



ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

Estes tipos de anomalias alteram a estrutura ou o número de cromossomos e podem até ser detectadas através de exames médicos (muitas vezes efetuados em situações de doenças familiares conhecidas no planejamento de uma gravidez) tais como pela determinação do cariótipo. Podemos dividi-las em dois tipos: estruturais e numéricas.

MUTAÇÕES ESTRUTURAIS

Correspondem a alterações da morfologia e da estrutura do cromossomo devido a fenômenos de repetição, remoção ou troca de local de porções do cromossomo (que incluem um número variado de genes). Embora possa não ocorrer a perda de genes, o rearranjo da ordem no cromossomo pode levar a grandes alterações da expressão gênica.

- a. Corte:** perda de material cromossômico, que pode incluir número variado de genes.
- b. Translocação:** transferência de material de um cromossomo para outro não homólogo ou para novo local dentro do mesmo cromossomo – translocação simples; troca de segmentos entre dois cromossomos não homólogos – translocação recíproca.
- c. Duplicação:** adição de um segmento do cromossomo homólogo, originando um conjunto de genes duplicado.
- d. Inversão:** inversão da ordem dos genes no cromossomo.

Estas mutações ocorrem durante a divisão celular, e nos casos do corte e translocação, podem estar associadas a um *crossing over* entre cromossomos não homólogos.

MUTAÇÕES NUMÉRICAS

Quando ocorre meiose, formam-se gametas com um número de cromossomos diferente do que seria normal. Um cariótipo que apresente o número normal de cromossomos é denominado euploide. Caso a célula seja haploide (n) ou diploide ($2n$) o número de cópias dos cromossomos varia.

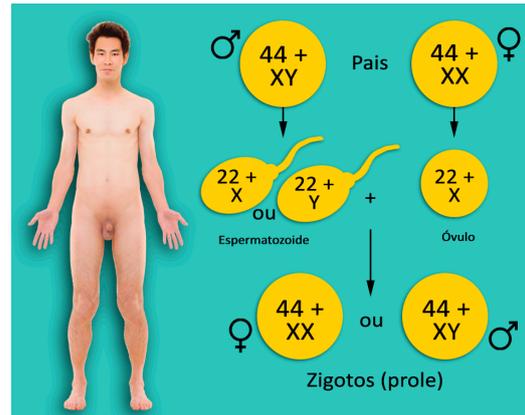
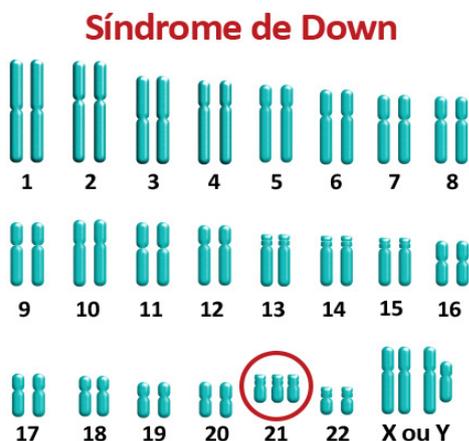
- a. Poliploidia:** quando numa célula todos os cromossomos se apresentam num número idêntico, mas superior ao esperado numa situação de euploidia. Resulta geralmente de um erro na separação dos cromossomos durante a meiose, podendo em casos raros resultar na união de mais de dois gametas. No ser humano, a poliploidia é letal, mas em plantas e alguns peixes, por exemplo, é comum e pode levar à formação de novas espécies.



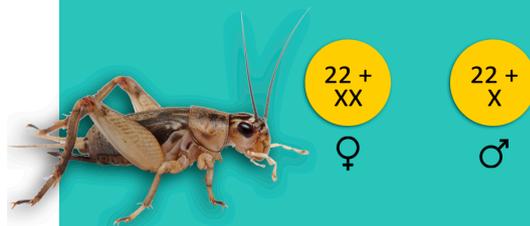
b. Aneuploidia: a célula apresenta alterações numéricas de um ou mais cromossomos, mas não do conjunto cromossômico total. Se surgirem mais do que dois cromossomos homólogos num dos pares, designa-se por polissomia. Pode surgir, assim, uma trissomia ($2n + 1$) ou uma tetrassomia ($2n + 2$). Se ocorrer uma diminuição do número de cromossomos homólogos, poderá surgir uma monossomia ($2n - 1$) ou num caso mais extremo uma nulissomia ($2n - 2$) quando um determinado tipo de cromossomos está ausente da célula.

Estas mutações estão associadas a fenômenos de não-disjunção dos cromossomos durante a meiose I ou II. A não-disjunção pode igualmente afetar os autossomos como os cromossomos sexuais. No homem a maior parte das aneuploidias autossômicas tem origem materna, em parte porque os oócitos só terminam o seu desenvolvimento 10 ou mais anos depois de terem sido formados, estando sujeitos a uma série de agentes potencialmente mutagênicos. O exemplo mais comum e mais conhecido é o da **Trissomia do 21 ou síndrome de Down** em que os indivíduos possuem um cromossomo 21 extra.

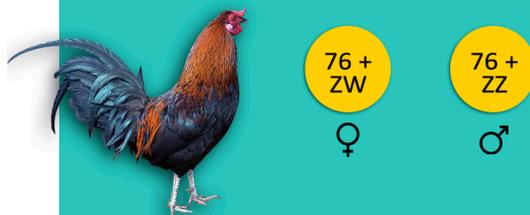
O portador da síndrome de Down possui 47 cromossomos em cada uma das suas células ao invés do comum que é 46.



O sistema X-Y: Em mamíferos, o sexo dos descendentes depende se o espermatozoide contém um cromossomo X ou um Y.



O sistema X-0: Em grilos, baratas e alguns insetos, existe apenas um tipo de cromossomo sexual, o X. Fêmeas são XX; os machos têm apenas um cromossomo sexual (X0). O sexo da prole é determinado pela presença de um cromossomo X ou pela ausência de cromossomo sexual na célula espermática.



O sistema Z-W: Em aves, alguns peixes e alguns insetos, os cromossomos sexuais presentes no óvulo (não no espermatozoide) determinam o sexo da prole. Os cromossomos sexuais são denominados Z e W. As fêmeas são ZW, os machos ZZ.



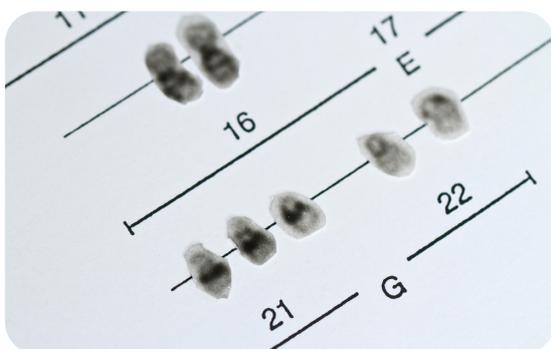
O sistema haplodiploide: Não existem cromossomos sexuais na maioria das espécies de abelhas e formigas. As fêmeas se desenvolvem a partir de óvulos fertilizados e, portanto, são diploides. Os machos se desenvolvem a partir de óvulos não fertilizados - são haploides, não têm pai.

Diferentes formas que os cromossomos sexuais são encontrados nas diversas espécies de animais.



POR QUE A SÍNDROME DE DOWN OCORRE MAIS FREQUENTEMENTE COM O AUMENTO DA IDADE MATERNA?

A trissomia do cromossomo 21 foi descrita pela primeira vez pelo médico britânico John Langdon Down – por isso recebeu o nome Síndrome de Down. Menos de cem anos após sua descrição, em 1933, alguns conceitos básicos da síndrome já haviam sido estudados, e já neste período a trissomia passou a ser associada ao aumento da idade materna.

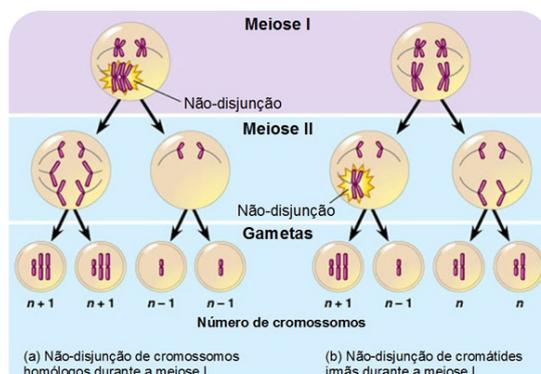


Apenas na década de 1960, porém, alguns estudos iniciais confirmaram esta associação, ainda que os pesquisadores não conseguissem compreender seus motivos genéticos ou bioquímicos. Mais recentemente, análises em larga escala possibilitaram estudos dos gametas humanos e seus cromossomos, permitindo um maior entendimento das reais origens desta e de outras trissomias.

Atualmente, após a análise de milhares de diferentes casos, os pesquisadores puderam afirmar com maior embasamento que a grande maioria das trissomias deriva de erros meióticos ocorridos no material genético materno. De acordo com um estudo americano, por exemplo, apenas 5% dos casos de trissomia derivam de erros meióticos ocorridos no material genético paterno.

A trissomia do cromossomo 21 é a mais comum de ocorrer, e também a que leva a uma maior compatibilidade com a vida. Cópias extras dos cromossomos 13 ou 18 (Síndromes de Patau e Edwards, respectivamente), por exemplo, levam a alterações severas nos indivíduos, muitos deles não sobrevivendo por mais que uma semana após o parto.

A aneuploidia – número anormal de cromossomos – do cromossomo 21 resulta principalmente da não-disjunção dos cromossomos durante a meiose I. Ao contrário do que normalmente ocorre, estes cromossomos permanecem unidos e são transportados juntos para um dos pólos que darão origem aos gametas. Quando a não-disjunção ocorre durante a meiose II, são as cromátides irmãs que permanecem unidas.



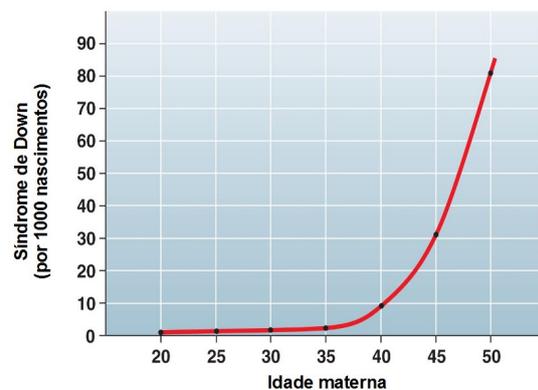
A não-disjunção pode ocorrer durante a meiose I, dando origem a dois gametas com trissomia, ou durante a meiose II, resultando em um único gameta com trissomia.



Este processo de não-disjunção é comum, podendo ocorrer em até 10% das meioses femininas. Porém, as chances de erros durante a meiose feminina aumentam drasticamente após os 35 anos de idade, aumentando os riscos de ocorrência de aneuploidia, especialmente as trissomias. Para compreender a relação da idade materna com a não-disjunção cromossomal, é necessário compreender o processo de ovogênese – processo de formação dos gametas – humana.

A ovogênese tem seu início ainda durante o período fetal, quando as células germinativas femininas iniciam os processos de mitose e crescimento celular. Quando chegam ao estágio de ovócito primário, todas as células reprodutivas cessam sua divisão, durante a prófase I da meiose. Com a menarca – primeira menstruação da mulher – os ovócitos primários completam o processo de meiose e, a cada mês, vão sendo liberados.

Assim, durante aproximadamente 45 anos, os ovócitos primários finalizam o processo meiótico e são liberados durante a ovulação – mais corretamente denominada ovocitação. Acredita-se que, com o passar dos anos, estes ovócitos tornam-se mais “velhos”, e, com isto, aumentam as chances de ocorrência de erros durante a meiose. Fatores que podem alterar-se com o passar do tempo e contribuir para a ocorrência de erros são a destruição das fibras cromossômicas ou a deterioração dos centrômeros – região que prende o cromossomo ao seu fuso.



Relação entre a idade materna e a proporção de crianças nascidas com trissomia no cromossomo 21.

Além disso, em muitos casos de ocorrência de aneuploidias, o próprio organismo percebe o erro ocorrido e tende a abortar espontaneamente o embrião, uma vez que sua viabilidade é muito mais baixa. Esta capacidade de aborto pode ser diminuída, porém, em mulheres de maior idade, o que também contribui para o aumento na quantidade de crianças nascidas com trissomias.

Como já comentado anteriormente, erros meióticos ocorridos durante a formação dos gametas não são encontrados apenas em indivíduos do sexo feminino. A ocorrência de trissomias devido a erros na meiose masculina, porém, possui uma prevalência muito mais baixa na população, e é, por este motivo, muito menos estudada pela ciência.

Fonte: National Institutes of Health e Portal de Periódicos da UEM.

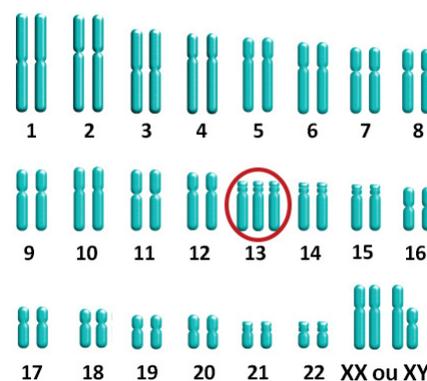
SÍNDROME DE PATAU OU TRISSOMIA DO 13

Normalmente, os seres humanos apresentam 23 pares de cromossomos, ou seja, são 46 cromossomos repartidos em pares. Indivíduos com essa síndrome apresentam um cromossomo a mais no par 13, por isso é conhecida como trissomia do 13.



Os portadores da trissomia 13 apresentam graves malformações do sistema nervoso central, como, por exemplo, arrinencefalia, baixo peso ao nascimento, defeitos na formação dos olhos ou ausência dos mesmos, problemas auditivos, anormalidades no controle da respiração, fenda palatina e/ou lábio leporino, rins policísticos, malformação das mãos. Defeitos cardíacos congênitos também estão comumente presente nesta síndrome, bem como defeitos urogenitais que englobam criptorquidia nos meninos, útero bicornado e ovários hipoplásicos nas meninas. Tanto nas mãos quanto nos pés pode haver polidactilia.

Síndrome de Patau



SÍNDROME DE PATAU: VOCÊ CONHECE ESTA SÍNDROME?

A formação dos gametas envolve processos metabólicos complexos que, em caso de erro, podem levar a condições fatais ou alterações na normalidade do futuro embrião. Um pequeno erro durante a divisão celular, por exemplo, pode resultar na incorreta separação dos cromossomos, ocasionando o que chamamos de trissomias.

A trissomia do cromossomo 21 – Síndrome de Down – é a mais comum, e, apesar de resultar em anormalidades e déficits no desenvolvimento, não envolve grandes riscos à vida dos portadores. Por outro lado, a trissomia de demais cromossomos geralmente resulta na inviabilidade do embrião. Descrita pela primeira vez em 1656, a trissomia do cromossomo 13 – Síndrome de Patau – leva a condições severas e é associada a baixas taxas de sobrevivência. Malformações do sistema nervoso central, defeitos no sistema cardíaco e anormalidades renais são alguns dos efeitos desta trissomia. Anatomicamente, microftalmia (redução do bulbo ocular), polidactilia (maior número de dedos) e lábio leporino (abertura no céu da boca) podem ser observados.



Natalia possui uma metade extra do cromossomo 13 – condição conhecida como trissomia parcial do cromossomo 13.

Felizmente, a trissomia do cromossomo 13 é extremamente rara, ocorrendo em aproximadamente 1 a cada 12 mil nascidos vivos. As bases genéticas desta trissomia foram descobertas apenas em 1960 – três séculos após ter sido descrita pela primeira vez –, a partir de pesquisas realizadas pelo geneticista Klaus Patau. Os fatores que levam à trissomia ainda não são completamente compreendidos, porém, assim como a Síndrome de Down, a Síndrome de Patau está relacionada à idade materna.



Dentre as gestações corretamente diagnosticadas com a síndrome, menos de 20% conseguem ser levadas até o momento do parto. Menos de 10% dos nascidos sobrevivem ao primeiro ano de vida, e a grande maioria não sobrevive a mais que uma semana. Algumas dezenas de casos de sobrevivência foram reportados em todo o mundo. A taxa de sobrevivência à trissomia do cromossomo 13 aumenta, porém, em alguns casos diferenciados da síndrome.

A trissomia em sua forma mais severa é denominada trissomia completa, quando todas as células do indivíduo possuem uma cópia extra do cromossomo. A trissomia em sua forma mosaica, por outro lado, ocorre quando algumas células possuem a cópia extra. Já a trissomia parcial resulta de uma cópia extra de metade do cromossomo. Existe, ainda, a trissomia resultante da translocação Robertsoniana, quando o cromossomo extra encontra-se ligado a outro cromossomo.



Os tipos de trissomia do cromossomo 13: a trissomia completa é a forma mais severa da síndrome.

Atualmente, o diagnóstico pré-natal da síndrome consiste em métodos ultrassônicos, bioquímicos e citogenéticos. Entretanto, estes métodos ainda são considerados insuficientes, uma vez que o diagnóstico ocorre mais facilmente após o segundo trimestre da gestação e principalmente após o parto, através da observação de anormalidades anatômicas.

Em busca de uma melhora neste quadro, diversas pesquisas têm experimentado o desenvolvimento de novos métodos de diagnose pré-natal. Um grupo de cientistas americanos, por exemplo, pesquisa a utilização do plasma materno para o sequenciamento genético em busca desta e outras trissomias. Além de ser pouco invasivo aos fetos, este tem se mostrado um método bastante eficiente, detectando praticamente todos os casos antes do segundo trimestre de gestação.

Além disso, o desenvolvimento de cirurgias de reparação tem melhorado a vida dos poucos sobreviventes à trissomia. Cirurgias cardíacas, maxilofaciais e plásticas podem melhorar o desempenho e a funcionalidade anatômica dos órgãos afetados, apesar de não resultar em grandes melhoras na taxa de sobrevivência dos pacientes. Apesar disto, a grande maioria dos indivíduos afetados por esta trissomia ainda apresentam características inviáveis à vida e, na maior parte dos casos (cerca de 98%) não sobrevivem à gestação ou ao parto.

Fonte: Advances in Clinical and Experimental Medicine e Genetics in Medicine.

SÍNDROME DE EDWARDS

A síndrome de Edwards, também conhecida como Trissomia do 18, é uma síndrome genética causada por uma trissomia do cromossomo 18. Assim, como a síndrome de patau o indivíduo também apresenta 47 cromossomos.

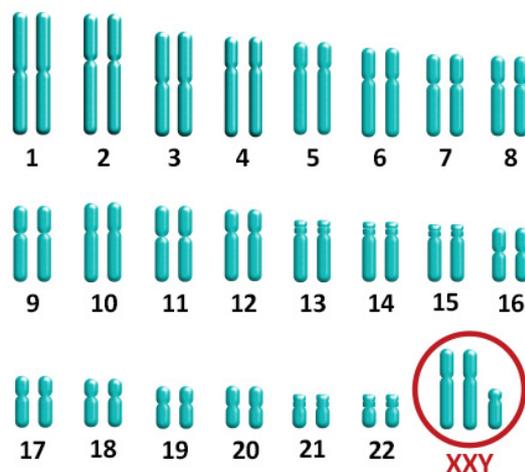


Esta síndrome provoca atrasos no desenvolvimento do feto, resultando em malformações graves como cabeça pequena, pés com sola arredondada e problemas cardíacos, por exemplo, que não podem ser corrigidos e que, por isso, impedem a sobrevivência do bebê.

MUTAÇÕES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS RELACIONADAS AO SEXO

Síndrome de Klinefelter

Síndrome de Klinefelter

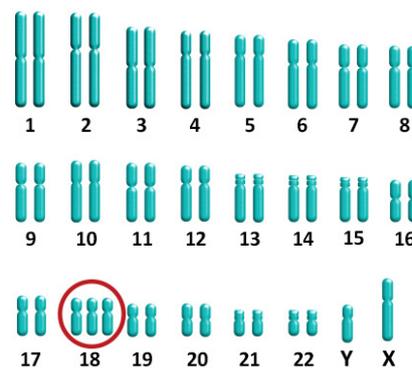


As características mais comuns são: estatura elevada e magros, com braços relativamente longos, pênis pequeno, testículos pouco desenvolvidos, pouca pilosidade no púbis, níveis elevados de LH e FSH, podem apresentar uma diminuição no crescimento de barba, ginecomastia (crescimento das mamas), devido aos níveis de estrogênio (hormônio feminino) mais elevados do que os de testosterona (hormônio masculino).

Síndrome de Turner

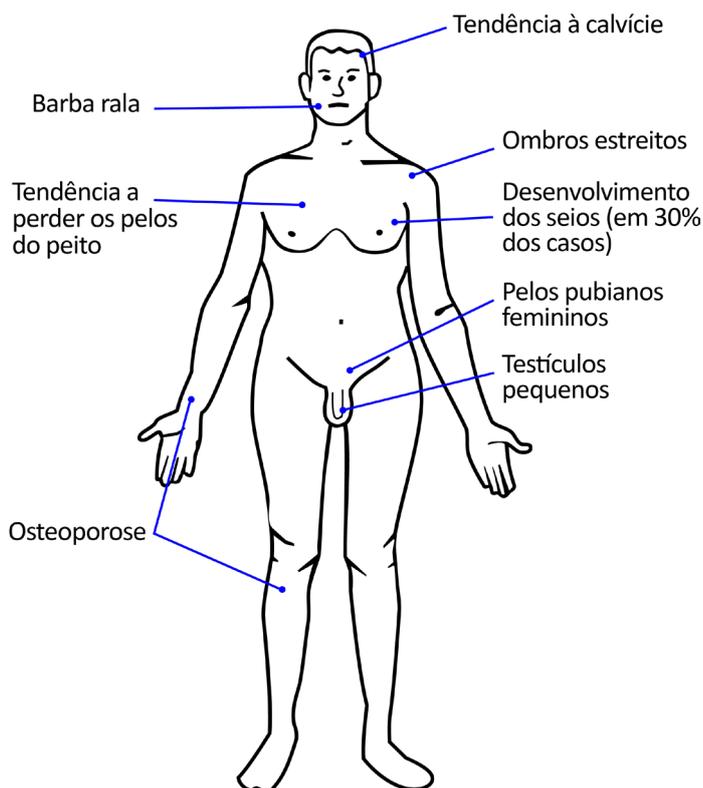
A síndrome de Turner é bastante rara e atinge apenas indivíduos de sexo feminino que só apresentam um cromossomo X ao invés de dois.

Síndrome de Edwards



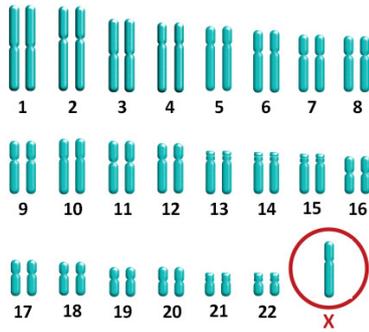
A síndrome de Klinefelter ocorre quando uma pessoa do sexo masculino apresenta um cromossomo X a mais. Por causa da presença de um X a mais na genética sexual, a síndrome de Klinefelter é, muitas vezes, designada como síndrome 47 ou XXY.

Dos 46 cromossomos humanos, os dois cromossomos sexuais determinam o sexo de uma pessoa. Na grande maioria das vezes, a síndrome de Klinefelter ocorre por causa de uma cópia extra do cromossomo X em cada célula (XXY). A maioria dos casos ocorre por erro na formação dos espermatozoides, na meiose I.





Síndrome de Turner

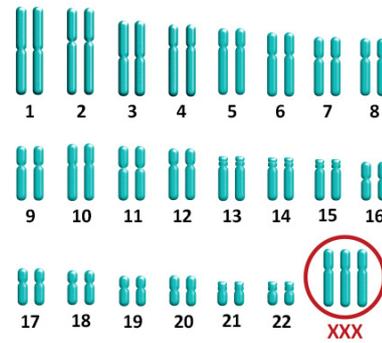


Esta mutação difere das anteriores por apresentar um cromossomo a menos no cariótipo, chamaremos essa mutação cromossômica numérica de monossomia. Esta síndrome se caracteriza por apresentarem 45 cromossomos. Geralmente o erro na meiose é de origem paterna. Justamente por possuir apenas um cromossomo X, essas mulheres não formam cromatina sexual ou corpúsculo de Barr.

Síndrome do triplo X

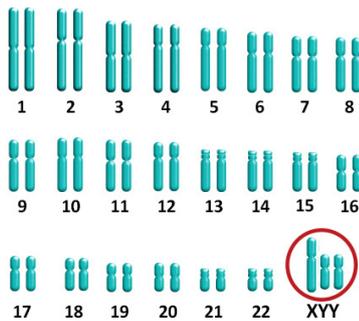
Mulheres com cariótipo 47 XXX apresentam fenótipo normal, são férteis, mas muitas possuem um leve déficit mental. Apresentam corpúsculo de Barr.

Síndrome do triplo X



Síndrome do duplo Y

Síndrome XYY



A síndrome do duplo Y, como o nome já diz, afeta homens que possuem duas cópias do cromossomo Y. Possuem o cariótipo 47XYY.

Os efeitos são estatura elevada e mudanças comportamentais, como por exemplo uma tendência maior a desenvolver comportamentos violentos. Alguns estudos observaram que 3% dos homens de um presídio apresentam esse cromossomo Y a mais no seu cariótipo.

NOVA TÉCNICA TORNA POSSÍVEL A REPRODUÇÃO EM INDIVÍDUOS INFÉRTEIS

Para auxiliar no tratamento da infertilidade humana, um grupo de pesquisadores ingleses conseguiu desenvolver uma técnica capaz de eliminar um cromossomo extra que impede a reprodução. A técnica já foi testada em camundongos e os animais que eram inférteis, após a realização dos procedimentos, foram capazes de gerar descendentes saudáveis e férteis.

Nossos cromossomos X e Y são os grandes responsáveis pela determinação biológica do nosso sexo. Normalmente, pessoas do sexo biológico masculino possuem 1 cromossomo X e 1 cromossomo Y (XY), enquanto que pessoas do sexo biológico feminino, possuem 2 cromossomos X (XX). Mas nem sempre é assim... Por conta de alterações durante a divisão celular, 1 em cada 500 homens nascem com um cromossomo X ou Y extra, e por isso são portadores de um tipo de síndrome. Se uma pessoa possui um cromossomo X a mais (XXY), ele é portador da Síndrome de Klinefelter; quando possui um cromossomo Y a mais (XYY), ele é portador da Síndrome do Duplo Y. Estudar ambas as síndromes mostrou que uma das consequências dessa alteração cromossômica



numérica era a infertilidade. Para auxiliar no tratamento da infertilidade humana, um grupo de pesquisadores ingleses conseguiu desenvolver uma técnica capaz de eliminar este cromossomo extra que impede a fertilidade.

A pesquisa foi realizada a partir da retirada de pequenas partes teciduais de orelhas de camundongos que possuíam algum tipo de trissomia relacionada aos cromossomos sexuais: XXY ou XYY. Do tecido conjuntivo extraído, os pesquisadores retiraram fibroblastos, que são células responsáveis principalmente pela síntese de colágeno e elastina (proteínas que dão firmeza e elasticidade à nossa pele). O procedimento consistiu em transformar os fibroblastos retirados em células-tronco que seriam capazes de se diferenciar em esperma. Durante a aplicação da técnica, os pesquisadores perceberam que algumas das células modificadas perderam o cromossomo sexual extra, responsável por causar a infertilidade.

A partir de estímulos químicos, os pesquisadores fizeram com que essas células-tronco se diferenciassem e se tornassem esperma. O esperma, quando injetado nos testículos dos camundongos, foi capaz de se desenvolver, tornando-se esperma maduro. Este, foi coletado e utilizado em técnicas de reprodução assistida, e o indivíduo foi capaz de gerar descendentes saudáveis e férteis.



O experimento é preliminar e mais pesquisas serão necessárias para saber se a técnica também funcionará em humanos. Os pesquisadores ainda não conseguiram produzir esperma maduro fora do corpo, e esta parte do procedimento (ao injetar as células-tronco em um hospedeiro) oferece risco de formação de tumores. A redução desse risco, ou descoberta de uma nova maneira de produzir esperma maduro fora do corpo de um hospedeiro, é fundamental para que experimentos possam ser realizados em humanos num futuro próximo.

Fonte: Science.

ANOTAÇÕES

-  contato@biologiatotal.com.br
-  [/biologiajubilit](https://www.youtube.com/biologiajubilit)
-  [Biologia Total com Prof. Jubilut](https://www.instagram.com/Biologia%20Total%20com%20Prof.%20Jubilut)
-  [@biologiatotaloficial](https://www.facebook.com/biologiatotaloficial)
-  [@Prof_jubilut](https://twitter.com/Prof_jubilut)
-  [biologiajubilit](https://www.pinterest.com/biologiajubilit)