



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

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,

Convido você a estudar o conteúdo do curso, concebido para fornecer informações que possibilitem seu ingresso no projeto “Saúde de precisão: correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares”, do Proadi.

Seguimos com a unidade “Complexidade da Informação Genética”. Nesta apostila, falaremos sobre a variação genética.

Agradeço a oportunidade de compartilhar esses conceitos com vocês.

Pablo De Nicola

Bons estudos!

Índice

1 Variação Genética 05

Variações Genômicas 06

Variações Cromossômicas 06

Variações Gênicas 09

Aplicação do Conhecimento na Prática Clínica 10

Qual é a Importância do Teste Genético para o Paciente? 12

Referências 13

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 indivíduos saudáveis quanto com várias doenças, e entre diferentes populações ao redor do mundo. Há dezenas de milhares de variantes comuns vistas com frequência significativa numa ou mais populações. Além disso, há variantes muito raras, muitas das quais provavelmente só existem em um ou em poucos indivíduos.

Todo e qualquer tipo de variação pode influenciar a função biológica e, portanto, deve ser contabilizada numa tentativa de contribuir para a saúde humana. Assim, as variações genéticas no DNA são alterações em relação ao DNA considerado populacional (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Antes, para alterações no DNA se utilizava o termo “mutação”. No entanto, uma vez que esse conceito está associado à doença, optou-se por “variação genética”, uma vez que a maioria das alterações genéticas não está associada a doenças. Há aquelas que correspondem a uma mudança entre as pessoas, levando à composição genética única de cada ser humano.

As variações genéticas podem ser classificadas em genômicas, cromossômicas e gênicas.

Você sabia?

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



Variações genômicas

As variações genômicas são aquelas que afetam o número de cromossomos numa célula. Como exemplo mais conhecido há a síndrome de Down, na qual se observam três, e não duas, cópias do cromossomo 21 (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016), como mostra a imagem 1, que apresenta um cariótipo com os 22 autossomos e os cromossomos sexuais.

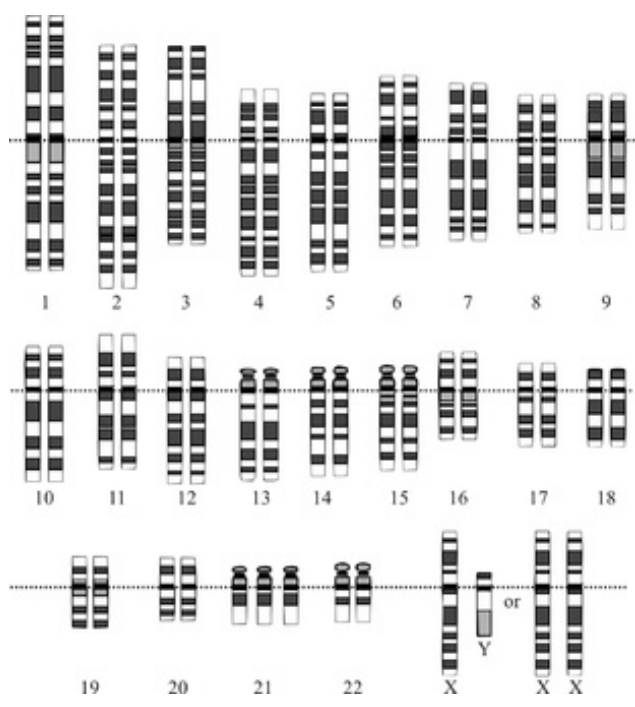


Imagem 1 - Mutação genômica (trissomia do cromossomo 21). Nota: É possível observar três cromossomos 21, associados à síndrome de Down.

O ser humano tem 23 pares de cromossomos, sendo 22 autossomos e um de cromossomos sexuais: XX no sexo feminino e XY, no masculino. A quantidade de cromossomos normal numa célula é denominada euploidia. Já 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 descompassada e tem o DNA desorganizado, ocasionando células com quantidade anormal de cromossomos. Já as variações que alteram a estrutura dos cromossomos são denominadas cromossômicas (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

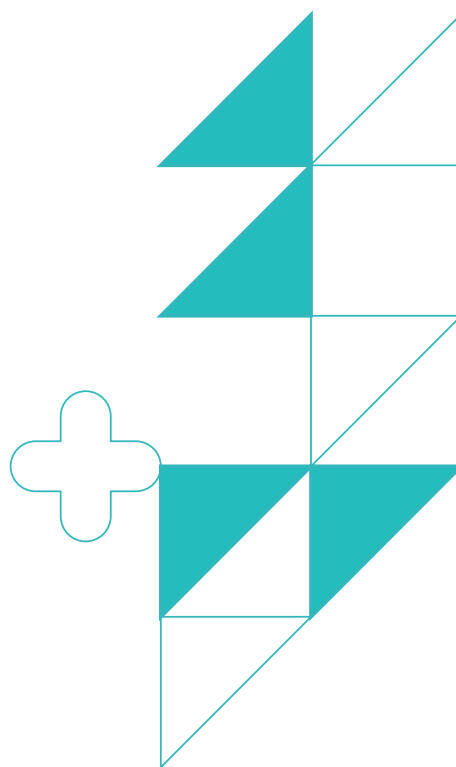
Variações Cromossômicas

Nas variações cromossômicas podem ser observadas deleções (apagamento) de pedaços de cromossomos, adições, inversões — quando um pedaço do cromossomo fica de ponta-cabeça, isto é, a sequência do DNA é invertida — e translocações — quando dois cromossomos trocam pedaços e, com isso, alteram a sequência (Nussbaum, McInnes, & WILLARD, 2016).

Entre as variações cromossômicas, podemos citar a translocação entre os cromossomos 9 e 22. Nela, observam-se quebra e troca de material entre os dois cromossomos. Essa translocação dá origem ao cromossomo Filadélfia (Ph+), descrito, em 1976, como causador de leucemia mieloide crônica, a qual pode ocorrer em razão de uma proteína de fusão BCR-ABL. Essa fusão se dá porque no cromossomo 9 está o gene BCR e no 22, o ABL.

Na forma normal, portanto, esses genes produzem as proteínas BCR e ABL separadamente. Com a translocação, a sequência do gene BCR recebe a do gene ABL, formando a BCR-ABL, que leva à produção de uma proteína BCRABL. Essa proteína estimula as células da linhagem mieloide (leucócitos), causando uma proliferação exagerada e o consequente desenvolvimento da leucemia mieloide.

A compreensão desse exemplo é importante, haja vista que, com o entendimento do mecanismo 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 inibe uma reação química causada pela tirosina que está na proteína BCR-ABL. Com isso, interrompe a formação da proteína que estimula a proliferação das células leucêmicas.



A imagem 2 apresenta diversos tipos de alterações cromossômicas.

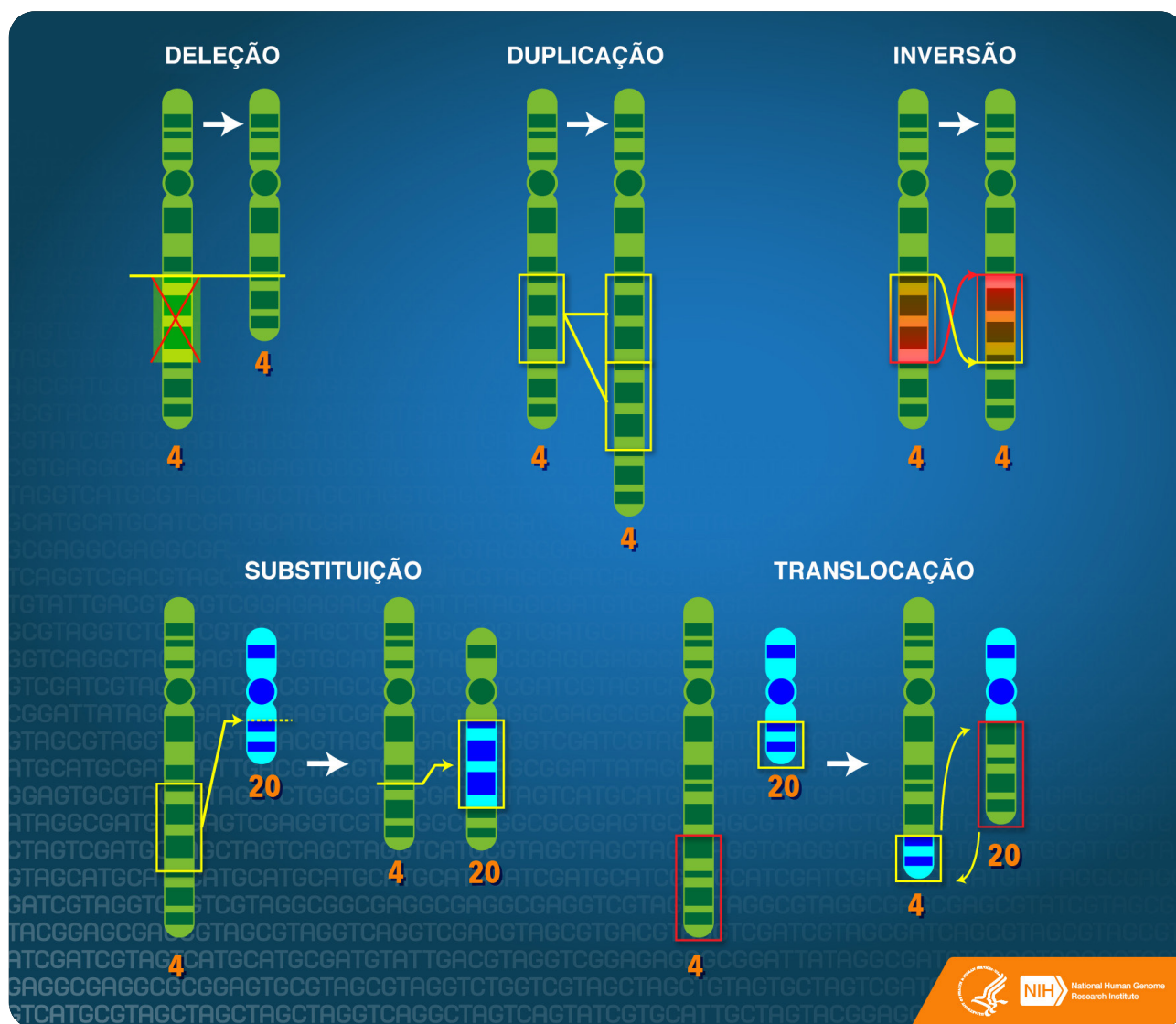


Imagem 2 - Diferentes tipos de alterações cromossômicas. Fonte: Retirado de: <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>.



Variações gênicas

As variações gênicas, conhecidas como mutações, também são chamadas de variações 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 do gene que está sendo alterado e do efeito 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.

1. Substituição

Esse tipo substitui um nucleotídeo do DNA por outro. As variantes de substituição podem ainda ser classificadas pelo efeito que têm na produção de proteína a partir do gene alterado, como mostra a imagem 3.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC
Substituição	CAG	TCC

Imagem 3 - 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 imagem 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....

Imagem 4 - Variação gênica com a inserção de um nucleotídeo (adenina) e a alteração da sequência do DNA nos 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 imagem 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

Imagem 5 - 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. Uma variante de inserção-deleção também pode ser conhecida como uma variante de inserção-deleção (indel), como mostra a imagem 6.

Sequência do DNA

Normal **CAG** **CCC** **ACT**

Inserção-Deleção **CAG** **TCA** **CT...**

Imagem 6 - 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 imagem 7 apresenta a duplicação de um fragmento de DNA.

Sequência do DNA

Normal **CAG** **CCC** **ACT**

Duplicação **CAG** **CCC** **ACT** **CAG** **CCC**

Imagem 7 - Variação gênica duplicação de um fragmento de DNA

6. Inversão

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

Como as variantes são identificadas?

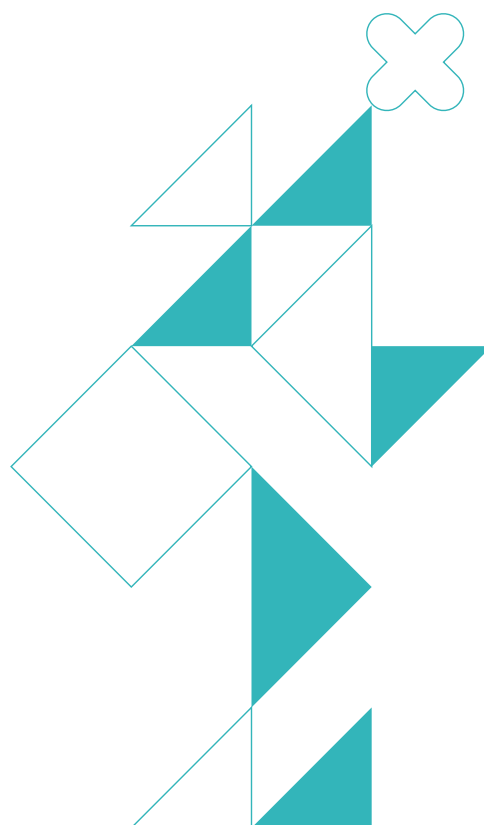
As variantes genéticas são identificadas pelo teste genético. A depender do tipo e da localização do teste, pode ser utilizada uma técnica específica, que veremos no livro 5.

Aplicação do Conhecimento na Prática Clínica

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes de reparo do DNA cuja função é impedir o surgimento de tumores por meio da reparação de moléculas de DNA danificadas. Eles, portanto, são responsáveis por impedir o aparecimento de tumores. Mas quando uma das cópias do gene BRCA1 ou BRCA2 sofre uma alteração pontual germinativa, pode perder a capacidade protetora, o que torna seu portador mais suscetível ao desenvolvimento de tumores malignos, como de mama, ovário, próstata e pâncreas.

Na imagem 8, apresentamos um exemplo de relatório de um teste genético germinativo que mostrou uma variante pontual — deleção do nucleotídeo número 4638 — no gene BRCA2. Isso causou uma alteração na proteína, e a variante foi considerada patogênica, algo que veremos no capítulo seguinte. O exame da paciente também demonstra uma alteração no gene PALB2 classificada como de significado incerto — nesse caso, ocorreu uma substituição de timina por citosina.

Como sabemos dessa mudança no teste genético? Pelo que chamamos de notação da variante, feita de acordo com os padrões da literatura. Assim, no gene BRCA2 está a notação c.4638del, sendo “c” a alteração observada no DNA codificante e “del”, a deleção. Já no PALB2 está a notação c.2482T>C, em que o sinal “>” representa a substituição de um nucleotídeo.



Resultado do Teste Genético Germinativo

Dados de Identificação

Nome do paciente: MAS

Data de nascimento: 18/02/1976

Data de coleta: 10/03/2022

Sexo: Feminino

Registro: 4829529

Data do relatório: 12/04/2022

Dados do exame

Razão para realização do teste: teste diagnóstico para história pessoal ou familiar da doença

Teste genético realizado: análise do sequenciamento e deleção ou duplicação de 80 genes de predisposição ao desenvolvimento de câncer

Tipo de Amostra: Sangue periférico

RESULTADO DO TESTE GENÉTICO: POSITIVO

Uma variante patogênica identificada em BRCA2. O gene BRCA2 está associado à síndrome hereditária autossômica dominante de câncer de mama e ovário e a síndrome autossômica recessiva de anemia de Fanconi. Também foi identificada uma variante adicional de significado incerto em PALB2.

Gene	Variante	Ziaozidade	Classificação da Variante
BRCA2	c.4638del (p.Phe1546Leufs*22)	Heterozigose	Patogênica
PALB2	c.2482T>C (p.Cys828Arg)	Heterozigose	Significado incerto

Sobre este teste genético

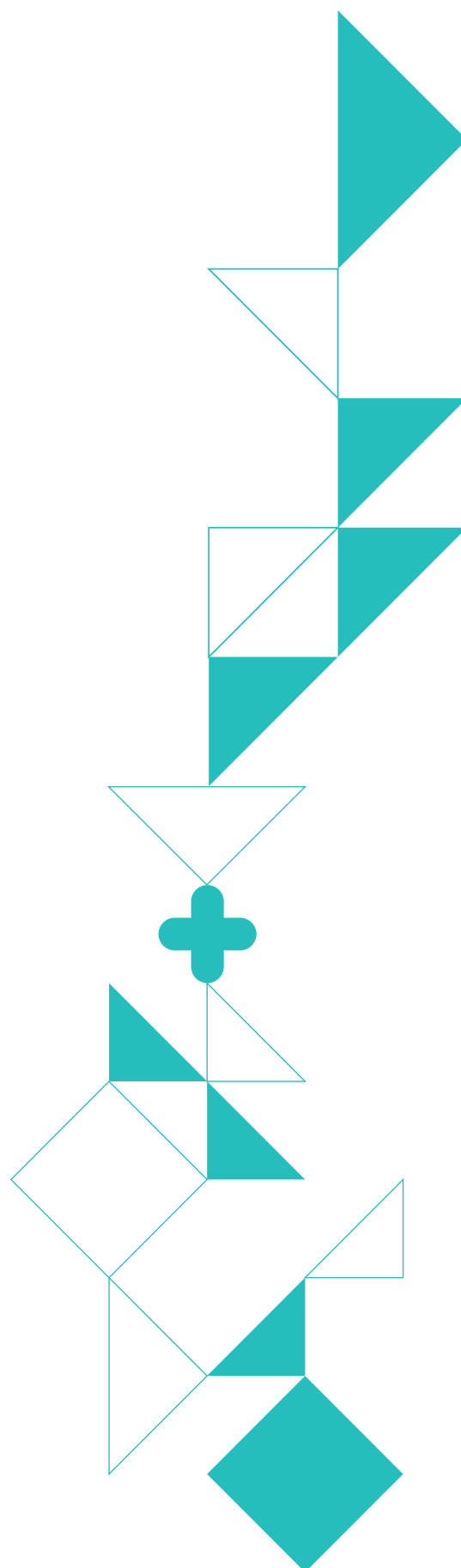
Este teste avalia 80 genes para variantes (mudanças) que são associadas com doenças genéticas. O teste genético quando combinado à história familiar e outros exames pode fornecer informação para esclarecer o risco individual, suporte ao diagnóstico clínico, e auxiliar na definição de tratamento personalizado e estratégia de manejo.

Imagem 8 - Relatório do resultado do teste genético de uma paciente submetida ao teste de predisposição ao câncer

Qual é a importância do teste genético para o paciente?

Com base no teste genético é possível identificar que a paciente apresenta alto risco de desenvolver tumores. Indivíduos que nasceram com uma variante patogênica no gene BRCA2 apresentam risco maior de desenvolver câncer ao longo da vida, chegando a 69% para o de mama, 17% para o de ovário, 27% para o de próstata e 2,5% para o de pâncreas. Além disso, o risco para câncer de mama em homens portadores dessas variantes é de 3,8% ao longo da vida.

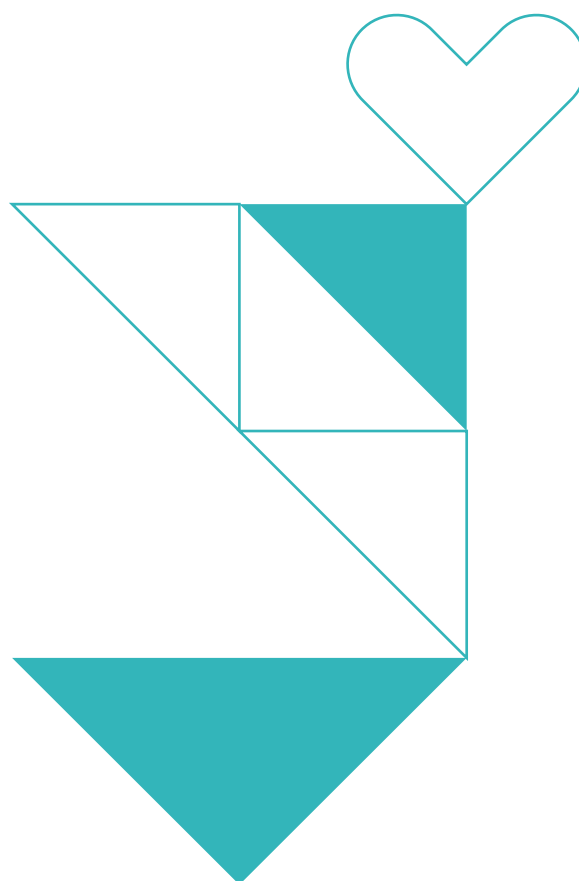
Assim, a equipe de saúde consegue sugerir medidas que tenham como objetivo a redução de risco de desenvolvimento de câncer. Estudos apontam também para benefícios com a terapia-alvo em relação à resposta e à sobrevida.

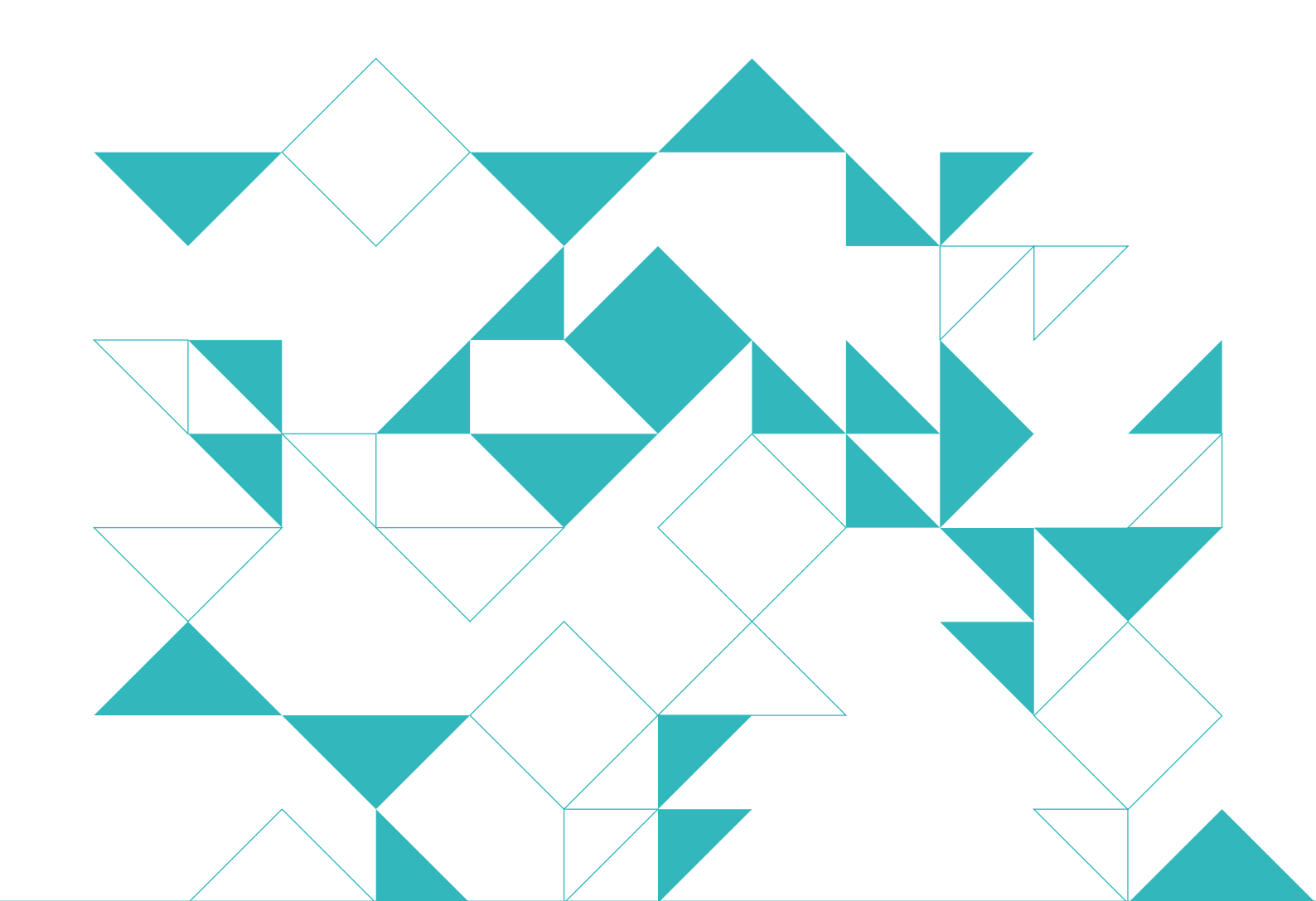


Referências

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