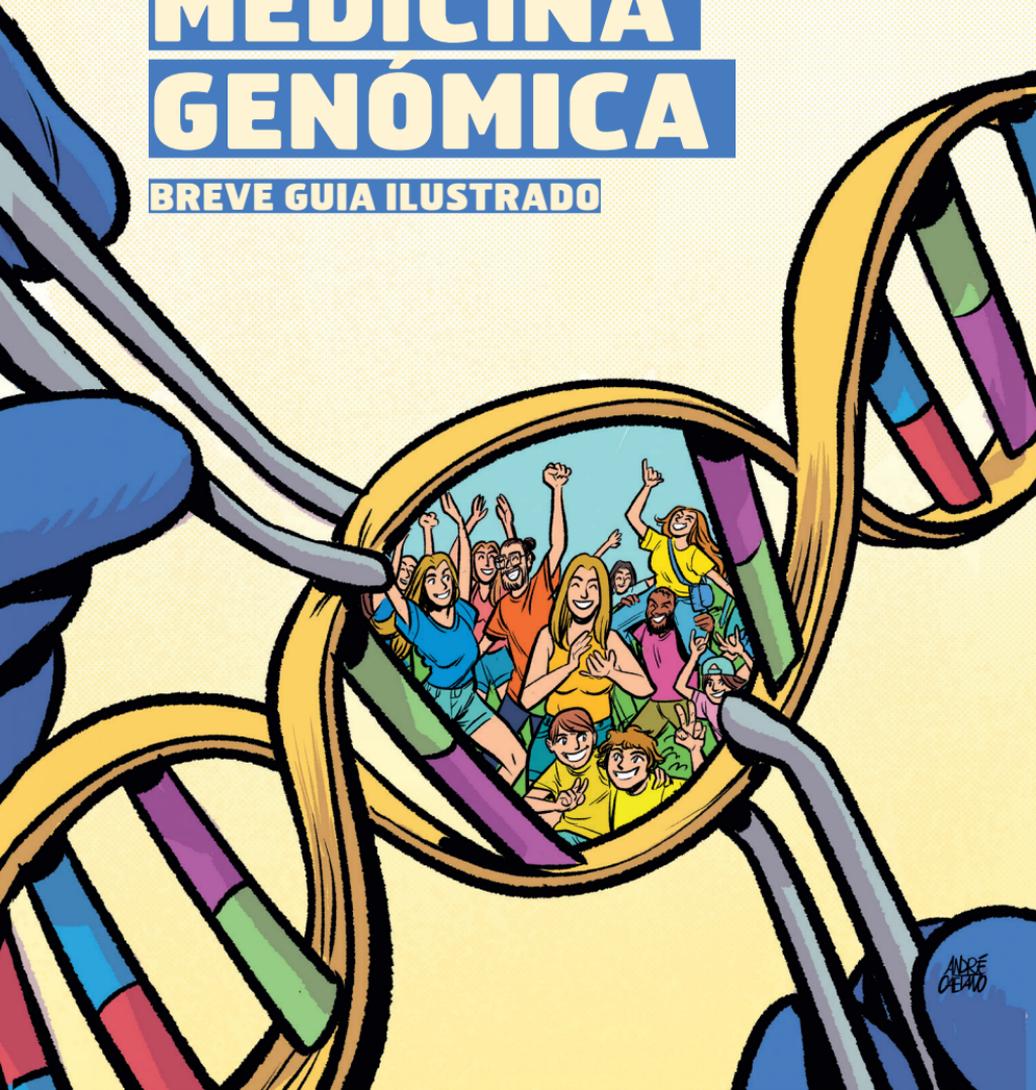


I|U

FERNANDO J. REGATEIRO
COORD.

MEDICINA GENÓMICA

BREVE GUIA ILUSTRADO



“Medicina Genómica – Breve Guia Ilustrado” é uma obra concebida para promover a literacia e a cultura científica na área da Genómica e, por esta via, apoiar os cidadãos na perceção das bases, aplicações e limites desta área do conhecimento, e na reflexão e tomada de decisões mais esclarecidas e informadas. Foi desenvolvida no âmbito do “Projeto de Capacitação da Região Centro para a Medicina Personalizada de Precisão de base genómica”, apoiado pela Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro (CCDR).

Mais sobre o projeto em



I|U

FERNANDO J. REGATEIRO

COORD.

MEDICINA GENÓMICA

BREVE GUIA ILUSTRADO

EDIÇÃO

Imprensa da Universidade de Coimbra

Email: imprensa@uc.pt

URL: http://www.uc.pt/imprensa_uc

Vendas online: <https://livrariadaimprensa.uc.pt>

Textos

Beatriz Neves, Carolina Caetano, Fernando J. Regateiro,
João Ramalho-Santos e Sara Varela Amaral

Coordenação editorial

Maria João Padez de Castro

Design

Carlos Costa

Ilustração

André Caetano

Execução gráfica

Norprint - A casa do livro

ISBN: 978-989-26-2457-0

eISBN: 978-989-26-2458-7

DOI: <https://doi.org/10.14195/978-989-26-2458-7>

Depósito Legal: 516351/23

© Junho 2023. Imprensa da Universidade de Coimbra.

**OBRA PUBLICADA COM
A COORDENAÇÃO CIENTÍFICA**

I|U

FERNANDO J. REGATEIRO

COORD.

MEDICINA

GENÓMICA

BREVE GUIA ILUSTRADO

Coordenador geral do Projeto (PI)

Fernando J. Regateiro.

Contributos

André Dias Pereira (FDUC), Carla Barbosa (FDUC), Henriqueta Silva (FMUC), Luiz Santiago (FMUC), Patrícia Maduro (FEUC), Pedro Alberto (FCTUC), Pedro Ferreira (FEUC) e Pedro Torres (FEUC).

Agradecimento

Grupo “Terapias Génicas e Estaminais para o Cérebro” do CNC-UC, liderado por Luís Pereira de Almeida.

Financiamento

Livro ilustrado produzido no âmbito do “Projeto de Capacitação da Região Centro para a Medicina Personalizada/de Precisão, de base genómica”, com a referência CENTRO-08-5864-FSE-000039, financiado pelo Fundo Social Europeu da União Europeia, através do Programa Operacional Regional do Centro (CENTRO 2020) do Portugal 2020.

SUMÁRIO

Prefácio	7
Guia Ilustrado.....	9
Glossário.....	35

PARCEIROS ENVOLVIDOS

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

CeBER / FEUC, Centre for Business and Economics Research

Coordenador: Prof. Doutor Luís Dias

CEISUC, Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra

Coordenador: Prof. Doutor Pedro Lopes Ferreira

Centro de Direito Biomédico da FDUC

Coordenador: Prof. Doutor André Dias Pereira

CNC-UC - Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra

Presidente: Prof. Doutor Luís Pereira de Almeida

Laboratório de Computação Avançada da Universidade de Coimbra

Responsável: Prof. Doutor Pedro Vieira Alberto

Laboratório de Sequenciação e Genómica Funcional da FMUC

Coordenadora: Prof. Doutora Henriqueta C. Silva

UCGenomics - Plataforma de infraestruturas de genómica

Coordenador: Prof. Fernando J. Regateiro

CENTROS HOSPITALARES E HOSPITAIS DA REGIÃO CENTRO

Centro Hospitalar de Leiria

Centro Hospitalar do Baixo Vouga

Centro Hospitalar do Médio Tejo

Centro Hospitalar do Oeste

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

Instituto Português de Oncologia de Coimbra

Francisco Gentil

ULS da Guarda

ULS de Castelo Branco

UNIVERSIDADE DE AVEIRO

iBiMED, Laboratório de Medicina do Genoma, Instituto de Biomedicina

Coordenadora: Prof. Doutora Gabriela Moura

Cluster de Computação Genómica do Laboratório de Medicina do Genoma da Universidade de Aveiro

Responsável: Eng. Miguel Pinheiro

GenomePT

Coordenador: Prof. Doutor Manuel A. S. Santos

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

C4, Centro de Competências em Cloud Computing

Coordenador: Doutor Hugo Torres Vieira

CICS-UBI, Centro de Investigação em Ciências da Saúde

Coordenador de projeto: Prof. Doutor Manuel Carlos Lemos

NECE, Núcleo de Estudos em Ciências Empresariais

Coordenadora de projeto: Doutora Dina Pereira

UBImedical

Coordenador: Prof. Doutor Manuel Carlos Lemos

Direção Geral dos Estabelecimentos

Escolares / Delegada Regional de Educação do Centro

Associação Portuguesa de Imprensa

Diretor: Dr. Jorge Castilho

Associação Portuguesa de Professores de Biologia e Geologia

Presidente: Dr. Adão Mendes

PREFÁCIO

Este livro, que intitulámos “Medicina Genómica – Breve Guia Ilustrado”, foi pensado no contexto do “Projeto de Capacitação da Região Centro para a Medicina Personalizada/de Precisão, de base genómica”. Com ele, queremos levar, até às escolas e à população em geral, um texto escrito com o intuito de ajudar a descodificar conceitos do âmbito da Genómica, frequentemente complexos, e fomentar uma lógica de raciocínio que permita perceber melhor o seu alcance e limites.

Para escrever este livro, tivemos a felicidade de poder congregiar uma paleta de autores reconhecidos pela sua competência científica e pedagógica e pela sua experiência de aplicação e divulgação do conhecimento, nesta área do saber. Em equipa, souberam olhar para a Genómica e para os seus fundamentos, métodos de estudo e aplicações atuais e futuras, pelos olhos de quem a deseje conhecer e compreender melhor e que, munido das suas bases, queira construir conhecimento e raciocínio capacitantes de uma opinião crítica esclarecida, de questionamentos e debate mais fundamentados, e de escolhas e decisões mais conscientes.

O esclarecimento que possa gerar não habilitará para a interpretação dos resultados obtidos com estudos do foro da genómica. Mas permitirá perceber melhor a linguagem de um médico, no momento em que este explique a finalidade de um determinado estudo genómico, as metodologias a usar e os resultados pretendidos. Será ainda de grande utilidade para perceber melhor as bases de um consentimento informado, as razões subjacentes às certezas e dúvidas associadas à interpretação dos resultados de uma análise genómica e, em relação aos resultados, a explanação de riscos de natureza genética para uma determinada doença e a relevância ou limitações para o diagnóstico, a terapêutica ou a antevisão da evolução de uma doença.

Que os objetivos que presidiram ao planeamento e elaboração deste livro sejam alcançados, é o nosso mais vivo desejo! E que, com ele, seja fomentada a cultura científica, nesta área do conhecimento humano.

Fernando J. Regateiro

GUIA ILUSTRADO

No nosso dia a dia, é raro pensarmos na importância de inúmeras coisas que nos fazem ser como somos.

Temos talvez noção de que o nosso corpo é composto por diferentes estruturas e órgãos que nos ajudam a desempenhar as mais variadas tarefas.

O desempenho das funções de cada órgão depende dos elementos que o constituem, cada vez mais pequenos.

Embora a ciência possa decifrar com precisão muito do que acontece no nosso corpo, para o fazer lida com entidades invisíveis a olho nu, e que poderão parecer abstratas à generalidade das pessoas.



Os nossos órgãos são compostos por pequenas unidades chamadas **células**. E dentro de cada célula há estruturas ainda mais pequenas, uma espécie de mini órgãos que realizam funções específicas. Por isso, chamam-se **organelos**.

O organelo mais relevante para esta história é o **núcleo**, onde se encontra a maioria do nosso material genético, em que se incluem os nossos genes.

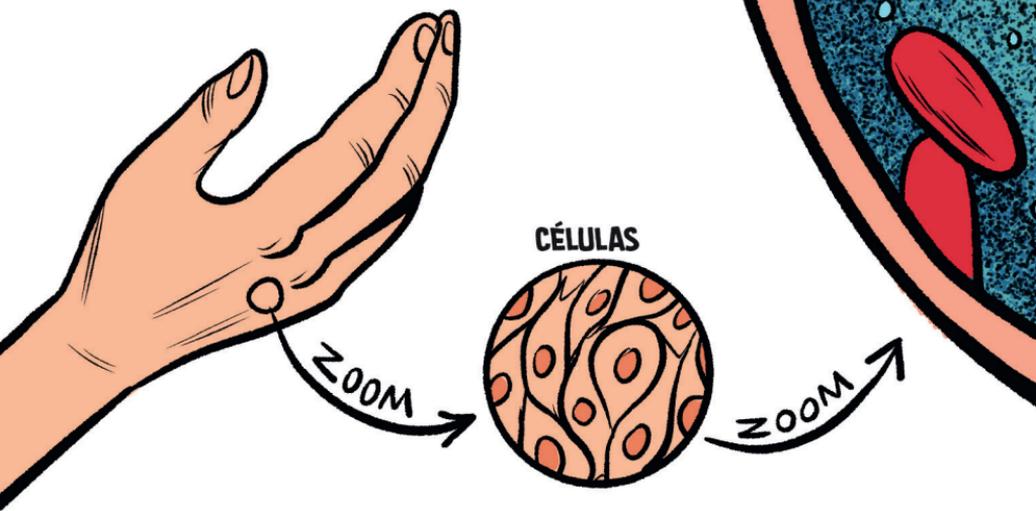
Uma percentagem pequena do material genético encontra-se noutra organelo, a **mitocôndria**, a fábrica de energia das nossas células.

O material genético é constituído por uma molécula chamada **ácido desoxirribonucleico**.

Como este é um nome complicado, abreviamos para **ADN** ou para **DNA**.

Embora ADN seja a abreviatura correta em português, a abreviatura em inglês tem tido desde sempre uma utilização mais global. Por isso, vamos usar essa: DNA.

Mas porque é que o DNA é tão relevante? Lá iremos!

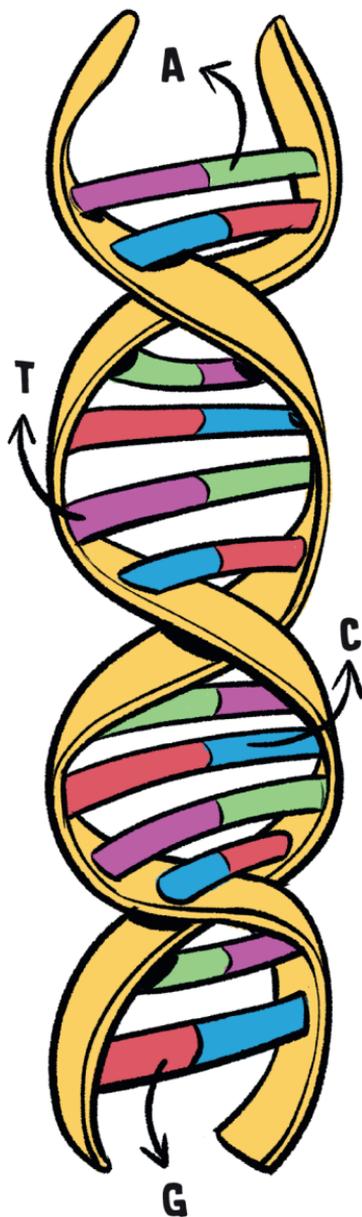




NUCLÉOLO

NÚCLEO

MITOCÔNDRIA



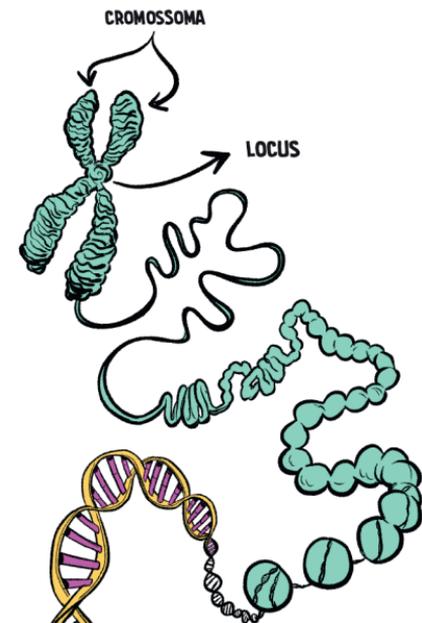
Primeiro, é preciso perceber que o DNA é uma molécula constituída por quatro elementos diferentes chamados nucleótidos que se repetem de uma determinada forma. Os nucleótidos diferem entre si, pelo tipo de base que integram. No DNA as bases são: **Adenina (A)**, **Citosina (C)**, **Guanina (G)** e **Timina (T)**.

As bases de **DNA** organizam-se em duas longas cadeias, que se ligam entre si através de interações entre pares de bases: A de uma cadeia liga T na outra; C liga G.

Por sua vez, as duas cadeias interligadas enrolam-se entre si formando uma estrutura em **dupla hélice**.







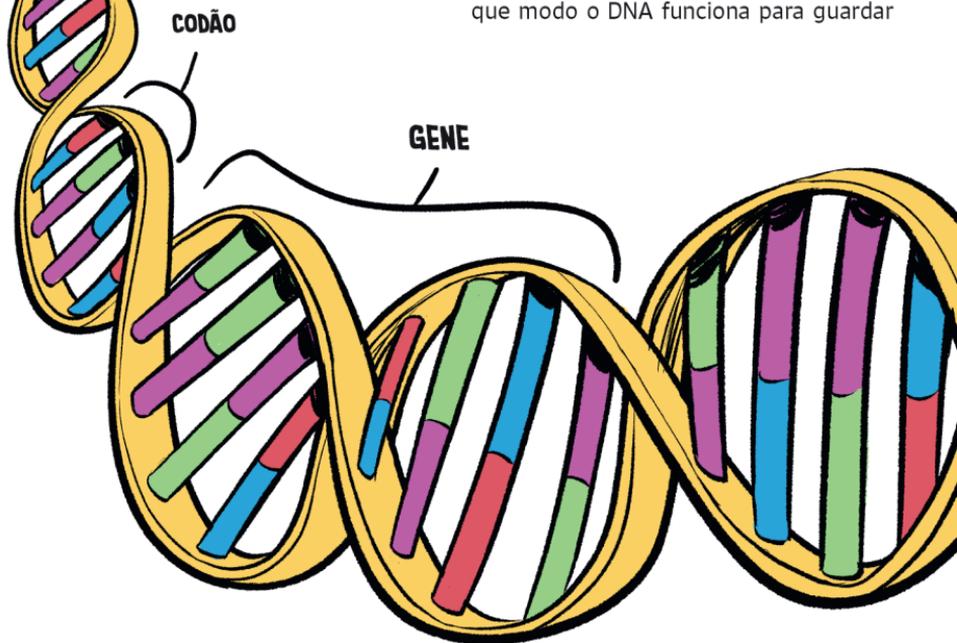
No núcleo das nossas células, o DNA não é contínuo. Está organizado em unidades chamadas **cromossomas**. Se esticássemos e colássemos todos os bocados de DNA de uma única célula, teríamos uma "fita" de cerca de dois metros.

Temos **46 cromossomas** nas nossas células, **23 pares** numerados de **1 a 22**, a que se acrescentam os cromossomas sexuais **X** e **Y**. Recebemos um conjunto de 23 cromossomas do nosso **pai** e um conjunto de 23 cromossomas homólogos da nossa **mãe**.

O DNA das mitocôndrias é fornecido exclusivamente pela nossa mãe, através do ovócito.

Indivíduos que nascem com sexo feminino têm dois cromossomas **X** (XX), e os que nascem com o sexo masculino têm um cromossoma **X** e um **Y** (XY).

Parece que só estamos a complicar... Mas tudo isto é importante para perceber de que modo o DNA funciona para guardar



informação e transmitir instruções às nossas células.

Conjuntos de três pares de bases no DNA formam um **codão**, e um conjunto de codões constitui um **gene**. Se as bases A, G, C e T se podem considerar as letras desta linguagem, os codões serão as sílabas, e os genes as palavras.

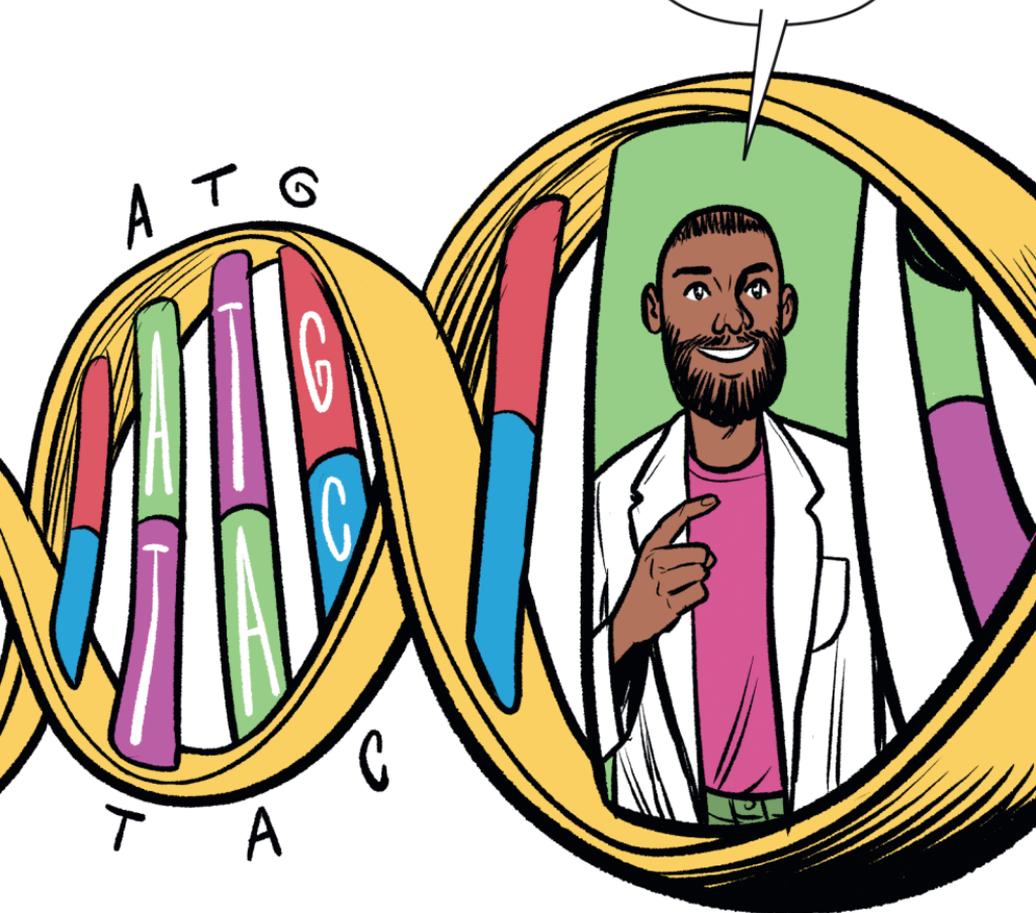
O local específico que um gene ocupa num dos nossos cromossomas designa-se por **locus**.

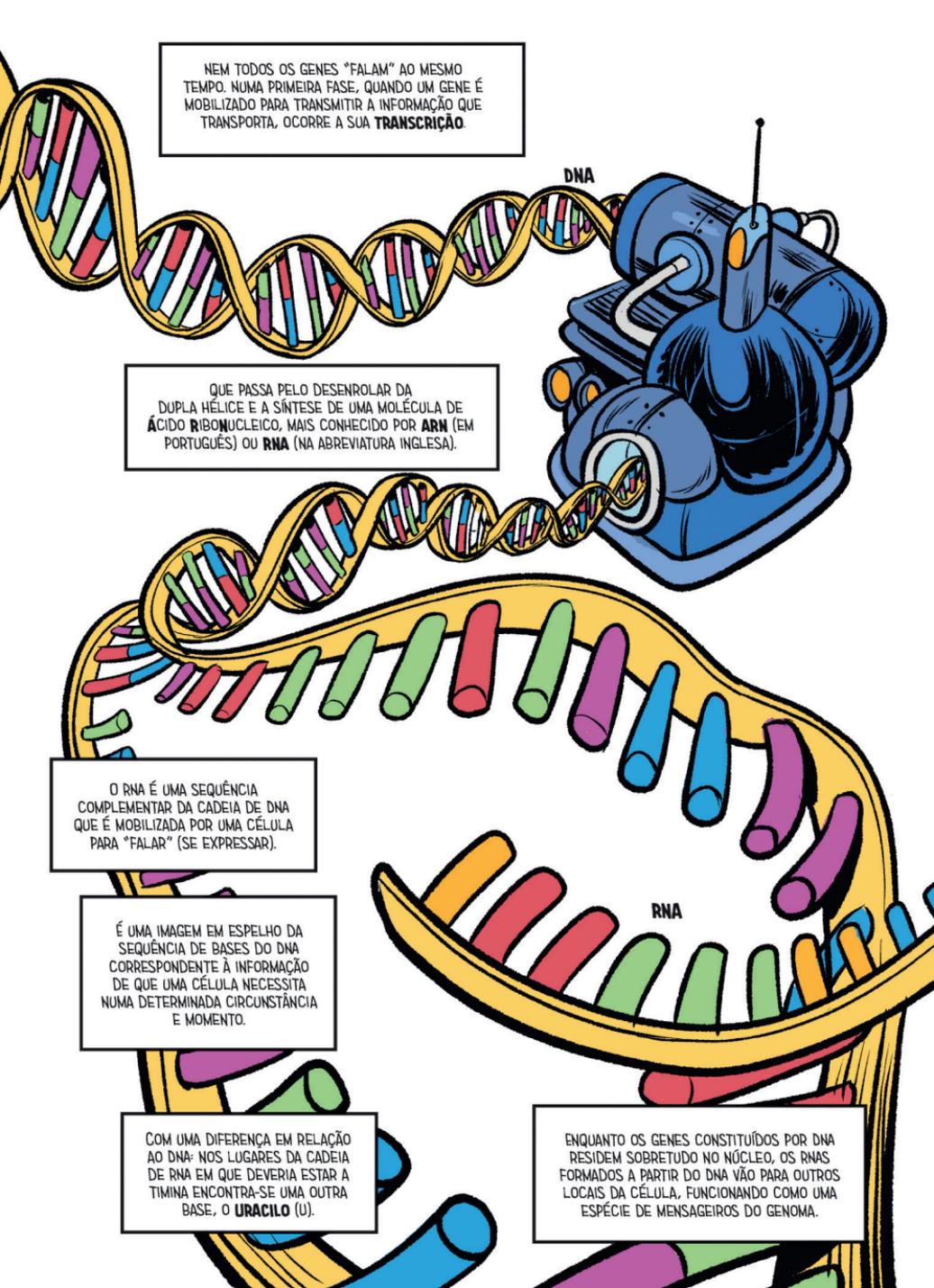
A linguagem do DNA designa-se por **código genético**.

Todos os genes e demais DNA presente em cada célula designa-se por **genoma**.

A disciplina científica que estuda estas questões designa-se por **Genética**.

TODAS AS LINGUAGENS E CÓDIGOS SERVE PARA COMUNICAR. MAS ESTANDO OS GENES NOS CROMOSSOMAS E ESTES NO NÚCLEO E NAS MITOCÔNDRIAS, COMO É QUE OS GENES "FALAM" COM A CÉLULA, COM O CORPO?





NEM TODOS OS GENES "FALAM" AO MESMO TEMPO. NUMA PRIMEIRA FASE, QUANDO UM GENE É MOBILIZADO PARA TRANSMITIR A INFORMAÇÃO QUE TRANSPORTA, OCORRE A SUA **TRANSCRIÇÃO**

QUE PASSA PELO DESENVOLVIMENTO DA DUPLA HÉLICE E A SÍNTESE DE UMA MOLÉCULA DE ÁCIDO RIBONUCLEICO, MAIS CONHECIDO POR **ARN** (EM PORTUGUÊS) OU **RNA** (NA ABREVIATURA INGLESA).

O RNA É UMA SEQUÊNCIA COMPLEMENTAR DA CADEIA DE DNA QUE É MOBILIZADA POR UMA CÉLULA PARA "FALAR" (SE EXPRESSAR).

É UMA IMAGEM EM ESPELHO DA SEQUÊNCIA DE BASES DO DNA CORRESPONDENTE À INFORMAÇÃO DE QUE UMA CÉLULA NECESSITA NUMA DETERMINADA CIRCUNSTÂNCIA E MOMENTO.

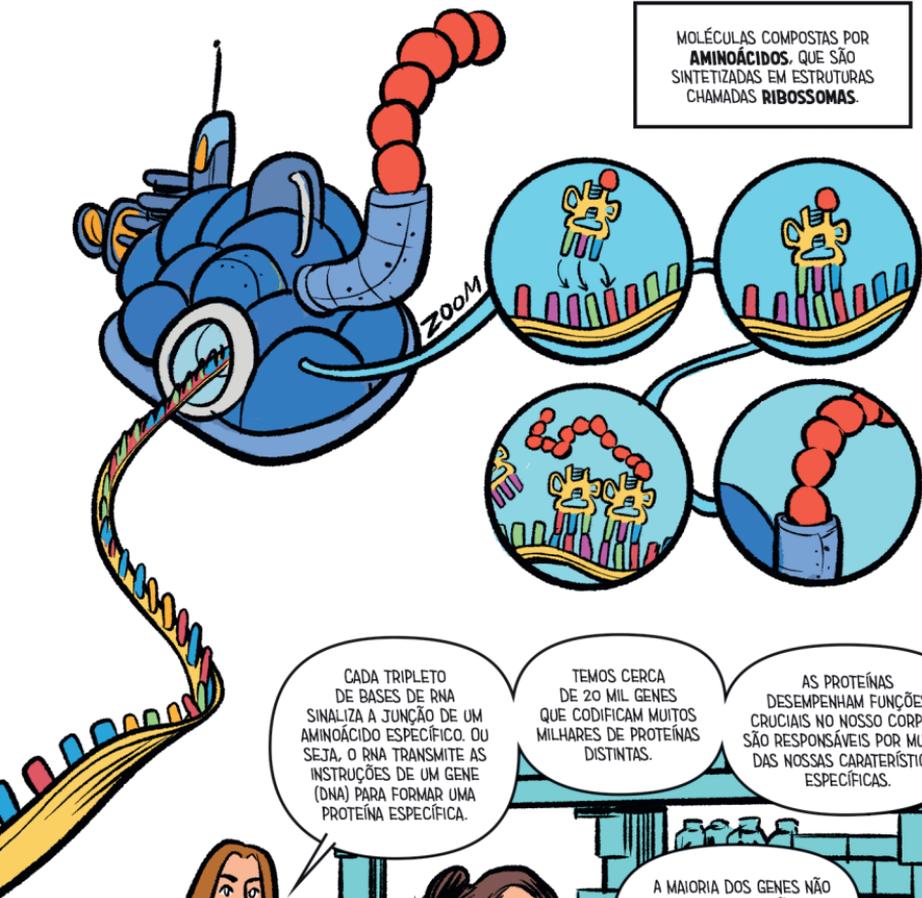
COM UMA DIFERENÇA EM RELAÇÃO AO DNA: NOS LUGARES DA CADEIA DE RNA EM QUE DEVERIA ESTAR A TIMINA ENCONTRA-SE UMA OUTRA BASE, O **URACILO** (U).

ENQUANTO OS GENES CONSTITUÍDOS POR DNA RESIDEM SOBRETUDO NO NÚCLEO, OS RNAs FORMADOS A PARTIR DO DNA VÃO PARA OUTROS LOCAIS DA CÉLULA, FUNCIONANDO COMO UMA ESPÉCIE DE MENSAGEIROS DO GENOMA.

MAS ESTA HISTÓRIA
PODE NÃO ACABAR COM
A FORMAÇÃO DE RNA.

ALGUNS RNAs CODIFICAM
PROTEÍNAS

MOLÉCULAS COMPOSTAS POR
AMINOÁCIDOS, QUE SÃO
SINTETIZADAS EM ESTRUTURAS
CHAMADAS **RIBOSSOMAS**.



CADA TRIPLETO
DE BASES DE RNA
SINALIZA A JUNÇÃO DE UM
AMINOÁCIDO ESPECÍFICO. OU
SEJA, O RNA TRANSMITE AS
INSTRUÇÕES DE UM GENE
(DNA) PARA FORMAR UMA
PROTEÍNA ESPECÍFICA.

TEMOS CERCA
DE 20 MIL GENES
QUE CODIFICAM MUITOS
MILHARES DE PROTEÍNAS
DISTINTAS.

AS PROTEÍNAS
DESEMPENHAM FUNÇÕES
CRUCIAIS NO NOSSO CORPO E
SÃO RESPONSÁVEIS POR MUITAS
DAS NOSSAS CARACTERÍSTICAS
ESPECÍFICAS.

A MAIORIA DOS GENES
NÃO TRANSMITE INSTRUÇÕES
PARA SINTETIZAR PROTEÍNAS, MAS
PARA RNAs DESIGNADOS COMO
NÃO-CODIFICADORES...

...QUE ATUAM
DIRETAMENTE EM
VÁRIOS PROCESSOS,
QUE CONTINUAMOS
A DESVENDAR.



Em resumo, uma coisa é a totalidade da informação genética presente no genoma, outra é o modo como a informação presente no genoma se transcreve em RNA, se traduz em proteínas e nas características concretas de uma célula, órgão ou pessoa. Um fenótipo é o resultado da interação entre os produtos dos genes e fatores do meio ambiente.

É importante vincar que, apesar de os genes humanos serem comuns a toda a população, todos temos versões ligeiramente diferentes desses genes designadas como alelos, logo temos RNAs e proteínas distintos. E também vivemos e contactamos com fatores ambientais diferentes. Daí termos fenótipos (características) diferentes.

Os gémeos idênticos compartilham exatamente as mesmas versões dos genes (alelos), logo têm um genoma igual. Contudo, devido a variação dos fatores ambientais, embora sejam muito parecidos, não são iguais.

Hoje, podemos determinar a sequência do genoma, ou seja, de que modo e por que ordem se organizam as suas “letras” A, C, G e T, e assim caracterizar o genoma de cada pessoa. Através de métodos de sequenciação do DNA, é possível identificar amostras específicas como pertencendo a uma pessoa concreta, ou realizar testes de paternidade. Os métodos de sequenciação de DNA muito devem a **Frederick Sanger**, que ganhou um dos seus dois prémios Nobel em Química por desenvolver a metodologia básica.

Da aplicação dos estudos de Sanger resultou a primeira **sequenciação** do genoma humano, no início do século XXI, um processo que prossegue até hoje, englobando cada vez mais genomas de diversas espécies animais e vegetais.

A sequência de genomas tem vindo a comprovar, por exemplo, que em bases genéticas, a população humana é muito homogénea, (apenas uma pequena fração, inferior a 0,5%, do DNA de um humano é diferente do DNA de outro humano). Assim, não há razão para a divisão da espécie humana, por “raças”. Por exemplo, as diferenças de cor da pele têm apenas a ver com uma quantidade maior ou menor de melanina produzida.

Dado que podemos obter DNA de fósseis muito antigos, tornou-se também possível estudar a **evolução molecular** da nossa espécie e perceber que temos uma origem comum, de onde viemos e como nos relacionamos (geneticamente) uns com os outros.



Svante Pääbo ganhou o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina, em 2022, precisamente por este tipo de descobertas.

A informação genética também pode ajudar a perceber a influência que as diferentes variantes dos genes podem ter nas nossas características e na nossa saúde.

Há vários tipos de variantes genéticas: algumas resultam de pequenas alterações na sequência de um gene, por exemplo a simples troca de uma base por outra, ou a remoção ou acrescento de uma ou mais bases.

Algumas variantes alélicas podem estar associadas a doença ou a aumento de suscetibilidade para doença. Contudo, a maioria não é patogénica (não causa doença), ou seja, os produtos que codificam também cumprem as funções esperadas, apesar de serem ligeiramente diferentes. Ter uma variante genética não significa que algo de “mau” tenha que acontecer.

Se compararmos as variantes alélicas a camisolas usadas para proteger do frio, não é por terem cores diferentes que não protegem, de modo idêntico.

Nos casos em que as variantes alélicas provocam doença, é como se uma camisola tenha buracos, ou lhe faltem, por exemplo, as mangas.

De facto, há alterações que provocam perturbações muito sérias no funcionamento das células e do organismo, de que pode resultar doença, ou uma maior probabilidade de alguém vir a sofrer de uma determinada doença.

As variantes alélicas podem também provocar reações inesperadas a um tratamento.





É isto que se designa por **Medicina Personalizada**, ou **Medicina de Precisão** – o tratamento certo, na dose certa, no momento certo, para a pessoa certa.

Como parte das diferenças entre as pessoas resulta de diferenças genéticas, é importante ter a informação de base genómica em consideração, nas intervenções médicas.

Assim, surge a **Medicina Genómica**, uma medicina personalizada baseada na informação genómica. Vejamos alguns exemplos concretos, do âmbito terapêutico.

Imaginemos um medicamento indicado para uma determinada doença, que é dado na dose recomendada a todos os doentes.

Parece uma estratégia simples e lógica, que todos reconhecemos no nosso dia a dia!

Contudo, se um doente degradar ou excretar o fármaco depressa demais, precisaria de tomar uma dose maior para beneficiar do efeito do medicamento.

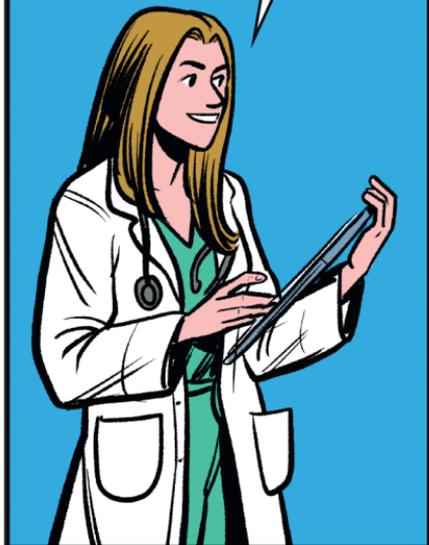
Se outro doente manter o fármaco ativo no organismo durante mais tempo do que o esperado, pode sofrer efeitos tóxicos, pelo que precisaria de tomar uma dose menor do mesmo medicamento.

Estas diferenças podem ser devidas a pequenas variações nos genes que codificam as proteínas que interagem, no nosso corpo, com o medicamento administrado.

POR CONSEQUÊNCIA, SE À PARTIDA, CONHECERMOS AS VARIANTES GENÉTICAS PRESENTES NUM DOENTE, E O SEU EFEITO, PODEMOS ESCOLHER UMA DOSE MAIS ADEQUADA A CADA PESSOA.

É ESTE O PRINCÍPIO QUE NORTEIA A CHAMADA **FARMACOGENÓMICA**, COMO PARTE DA MEDICINA GENÓMICA.

À MEDIDA QUE VAMOS CONHECENDO O EFEITO DA INTERAÇÃO ENTRE AS VARIANTES ALÉLICAS E OS MEDICAMENTOS, PODEMOS PROCEDER A AJUSTES E TORNAR O TRATAMENTO DE UM DETERMINADO DOENTE MAIS PRECISO, MAIS EFICAZ E MAIS SEGURO.



É importante aqui distinguir doença genética de doença hereditária: uma doença genética ocorre devido a uma lesão ou erro no material genético; uma doença hereditária também resulta de uma alteração genética, só que a alteração é herdada do pai ou da mãe e transmitida de geração em geração. Ou seja, as doenças hereditárias são doenças genéticas, mas nem todas as doenças genéticas são hereditárias.

As alterações genéticas que podem causar eventuais problemas são muito variadas, desde as pequenas alterações gênicas já descritas, à inativação ou excesso de atividade de um gene e à perda completa de um ou mais genes, podendo chegar à alteração do número normal de 46 cromossomas da espécie humana, para mais ou para menos.

As consequências das alterações genéticas são muito diversas, podendo variar entre fatais, muito graves ou ligeiras.

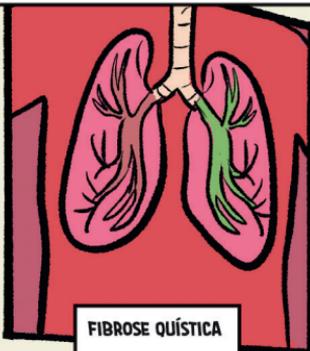
As anomalias do número de cromossomas dão origem às doenças cromossômicas, de que são exemplo as trissomias – neste caso, em vez de duas cópias de um mesmo cromossoma (o normal), encontram-se três cópias.

A trissomia mais facilmente identificável é a 21 (*Síndrome de Down*), embora possam ocorrer trissomias de outros cromossomas (por exemplo, do X, 13 ou 18).

As anomalias numéricas dos cromossomas sexuais (X e Y) têm manifestações menos graves do que as observadas na presença de anomalias numéricas dos demais cromossomas (autossomas: 1-22): síndrome de Klinefelter, um homem tem uma trissomia composta por um cromossoma Y e dois cromossomas X (XXY) em vez de XY; na síndrome de Turner, uma mulher tem apenas um cromossoma X, em vez de dois (XX).

AS DOENÇAS QUE RESULTAM DA ALTERAÇÃO DE UM SÓ GENE SÃO DESIGNADAS COMO **DOENÇAS MONOGÊNICAS**. NUM PORTADOR DA ALTERAÇÃO GÊNICA ASSOCIADA A DOENÇA, A PROBABILIDADE DE VIR A TER A DOENÇA RESPECTIVA (PENETRÂNCIA) PODE SER ABSOLUTA (100%) OU DE GRAU VARIÁVEL, PODENDO TAMBÉM VARIAR A GRAVIDADE DOS SINTOMAS (EXPRESSIVIDADE).

EXEMPLOS DE
DOENÇAS MONOGÊNICAS



FIBROSE QUÍSTICA



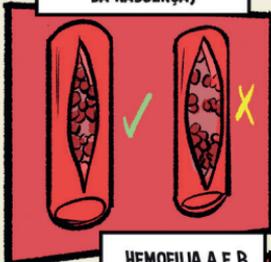
**SURDEZ CONGÊNITA
(PRESENTE NO MOMENTO
DA NASCENÇA)**



**DISTROFIA MUSCULAR
DE DUCHENNE**



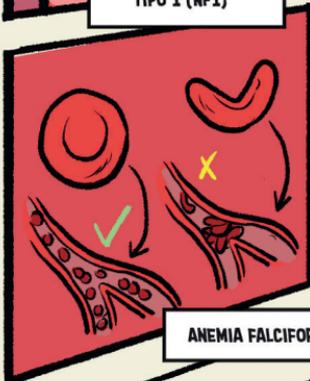
**NEUROFIBROMATOSE
TIPO 1 (NF1)**



HEMOFILIA A E B



**HIPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIAR (COLESTEROL ALTO)**



ANEMIA FALCIFORME



**HEMOCROMATOSE
(SOBRECARGA DE FERRO)**



**DOENÇA DE
MACHADO-JOSEPH**

QUANDO UMA DOENÇA RESULTA DA CONJUGAÇÃO DE FATORES GENÉTICOS E FATORES NÃO GENÉTICOS (AMBIENTAIS), É DESIGNADA COMO **MULTIFATORIAL**. OS FATORES AMBIENTAIS PODEM INFLUENCIAR O APARECIMENTO, A EVOLUÇÃO E A GRAVIDADE DA DOENÇA, NELES SE INCLUINDO, POR EXEMPLO, OS ESTILOS DE VIDA, A ALIMENTAÇÃO OU A EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS TÓXICAS.

EXEMPLOS DE
DOENÇAS
MULTIFATORIAIS.



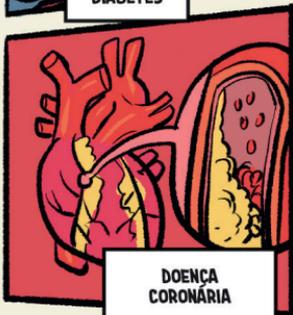
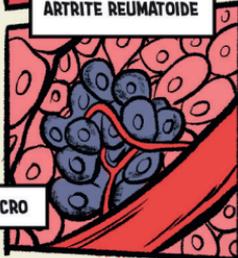
ARTRITE REUMATOIDE



DIABETES



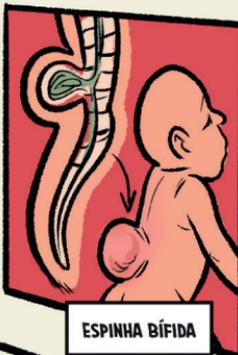
CANCRO



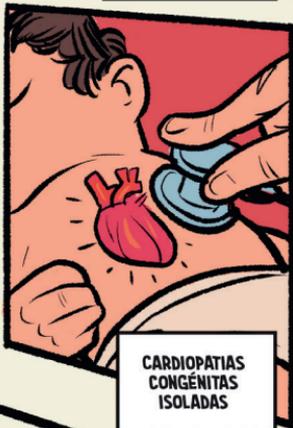
DOENÇA
CORONÁRIA



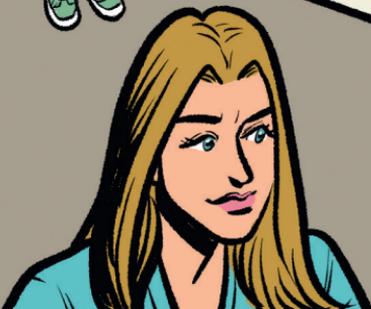
DOENÇA DE ALZHEIMER
DE INÍCIO TARDIO



ESPINHA BÍFIDA



CARDIOPATIAS
CONGÊNITAS
ISOLADAS



Como já mencionámos, existem variantes genéticas que causam predisposição para certas doenças. Ou seja: não é inevitável que os seus portadores venham a ter uma doença, mas existe uma probabilidade superior à que ocorre na população em geral, dependendo de outros fatores.

E, já agora, existem patologias que muito pouco ou nada têm que ver com genes, como acontecia com o escorbuto que afligia os nossos navegadores no tempo das descobertas marítimas e que podia conduzir à morte. A causa estava somente na deficiência em vitamina C, por falta prolongada de alimentos frescos na alimentação.



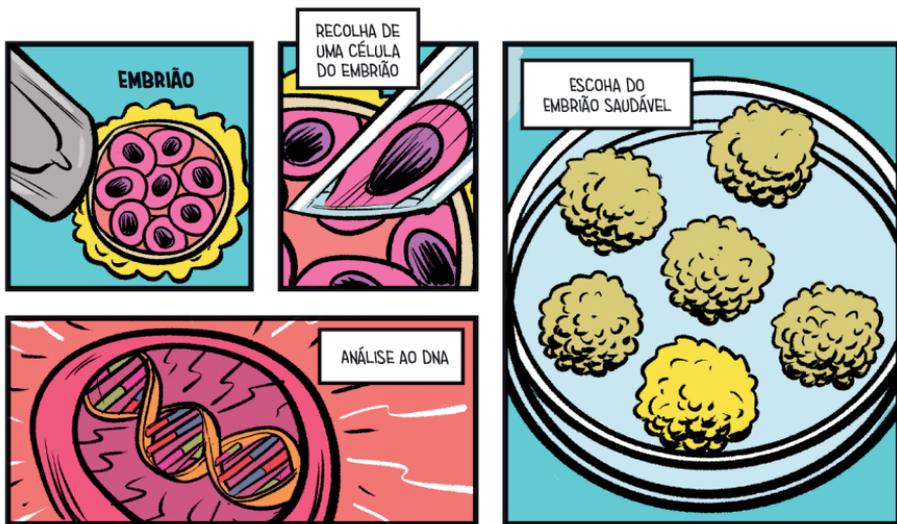
MAS, A QUESTÃO MAIS RELEVANTE É O QUE FAZER COM TODA ESTA INFORMAÇÃO?



O PROCESSAMENTO DE DNA HUMANO NAS MÁQUINAS DE SEQUENCIAMENTO PRODUZ UMA GRANDE QUANTIDADE DE INFORMAÇÃO GENÔMICA.

O SEU PROCESSAMENTO É ESSENCIAL PARA A IDENTIFICAÇÃO DE PARES ÚNICOS, ELIMINAÇÃO DE DADOS DEFEITUOSOS E IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES, POR EXEMPLO.

AQUI, É FULCRAL A AJUDA DA BIOINFORMÁTICA, PARA QUE A INFORMAÇÃO PROCESSADA POSSA SER USADA, POR EXEMPLO, COMO BASE DA MEDICINA PERSONALIZADA DE BASE GENÔMICA - A **MEDICINA GENÔMICA**.



Como exemplo do seu uso, já é possível, cada vez em mais situações, prever a predisposição genética de uma pessoa para vir a ter uma determinada doença e, nesses casos:

- aplicar medidas de prevenção como a mudança de estilos de vida, a escolha de alimentos, o afastamento de atividades que aumentam o risco, de modo a evitar, atrasar ou mitigar o aparecimento da doença;
- atuar medicamente logo no início da doença e tratar de forma personalizada;
- ou saber como vai evoluir.

É importante vincar que qualquer diagnóstico, genético ou não, tem sempre algum potencial de erro, e este deve ser sempre explicado aos interessados.

Os diagnósticos genéticos também se fazem, por exemplo, em fetos, para diagnóstico pré-natal, em amostras de líquido amniótico (colhidas por amniocentese) ou sangue da mãe.

Caso seja detetada uma anomalia genética grave no feto, pode ser recomendada, medicamente e em condições definidas por lei, a interrupção da gravidez.

Embora não seja tão comum, existe também o diagnóstico genético pré-implantação, realizado numa célula ou algumas células de um embrião. Só se realiza, em regra, quando há uma alta probabilidade de um dos pais (ou ambos) ser(em) portador(es) de uma alteração genética causadora de doença grave.

Para tal, o embrião tem de ser produzido “in vitro”, recorrendo a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).

Esta metodologia permite que só os embriões em que não seja identificada a anomalia genética estudada sejam transferidos para o útero materno, de modo a evitar, com um elevado grau de certeza (não absoluta), que a criança nascida venha a ter a doença em causa.

Uma outra área de aplicação do estudo do genoma, consiste na **terapia génica**.

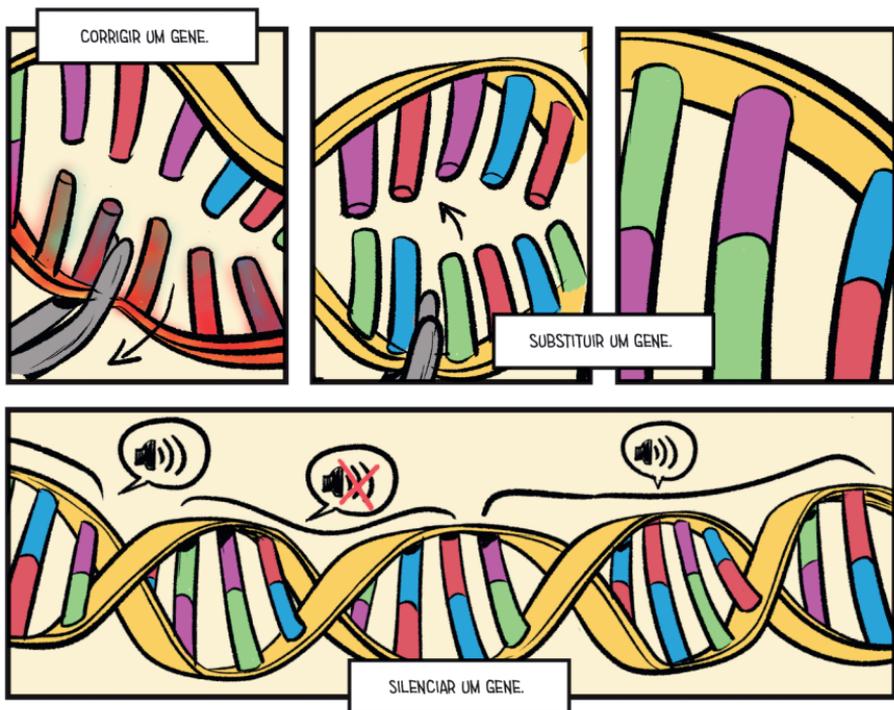
De um modo muito simples, a terapia génica destina-se a evitar que um gene causador de um qualquer problema se manifeste, ou a adicionar, ao genoma de uma pessoa, um gene cuja falta cause um problema ou problemas. Isto pode ser pensado de várias maneiras.

A manipulação de DNA em laboratório tem uma longa história, sendo hoje possível produzir artificialmente seqüências de DNA, incluindo genes e até cromossomas, totalmente artificiais com as características que pretendemos.

É a chamada tecnologia do **DNA recombinante**.

Para concretizar as promessas da terapia génica é preciso criar sistemas eficazes de edição do genoma. Ou seja, ferramentas moleculares que possam entrar no núcleo e realizar as alterações pretendidas no genoma, de forma rápida, precisa, segura, eficaz e eficiente.

Apesar de existirem muitas outras formas e o aperfeiçoamento ser uma constante, a ferramenta de edição genética mais utilizada de momento é o chamado sistema **CRISPR-Cas9**.



O desenvolvimento desta metodologia valeu a atribuição do Prémio Nobel da Química a **Emmanuelle Charpentier** e **Jennifer Doudna**, em 2020.

Utilizando o sistema CRISPR-Cas9 podemos, por exemplo:

Corrigir um gene defeituoso, ou substituí-lo por uma versão do gene que não cause qualquer problema.

Podemos ainda silenciar um gene que esteja a causar problemas, impedindo-o de se expressar utilizando técnicas moleculares de bloqueio.

Para tanto, é preciso aperfeiçoar vetores de transporte e estratégias de administração, de modo a que estas ferramentas moleculares possam chegar às células e realizar as alterações necessárias.

Alguns vetores usam vírus modificados para entregar as ferramentas de edição genética às células. Essa estratégia foi também utilizada, por exemplo, nalgumas vacinas para o vírus SARS-CoV-2 durante a pandemia de COVID-19.

Há vários desafios na aplicação da terapia génica em crianças ou em indivíduos adultos.

Temos milhões de células com os mesmos genes, é preciso perceber a melhor maneira de alterar o genoma num número suficiente de células relevantes (cerebrais, cardíacas, musculares, ou outras, consoante o local onde a doença se manifesta no corpo) para a terapia ser útil do ponto de vista clínico.

Aqui, levantam-se outras questões: deve-se realizar a alteração genética apenas numa pessoa doente ou portadora de alteração que cause doença, ou procede-se de modo que a correção feita possa ser transmitida à descendência?

Teoricamente, a forma mais simples e útil seria fazer a terapia génica em embriões precoces, porque têm muito menos células e o erro ficaria corrigido nos gametas (espermatozóides e ovócitos) e não seria transmitido à descendência. Tal implicaria, mais uma vez, a utilização de técnicas de PMA. Mas o grande senão reside nas questões éticas que este procedimento levanta.



Outra potencial aplicação associada à Medicina Genómica consiste na utilização da chamada tecnologia de **pluripotência induzida**, graças à qual **Shinya Yamanaka** ganhou o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina, em 2012.

Imaginemos que alguém tem, por exemplo, um problema do músculo cardíaco, de base genética. Podemos obter células dessa pessoa, por exemplo a partir da camada profunda da pele, e reprogramá-las, transformando-as em células cardíacas.

Como o genoma de uma pessoa é o mesmo em todas as células do seu corpo, estas células crescidas em laboratório são idênticas às células no coração daquela pessoa. E terão os mesmos problemas genéticos.

Nestas células, podemos testar milhares de fármacos potencialmente úteis para aquela doença e experimentar estratégias de terapia génica, sem envolver, nesta primeira fase, quaisquer ensaios em humanos.

Será ainda possível criar, fora do corpo humano, células com o genoma corrigido para posterior transplante para o próprio doente, para tratar ou mitigar os efeitos da doença de que sofre.





Embora isto não seja referido muitas vezes, na aplicação da Medicina Genómica, como noutras áreas da saúde, a tecnologia em si, apesar de complexa, representa uma parte relativamente menor da questão.

A maior percentagem dos problemas que se põem envolve pessoas e considerações que não têm a ver com ciência, mas com política, economia, direito e bioética.

Ou seja: que recursos e técnicas podem ser disponibilizados, a que pessoas, com que prioridades, quais os seus custos e quem os deve e pode assumir.

Por isso, apesar da ciência e das tecnologias disponíveis serem do conhecimento universal, não são aplicadas do mesmo modo em diferentes países, uma vez que vivemos em diferentes contextos, com diferentes leis e sociedades, com diferentes princípios e valores humanos, com diferentes níveis de literacia dos cidadãos. Os baixos níveis de literacia em saúde dos cidadãos também podem, em muitos países, ter impacto na aplicação da Medicina Personalizada de base genómica.

Para além disso, é um enorme desafio conseguir aplicar o conhecimento e as tecnologias disponíveis de uma forma equitativa, sem aumentar as desigualdades sociais. Há meios para oferecer soluções de Medicina Genómica a todos os cidadãos?

Existem inúmeras questões relevantes neste contexto. Por exemplo, se curar ou prevenir doenças parece não levantar grandes dilemas éticos, o que dizer de eventuais “melhoramentos” da espécie humana, utilizando as mesmas estratégias?

Embora a maioria das características humanas esteja dependente de múltiplos fatores e as suas bases não sejam totalmente conhecidas, há algumas (como a estatura ou a massa muscular) que, teoricamente, se poderiam alterar, alterando alguns genes envolvidos no seu desenvolvimento.

Será isto legítimo? O consenso bioético atual é que esta não é uma aplicação aceitável do conhecimento e das tecnologias.

Noutra perspetiva, põe-se também a questão da confidencialidade e da proteção dos dados pessoais e da informação genética. Aqui, entram o direito biomédico e as leis que regulam e podem limitar a aplicação da Medicina Personalizada.

O uso de dados genéticos não pode servir para discriminar pessoas, com base em doenças que poderão vir a ter no futuro, ou com predisposições genéticas para doenças das quais poderão nunca vir a sofrer.

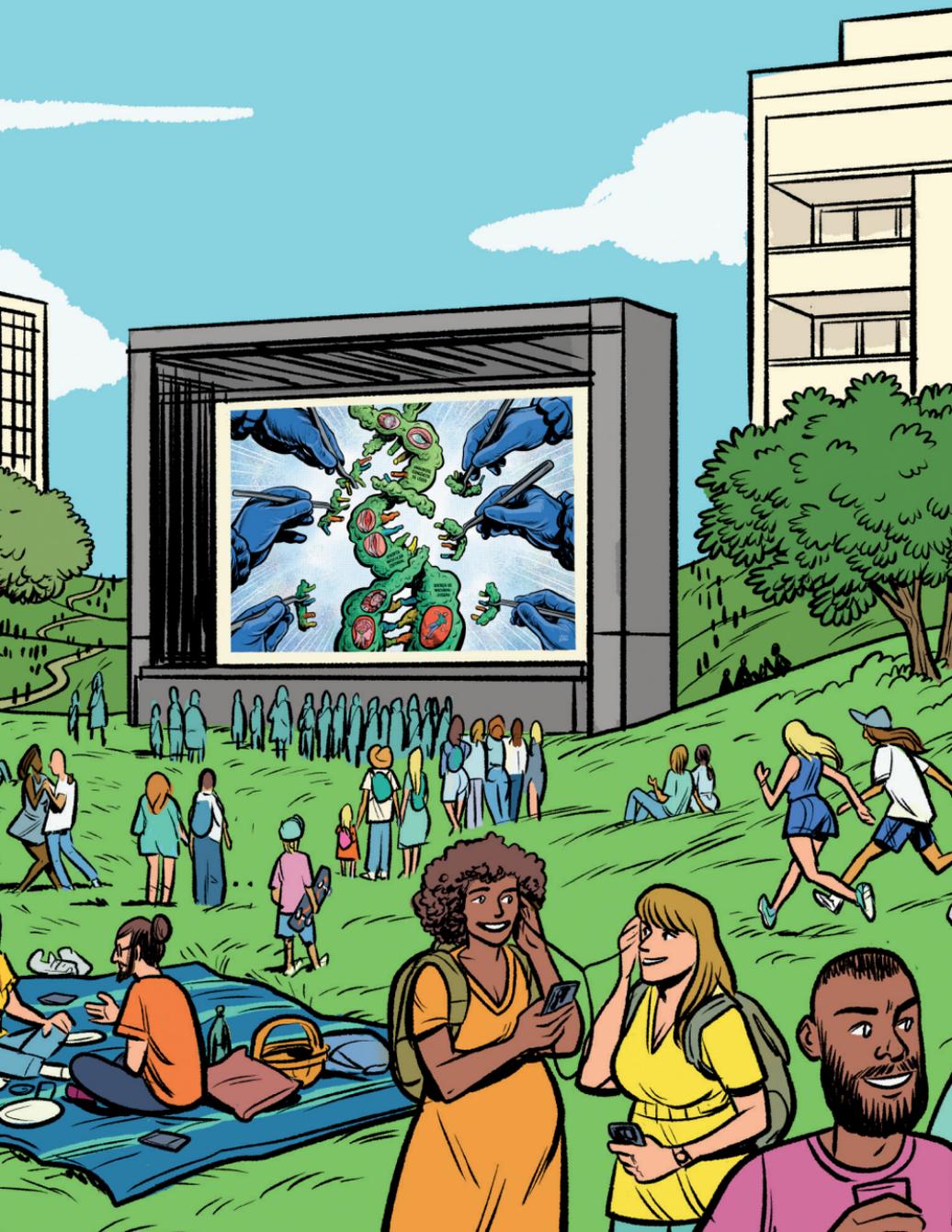
E o que fazer com o diagnóstico genético de uma doença, se não houver nenhuma opção terapêutica para oferecer? É algo que pode provocar angústia e perda de qualidade de vida, para além da causada pela própria doença.

O aconselhamento genético e acompanhamento dos doentes são questões absolutamente cruciais neste contexto.

Por outro lado, o diagnóstico pré-natal e o diagnóstico pré-implantação ou a terapia génica em embriões só estarão disponíveis se, concomitantemente, o país em causa permitir a interrupção da gravidez, ou a manipulação de embriões humanos, respetivamente. Caso contrário, a tecnologia não poderá ser aplicada.

Embora haja muitos conceitos que parecem complicados, os princípios básicos da Medicina Genómica até são simples.





Se os genes funcionam como instruções, podemos decifrar a sua sequência de bases, para saber que instruções estão a fornecer.

E, se essas instruções não estiverem totalmente corretas, podemos tentar prever o que vai acontecer, e talvez aplicar terapia gênica de modo a corrigir o erro.

Embora ainda haja algumas questões técnicas não triviais, a evolução da tecnologia sugere que esta se tornará cada vez mais fiável e eficiente. E que poderemos, num futuro breve, por exemplo, catalogar facilmente um genoma e prever, não certamente tudo, mas muito acerca do seu portador, do ponto de vista fenotípico.

Mesmo com um eventual decréscimo de custos, estas abordagens nunca serão algo fácil e comum, acessível à generalidade das pessoas.

Não podemos reduzir a complexidade da vida psicológica, social e cultural de uma pessoa ao seu genoma, nem fazer da informação que transporta algo de mágico e sempre gerador de futuros inevitáveis, o chamado determinismo genético.

Para além das considerações de base genética e ética atuais, ou de outras que possam vir a surgir, há ainda a dimensão económica.

Numa sociedade aberta e democrática, para que tudo possa ser devidamente integrado, a literacia em saúde torna-se cada vez mais importante.

Educar e esclarecer os cidadãos sobre todos os aspetos relevantes da Medicina Genómica é fundamental, para que se possam tomar as melhores decisões, para todos.

E este é um dos contributos do presente **“Projeto de Capacitação da Região Centro para a Medicina Personalizada de Precisão de base genómica”**.



GLOSSÁRIO

Aconselhamento genético – Processo que permite a uma pessoa doente ou aos seus familiares em risco de ter uma determinada doença que pode ser hereditária, serem informados sobre as consequências da doença, a probabilidade de a desenvolver ou transmitir e os modos de a prevenir ou melhorar.

Alelo – Forma alternativa de um gene. Numa população, um gene pode existir sob múltiplas formas (variantes alélicas), embora, em cada pessoa, ocorram apenas duas formas, no respetivo locus de um par de cromossomas homólogos. Para cada gene, um indivíduo herda um alelo do pai e outro alelo da mãe, podendo ser iguais ou diferentes. Se forem iguais é homocigoto para aquele gene; se forem diferentes é heterocigoto. O termo alelo também é usado para designar variantes genéticas de DNA não codificante.

Aminoácidos – Moléculas orgânicas com um grupo amina (-NH₂), um grupo carboxil (-COOH) e uma cadeia lateral variável (“R group”). É a partir de aminoácidos que as proteínas são sintetizadas.

Amniocentese – Procedimento realizado por via transabdominal, durante a gravidez, para recolha de líquido amniótico fetal e do seu conteúdo celular, para uso no diagnóstico genético pré-natal. Permite detetar anomalias cromossómicas, defeitos do tubo neural, anomalias do metabolismo e defeitos moleculares.

Análise do genoma – Assenta na obtenção, quantificação ou comparação de dados alusivos ao genoma. Pode recorrer à sequenciação total ou parcial do genoma, ou à simples identificação de alteração pontual de um gene, conhecida

numa família. Fornece informação, por exemplo, sobre a presença de variantes genéticas associadas a doença, que podem ajudar o médico na decisão clínica.

Anemia falciforme – É uma doença genética que ocorre quando as duas variantes alélicas do gene da beta-globina presentes num indivíduo têm uma mutação herdada que codifica hemoglobina S (HbS). Nestas condições, os glóbulos vermelhos têm forma de foice, sofrem destruição excessiva que origina anemia crónica grave, provocam oclusão de vasos com dor intensa, isquemia de órgãos e outras complicações, podendo ser fatal. Nas condições em que um indivíduo é heterozigótico HbA/Hbs, ou seja, portador de uma variante alélica mutada para HbS e de uma variante normal (HbA), o efeito é clinicamente benigno.

Artrite reumatoide – doença reumática inflamatória autoimune que afeta vários órgãos e tecidos, sobretudo as articulações. É uma doença de natureza multifactorial.

Bioética – É um ramo da ética. Com uma abordagem interdisciplinar, estuda as questões éticas que surgem nas ciências da vida, nos cuidados de saúde e nas políticas de saúde e da ciência, e pondera sobre o que é certo e o que é errado.

Cancro – doença caracterizada por ritmo e duração não fisiológica (anormal) da proliferação celular num tecido, frequentemente seguida de invasão de tecidos vizinhos e metastização. É uma doença de natureza multifactorial. Na base da desregulação da proliferação celular estão alterações genéticas e/ou epigenéticas.

Células germinais – Células que, nas gónadas do respetivo sexo, dão origem aos gâmetas masculinos (espermatozóides) ou femininos (ovócitos). **Após gâmetas.**

Células somáticas – Todas as células do organismo, com exclusão das células germinais.

Codão – Sequência de três bases consecutivas do DNA que, após transcrição em RNAm (RNA mensageiro), codificam para um aminoácido.

Código genético – Correspondência entre a sequência de tripletos de nucleótidos do DNA (codões) e a sequência de aminoácidos que determina durante a tradução de um RNAm em proteína, a nível dos ribossomas.

Congénito – Caracter que está presente (ou determinado) no momento do nascimento. Não é sinónimo de genético. Pode ter causa ambiental ou hereditária.

CRISPR-Cas9 – Sistema de edição do genoma, composto por uma sequência sintética de RNA que “guia” o sistema até à sequência de DNA a corrigir, na base do emparelhamento complementar de bases, e pela enzima Cas9. A enzima Cas9 atua como “tesoura” molecular e corta o DNA alvo, gerando quebras de dupla cadeia, o que ativa mecanismos de reparação do DNA que podem conduzir à inativação ou eliminação da sequência mutada, à reparação do erro ou à inserção de modificações específicas.

Cromossomas – Estruturas compostas por DNA e múltiplas proteínas histónicas e não histónicas. A espécie humana possui 46, ou seja, 23 pares.

Cromossomas homólogos: Elementos de um par de cromossomas idênticos. Um dos cromossomas é herdado do pai e o outro é herdado da mãe.

Determinismo genético – Visão que defende que os fenótipos são exclusivamente ou na sua grande parte resultantes do contributo da informação contida no genoma.

Diabetes – Doença metabólica crónica, na grande maioria das vezes de natureza multifatorial que se caracteriza por glicémias elevadas (aumento da concentração de açúcar no sangue).

Diagnóstico genético – Destina-se a confirmar se uma doença é de natureza genética ou se está presente uma anomalia genética associada ao desenvolvimento de doença. Assenta na deteção da presença, ausência ou modificação de uma determinada sequência de DNA, gene ou cromossoma (cromossomopatias, mutações, epimutações).

Diagnóstico genético pré-implantatório – Procedimento destinado a estudar anomalias cromossómicas ou génicas, realizada numa ou mais (embora poucas) células colhidas de um embrião precoce.

Diagnóstico pré-natal – Procedimento realizado antes do nascimento de um feto para determinar se este é portador de determinadas anomalias de natureza genética, de origem hereditária ou espontânea. Pode recorrer a métodos não invasivos (estudos feitos no sangue circulante da grávida em conjunto com ecografia) e a métodos invasivos (amniocentese e biópsia das vilosidades coriônicas).

DNA (ácido desoxirribonucleico) – Estrutura bicatenar, formada por duas cadeias complementares constituídas pelos desoxirribonucleótidos de adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G), enroladas em hélice. A sequência de nucleótidos codifica a informação genética. Na cadeia

complementar, em frente a uma timina fica uma adenina, e em frente a uma citosina fica uma guanina, com as bases A-T e C-G ligadas por pontes de hidrogénio. Ao longo de cada cadeia, os nucleótidos estão unidos entre si por ligações diéster de fosfato.

DNA recombinante – Metodologia que permite juntar duas ou mais moléculas de DNA, para formar uma sequência híbrida de DNA. A recombinação espontânea de DNA é um processo comum nos seres eucariotas, responsável pelo aumento da diversidade genética. Ocorre regularmente durante a meiose.

Doença arterial coronária – É uma doença de natureza multifatorial. Consiste no estreitamento das artérias que irrigam o coração (artérias coronárias), habitualmente por acumulação de depósitos de gordura e de tecido fibroso (placas). Pode evoluir para uma completa obstrução arterial.

Doença Genética – Doença que depende da expressão de um ou mais genes para se manifestar. Pode ser de natureza hereditária ou resultar de uma mutação genética em célula de um indivíduo (mutação somática). Pode ter expressão precoce ou tardia, durante a vida.

Doença Hereditária – Doença que se transmite, através de informação genética, dos progenitores à descendência

Edição do genoma – É um tipo de engenharia genética que permite corrigir mutações do genoma, através da adição, remoção ou modificação de uma determinada sequência de DNA.

Embrião – Estádio de desenvolvimento de um organismo humano que decorre entre a fecundação e o final da 8ª semana de gestação.

Epigenética – Área da Genética que estuda os mecanismos de regulação da expressão gênica associados a alteração do fenótipo sem modificação da sequência de DNA do genoma. As modificações moleculares são reversíveis e podem ser transmitidas de uma geração para a outra. Envolvem a modificação das histonas, metilação de bases citosina e moléculas de RNA não codificante.

Epimutação – Alteração da estrutura química do DNA sem alteração da sequência do DNA.

Esporádico – Refere-se ao aparecimento de um traço ou caracter sem base genética, pelo que não é transmitido à descendência. Ocorre, habitualmente, num único descendente de um tronco comum de uma família.

Ética – A ética é uma área do saber que investiga sobre o que é bem no agir do homem, na busca do comportamento que conduza à plena realização da pessoa, no âmbito de uma solidariedade com os outros que seja globalmente justa. É a ciência da moral e a arte de dirigir a conduta.

Exoma – conjunto dos exões de todos os genes codificadores de proteínas, presentes num genoma (humano, ou de outra espécie). Em geral, um gene é constituído por exões e intrões; apenas as sequências de DNA correspondentes aos exões estão envolvidas na codificação de proteínas.

Expressão gênica – Diz respeito aos acontecimentos que conduzem à manifestação funcional de um gene: quantidade de cópias e disponibilidade para serem transcritas, transcrição, tradução a nível citoplasmático e eventual modificação da molécula proteica após a tradução, associação de moléculas entre si ou de moléculas proteicas

com outro tipo de moléculas para se constituir uma molécula funcional.

Expressividade – Diz respeito a diferenças quantitativas na expressão de um gene, podendo variar de pouco acentuada a grave (grau de expressão a nível individual).

Familiar – Qualquer condição que é mais comum em parentes de um indivíduo afetado, comparativamente com a população geral. Pode não ser de natureza genética.

Fecundação – (ver “Ovo ou Zigoto”).

Farmacogenómica – Área da Genética que estuda as variantes genéticas e a sua correlação com a resposta de um indivíduo a determinado tratamento farmacológico. A resposta pode ser boa, deficiente, nula ou adversa.

Fenótipo – Traço ou característica física, bioquímica ou fisiológica observável como resultado da expressão de uma parcela da informação genética contida no genoma.

Feto – Estádio de desenvolvimento de um organismo humano que decorre entre o início da 9^a semana de gestação e o nascimento.

Fibrose quística – Doença monogénica de natureza recessiva, provocada por homocigotia para variantes alélicas do gene que codifica a proteína CFTR, uma proteína membranar transportadora de cloro. Há centenas de variantes alélicas do gene CFTR associadas à doença, embora com expressividade variável. A frequência das variantes alélicas difere entre populações. Os sintomas resultam da acumulação de muco espesso e seco em órgãos como os pulmões ou o pâncreas.

Gâmetas (ver “Ovo ou zigoto”) – Células reprodutivas (ovócitos e espermatozóides), com um número haplóide de

cromossomas (23 cromossomas, no caso da espécie humana).

Gêmeos dizigóticos – Irmãos que se desenvolvem numa mesma gravidez, a partir de dois ovos independentes, pelo que podem ser do mesmo sexo ou de sexo diferente. Têm 50% de identidade genética entre si.

Gêmeos monozigóticos (ou gêmeos verdadeiros) – Irmãos que se desenvolvem numa mesma gravidez, a partir de um único ovo inicial. À partida têm 100% de identidade genética entre si.

Gene – Unidade básica física e funcional da hereditariedade, constituída por uma sequência de DNA cuja expressão está associada a uma função da célula ou organismo. Na espécie humana há cerca de 20.000 genes codificantes de proteínas, responsáveis pelas mais de 100.000 proteínas que se encontram no corpo humano. Um elevado número de genes codifica RNAs não codificantes de proteínas.

Genética – Ciência que estuda os genes, as suas variantes e as leis da hereditariedade nos seres vivos, ou seja, o modo como determinados traços e qualidades passam dos pais para os filhos.

Genoma – Sequência completa do DNA de um organismo, herdada dos progenitores de um novo ser humano. Contém toda a informação necessária para uma pessoa se desenvolver e crescer.

Genómica – Diz respeito ao estudo do genoma de uma pessoa (ou outro ser vivo). Quase todas as células do organismo contêm uma cópia completa do genoma de um indivíduo. O estudo do genoma permite conhecer o modo como

os genes funcionam e como os produtos que codificam interagem uns com os outros e com o meio ambiente. Permite também construir conhecimento sobre o modo como múltiplas doenças comuns se desenvolvem (por exemplo: diabetes, cancro, doença coronária) e melhorar o diagnóstico, a terapêutica, o prognóstico e a prevenção.

Genótipo – Par de alelos que se encontra num determinado locus.

Hemofilia – Conjunto de doenças monogénicas causadas por variantes alélicas de genes localizados no cromossoma X. As mutações causadoras de hemofilia são de natureza recessiva e afetam a produção da quantidade necessária de fatores envolvidos na cascata da coagulação sanguínea. A localização do gene no cromossoma X e a natureza recessiva das mutações faz com que a grande maioria dos doentes seja do sexo masculino. Os doentes sofrem de hematomas frequentes e de hemorragias abundantes que podem conduzir à morte, na ausência de administração do factor anti-hemofílico em falta. Para adultos com hemofilia B, já há tratamento por terapia génica, tendo como vector um vírus adeno-associado.

Homozigótico – (ver “alelo”)

Heterozigótico – (ver “alelo”)

Locus (plural loci) – Diz respeito a um local específico do genoma em que se encontra um gene (par de alelos presente em cada pessoa), uma sequência de DNA não codificante, ou uma posição de um cromossoma.

Medicina Genómica – Área da Medicina que assenta no uso de informação genética e genómica sobre um indivíduo para tomar decisões clínicas, nomeadamente no

diagnóstico, na terapêutica, no prognóstico e na prevenção de doenças.

Medicina Personalizada/Medicina de Precisão – Modelo de prática médica que integra a caracterização de fenótipos e genótipos individuais (v.g. perfis moleculares, imagem médica, dados sobre estilo de vida) para adaptar a estratégia terapêutica certa para a pessoa certa no momento certo, e ou determinar a predisposição para uma doença, e ou proporcionar prevenção atempada e dirigida para um alvo específico.

Meiose – Processo de divisão celular que, nos seres eucariotas diplóides, origina gâmetas com apenas uma cópia de cada par de cromossomas homólogos, por núcleo.

Mitocôndrias – Estruturas celulares citoplasmáticas envolvidas no metabolismo, na transdução de sinais, na imunidade e na divisão, diferenciação, morte e stresse celulares. Numa única célula, há entre centenas e milhares de mitocôndrias, cada uma dotada de uma a dez moléculas de DNA circular, também em dupla cadeia, com 37 genes.

Monossomia – Condição em que, no complemento cromossômico de uma célula e para um determinado par cromossômico, se encontra apenas um cromossoma em vez dos dois homólogos.

Multifatorial (doença) – Resulta da conjugação de fatores genéticos e fatores não genéticos (ambientais). A componente genética contribui por efeito aditivo de diversos genes sem que se possa identificar um que seja primordial. Nos fatores ambientais incluem-se os estilos de vida, a alimentação ou a exposição a substâncias tóxicas, que podem influenciar o aparecimento, a evolução e a gravidade da doença.

Mutação (ver Epimutação) – Alteração permanente do genoma de uma célula em relação a uma sequência de DNA de referência, transmissível às células filhas. Pode dizer respeito a um único nucleótido ou ser mais extensa. Uma mutação que ocorre nos gametas é hereditária; uma mutação que ocorre nas células somáticas não é hereditária.

Núcleo – É um organelo celular delimitado por membrana, que contém, nomeadamente, os cromossomas.

Ovo ou **zigoto** – Célula resultante da fecundação de um ovócito por um espermatozóide, que consiste na primeira célula e primeira etapa do desenvolvimento de um embrião. Com a formação do ovo ou zigoto é reconstituído o número diplóide de cromossomas (46), próprio da espécie humana: 23 cromossomas oriundos da mãe e 23 oriundos do pai.

Patogénico – Algo que cause doença.

Penetrância – Traduz a frequência da expressão fenotípica de uma determinada variante alélica numa população. Diz-se que há penetrância completa (100%) quando se manifesta em todos os indivíduos em que está presente no genoma e que há penetrância incompleta, quando há indivíduos em que, estando presente, não se manifesta.

Pluripotência (células pluripotentes) – Células estaminais embrionárias precoces com capacidade para se dividir, determinar e diferenciar em qualquer tipo de célula de um organismo humano, incluindo as células germinais.

Procriação Medicamente Assistida (PMA) – Diz respeito ao uso de métodos subsidiários de procriação humana destinados a conseguir uma gravidez, quando há problemas de fertilidade masculina, feminina ou ambos, através

de inseminação artificial, fertilização in vitro, injeção intracitoplasmática de espermatozóides, transferência de embriões, gâmetas ou zigotos, diagnóstico genético pré-implantação e outras técnicas laboratoriais de manipulação gamética ou embrionária equivalentes ou subsidiárias.

Proteínas – Polímeros lineares constituídos por aminoácidos. Há cerca de 20 tipos de aminoácidos. A sequência de aminoácidos de uma proteína é determinada pela sequência de nucleótidos do RNA mensageiro transcrito a partir do gene codificante da proteína em causa.

RNA (ácido ribonucleico) – Estrutura unicatenar constituída por uma sequência de ribonucleótidos de adenina (A), guanina (G), citosina (C) e uracilo (U), unidos por ligações diéster de fosfato.

Ribossomas – Estruturas celulares onde são produzidas as proteínas, a partir da informação transcrita do DNA para o RNA mensageiro.

Síndrome – Conjunto de sinais e sintomas, mas também de alterações funcionais ou bioquímicas que ocorrem em associação uns com os outros. Numa síndrome há um espectro fenotípico, ou seja, o total de anomalias que a caracterizam. Habitualmente, num mesmo indivíduo não estão presentes todas as manifestações fenotípicas da síndrome.

Síndrome de Klinefelter – Condição causada por uma trissomia dos cromossomas sexuais, em que um indivíduo do sexo masculino tem um cromossoma Y e dois cromossomas X (XXY) em vez de XY.

Síndrome de Turner – Condição causada por uma monossomia dos cromossomas sexuais, em que uma mulher tem apenas um cromossoma X, em vez de dois (XX).

Terapia Génica – Procedimento intencional destinado a modificar a sequência do DNA do genoma celular, com finalidades clínicas. Pode assentar na substituição de uma variante alélica patogénica por uma variante alélica normal, na inativação de variante alélica que não funcione adequadamente, ou na introdução de um novo gene ou um gene modificado no corpo de uma pessoa.

Transcrição (do DNA) – Produção de RNA a partir de uma das cadeias de DNA de um gene, pela polimerase do RNA.

Trissomia – Presença de um cromossoma supranumerário, numa célula ou células de um organismo diplóide.

Trissomia 21 – Condição em que um indivíduo é portador de três cópias do cromossoma 21, no genoma das células ou de parte das células.

Variantes alélicas – Formas diversas da sequência de DNA de um determinado gene, herdadas dos progenitores. Algumas variantes alélicas podem causar doença ou aumentar a suscetibilidade para a ocorrência de doença, o que depende do local onde ocorre a mutação do gene e do tipo de mutação, ou seja, da alteração que provoca no funcionamento da proteína codificada pelo gene. Por esta razão, a identificação de variantes alélicas é importante para a Prática Clínica em bases genómicas – Medicina Genómica.

Zigoto – (ver ovo ou zigoto)

Fernando J. Regateiro, professor catedrático jubilado convidado de Genética Médica da FMUC, coordenador do Projeto de Capacitação da Região Centro para a Medicina Genómica.

André Caetano é um ilustrador com uma paixão por desenhar histórias. Desde 2012 que tem ilustrado as histórias que a ciência conta.

Beatriz Neves é bioquímica e o seu trabalho foca-se no desenvolvimento de estratégias de Comunicação de Ciência que fomentem o interesse da sociedade na investigação.

Carolina Caetano é bióloga e comunicadora de ciência no CNC-UC/CIBB. Através do seu trabalho pretende levar a ciência a todos, de forma inclusiva e inovadora.

João Ramalho-Santos é Professor Catedrático e investigador na Universidade de Coimbra, onde é Vice-Reitor para a Investigação. É especialista no uso de banda desenhada para Comunicação de Ciência.

Sara Varela Amaral é investigadora do CNC-UC/CIBB. Dedicar-se à Comunicação de Ciência, Literacia em Saúde e envolvimento da sociedade na investigação científica.



9 789892 624570

COFINANCIADO POR:

CENTRO

20
20

 **PORTUGAL**
2020



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Social Europeu

1 2



9 0

I | U

IMPRENSA DA
UNIVERSIDADE
DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS