

Mapa Genoma Brasil



Coleta e Registro de Dados em Medicina Genômica

Livro 4

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

Autor

Pablo de Nicola

Equipe Qualificação e Treinamento

Amanda Aparecida Franca de Nobrega

Cristiane da Fonseca Amancio

Fernando Alves Alencar de Moura

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,

Convido você a explorar o conteúdo deste livro, desenvolvido para facilitar sua participação no projeto “Saúde de precisão: correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares”. Aqui, abordaremos o tema da variação genética.

Agradeço a oportunidade de compartilhar com você esses conceitos.

Pablo de Nicola

Bons estudos!

Sumário

1 Variação Genética 05

Variações Genômicas 06

Variações Cromossômicas 07

Variações Gênicas 08

Substituição 08

Inserção 08

Deleção 09

Inserção-deleção 09

Duplicação 09

Inversão 09

Como as Variantes São Identificadas 10

Aplicação do Conhecimento na Prática Clínica 10

Referências 11

Dicas

- O sumário 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 sumário.

1. 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

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 1 apresenta um cariótipo com os 22 autossomos e os cromossomos sexuais.

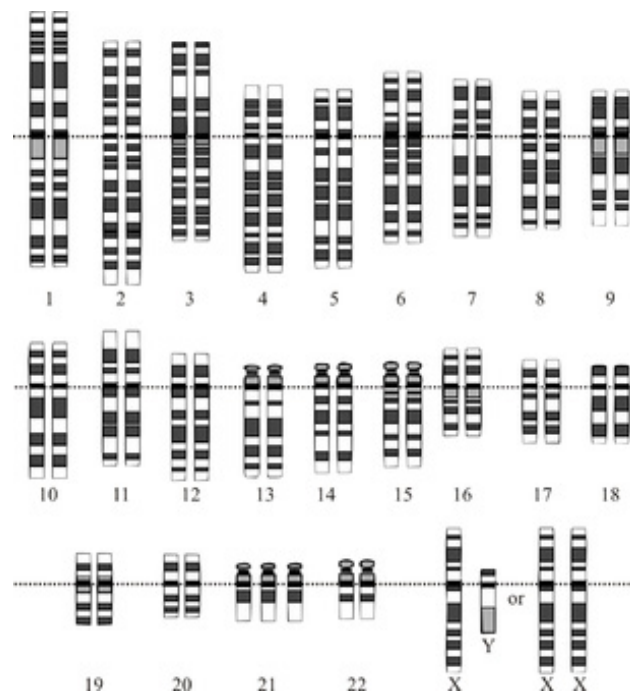


Figura 1 - Mutação genômica (trissomia do cromossomo 21).

O ser humano tem 23 pares de cromossomos, sendo 22 autossomos e um par de cromossomos sexuais — XX no feminino e XY, no masculino.

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.

Já as variações que alteram a estrutura dos cromossomos são denominadas variações cromossômicas (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Variações Cromossômicas

Nas variações cromossômicas podem ser observadas deleções (apagamento) de pedaços de cromossomos, adições, inversões (um pedaço do cromossomo fica de “ponta cabeça”, ou seja, a sequência do DNA é invertida) e translocações (nas translocações, dois cromossomos trocam pedaços, alterando a sequência de dois cromossomos).

Entre as variações cromossômicas, podemos citar a síndrome velocardiofacial, causada pela deleção 22q11.2, ou seja, um seguimento no braço longo do cromossomo 22. Com isso, 40 genes estarão ausentes, causando uma série de alterações. Cerca de 70% das crianças apresentam cardiopatias.

Você sabia?

A síndrome velocardiofacial também é conhecida como síndrome DiGeorge.



A Figura 2 apresenta diversos tipos de alterações cromossômicas.

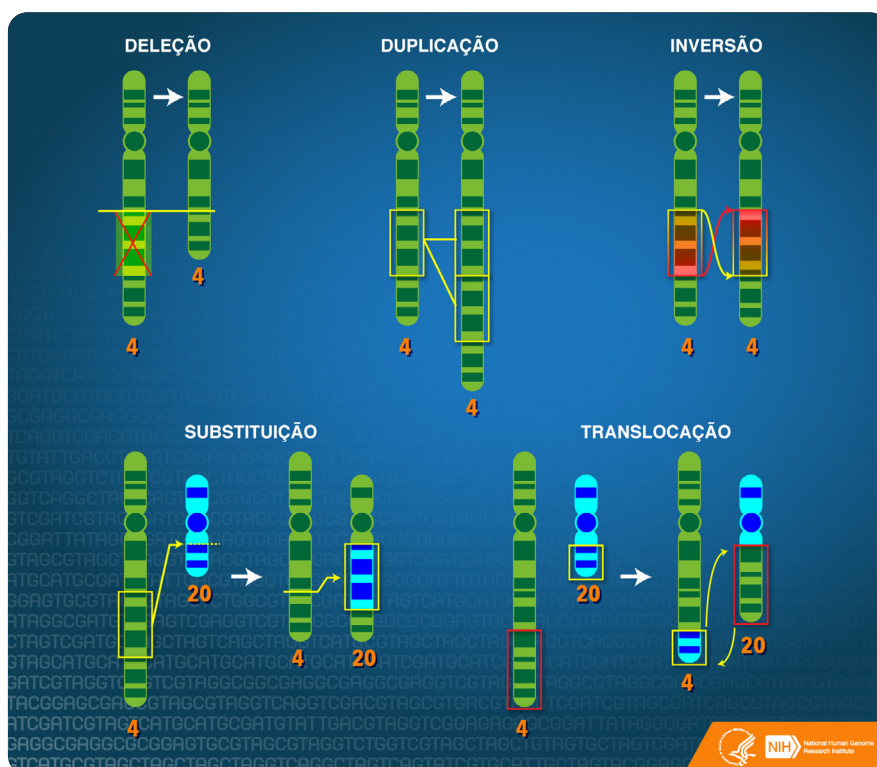


Figura 2 - Diferentes tipos de alterações cromossômicas. Fonte: National Human Genome Research Institute (NHGRI) from Bethesda, MD, USA, CC BY 2.0.

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.

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 3.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC
Substituição	CAG	TCC

Figura 3 - Substituição de uma citosina (C) por uma timina (T). Fonte: Elaboração própria.

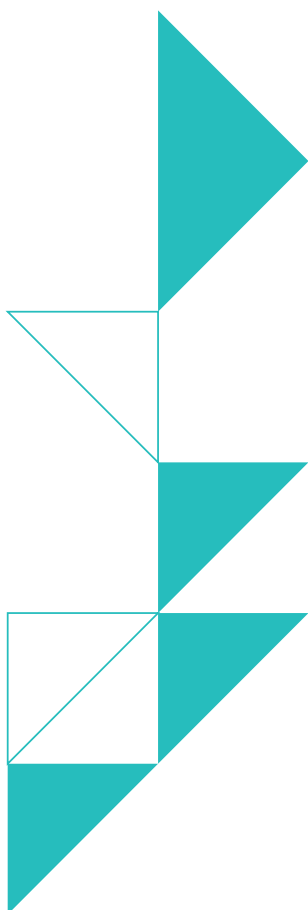
2. Inserção

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 4 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....

Figura 4 - Variação gênica com a inserção de um nucleotídeo (Adenina) e a alteração da sequência do DNA e nos aminoácidos que serão codificados. Fonte: Elaboração própria.



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 5 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 5 - Deleção de uma citosina (C) que altera a sequência do DNA. Fonte: Elaboração própria.

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 6.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC	ACT
Inserção-Deleção	CAG	TCA	CT...

Figura 6 - Inserção de uma timina (T) e deleção da citosina (C). Fonte: Elaboração própria.

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 7 apresenta a duplicação de um fragmento de DNA.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC	ACT			
Duplicação	CAG	CCC	ACT	CAG	CCC	ACT

Figura 7 - Variação gênica duplicação de um fragmento de DNA. Fonte: Elaboração própria.

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.

Aplicação do Conhecimento na Prática Clínica

Na figura 8, apresentamos um exemplo de relatório de um teste genético germinativo que mostrou uma variante pontual: uma troca de citosina por timina na posição 6850 do DNA complementar.

Resultado do Teste Genético

Dados de Identificação

Nome do paciente: M.A.S

Data de nascimento: 18/12/1976

Data de coleta: 10/03/2022

Sexo: Feminino

Registro: 4829529

Data do relatório: 12/04/2022

Dados do exame

Razão para realização do teste: **Paciente com distorções faciais, cardiopatia congênita**

Teste genético realizado: **Análise do sequenciamento do Exoma**

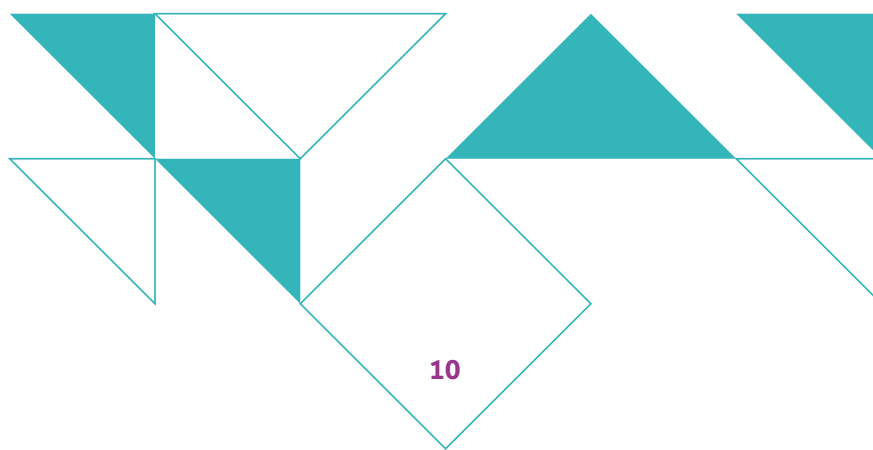
Tipo de Amostra: **Sangue periférico**

Resultado do Teste Genético: Positivo

Uma variante patogênica foi encontrada no gene CHD7 associada à Síndrome CHARGE.

Gene	Variante	Zigossidade	Classificação da Variante
CHD7	c.6850C>T p.Arg2284*	Heterozigose	Patogênica

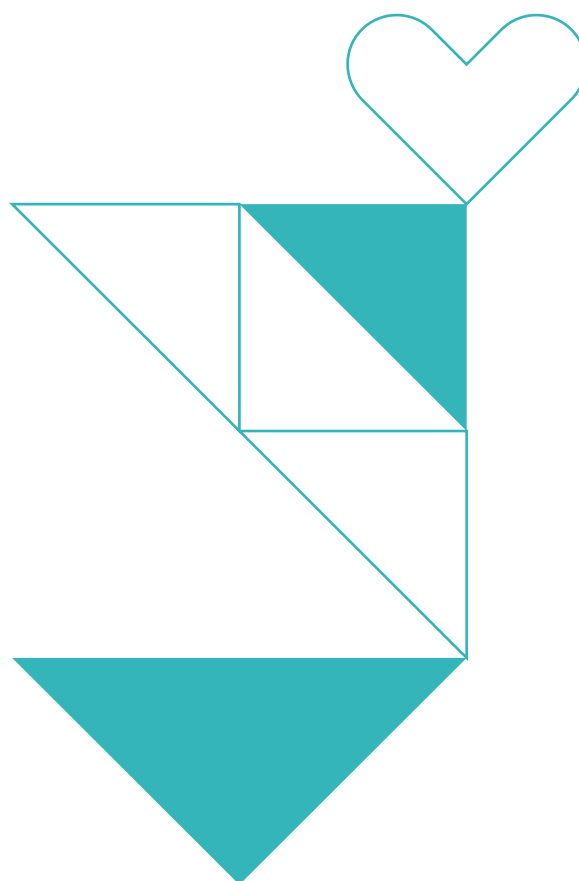
Figura 8 - Relatório do resultado do teste genético de uma paciente submetida ao teste de predisposição ao câncer. Fonte: Elaboração própria.

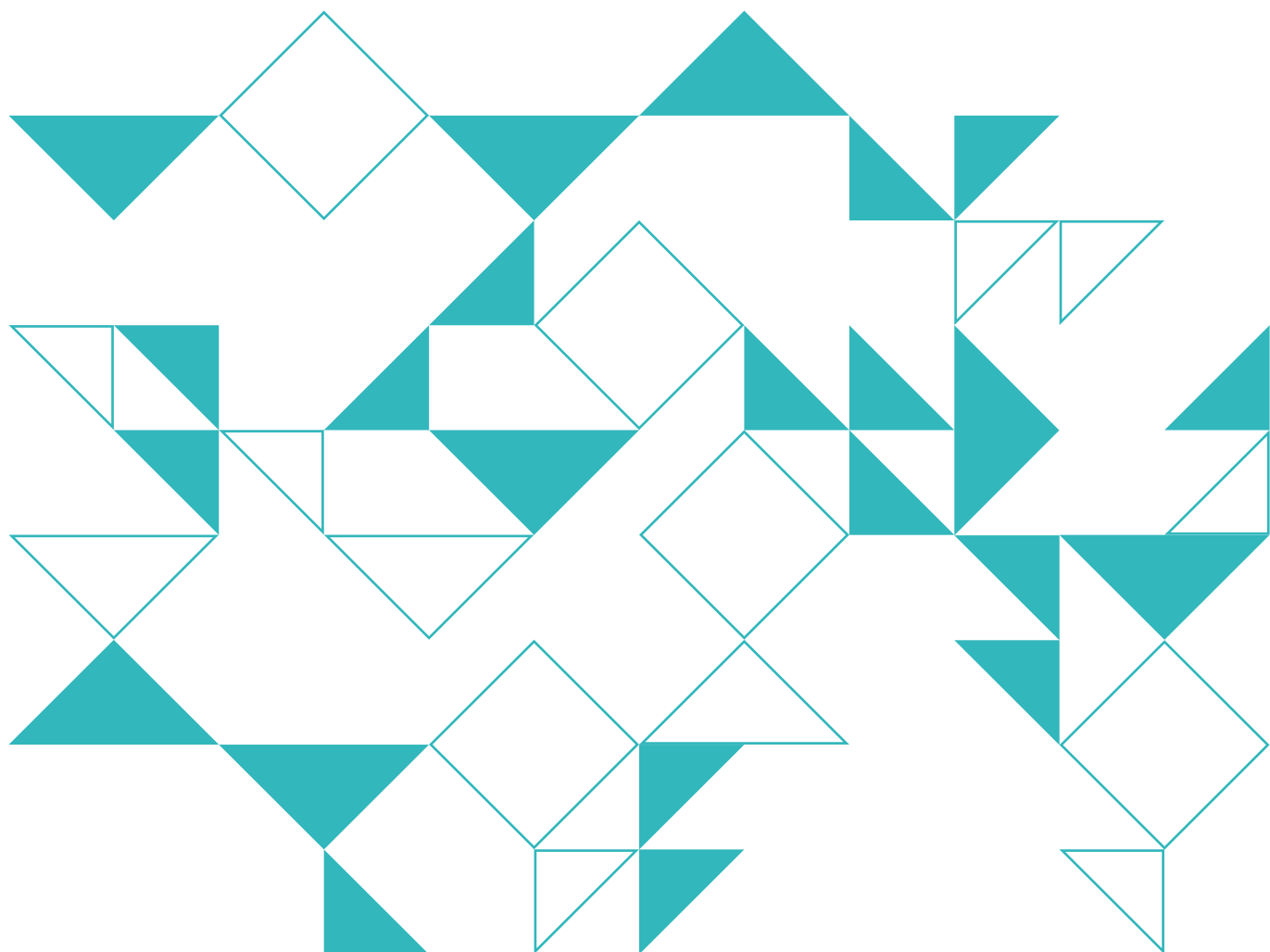


Referências

NUSSBAUM RL, MCINNESS RR, WILLARD FH.
Thompson & Thompson genetics in medicine. 8
th ed. Filadelfia: Saunders Elsevier, 2016.

RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, BICK D, DAS S, GASTIER-
FOSTER J et al. ACMG Laboratory Quality Assurance
Committee. Standards and guidelines for the
interpretation of sequence variants: a joint consensus
recommendation of the American College of Medical
Genetics and Genomics and the Association for
Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405-24.





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

/bporgbr
bp.org.br