

## **Estudo descobre gene causador de doença rara que inibe crescimento**

30/05/12 - Um estudo realizado por um grupo internacional de cientistas, com participação brasileira, identificou o gene causador da síndrome IMAGE, sigla em inglês para restrição de crescimento intrauterino, displasia metafisária, hipoplasia adrenal congênita e anomalias genitais. Os portadores da síndrome, cuja causa era até agora desconhecida, apresentam em geral baixo peso ao nascer, desenvolvimento deficiente das glândulas adrenais, alterações esqueléticas e genitais. O estudo teve seus resultados publicados na revista Nature Genetics.

[Siga a SECTI-AM no Twitter!](#)

Segundo os autores, a pesquisa revelou um mecanismo molecular até agora desconhecido. Embora se trate de uma síndrome genética extremamente rara, a descoberta poderá ser útil para a compreensão de doenças mais prevalentes. De acordo com um dos autores do estudo, Bruno Ferraz de Souza, pesquisador na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), mutações no gene CDKN1C já haviam sido descritas como causa de outra síndrome bem mais frequente, caracterizada pelo hipercrecimento. No novo estudo, os cientistas descobriram que o gene também é responsável pela síndrome IMAGE, que envolve a restrição de crescimento.

"Há muitos anos, buscava-se a causa da síndrome IMAGE. Neste trabalho, utilizando sequenciamento paralelo - analisando amostras de DNA de uma família argentina com muitos membros afetados e amostras de outros pacientes coletadas ao longo dos últimos 20 anos -, descobrimos que a síndrome é causada por uma mutação específica no gene CDKN1C, no cromossomo 11", disse Ferraz de Souza. Participaram do estudo cientistas da Universidade da Califórnia, em Los Angeles (Estados Unidos), do University College London (Reino Unido) e do Hospital de Niños Ricardo Gutierrez (Argentina).

Segundo Ferraz de Souza, já se sabia que o CDKN1C tinha um papel importante na regulação do crescimento celular. Mutações no gene já haviam sido associadas à síndrome de Beckwith-Wiedemann, que causa crescimento anormal de partes do corpo e dos órgãos, exacerbando o risco de surgimento de tumores. "Agora, sabemos que o mesmo gene que causa síndrome de hipercrecimento também é responsável por essa síndrome mais rara de hipocrescimento", disse.

---

No entanto, as alterações que foram encontradas na síndrome de Beckwith-Wiedemann estão dispersas por todas as regiões desse gene. Já as mutações que causam a síndrome IMAGE ocorrem em uma região muito limitada, com apenas seis aminoácidos. "Uma simples troca de posição nessa região determina fenótipos completamente diferentes", disse Ferraz de Souza.

Um fator genético tornou a descoberta mais complexa: a expressão do gene CDKN1C é controlada por imprinting, assim, a doença só se manifesta quando é herdada da mãe. A pessoa que tem a mutação herdada do pai não apresenta a doença, embora possa passar a mutação para os filhos. "O mecanismo pelo qual essa mutação ocorre nos seis aminoácidos que causam a doença ainda permanece desconhecido. Mas, é possível que o mecanismo seja válido para estudar, por exemplo, a tumorigênese e outros mecanismos de problemas genéticos que levam ao câncer. As descobertas sobre mecanismos de doenças raras podem ser relevantes quando transportadas para doenças mais prevalentes", disse Ferraz de Souza.

A primeira parte do estudo foi realizada a partir da análise do DNA de uma família da Argentina que tinha pelo menos quatro gerações de indivíduos afetados e não afetados pela síndrome. A partir das amostras dessa família, os cientistas da equipe norte-americana fizeram arrays SNP para delimitar a região cromossômica onde provavelmente estaria o gene promotor da doença e passaram a aplicar técnicas de sequenciamento paralelo.

"Depois de estudar a família argentina, suspeitaram que a causa estava em mutações do gene CDKN1C. Nesses casos, é de praxe procurar outros indivíduos com o mesmo fenótipo, a fim de confirmar que se trata do gene certo", disse Ferraz de Souza. Na época do estudo, o cientista, que cursava doutorado no University College London, tentava encontrar os genes que causavam uma doença adrenal. "Na Inglaterra, tínhamos algumas amostras de DNA de pacientes com o fenótipo que o grupo norte-americano estava buscando. Eles entraram em contato conosco e confirmamos que a mutação ocorria sempre nos mesmos seis aminoácidos", explicou.

Como o aborto é legalizado no Reino Unido, os pesquisadores da equipe britânica tinham acesso à material fetal. "Com isso, foi possível demonstrar, por histoquímica e por PCR quantitativa, que o gene de fato era expresso na glândula adrenal normal durante o desenvolvimento. É possível que o gene CDKN1C seja muito importante para o crescimento normal da adrenal", disse.

Fonte: Terra (Com informações da Agência Fapesp)