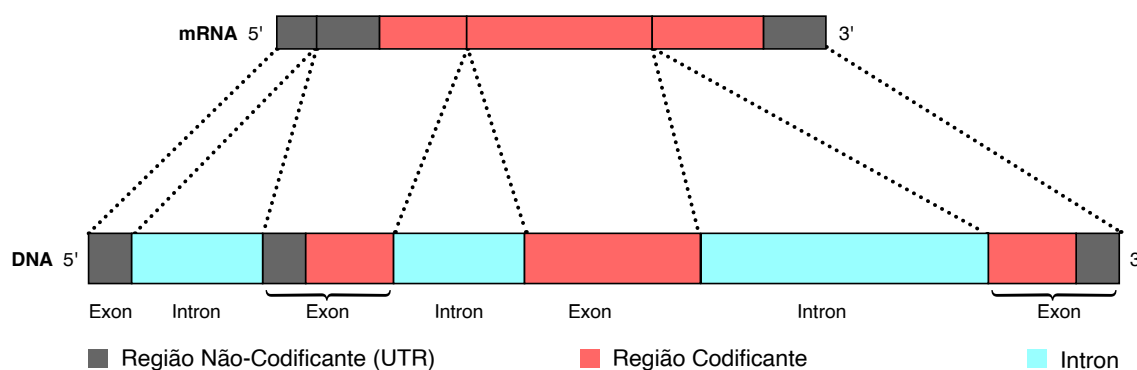
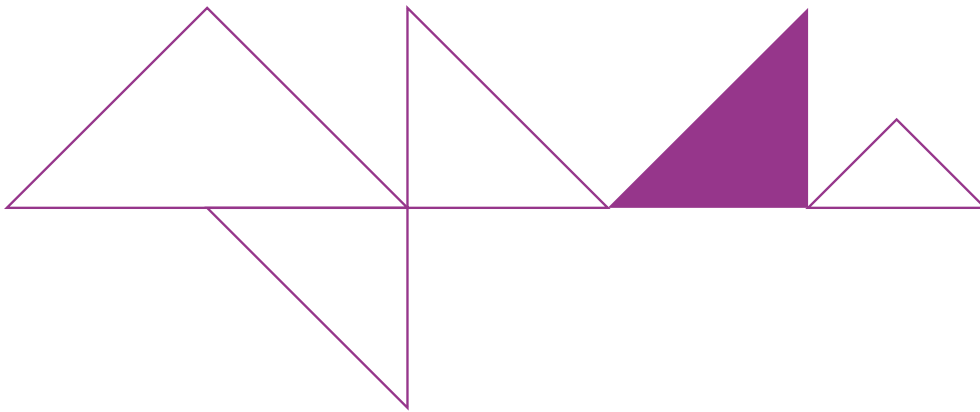


Figura 3 - Estrutura do Gene. Nota: Os íntrons não fazem parte do mRNA (RNA mensageiro), portanto não serão codificados em aminoácidos.

Onde aplico esse conhecimento?

O sequenciamento completo do exoma (SCE) ordena os éxons e não avalia as regiões intrônicas, enquanto o sequenciamento completo do genoma (SCG) avalia éxons e íntrons.





O DNA

O DNA é um nucleotídeo formado por duas partes: um açúcar, denominado desoxirribose, e uma base, que pode ser de quatro tipos: citosina e timina (pirimidinas), guanina e adenina (purinas). Cada base recebe uma letra: sendo C para citosina, T para timina, G para guanina e A para adenina (Alberts et al., 2008; Pierce, 2003). Cada açúcar é ligado por um grupo fosfato, o que dá origem a uma cadeia com os nucleotídeos em sequência. A estrutura do DNA é uma dupla hélice composta de duas fitas complementares em que as citosinas de uma pareiam com as guaninas da outra, enquanto as timinas pareiam com as adeninas, respectivamente (Alberts et al., 2008;

Pierce, 2003), como mostra a figura 4.

A estrutura do DNA permite, de forma precisa, a transmissão da informação genética de uma célula para as células seguintes, além da produção dos aminoácidos e da organização das proteínas, que serão discutidas a seguir (Alberts et al., 2008; Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016; Pierce, 2003).

Como mencionado, o DNA tem uma estrutura de dupla hélice na qual há duas fitas complementares entre si. Assim, a sequência de uma das fitas é idêntica à da outra, o que é essencial para a transmissão da informação genética. Durante os processos de divisão celular, essa estrutura garante que a informação genética seja transmitida de forma igual para as células seguintes (Alberts et al., 2008; Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016; Pierce, 2003).

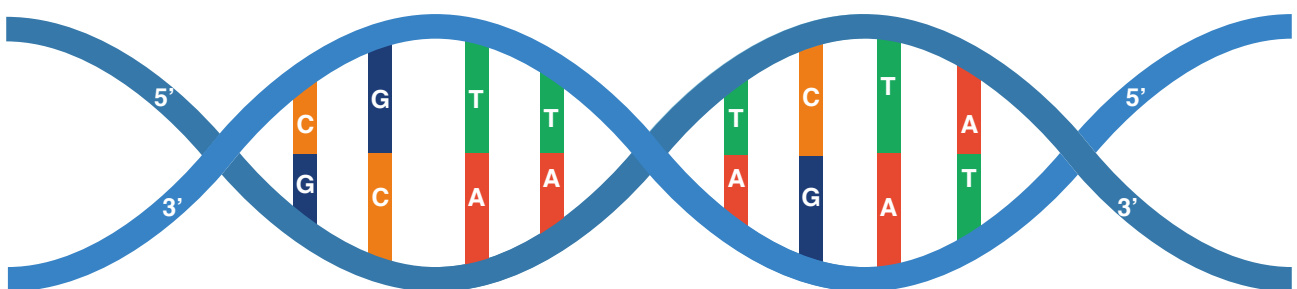


Figura 4 - Estrutura do DNA (dupla fita). Nota: Ao lado, os nucleotídeos citosina (C) e guanina (G), ligados por três pontes de hidrogênio, e timina (T) e adenina (A), ligados por duas pontes de hidrogênio.

O RNA

As características do nosso organismo e seu funcionamento ocorrem segundo a expressão das proteínas. O DNA não é capaz de ser codificado diretamente em proteína, necessitando de uma molécula intermediária: o RNA (Alberts et al., 2008).

O processo pelo qual a informação genética é transmitida do DNA para o RNA

é denominado transcrição. A informação armazenada no código genético é transmitida do DNA de um gene para o RNA mensageiro (Turnpenny, 2017).

O RNA tem estrutura semelhante ao DNA: açúcar e nucleotídeo. No entanto, o açúcar é a ribose, e a uracila (U) substitui a timina. As três demais bases são as mesmas.

A figura 5 apresenta as diferenças entre as estruturas do DNA e do RNA (Alberts et al., 2008).

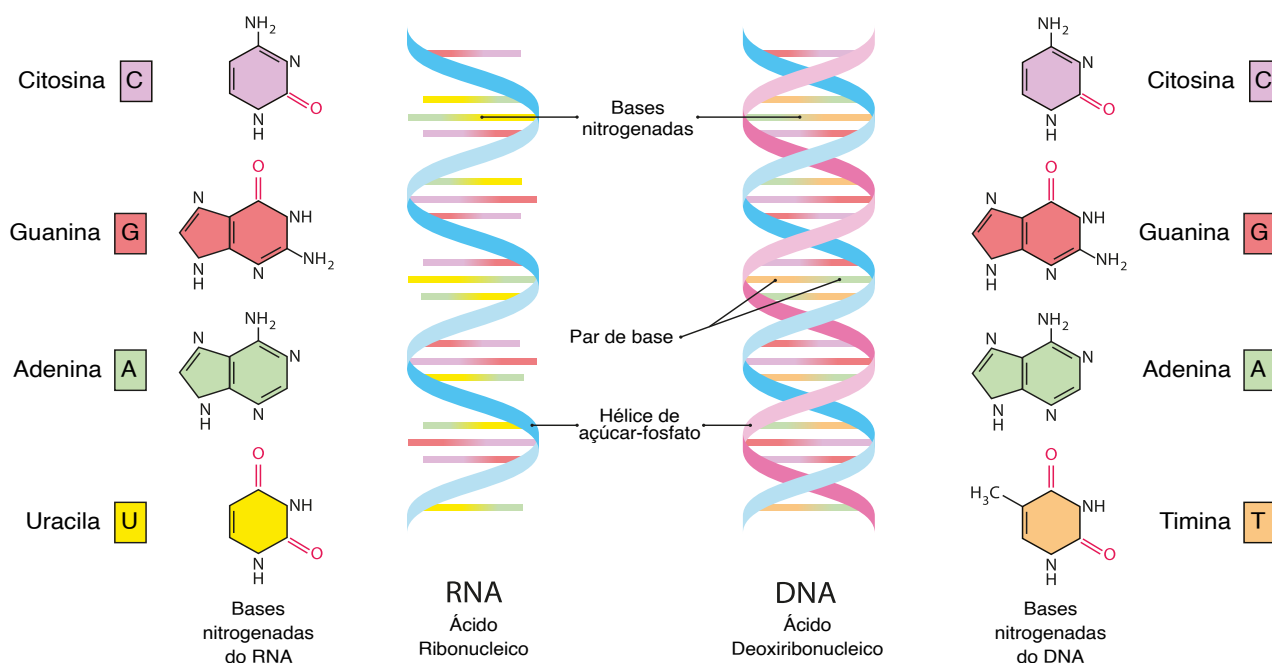
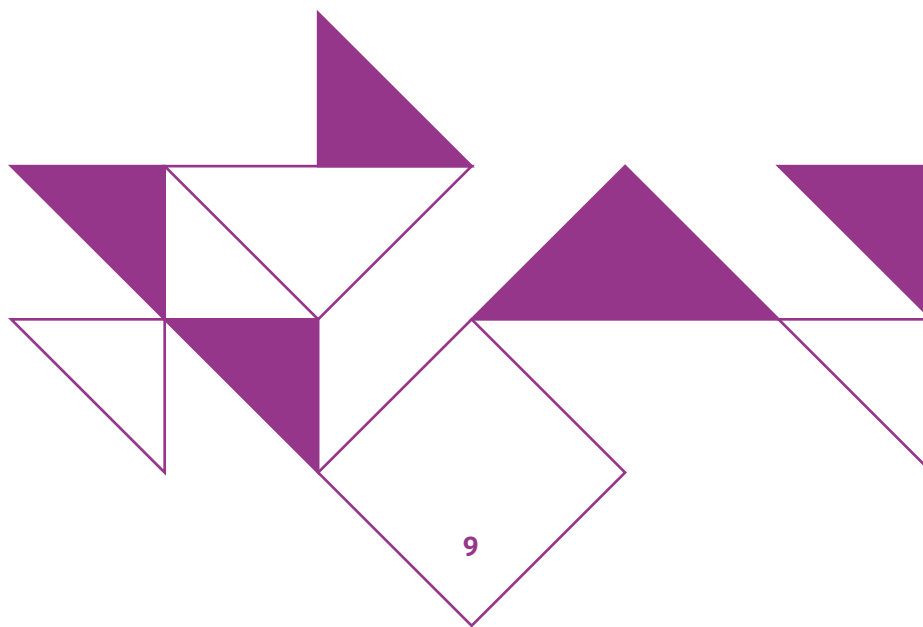


Figura 5 - Estrutura do RNA e do DNA. Nota: O RNA não tem a base timina (T), e sim uracila (U).



Antes de ser processado em RNA mensageiro (mRNA), que funciona como base para a síntese proteica, todos os nucleotídeos entre o local inicial e o final de transcrição de um gene são transcritos em pré-mRNA pela enzima RNA polimerase. Durante e após a transcrição, os íntrons não codificantes no precursor pré-mRNA são excisados, enquanto os éxons codificantes não contíguos são unidos para formar um mRNA menor e maduro, antes de serem transportados à translação para o ribossomo no citoplasma (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

No citoplasma, outra molécula importante é o RNA transportador (tRNA), que serve como elo entre o código genético do mRNA e os aminoácidos. Cada tRNA se liga a um aminoácido particular, a quem carrega ao ribossomo. Nele, o tRNA adiciona o aminoácido à cadeia de polipeptídeo na posição específica de acordo com as instruções do mRNA, como mostra a figura 6 (Pierce, 2003).

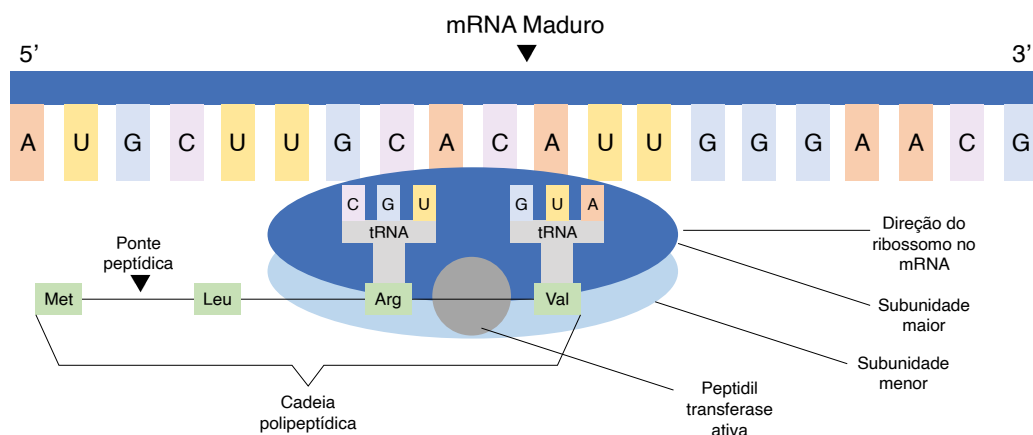
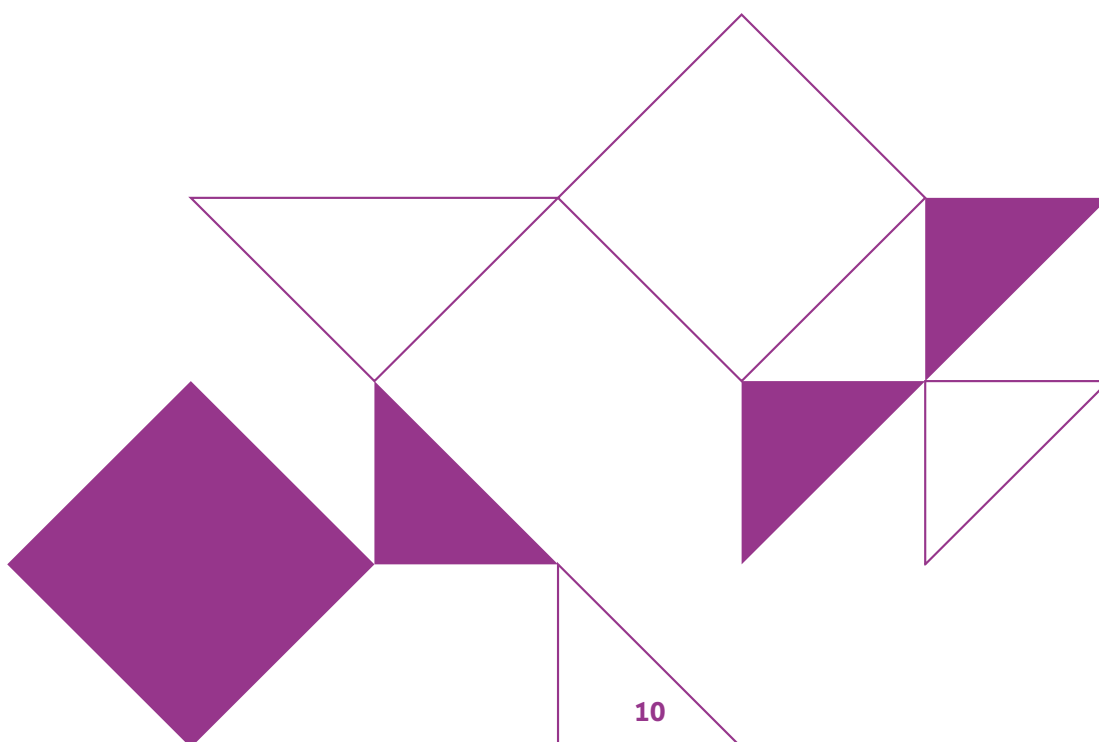


Figura 6 - Representação do tRNA.

Nota: O mRNA maduro fornece orientação para a tradução, que ocorre com a ajuda do tRNA.



Do RNA às Proteínas

O RNA é processado e dá origem às proteínas, num processo denominado tradução. O mRNA recém-processado é transportado do núcleo para o citoplasma, onde se associa aos ribossomos, local em que ocorre a síntese proteica. Os ribossomos são compostos por duas subunidades de tamanhos diferentes, as quais, por sua vez, são divididas em quatro tipos de subunidades distintas de moléculas de RNA ribossomal (rRNA) e num grande número de proteínas ribossomais (Turnpenny, 2017).

Inicialmente, para compreender como o RNA é traduzido em proteínas, é necessário definir o que é o código genético, uma sequência de nucleotídeos do DNA ou do RNA. Há quatro letras no código, que correspondem a cada uma das bases: A

(adenina), G (guanina), C (citosina) e T (timina). No RNA, o T é substituído pelo U (uracila). O código genético é uma sequência de três bases. Cada aminoácido é codificado pela sequência de três nucleotídeos consecutivos, chamada códon.

O código genético é degenerado porque há 64 códons diferentes, mas apenas 20 aminoácidos. Dessa forma, alguns códons são sinônimos e codificam um mesmo aminoácido. O primeiro é o iniciador — em geral, o AUG, que dá origem ao aminoácido metionina. Ao ler o códon inicial, os outros são lidos em grupos de três, e os aminoácidos são adicionados. Três códons, em particular (UAA, UAG e UGA), funcionam como códigos de terminação (stop *codons*), que sinalizam o final da proteína. Dessa forma, ao identificar um desses códons finalizadores, não há mais adição de aminoácidos (Pierce, 2003), como podemos ver na figura 7.

	U	C	A	G	
U	UUU-Fenilalanina UUC-Fenilalanina UUA-Leucina UUG-Leucina	UCU-Serina UCC-Serina UCA-Serina UCG-Serina	UAU-Tirosina UAC-Tirosina UAA-Parada UAG-Parada	UGU-Cisteína UGC-Cisteína UGA-Parada UGG-Triptofano	U C A G
C	CUU-Leucina CUC-Leucina CUA-Leucina CUG-Leucina	CCU-Prolina CCC-Prolina CCA-Prolina CCG-Prolina	CAU-Histidina CAC-Histidina CAA-Glutamina CAG-Glutamina	CGU-Arginina GCG-Arginina CGA-Arginina CGG-Arginina	U C A G
A	AUU-Isoleucina AUC-Isoleucina AUA-Isoleucina AUG-Metionina	ACU-Treonina ACC-Treonina ACA-Treonina ACG-Treonina	AAU-Asparagina AAC-Asparagina AAA-Usina AAG-Usina	AGU-Serina AGC-Serina AGA-Arginina AGG-Arginina	U C A G
G	GUU-Valina GUC-Valina GUA-Valina GUG-Valina	CGU-Alanina GCC-Alanina GCA-Alanina GCG-Alanina	GAU-ác. aspártico GAC-ác. aspártico GAA-ác. glutâmico GAG-ác. glutâmico	GGU-Glicina GGC-Glicina GGA-Glicina GGG-Glicina	U C A G

Figura 7 - Código genético universal. Nota: Um aminoácido é determinado pela sequência de três nucleotídeos.

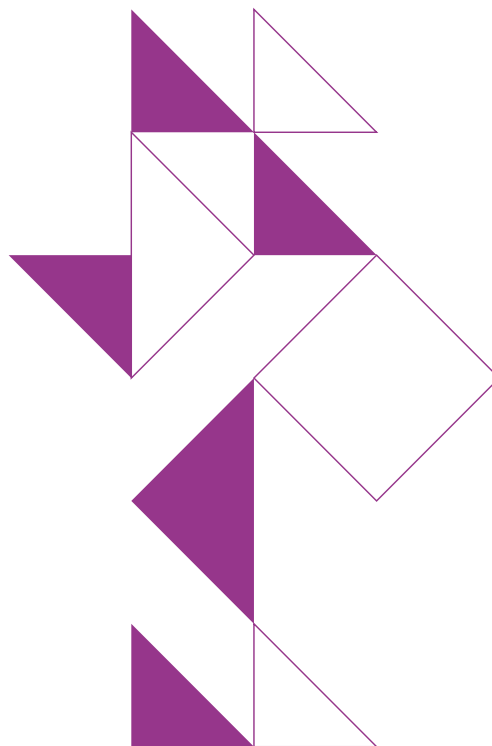
O RNA, então, é processado em proteínas, num processo chamado de tradução e que ocorre no ribossomo, o qual pode ser imaginado como uma máquina sintetizadora de proteínas. A síntese de proteínas pode ser dividida em quatro estágios: ligação dos aminoácidos ao tRNA; iniciação, na qual os componentes para a tradução são reunidos nos ribossomos; alongamento, no qual os aminoácidos são reunidos, um de cada vez, para o crescimento da cadeia de polipeptídeos; e terminação, na qual a síntese termina no códon finalizador e os componentes da tradução são liberados do ribossomo (Pierce, 2003).

Proteínas

As proteínas são estruturas complexas formadas por uma sequência de aminoácidos. Após o processamento no ribossomo, elas são “dobradas” para formar uma estrutura estável. Depois de estabilizadas, podem ser modificadas para exercer suas funções e agrupadas em famílias, que são proteínas com formas semelhantes, mas que podem ter funções distintas. É a interação da proteína com outras moléculas que determina as características biológicas. Assim, uma proteína pode se ligar a um vírus, a outras proteínas com a mesma função ou a proteínas com funções diferentes. Essas substâncias são chamadas de ligantes (Alberts et al., 2008).

Como a Informação Genética é Transmitida?

A informação genética precisa ser transmitida, e essa transmissão é realizada por dois processos: mitose e meiose. A primeira ocorre nas células somáticas, onde as células do corpo crescem e se diferenciam, resultando em duas células filhas com conteúdo genético idêntico. A segunda se dá apenas nas células germinativas, resultando na formação das células reprodutivas (gametas), que terão 23 cromossomos, sendo 22 autossomos e um cromossomo sexual. Enquanto as células somáticas são denominadas diploides, os gametas são haploides (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).



3. Variação Genética

Como pode ser observado, a organização da informação genética é complexa.

Com a conclusão do sequenciamento do genoma humano, muita atenção tem sido direcionada à descoberta e à catalogação da variação no sequenciamento entre diferentes indivíduos — tanto saudáveis quanto com várias doenças — e entre diferentes populações ao redor do mundo. Há dezenas de milhares de variantes comuns vistas numa frequência significativa em uma ou mais populações.

Além disso, há variantes muito raras, muitas das quais provavelmente só

existem em um ou em poucos indivíduos. Todo tipo de variação pode influenciar a função biológica e, portanto, deve ser contabilizado em qualquer tentativa de compreender a contribuição da genética para a saúde humana. Assim, as variações genéticas são alterações em relação ao DNA considerado populacional (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Até um tempo atrás, para alterações no DNA se utilizava o termo “mutação”. No entanto, como essa palavra está associada a doenças, optou-se por “variação genética”, uma vez que nem todas as alterações genéticas estão ligadas a enfermidades. A maioria delas, aliás, corresponde a uma variação entre as pessoas, levando a uma composição genética única. Essas variações podem ser classificadas em genômicas, cromossômicas ou gênicas.

Você sabia?

A trissomia do cromossomo 21 resulta em diversas alterações neurológicas e cardiovasculares, levando a um risco maior de desenvolvimento de tumores hematológicos (leucemias e linfomas). Crianças portadoras de síndrome de Down e que desenvolvem leucemia apresentam um risco elevado de recidivas, uma vez que a doença é mais agressiva.



Variações genômicas

A quantidade de cromossomos normal numa célula é denominada euploidia. As variações genômicas alteram o número de cromossomos e resultam numa célula com aneuploidia, característica observada na célula neoplásica, uma vez que o tumor cresce de forma desordenada e tem o DNA desorganizado, resultando em células com quantidade anormal de cromossomos (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

As variações genômicas, também chamadas de variações cromossômicas numéricas, são aquelas que afetam o número de cromossomos numa célula. Como exemplo mais conhecido temos a síndrome de Down, na qual há três, e não duas, cópias do cromossomo 21 (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

A figura 8 apresenta um cariótipo com a trissomia do cromossomo 21.

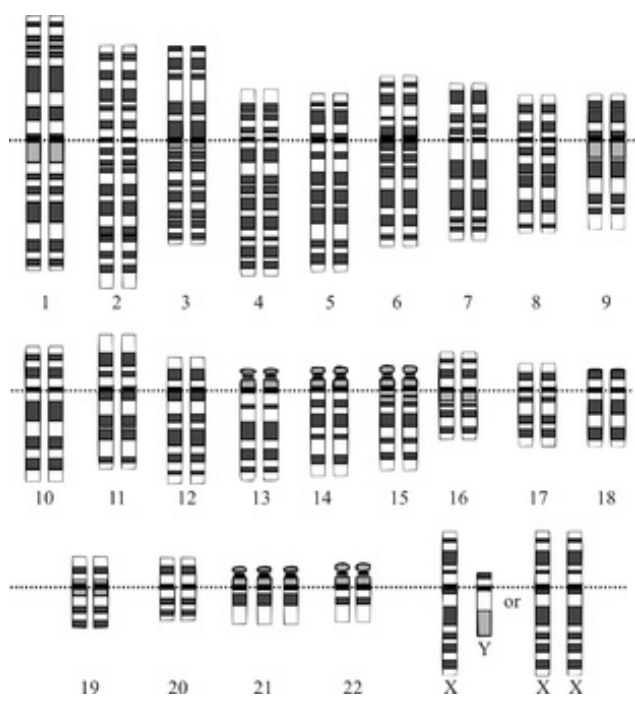
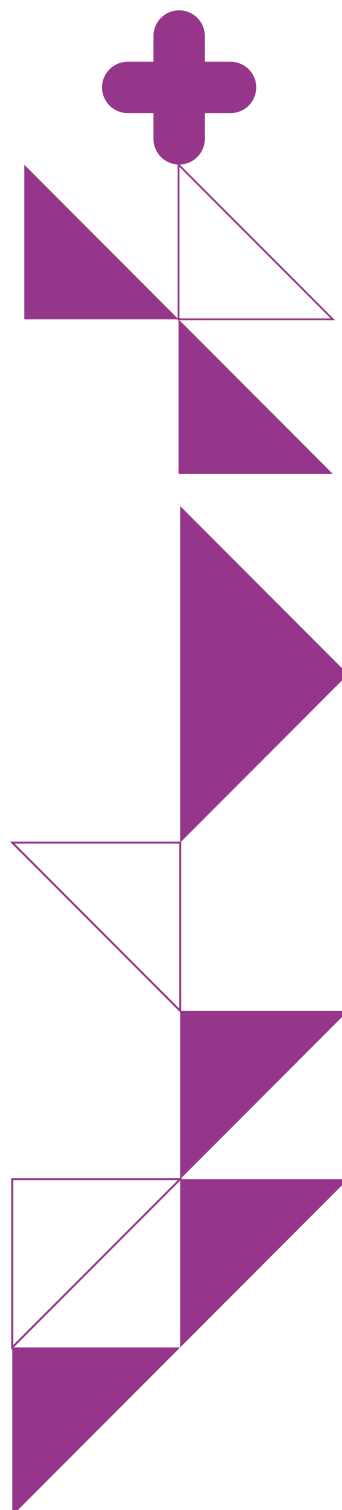


Figura 8 - Mutação genômica – trissomia do cromossomo 21. Nota: É possível observar três cromossomos 21, associados à síndrome de Down.



Variações Cromossômicas Estruturais

Nas variações cromossômicas estruturais podem ser observadas deleções (apagamento) de pedaços de cromossomos, adições, inversões — um pedaço do cromossomo fica de ponta-cabeça, invertendo a sequência do DNA — e translocações, nas quais dois cromossomos trocam pedaços, alterando a sequência normal (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Entre as variações cromossômicas, podemos citar a translocação entre os cromossomos 9 e 22. Nela, observamos quebra e troca de material entre os dois cromossomos, dando origem ao cromossomo Filadélfia (Ph+), descrito em 1976 como causador de leucemia mieloide crônica, doença que pode ocorrer pela fusão dos genes BCR e ABL.

De modo geral, esses genes produzem as proteínas BCR e ABL de forma separada. Com a translocação, a sequência do gene BCR recebe a do gene ABL, formando a sequência BCR-ABL, a qual estimula as células da linhagem mieloide (leucócitos) e leva a uma proliferação exagerada.

Esse exemplo é importante porque, com o entendimento do processo que causa a leucemia mieloide crônica, os cientistas conseguiram desenvolver uma droga-alvo para o tratamento da doença.

Você sabia?



O imatinibe, de nome comercial Glivec®, é chamado de inibidor de tirosina-quinase porque impede uma reação química causada pela tirosina e que está na proteína BCR-ABL. Com isso, ele interrompe a formação da proteína que estimula a proliferação das células leucêmicas.

A figura 9 apresenta diversos tipos de alterações cromossômicas.

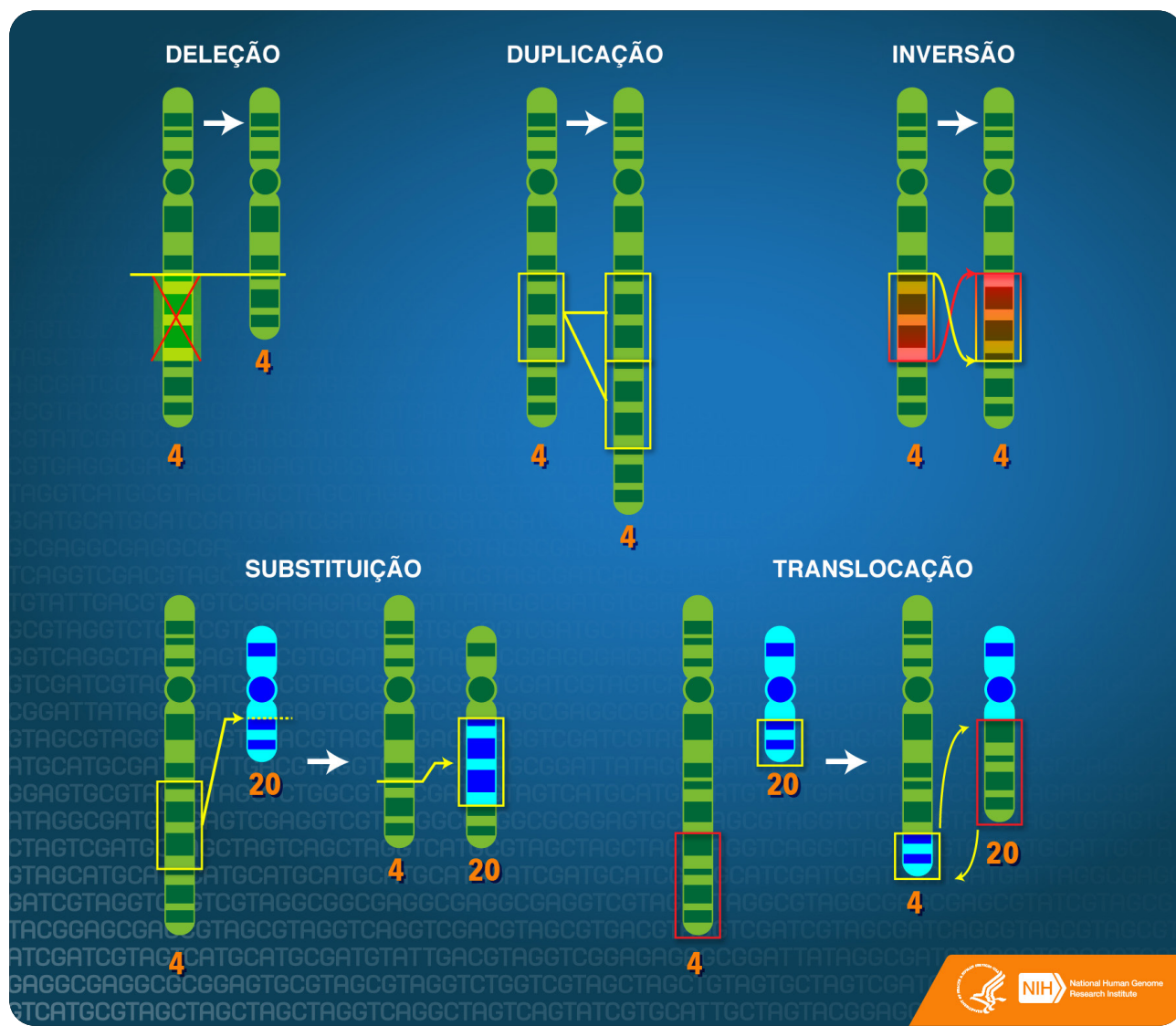
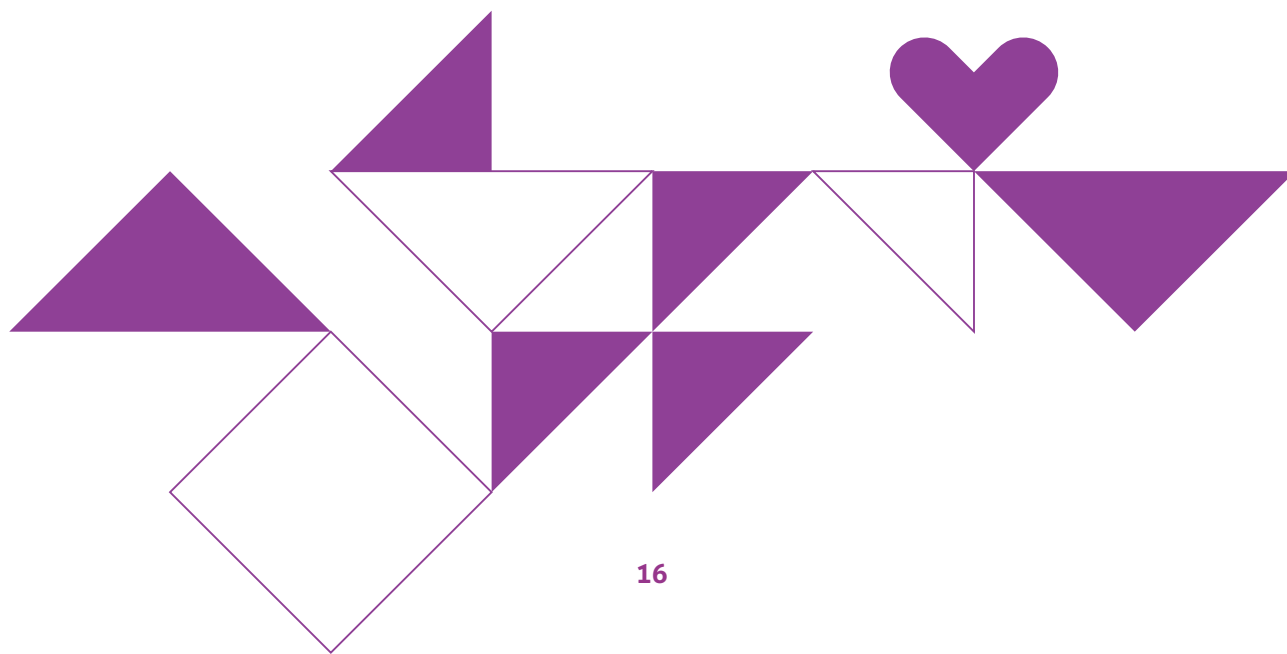


Figura 9 - Diferentes tipos de alterações cromossômicas.

Fonte: National Human Genome Research Institute (NHGRI) from Bethesda, MD, USA, CC BY 2.0.



Variações gênicas

As variações gênicas também são chamadas de pontuais ou de ponto. Elas alteram genes individuais e resultam em mudanças de uma única base de DNA até milhões de pares de base (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

A mudança de uma única base pode ter um grande efeito, a depender de qual gene está sendo alterado e de qual efeito ocorrerá na expressão da proteína. A variação gênica pode alterar a quantidade ou a qualidade da proteína produzida, causando efeitos variados na saúde (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Vamos conhecer os tipos de variantes gênicas.

1. Substituição

Este tipo de variante substitui um nucleotídeo do DNA por outro. As variantes de substituição podem ainda ser classificadas pelo efeito que têm na produção de proteína de acordo com o gene alterado, como mostra a figura 10.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC
Substituição	CAG	TCC

Figura 10 - Substituição de uma citosina (C) por uma timina (T).

2. Inserção

Uma inserção altera a sequência de DNA adicionando um ou mais nucleotídeos ao gene. Como resultado, a proteína produzida a partir do gene pode não funcionar corretamente. A figura 11 apresenta um esquema sobre a inserção de uma timina na sequência do DNA.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC	ACT
Inserção	CAG	TCC	CAC T....

Imagem 11 - Variação gênica com a inserção de um nucleotídeo (adenina) e a alteração da sequência do DNA e dos aminoácidos que serão codificados.

3. Deleção

Uma deleção altera a sequência de DNA, removendo pelo menos um nucleotídeo em um gene. Pequenas deleções removem um ou alguns nucleotídeos dentro de um gene, enquanto deleções maiores podem remover um gene inteiro ou vários genes vizinhos. O DNA deletado pode alterar a função da proteína. A figura 12 apresenta a deleção de um único nucleotídeo e a alteração na sequência do DNA.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC	ACT
Deleção	CAG	CCA	CTC

Figura 12 - Deleção de uma citosina (C) que altera a sequência do DNA.

4. Inserção-Deleção

Esta variante ocorre quando uma deleção e uma inserção ocorrem ao mesmo tempo e no mesmo local no gene. Pelo menos um nucleotídeo é removido e um nucleotídeo é inserido. No entanto, a mudança deve ser complexa o suficiente para diferir de uma simples substituição. A proteína resultante pode não funcionar corretamente. Vejamos um exemplo na figura 13.

Sequência do DNA

Normal

CAG

CCC

ACT

Inserção-Deleção

CAG

TCA

CT...

Figura 13 - Inserção de uma timina (T) e deleção da citosina (C).

5. Duplicação

Uma duplicação ocorre quando um trecho de um ou mais nucleotídeos num gene é copiado e repetido próximo à sequência de DNA original. Esse tipo de variante pode alterar a função da proteína feita a partir do gene. A figura 14 apresenta a duplicação de um fragmento de DNA.

Sequência do DNA

Normal

CAG

CCC

ACT

Duplicação

CAG

CCC

ACT

CAG

CCC

Figura 14 - Duplicação de um fragmento de DNA.

6. Inversão

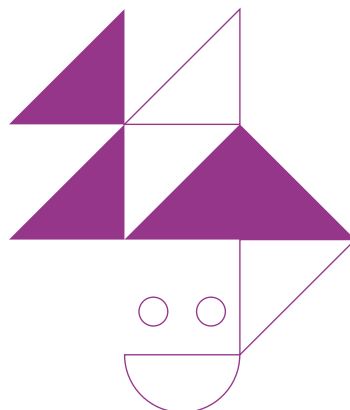
Uma inversão altera mais de um nucleotídeo em um gene, substituindo a sequência original pela mesma sequência, em ordem inversa.

Como as variantes são identificadas?

As variantes genéticas são identificadas pelo teste genético. A depender do tipo e da localização do teste genético, pode ser utilizada uma técnica específica.

Variantes Genéticas Quanto ao Tipo de Alteração na Codificação da Proteína

As variações genéticas são classificadas de duas formas. Primeiro, analisa-se o tipo de alteração na codificação da proteína; depois, observa-se se a variação está associada ao desenvolvimento de alguma doença (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).



Variante silenciosa

Neste tipo de variante, ocorre a mudança na sequência do DNA sem alteração do aminoácido da proteína. Ou seja, a variante codifica o mesmo aminoácido. Como exemplo, podemos citar um trio de bases (códon) CGC que sofre uma a para CGA. Nesse caso, não há alteração no aminoácido, pois os dois codificam a arginina. A figura 15 apresenta uma variante silenciosa.

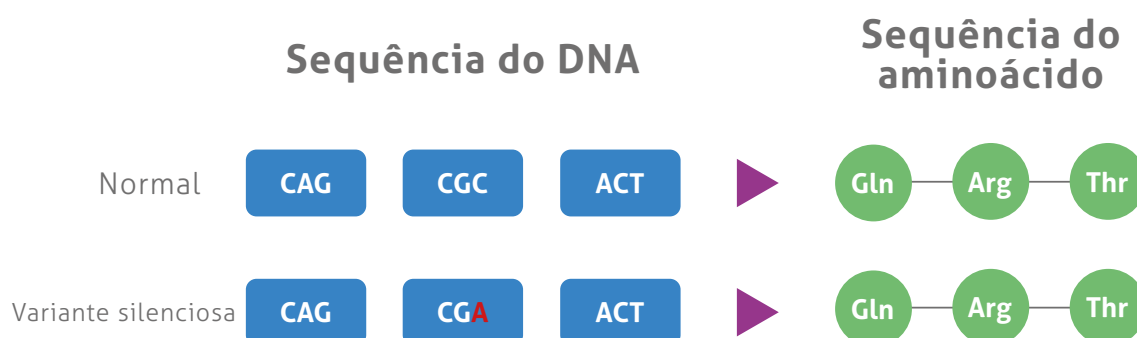


Figura 15 - Variante silenciosa. Nota: A substituição de uma citosina por uma adenina não altera o aminoácido, pois a arginina é inserida na tradução tanto pelo códon CGC quanto pelo códon CGA.

Variante neutra

Na variante neutra observamos a alteração na sequência do DNA, com alteração de um códon e a substituição por aminoácido quimicamente semelhante. Por exemplo, o códon AAA é responsável pela codificação do aminoácido arginina. Se ocorrer uma alteração para AGA, o aminoácido a ser codificado será a lisina. Os aminoácidos arginina e lisina são quimicamente semelhantes e podem não alterar a função da proteína, como mostra a figura 16.

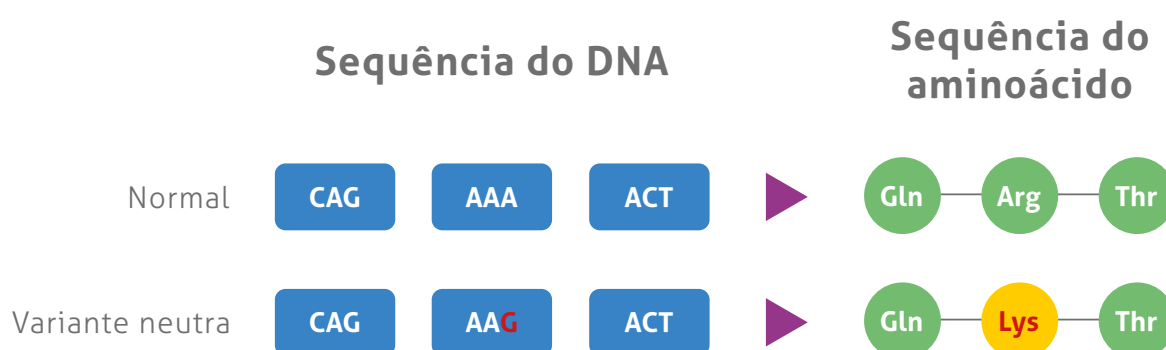


Figura 16 - Variante neutra. Nota: Verificamos a substituição de uma adenina (A) por uma guanina (G). O aminoácido a ser codificado muda de arginina para lisina. A variante é considerada neutra porque a arginina e a lisina são semelhantes sem sua estrutura química.

Variante missense

Neste tipo de variante, a alteração do DNA leva à alteração de um aminoácido na proteína, podendo não causar efeito na função da proteína. No entanto, há variações que causam alteração da proteína, como na doença falciforme, em que o indivíduo apresenta modificação nas duas cópias do gene da cadeia beta da hemoglobina. No sexto códon — os códons são trios de bases que fornecem o código para um aminoácido — ocorre uma alteração de GAG para GTG. Com isso, o ácido glutâmico é substituído pela valina, alterando a proteína da hemoglobina, o que leva à formação de hemácias em forma de foice e, portanto, à doença falciforme, como exemplifica a figura 17.

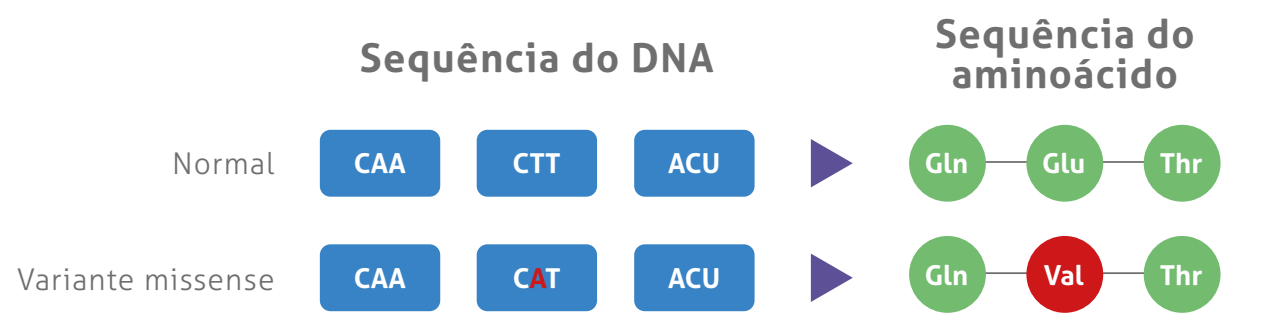


Figura 17 - Variante missense, que leva ao desenvolvimento da anemia falciforme. Nota: A substituição de um nucleotídeo (timina por adenina) leva a uma mudança no aminoácido codificado — no caso, o ácido glutâmico é substituído pela valina. Com isso, o paciente apresenta uma hemoglobina que provoca a alteração na conformação das hemáticas. A anemia falciforme tem herança autossômica recessiva. Dessa forma, a doença se manifesta se o indivíduo apresentar as duas cópias do gene alterada.

Variante sem sentido (ou nonsense)

Nesta alteração, a mudança da base causa uma interrupção na produção da proteína. Isso ocorre porque alguns códons (UAA, TAG, TGA) indicam que a proteína deve interromper a adição de aminoácidos. Por exemplo, a variante c.188T>A (p. Leu63Ter) no gene BRCA1 indica que, na posição 188 do gene, ocorreu uma troca de uma base T (timina) por A (adenina). Com isso, no códon 63, uma leucina é substituída por um códon de terminação. Assim, a proteína BRCA1 deixa de ser produzida após o códon 63, o que a torna sem função, como vemos na figura 18.

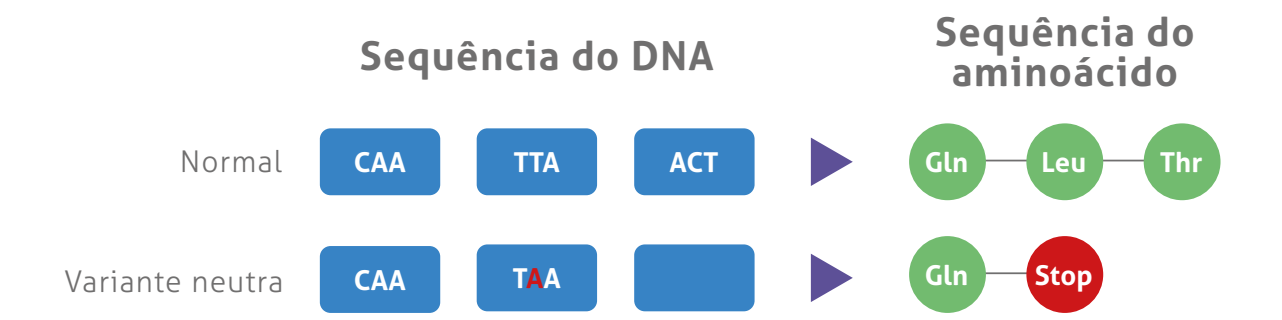


Figura 18 - Variante nonsense. Nota: Ocorreu a substituição de timina por adenina. Com isso, o aminoácido leucina é substituído por um códon de parada (stop codon), o que leva ao encurtamento da proteína.

Variante de mudança de leitura

Nesta variante, pode ocorrer deleção, adição ou troca de base (ou bases), mudando toda a leitura do DNA. Como exemplo, podemos citar a variante c.5266dupC (p. Gln1756Profs) no gene BRCA1. Nela, na posição do DNA 5266, ocorre uma duplicação de uma citosina (C). Essa base C a mais empurra todo o DNA e influencia a leitura para a fabricação dos aminoácidos.

Assim, no códon 1756, onde originalmente estava uma glutamina (Gln), ocorre uma mudança para prolina e, logo depois, a parada da proteína. Assim, essa variante leva à interrupção da proteína após o códon 1756, que a torna sem função. A figura 20 mostra um exemplo da variante de mudança de leitura (*frameshift*).

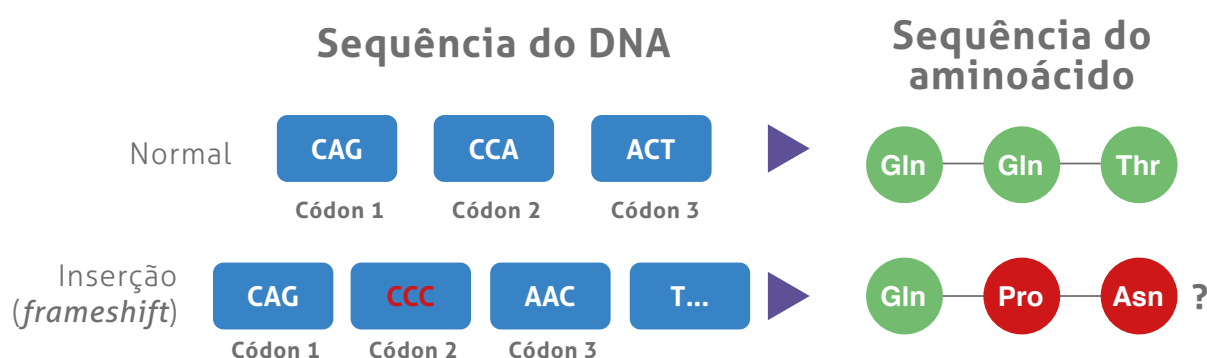
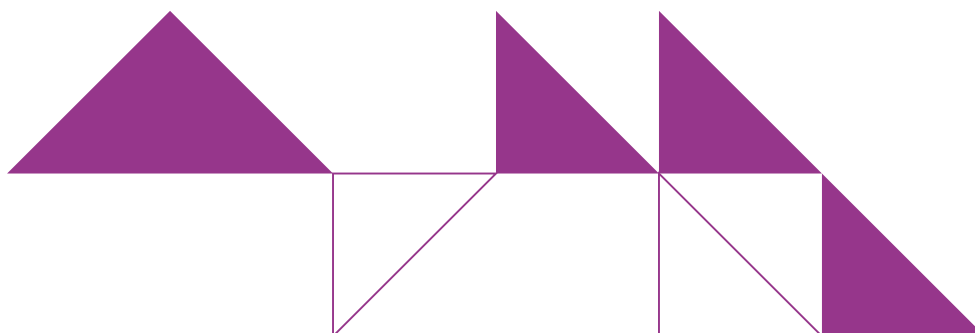
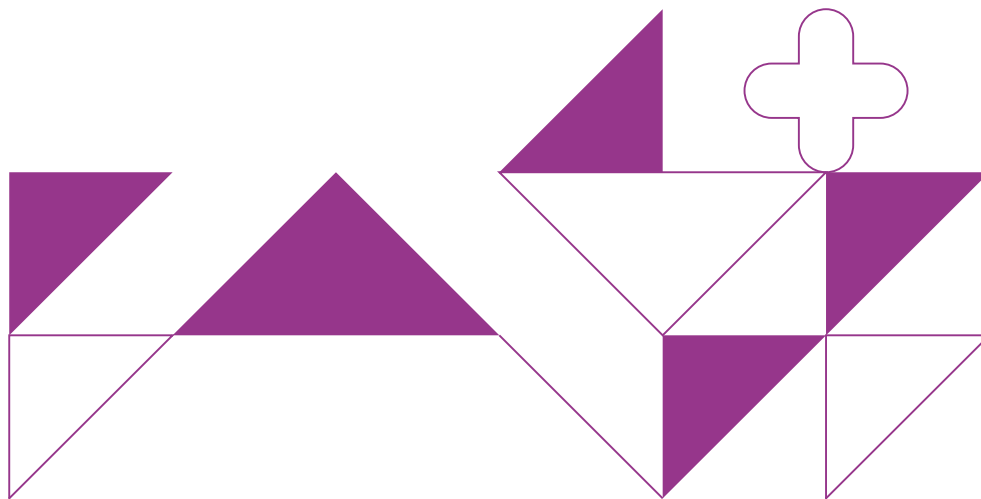


Figura 20 - Variante nonsense. Nota: Ocorreu a substituição de timina por adenina. Com isso, o aminoácido leucina é substituído por um códon de parada (stop codon), o que leva ao encurtamento da proteína.

A compreensão do efeito que uma alteração na sequência do DNA pode causar na proteína é importante para compreender um laudo de teste genético, que poderá fazer a sequência do DNA, classificando a alteração em relação ao efeito que ela causa na proteína. Veremos isso no livro que aborda o aconselhamento.





Definição de Variantes Somáticas e Germinativas

No campo da genética, as variantes somáticas e germinativas desempenham papéis cruciais na compreensão das mutações e suas implicações na saúde humana.

Variantes Somáticas

As variantes somáticas são mutações que ocorrem em células somáticas, ou seja, em qualquer célula do corpo que não seja um gameta (espermatozoide ou óvulo). Essas mutações não são herdadas dos pais nem transmitidas à prole. Elas podem surgir em qualquer momento da vida de um indivíduo em razão de fatores ambientais, como exposição à radiação ou a substâncias químicas, ou a erros durante a replicação do DNA. Essas variantes, muitas vezes, estão associadas ao desenvolvimento de câncer, uma vez que podem levar à proliferação descontrolada de células, e são investigadas a partir de tecido tumoral.

Variantes Germinativas

Por outro lado, as variantes germinativas são alterações no DNA que ocorrem nas células germinativas, responsáveis pela produção de gametas. Essas mutações são herdadas dos pais e podem ser transmitidas à prole, afetando todas as células do organismo do descendente. A identificação delas é fundamental para o aconselhamento genético e a compreensão dos mecanismos de herança de diversas condições.

Uma vez que as variantes germinativas estão presentes em qualquer célula do corpo, o material para o teste genético pode ser coletado de qualquer célula. Sangue, saliva e esfregaço da boca são usados por serem de mais fácil acesso e terem menor chance de falha.

Referências

Alberts B, Johnson A. et al. (2008). Molecular biology of the cell. 5.ed. New York: Garland Science.

Almeida CA, Barry SA (2010). Cancer: basic science and clinical aspects. Oxford: Wiley-Blackwell.

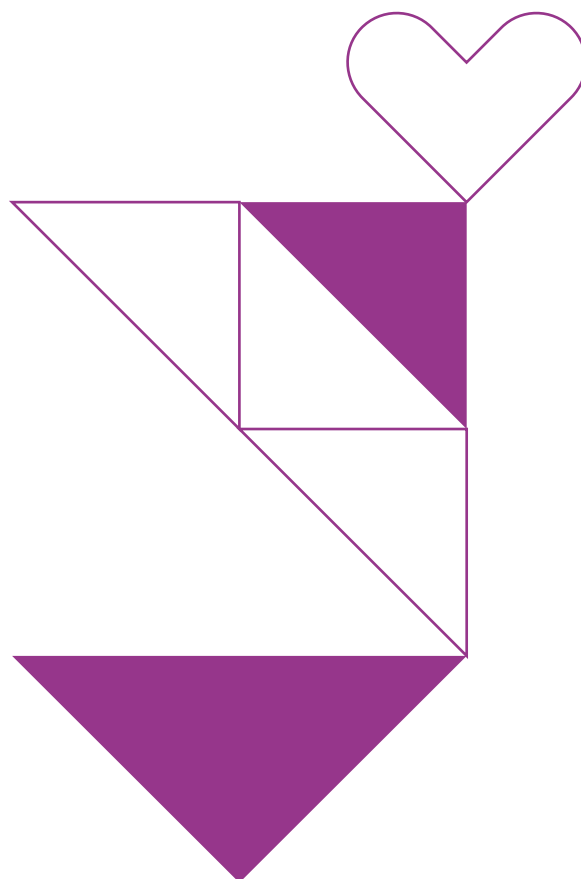
Nussbaum RL, McInness RR, Willard FH (2016). Thompson & Thompson genetics in medicine. 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.

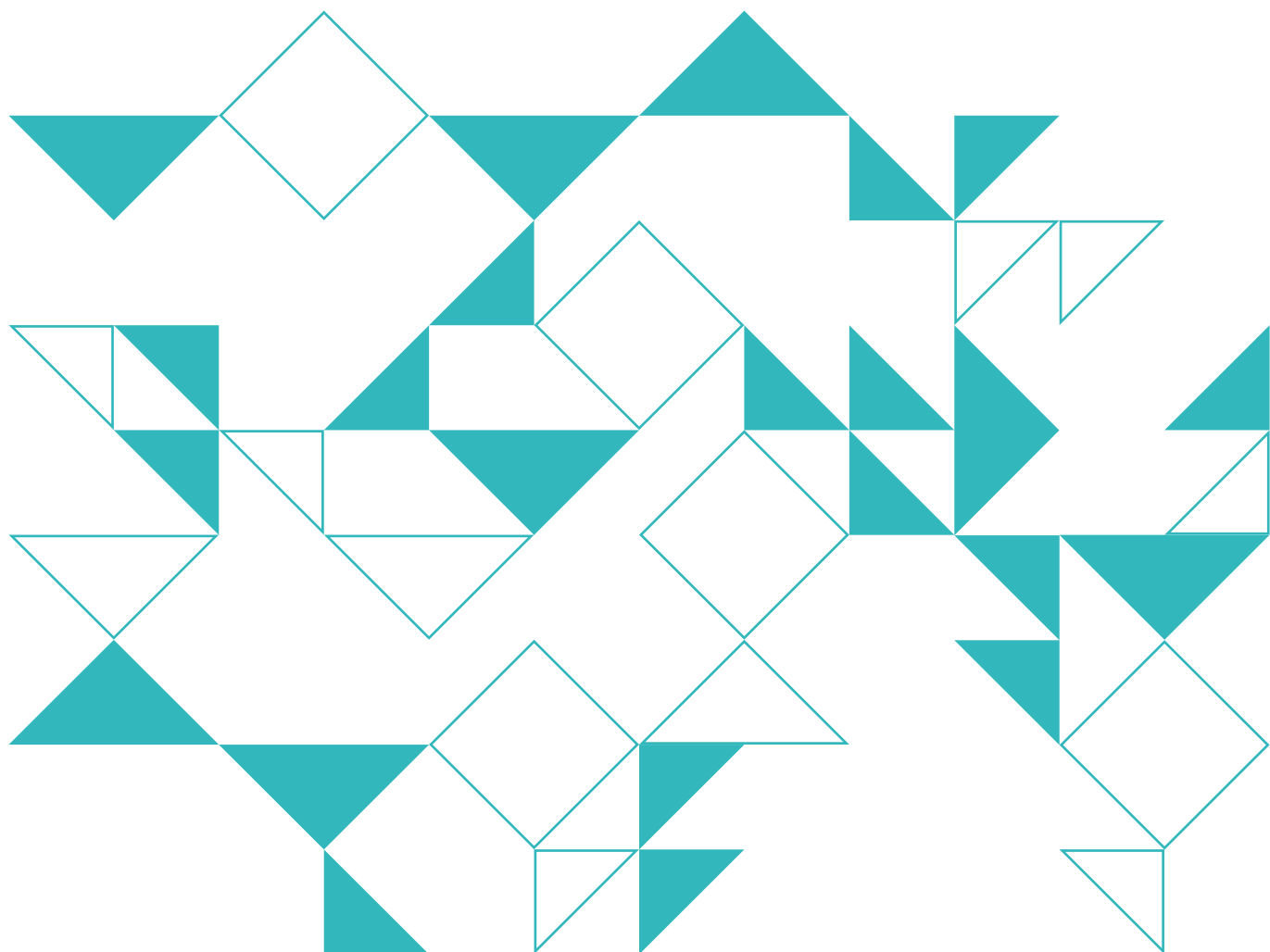
Pierce BA (2003). Genetics: a conceptual approach. New York: W.H. Freeman.

Pray L. (2008). Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick. Nature Education, 1:1-6.

Rose AB (2019). Introns as gene regulators: a brick on the accelerator. Front Genet, 9:1-6.

Turnpenny P. (2017). Emery's elements of medical genetics. 15 ed. Philadelphia: Elsevier.





Rua Maestro Cardim, 769
01323-900 Bela Vista São Paulo
Tel. 11 3505 1000

/bporgbr
bp.org.br