

**Descoberta permitirá diagnóstico ainda na gestação; estudo é publicado na Nature Genetics**

# FCM ajuda a identificar gene causador de quatro doenças raras

CLAYTON LEVY

clayton@reitoria.unicamp.br

Um estudo iniciado pelo pesquisador Carlos Eduardo Steiner, do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, resultou na identificação do gene causador de quatro doenças raras que atingem o esqueleto humano. Duas delas são letais. O trabalho está descrito no artigo, "Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis",

**Trabalhos envolveram ao todo 25 cientistas**

que acaba de ser publicado pela revista *Nature Genetics*, uma das mais respeitadas publicações científicas do mundo.

Segundo Steiner, a descoberta permitirá diagnosticar as doenças ainda durante a gestação através de exames de DNA do feto. Além do pesquisador da Unicamp, outra brasileira, a médica Chong Ae Kim, da Universidade de São Paulo (USP), participou do trabalho, que inclui ao todo 25 cientistas, entre eles a médica norte-americana Déborah Krakow, que atua no Serviço Internacional de Registro de Displasias Esqueléticas, um centro mundial com sede em Los Angeles.

O gene identificado está localizado no par de cromossomos 3, de um total de 23 pares que compõem o mapa genético do corpo humano. A pesquisa revelou que mutações em sua estrutura causam a sinostose espondilocarpotársica, doença caracterizada pela fusão dos ossos da coluna, das mãos e dos pés. Em consequência, o crescimento se torna comprometido e pode haver compressão dos pulmões, causando problemas respiratórios. Trata-se de uma enfermidade com herança autossômica recessiva, ou seja, pessoas com apenas uma cópia do gene podem transmiti-lo para outras gerações mas não desenvolvem a doença. A doença propriamente dita só ocorre nos indivíduos com duas cópias alteradas do gene. A literatura médica registra menos de 40 casos no mundo, descritos até 2004, sendo que Steiner levanta dúvidas quanto ao diagnóstico de alguns relatos. A descoberta do gene causador dessa síndrome pode ajudar a sanar essas dúvidas, pois possibilita um exame diagnóstico preciso através de testes de DNA.

A pesquisa também revelou que o mesmo gene, quando alterado, causa outras três doenças diferentes, todas com acometimento do esqueleto. Uma delas é a síndrome de Larsen, que se caracteriza por luxações recorrentes nas articulações. As outras duas são as atelosteogêneses tipo I e tipo III, que causam malformações dos ossos. Ambas são letais, provocando a morte ainda durante a gravidez ou logo após o nascimento. Ao contrário da sinostose espondilocarpotársica, estas outras três condições têm herança autossômica dominante, ou seja, basta uma cópia alterada do gene para determinar o seu surgimento. Outra consequência dessa pesquisa foi a descoberta que as duas formas de atelosteogêneses, consideradas até então entidades distintas, são causadas por mutações no mesmo gene e podem, na realidade, representar variações de uma mesma doença e



Foto: Antoninho Perri

Foto: Reprodução



O médico e pesquisador Carlos Eduardo Steiner: "É uma peça a mais que se encaixa no quebra-cabeças da genética humana"

Raio-X de tórax, mostrando a fusão das vértebras, que causam importante desvio da coluna e achatamento da caixa torácica

Raio-X de mão, mostrando a fusão de dois ossos (capitato e hamato), ponto comum entre as quatro doenças causadas pelo gene descoberto

Foto: Reprodução



## Família forneceu primeiras pistas

A descoberta do gene causador das quatro doenças ósseas só foi possível depois que o médico e pesquisador do Departamento de Genética Médica da FCM da Unicamp, Carlos Eduardo Steiner, passou a estudar o caso de uma família da zona rural do município de Socorro, na região de Campinas. Dos dez irmãos que compõem o grupo, cinco apresentam sinostose espondilocarpotársica. Embora benigna, a doença causa a fusão dos ossos da coluna vertebral, das mãos e dos pés, comprometendo o crescimento e provocando problemas respiratórios.

Steiner teve a atenção despertada depois que os exames clínicos revelaram que os cinco portadores da doença apresentavam uma alteração nas artérias do fundo do olho. Com base nesse fato, o pesquisador escreveu um primeiro artigo levantando a hipótese de que as alterações oculares poderiam estar relacionadas à sinostose espondilocarpotársica. O trabalho foi publicado no ano 2000 no *American Journal of Medical Genetics*. A descoberta de Steiner não foi confirmada por outros pesquisadores, mas seu estudo abriu caminho para a pesquisa que chegaria à identificação do gene causador da doença.

Segundo o médico, o artigo chamou a atenção do editor do *American Journal of Medical Genetics*, John Optiz, que sugeriu a Steiner dar continuidade ao trabalho em conjunto com a médica e pesquisadora norte-americana Deborah Krakow, uma das cientistas mais respeitadas do Serviço Internacional de Registro de Displasias Esqueléticas, centro mundial com sede em Los Angeles. "Ela se interessou pelo caso e pediu-me que enviasse amostras do DNA da família", conta. Para isso, foi necessário estabelecer um estudo colaborativo entre a Unicamp e o Hospital Cedars-Sinai de Los Angeles,

aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FCM. A partir daí, o estudo ganhou fôlego e passou a contar com outros pesquisadores do time de Deborah.

As pesquisas prosseguiram até meados de 2003, quando Steiner recebeu um e-mail de Deborah finalmente anunciando o endereço do gene causador da doença: cromossomo 3, braço curto, banda 1.4. Essa descoberta resultou em um novo artigo, publicado em abril de 2004 no conceituado *Journal of Medical Genetics*, com sede na Inglaterra.

A localização do cromossomo representava um avanço importante, mas ainda faltava identificar o gene propriamente dito. Na prática, segundo Steiner, era como procurar uma determinada receita de bolo numa biblioteca de 46 volumes. "A localização do cromossomo 3 significava que havíamos encontrado o livro onde estava a receita, mas ainda faltava localizar a página exata onde ela estava escrita", explica. Não foi preciso esperar muito. O gene foi finalmente identificado em pouco tempo, o que resultou no artigo publicado também em abril pela *Nature Genetics*, uma das mais conceituadas publicações científicas do mundo.

Além do esforço dos cientistas envolvidos no trabalho, Steiner destaca o papel desempenhado pelas família brasileira que originou os estudos. "Foi uma participação fundamental", diz. Aos 35 anos, o médico já publicou 16 artigos científicos em diversas publicações especializadas. Natural de Curitiba, Steiner concluiu a graduação na Universidade Federal do Paraná. Em 1993 ingressou na Unicamp, onde fez residência médica e concluiu o mestrado e o doutorado. Atualmente, atua como pesquisador colaborador do Departamento de Genética Médica FCM, onde realiza pesquisas e atendimento a pacientes, além de atividades como professor de graduação e pós-graduação.

não de duas doenças diferentes.

As pesquisas indicaram que a diferença na determinação de cada doença está relacionada ao tipo de mutação verificado no gene. Segundo Steiner, a sinostose espondilocarpotársica é determinada por uma alteração do tipo "stop", que interrompe de forma abrupta a leitura do gene. "É como fazer um bolo com a receita incompleta", compara o pesquisador. Já nos outros três casos o gene sofre mutações do tipo "missense" (sentido trocado). Nesse caso, em vez de uma interrupção brusca, a alteração genética provoca uma leitura errada de partes do gene. "É como se a receita de bolo indicasse uma quantidade de um determinado ingrediente, mas em vez dessa medida são usadas medidas completamente erradas", explica.

Nos três casos de doenças provocadas por modificações do tipo missense, a alteração genética surge a partir de um fenômeno chamado mutação nova. "É quando o gene muda a partir da criança que está sendo gerada, sem estar alterado nos pais, tornando-se o primeiro caso naquela família", explica Steiner. Esse tipo de mutação, segundo ele, pode ocorrer por fatores internos relacionados ao mapa cromossômico da pessoa, ou externos, como vírus ou radiação.

Steiner classifica a identificação do gene como um avanço importante dentro da medicina. "É uma peça a mais que se encaixa no quebra-cabeças da genética humana", diz. Segundo ele, apesar do progresso alcançado pelo Projeto Genoma, ainda há muitas lacunas a serem preenchidas. Para facilitar o entendimento, Steiner compara os 46 cromossomos do ser humano com livros nos quais estão escritas as receitas que determinam as características do corpo. As receitas são os genes. "Já conhecemos os livros, mas ainda não encontramos todas as receitas e nem sabemos exatamente como muitas delas agem".