

BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (BWS)

CAUSAS MOLECULARES E EXAMES

A **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)** é uma doença genética rara causada por alterações em uma região do cromossomo 11 denominada 11p15 que influencia o crescimento pré e pós-natal. Algumas dessas alterações atuam diretamente no próprio DNA (**alterações genéticas**). Outras alterações afetam a regulação dos genes de crescimento e se eles estão “ligados” ou “desligados” (**alterações epigenéticas**). Essas alterações mudam o equilíbrio normal da expressão do gene do crescimento e levam ao excesso de crescimento observado em pacientes com SBW.

Como o crescimento é controlado?

A regulação dos genes de crescimento é controlada por um processo chamado de **“imprinting”** (região “imprintada”), onde o cromossomo de um dos genitores expressa alguns genes que o cromossomo do outro genitor não expressa. A expressão desses genes é controlada pela metilação, que é um marcador no DNA que atua como um sinal para “ligar” ou “desligar” o gene (semelhante a um interruptor de luz).

No cromossomo 11p15, existem duas regiões “imprintadas” responsáveis pelo crescimento, região de controle de imprinting 1 (IC1) e a região de controle de imprinting 2 (IC2). O cromossomo da mãe expressa genes que sinalizam “não crescer” e o cromossomo do pai expressa genes que sinalizam “crescer”. Normalmente, esses sinais e a expressão desses genes são equilibrados, o que resulta em crescimento normal e simétrico. Na SBW, alterações genéticas afetam a presença desses genes de crescimento e como eles funcionam. Alterações epigenéticas afetam a expressão desses genes e podem causar um aumento na expressão dos sinais “crescer” ou uma diminuição na expressão dos sinais “não crescer”.

Que tipos de mudanças genéticas ocorrem na SBW?

As alterações genéticas afetam o próprio DNA e são causadas por pequenas duplicações ou deleções, rearranjos cromossômicos, inversões ou mutações. Essas mudanças podem levar a partes extras do cromossomo 11p15, e essas alterações podem ser herdadas (transmitidas dos pais para o filho). Na SBW, os pacientes podem ter partes extras do cromossomo 11p15, que resultam de uma duplicação, translocação ou inversão cromossômica. Mutações que afetam o gene CDKN1C também podem ocorrer.

Que tipos de mudanças epigenéticas ocorrem na SBW?

As alterações epigenéticas afetam o padrão de metilação ou sinais de crescimento no DNA. Esses sinais regulam a expressão de genes que controlam o crescimento. O DNA em si geralmente é normal, e as mudanças epigenéticas geralmente não são herdadas.

Como testar as diferentes causas moleculares da SBW?

Existem três exames principais que podem ajudar a determinar o tipo de SBW:

SNP-arrays (microarrays): este exame avalia todos os cromossomos para determinar se existe material cromossômico faltando ou a mais. Este exame também avaliará se existe uma cópia da mãe e uma cópia do pai em cada cromossomo.

Análise de metilação para o cromossomo 11p15: este teste avaliará o padrão da metilação.

Sequenciamento do gene CDKN1C: este teste procura mutações no gene CDKN1C.

What does a negative testing result mean?

Um resultado negativo com características clínicas compatíveis pode ser classificado como um diagnóstico clínico de SBW. Um resultado de teste pode ser negativo devido à alteração genética ou epigenética que não está presente na amostra de tecido testada. Isso pode ocorrer devido ao mosaicismo. O mosaicismo é quando uma mudança genética ou epigenética ocorre em algumas partes do corpo, mas não em outras partes. Por exemplo, em pacientes com testes negativos no sangue, podem apresentar o teste positivo de uma parte afetada do corpo. Na detecção de mudanças epigenéticas em mosaico, a sensibilidade do teste de metilação depende da técnica utilizada.

Os materiais de educação para pacientes e suas famílias fornecem informações educacionais para ajuda-los. Você não deve confiar nessa informação como um conselho médico profissional ou para substituir qualquer relacionamento com seu médico ou profissional de saúde.

Traduzido por Dra .Vera Ayres Meloni