

# CITOGENÉTICA

Prof. Kennedy Ramos

## UNIDADE 11: Síndrome Cromossômicas

### Mutações Numéricas (Aneuploidias)

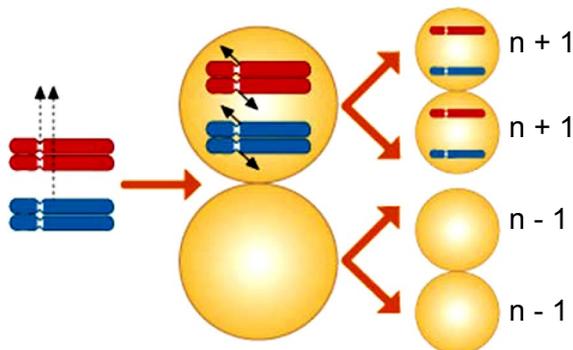
Caracterizam-se pelo acréscimo ou diminuição de um ou mais cromossomos do cariótipo da célula. Ocorrem devido ao fenômeno denominado não-disjunção, que pode ocorrer na meiose, na fase de anáfase durante a formação de gametas. Em alguns casos o erro ocorre na anáfase da mitose, após a fecundação e formação do zigoto.

### Não Disjunção dos Cromossomos

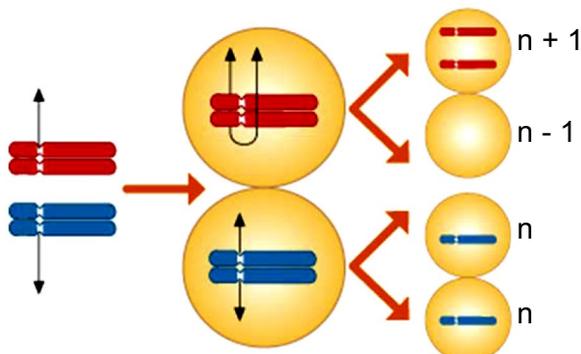
O erro mais comum da maioria das síndromes são a não-disjunção dos cromossomos na anáfase da mitose ou Meiose I ou Meiose II.

#### ■ Erro na Meiose (gametas):

##### Erro na Meiose I (Anáfase I)

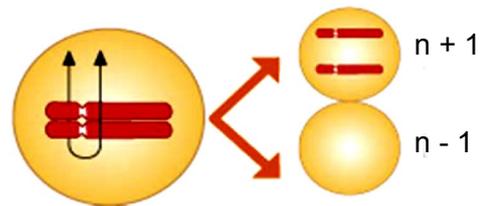


##### Erro na Meiose II (Anáfase II)



#### ■ Erro na Meiose (pós Zigoto):

##### Erro na Mitose (Anáfase)



As aneuploidias podem ser de três tipos: nulissomias, monossomias e polissomias.

### Nulissomias

Ocorre a perda de um par completo de cromossomos homólogos, e o cariótipo dos indivíduos afetados é representado por  $2n - 2$ .

As nulissomias produzem indivíduos inviáveis.

### Monossomias

Ocorre a perda de apenas um cromossomo. O cariótipo dos indivíduos afetados é representado por  $2n - 1$ .

Na espécie humana podemos citar a Síndrome de Turner, que pode ocorrer em mulheres.

### Polissomias

Na polissomia ocorre acréscimo de um ou mais cromossomos, podendo ser, principalmente, **trissomias** ( $2n + 1$ ) e **tetrassomias** ( $2n + 2$ ).

Alguns importantes exemplos de trissomia na espécie humana são a Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Down, Síndrome de Patau, Síndrome de Edward, Síndrome do Triplo X e Síndrome do Duplo Y.

## Cromatina Sexual

As células femininas, quando observadas ao microscópio com determinado corante, apresentam no núcleo, uma pequena mancha, que não aparece em células masculinas normais, apenas nas femininas. Na síndrome de Turner as mulheres não possuem cromatina e na síndrome de Klinefelter os homens possuem cromatina.

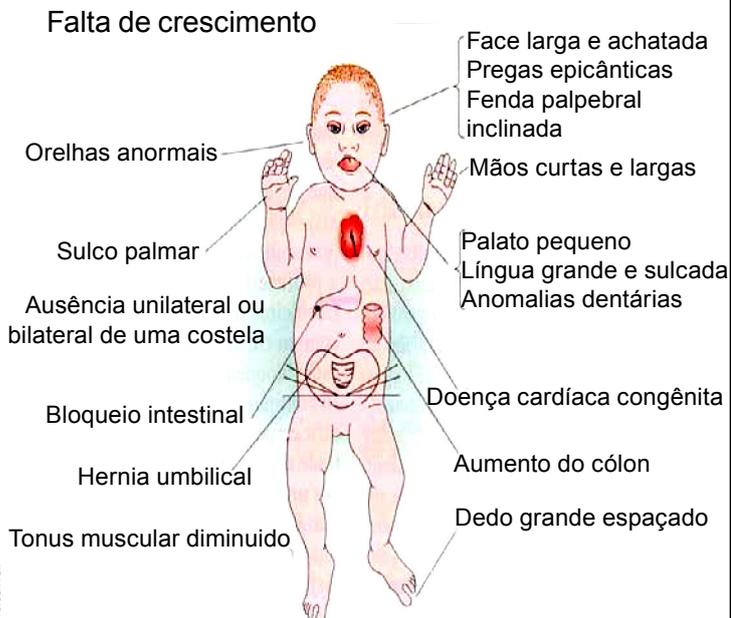
## Síndromes Cromossômicas

Podem ser numéricas ou estruturais. São consideradas numéricas quando correspondem à alteração do número de cromossomos do cariótipo de um indivíduo. Entre as principais Síndromes numéricas, temos:

### 1. Síndrome de Down

Em 1866, John Langdon Down notou que havia nítidas semelhanças fisionômicas entre certas crianças com déficit mental. Utilizou-se o termo "mongolismo" para descrever a sua aparência. O indivíduo seria 47, XX ou XY, +21.

#### a) Características Gerais



#### b) Causas

##### ■ Trissomia no par 21:

A pessoa possui 47 cromossomos em todas as células (ocorre em cerca de 95% dos casos de Síndrome de Down). A causa da trissomia simples do cromossomo 21 é a não disjunção cromossômica.

Ocorre na Meiose I (anáfase I) ou Meiose II (anáfase II).

##### ■ Translocação:

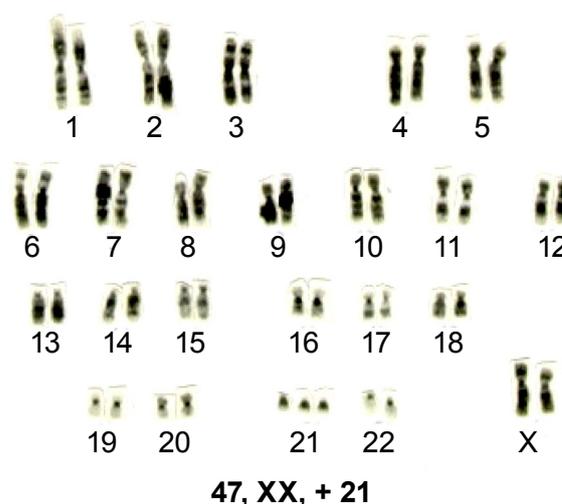
O cromossomo extra do par 21 fica "grudado" em outro cromossomo. Nesse caso embora indivíduo tenha 46 cromossomos, ele é portador da Síndrome de Down (cerca de 3% dos casos de Síndrome de Down).

##### ■ Mosáico:

A alteração genética compromete apenas parte das células, ou seja, algumas células têm 47 e outras 46 cromossomos (ocorre em cerca de 2% dos casos de Síndrome de Down). Os casos de mosaicismo podem originar-se da não disjunção mitótica na anáfase nas primeiras divisões de um zigoto normal.

### c) Cariótipo

Em 1958, o geneticista Jérôme Lejeune verificou que no caso da Síndrome de Down há um erro na distribuição e, ao invés de 46, as células recebem 47 cromossomos e este cromossomo a mais se ligava ao par 21.



### 2. Síndrome de Klinefelter

O Dr. Harry F. Klinefelter ao trabalhar no projeto de consumo de oxigênio na glândula adrenal em conjunto com o Dr. Howard Means atendeu um paciente com um caso raro no qual um homem desenvolveu seios (Ginecomastia).

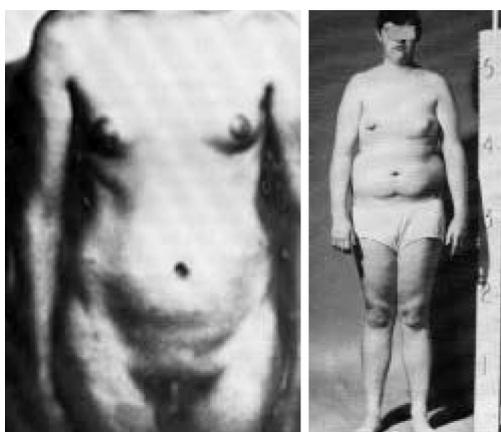
Ao estudar este caso, o Dr. Klinefelter relatou nos seus exames infertilidade, liberação de hormônio Gonadotropina (GnRH), um elevado nível de liberação de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteneizante (LH). O indivíduo seria 47, XXY.

#### a) Características Gerais

A característica mais comum é a esterilidade. Possuem função sexual normal, mas não podem produzir espermatozoides (Azoospermia) devido à atrofia dos canais seminíferos e, portanto são inférteis.

Outras características muitas vezes presentes são:

- Apenas do sexo masculino;
- Possuem cromatina sexual ou corpúsculo de barr;
- Estatura elevada e magros, com braços relativamente longos;
- Pênis pequeno; testículos pouco desenvolvidos devido à esclerose e hialinização dos túbulos seminíferos ; ]
- Pouca pilosidade no púbis;
- Níveis elevados de LH e FSH, podem apresentar uma diminuição no crescimento de barba;
- Ginecomastia (crescimento das mamas), devido aos níveis de estrogênio (hormônio feminino) mais elevados do que os de testosterona (hormônio masculino).



Ginecomastia

Alta estatura

## b) Causas

### ■ Trissomia sexual:

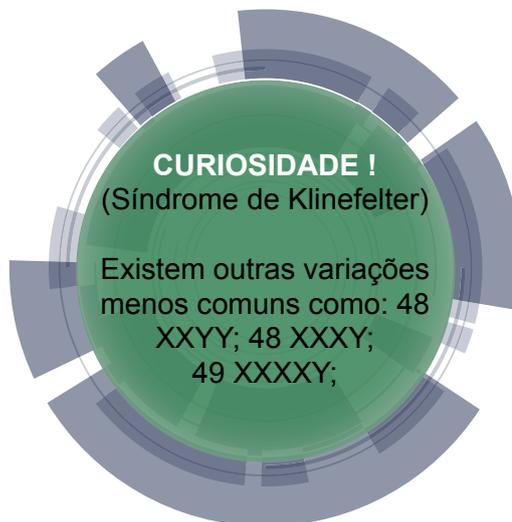
É causada por uma variação cromossômica envolvendo o cromossomo sexual. Este cromossomo sexual extra (X) causa uma mudança característica nos meninos. Todos os homens possuem um cromossomo X e um Y, mas ocasionalmente uma variação irá resultar em um homem com um X a mais, esta síndrome é muitas vezes escrita como 47, XXY.

### ■ Mosáico:

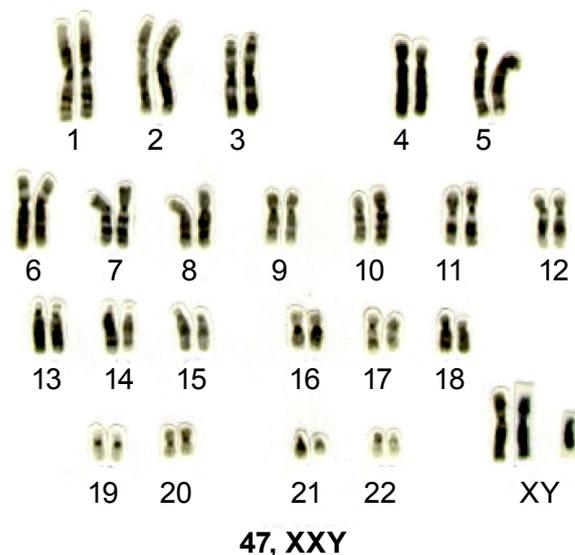
o mosáico 46 XY/47 XXY, este é o cariótipo mais comum, ocorre em cerca de 15% provavelmente em consequência da perda de um cromossomo X num conceito XXY durante uma divisão mitótica na anáfase pós-zigótica inicial.

## Muito Importante (Klinefelter)

Metade dos casos resulta de erros na meiose I paterna, um terço de erros na meiose I materna e os demais de erros na meiose II materna ou de um erro mitótico pós-zigótico levando a mosaico.



## c) Cariótipo



## 3. Síndrome de Turner

A síndrome de Turner é bastante rara e afeta apenas indivíduos de sexo feminino e não possui cromatina sexual, são monossômicos, ou seja, em exames de seu cariótipo revelou a presença de 45 cromossomos, sendo que do par dos sexuais há apenas um X. Sendo seu cariótipo representado por monossomia **45, X**.

## C) Características

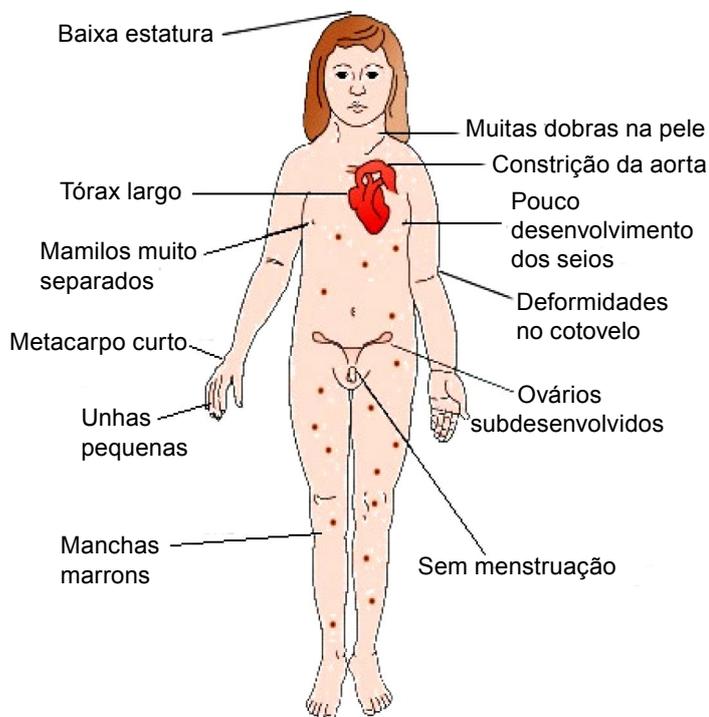
Quando adultas apresentam geralmente:

- Sem cromatina sexual;
- baixa estatura, não mais que 150 cm; linha posterior de implantação dos cabelos baixa (na nuca);
- pescoço alado;
- genitálias permanecem juvenis;
- ovários são atrofiados e desprovidos de folículos, portanto, essas mulheres não procriam, exceto em poucos casos relatados de Turner férteis;
- devido à deficiência de estrógenos (hormônio feminino) elas não desenvolvem as

características sexuais secundárias ao atingir a puberdade, sendo, portanto, identificadas facilmente pela falta desses caracteres; assim, por exemplo, elas não menstruam (isto é, tem amenorréia primária);

- grandes lábios despigmentados;
  - pêlos pubianos reduzidos ou ausentes; desenvolvimento pequeno e amplamente espaçados da mamas ou mamas ausentes;
  - pelve andróide, isto é, masculinizada; pele frouxa devido à escassez de tecidos subcutâneos, o que lhe dá aparência senil;
  - unhas estreitas; tórax largo em forma de barril;
  - anomalias renais, cardiovasculares e ósseas
- No recém nascido, há frequentemente edemas nas mãos e no dorso dos pés, que leva a suspeitar de anomalia.

Exemplificando, teremos...



## b) Causas

### ■ Monossomia completa:

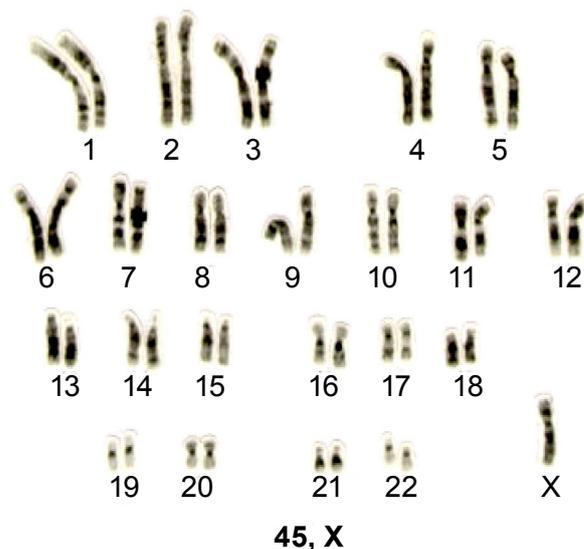
Completa ausência de um cromossomo X. Geralmente ocorre devido a um erro no esperma do pai ou no óvócito da mãe, na meiose I ou Meiose II. Isso resulta em todas as células do corpo com apenas um cromossomo X. A monossomia completa do cromossomo X ocorre em cerca de 50% dos casos da Síndrome de Turner.

### ■ Mosaicismo:

Em 20 a 30% dos casos de Síndrome de Turner apresentam o cariótipo em mosaico. Isso significa que a paciente apresenta em seu organismo células normais (46,XX) e células

com a monossomia do X ao mesmo tempo (45,X). Em alguns casos, há um cromossomo X completo e um exemplar alterado. Isso ocorre devido a um erro da divisão mitótica pós zigoto.

## c) Cariótipo



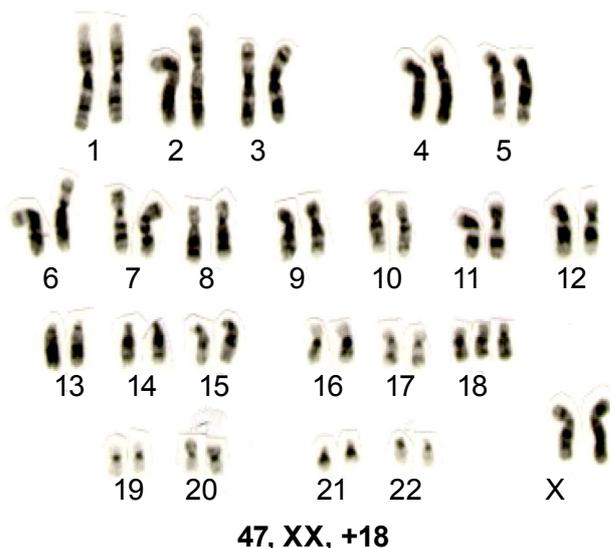
## 4. Outras Síndromes

### a) Síndrome de Edward

Descrita em 1960 por John H. Edwards, hoje a trissomia do 18 apresenta trissomia regular, isto é, cariótipo 47, XX ou XY, +18.

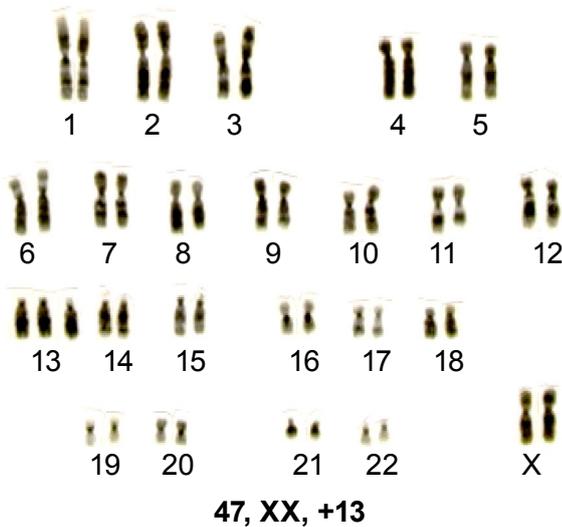
Pode haver uma translocação envolvendo todo ou a maior parte do cromossomo 18, capaz de ser original ou herdada de um genitor portador balanceado.

A trissomia também pode estar presente na forma de mosaico, com uma expressão variável, mas geralmente mais leve.



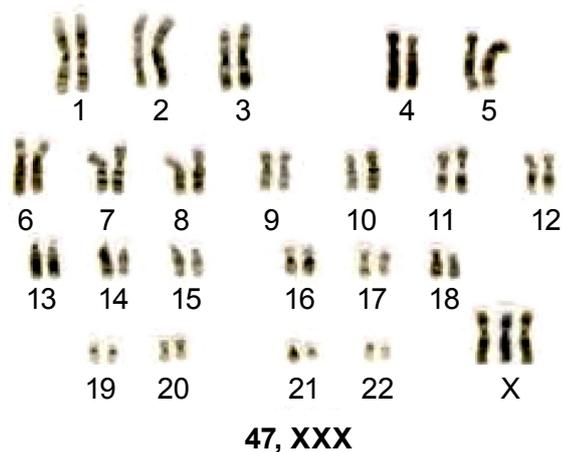
## b) Síndrome de Patau

Reconhecida em 1960 por Klaus Patau observando um caso de malformações múltiplas em um neonato, sendo trissômico para o cromossomo 13. Tem como causa a não disjunção dos cromossomos durante a anáfase. Cerca de 20% dos casos resultam de uma translocação.



## c) Síndrome do Triplo X

É uma anomalia cromossômica numérica, isto é, com adição de um cromossomo sexual X extra. São resultantes de uma não disjunção no momento da meiose tanto paterna como materna. A trissomia do X (47, XXX) ou síndrome do triplo X só ocorre em mulheres, sendo elas reconhecidas assim, como super fêmeas.



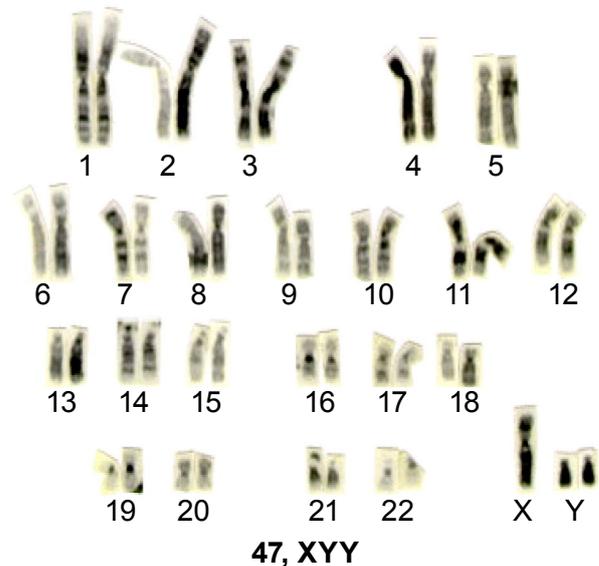
## d) Síndrome do Duplo Y

Apesar da constituição cromossômica 47, XYY não estar associada a nenhum fenótipo obviamente anormal, ela despertou grande interesse médico e científico após observar-se que a proporção de homens XYY era bem maior entre os detentos de uma prisão de segurança máxima, sobretudo entre os mais altos, do que na população em geral.

Às vezes chamada de síndrome de super macho.

## Muito Importante (Duplo Y)

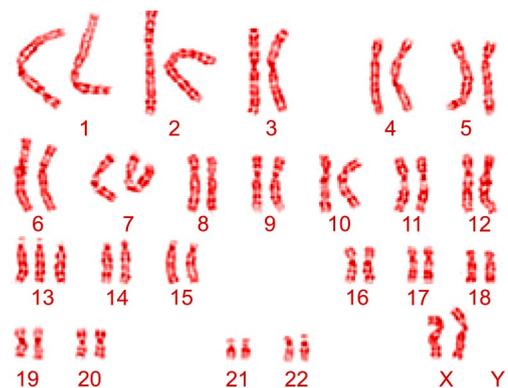
A origem do erro que leva ao cariótipo XYY deve ser a não-disjunção paterna na meiose II, produzindo espermatozoides YY.



## ATIVIDADES PROPOSTAS



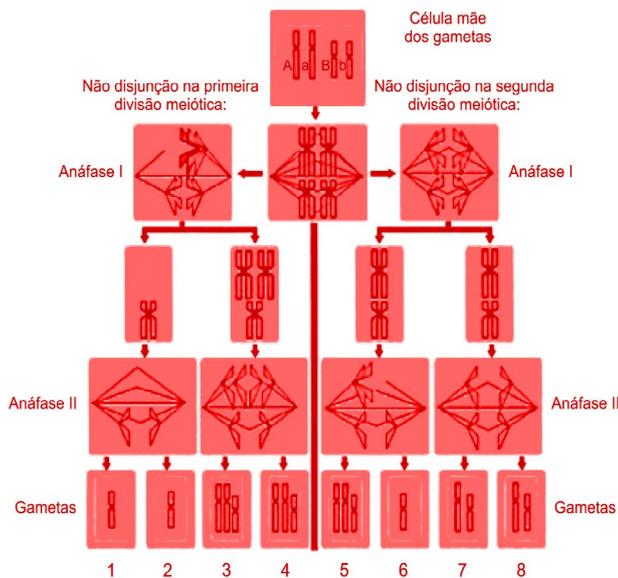
01. (Upf) Considere o cariótipo humano apresentado na figura abaixo. Assinale a única alternativa que contém informações corretas sobre ele.



- Refere-se a um indivíduo triploide, do sexo feminino.
- Pertence a um portador de uma trissomia, a qual ocorre apenas em indivíduos do sexo feminino.
- Apresenta um caso de alteração cromossômica numérica classificada como euploidia.
- Pertence a um portador de trissomia autossômica, causada por erro na segregação cromossômica durante a meiose.
- Refere-se a um indivíduo haploide, devido à ausência do cromossomo Y.



**02. (Fgv) As células numeradas de 1 a 4 da figura representam gametas masculinos resultantes de uma divisão meiótica anômala em que não ocorreu disjunção dos cromossomos homólogos vermelhos na anáfase I. As células numeradas de 5 a 8 da figura representam gametas masculinos resultantes de outra divisão meiótica anômala em que não ocorreu a disjunção das cromátides vermelhas na anáfase II. Os cromossomos azuis representam o processo sem anomalias em todos os demais pares de cromossomos humanos.**



**É correto afirmar que os gametas indicados pelos números**

- 1, 2 e 6, ao fecundarem óvulos normais, formarão pessoas com 47 cromossomos, portadoras de uma nulissomia.
- 3,4 e 5, ao fecundarem óvulos normais, formarão pessoas com 48 cromossomos, portadoras de uma tetrassomia.
- 7 e 8, ao fecundarem óvulos normais, formarão pessoas com 45 cromossomos, portadoras de uma monossomia.
- 1, 2 e 6, ao fecundarem óvulos normais, formarão pessoas com 46 cromossomos, não portadoras de síndromes cromossômicas.
- 3,4 e 5, ao fecundarem óvulos normais, formarão pessoas com 47 cromossomos, portadoras de uma trissomia.



**03. (Ufrgs) Uma mulher com cariótipo 47, XXX tem cariótipo anormal. Essa anomalia.**

- é uma triploidia.
- é uma aneuploidia autossômica.
- pode ter origem no gameta paterno.

- caracteriza-se pela presença de um corpúsculo de Barr.
- causa alterações somente em genes exclusivos do sexo feminino.



**04. (Eewb) Um determinado casal, ambos com cariótipo normal, têm um filho com cariótipo  $2n = 47, XYY$ . Podemos inferir que o cromossomo Y extra foi decorrente de erro na:**

- meiose I da mãe.
- meiose II da mãe.
- meiose II do pai.
- meiose I do pai.
- meiose I e meiose II da mãe.



**05. (Pucpr) Na espécie humana podem aparecer certas anomalias cromossômicas originadas durante a meiose, com a produção de gametas anormais. Com relação à Síndrome de Turner e à Síndrome de Klinefelter, relacione as colunas considerando as suas respectivas caracterizações:**

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Turner

- ( ) Cariótipo  $2A XXY$ .
- ( ) Sexo feminino, baixa estatura, pescoço curto e largo.
- ( ) Cariótipo  $2A X0$ .
- ( ) Sexo masculino, esterilidade, braços e pernas longos, ausência de pelos.

**Assinale a alternativa que contém a sequência correta:**

- a, b, a, b.
- a, b, b, a.
- a, a, b, b.
- b, a, a, b.
- b, b, a, a.



## ATIVIDADES ENEM



**06. (MODELO ENEM) Recentemente foi noticiado que cientistas conseguiram “silenciar” cromossomo extra responsável pela síndrome de Down. A inserção de um gene pode “calar” a cópia extra do cromossomo 21, que causa a síndrome de Down, segundo um estudo publicado na revista Nature.**

O método pode ajudar pesquisadores a identificar os caminhos celulares por trás dos sintomas como deficiência cognitiva e desenvolver tratamentos direcionados. A pesquisa foi feita com células-tronco em laboratório. "A correção genética de centenas de genes em todo um cromossomo extra se manteve fora do reino da possibilidade [ate agora]. Nossa esperança é que para as pessoas que vivem com a síndrome de Down, esta primeira prova abra várias novas possibilidades excitantes para estudar a síndrome, e traga para a consideração a terapia cromossômica", diz Jeanne Lawrence, uma bióloga celular da Escola de Medicina da Universidade de Massachusetts, nos EUA, principal autora do estudo.

**Acerca das informações acima e dos conhecimentos relacionados ao tema, pode-se inferir que:**

- o aumento ou diminuição de um par de cromossomos, denominamos aneuploidia, podendo ser autossômica, como a Síndrome de Down, ou sexual, como a Síndrome de Patau.
- as crianças portadoras da Síndrome de Down têm 47 cromossomos, pois têm três cromossomos 21, ao invés de dois. Esta cópia extra de cromossomo expressará no organismo algumas características físicas específicas. Porém, o problema de saúde e de aprendizado provocado por essa trissomia varia de acordo com a genética familiar da criança e fatores ambientais, dentre outros.
- o fator cromossômico causador da Síndrome de Down e a não-disjunção mitótica, podendo ocorrer tanto na primeira quanto na segunda divisão. Quando acontece na primeira divisão, todos os gametas apresentam alteração numérica. Porém, quando ocorre na segunda divisão, teremos metade dos gametas normais e a outra metade com alteração numérica.
- o processo semelhante ao utilizado pelos cientistas para inativar o cromossomo 21 extra ocorre naturalmente com um dos cromossomos X da mulher. O cromossomo X inativado é sempre o que apresenta genes que determinam doenças genéticas, mecanismo este chamado de compensação de dose.
- o aumento ou diminuição de um par de cromossomos, denominamos euploidia, podendo ser autossômica, como a Síndrome de Down, ou sexual, como a Síndrome de Edward.

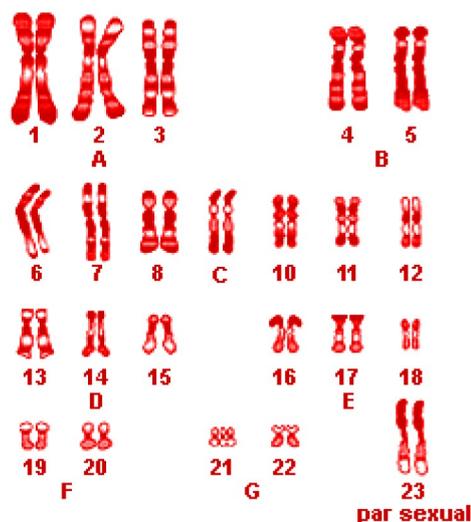


**07. (MODELO ENEM)** Pela primeira vez, cientistas conseguiram identificar uma maneira de neutralizar a alteração genética responsável pela Síndrome de Down. Em um estudo feito com células de cultura, pesquisadores da Universidade de Massachusetts, Estados Unidos, "desligaram" o cromossomo extra, presente nas células de pessoas com o distúrbio. Assim, eles foram capazes de corrigir padrões anormais de crescimento celular, característicos da Síndrome de Down. A descoberta abre portas para o desenvolvimento de novos mecanismos que poderão ajudar no tratamento do distúrbio. Sobre a alteração cromossômica referida no texto, pode-se inferir que:

- o cariótipo de mulheres com a síndrome é representado por 45,X.
- o cariótipo de homens com a síndrome é representado por 47,XXY.
- trata-se de uma monossomia do cromossomo sexual Y.
- trata-se de uma trissomia do cromossomo 21.
- os portadores da síndrome são altos e apresentam ginecomastia e azoospermia..



**08. (MODELO ENEM)** O cariótipo humano é constituído pelo conjunto completo dos cromossomos ordenados de um indivíduo. No exame pré-natal de um casal cuja futura mãe tenha mais de 35 anos de idade e apresente casos de doenças genéticas na família, o médico deve indicar uma avaliação do cariótipo fetal.



O cariótipo humano esquematizado é referente a um indivíduo com certas características apontadas em uma das opções. Indique-a.

- Normal e do sexo masculino.
- Com síndrome de Klinefelter e do sexo masculino.
- Com síndrome de Down e do sexo masculino.

- d) Com síndrome de Klinefelter e do sexo feminino.  
e) Com síndrome de Down e do sexo feminino.



**09. (MODELO ENEM) Existem algumas pessoas chamadas especiais porque possuem uma série de características diferentes da maioria da população. Entre essas, estão aquelas que possuem a 'Síndrome de Down', também conhecida como Mongolismo. Em relação a essa síndrome, pode-se inferir que:**

- a) é uma anomalia genética, causada pela presença de 3 cromossomos 21 e transmitida sempre pela mãe.  
b) é uma anomalia congênita, causada pela presença de 3 cromossomos 21 e transmitida sempre pela mãe.  
c) é uma anomalia genética, causada pela presença de 3 cromossomos 21 e transmitida por qualquer um dos pais.  
d) é uma anomalia congênita, causada pela ausência de um cromossomo sexual X ou Y.  
e) é uma anomalia genética, causada pela translocação de um dos cromossomos 21 para um 22..



**10. (MODELO ENEM) Uma mulher triplo-X é fértil e produz óvulos normais e óvulos com dois cromossomos X.**

- a) apenas descendentes cromossomicamente normais.  
b) apenas descendentes cromossomicamente anormais.  
c) 50% dos descendentes cromossomicamente normais e 50% cromossomicamente anormais.  
d) 25% dos descendentes cromossomicamente normais e 75% cromossomicamente anormais.  
e) 75% dos descendentes cromossomicamente normais e 25% cromossomicamente anormais.



## GABARITOS

### QUESTÃO 01: Gabarito: [D]

**Comentário:** O cariótipo apresentado pertence a um portador de uma trissomia autossômica, causada por erro na separação cromossômica durante a meiose II, materna ou paterna. Trata-se de uma menina portadora da Síndrome de Patau (47,xx13),+ porque possui dois cromossomos sexuais x e uma cópia extra do cromossomo 13.

### QUESTÃO 02: Gabarito: [E]

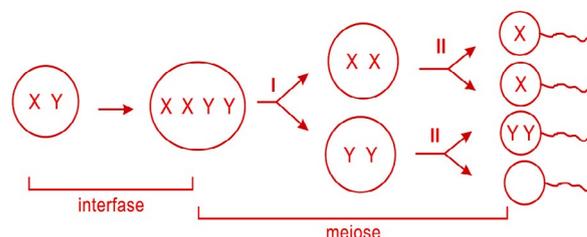
**Comentário:** Os gametas 3, 4 e 5 são portadores de um cromossomo a mais, sendo n1.+ Ao fecundarem óvulos normais contendo n cromossomos darão origem a organismos portadores de trissomia. Esses indivíduos apresentarão 47 cromossomos.

### QUESTÃO 03: Gabarito: [C]

**Comentário:** A mulher com cariótipo 47, XXX pode ter sido originada da união de um espermatozoide portador de duas cópias do cromossomo X e um óvulo contendo uma cópia desse mesmo cromossomo.

### QUESTÃO 04: Gabarito: [C]

**Comentário:** O esquema adiante mostra a não disjunção do cromossomo y, ocorrida durante a meiose II paterna:



### QUESTÃO 05: Gabarito: [B]

**Comentário:** A síndrome de Klinefelter é uma trissomia (47, xxy). A síndrome de Turner é uma monossomia (45, xo).

### QUESTÃO 06: Gabarito: [B]

**Comentário:** A síndrome de Patau é autossômica (trissomia do cromossomo 13). O fator causador de aneuploidias é a não disjunção meiótica. O cromossomo X inativo em mulheres normais é materno em 50% de suas células somáticas e 50%, paterno.

### QUESTÃO 07: Gabarito: [D]

**Comentário:** Os indivíduos portadores da Síndrome de Down possuem um cromossomo 21 extra, apresentando uma trissomia autossômica.

### QUESTÃO 08: Gabarito: [E]

**Comentário:** Os indivíduos portadores da Síndrome de Down possuem um cromossomo 21 extra e como XX sexual do sexo feminino.

### QUESTÃO 09: Gabarito: [C]

**Comentário:** É uma anomalia genética, causada pela presença de 3 cromossomos 21 e transmitida por qualquer um dos pais.

### QUESTÃO 10: Gabarito: [C]

**Comentário:** 50% dos descendentes cromossomicamente normais e 50% cromossomicamente anormais

## REFERENCIAL TEÓRICO

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS; WALTER, P.; Biologia Molecular da Célula. Porto Alegre: Artmed, 5ed. 2008.

COOPER G.M. & HAUSMAN R.E. A Célula: uma abordagem molecular. 3ed. Porto Alegre, Artmed, 2007

TAIZ, L.; ZEIGER, E. Fisiologia vegetal. 3ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

JUNQUEIRA L.C.U., CARNEIRO J. Biologia Celular e Molecular. 6ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005.

JUNIOR, C.S.; SASSON, S.; JUNIOR, N.C. Biologia VOL 1 – 9º Ed. São Paulo, Saraiva, 2010.

JUNIOR, C.S.; SASSON, S.; JUNIOR, N.C. Biologia VOL 2 – 9º Ed. São Paulo, Saraiva, 2010

LOPES, S.; ROSSO, S.; BIO volume 2. 1. Ed. São Paulo: Saraiva, 2010.

AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R.; Biologia volume 1: Biologia das Células 2. Ed. São Paulo: Moderna, 2004.

AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R.; Biologia volume 1: Biologia das Células 2. Ed. São Paulo: Moderna, 2010.

AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R.; Biologia volume 2: Biologia dos Organismos 3. Ed. São Paulo: Moderna, 2004.

AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R.; Biologia volume 2: Biologia dos Organismos 3. Ed. São Paulo: Moderna, 2010.

LINHARES, S.; GEWANDSZNAJDER, F.; Biologia, volume único 1. Ed. São Paulo: Ática, 2011.