



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS V – JOÃO PESSOA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SOCIAIS APLICADAS – CCBSA
CURSO DE BACHALERADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

JULIANA SALES DE FREITAS

SÍNDROME DE DOWN: DA GENÉTICA ÀS PESQUISAS MOLECULARES

JOÃO PESSOA

2019

JULIANA SALES DE FREITAS

SÍNDROME DE DOWN: DA GENÉTICA ÀS PESQUISAS MOLECULARES

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Programa de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Área de concentração: **Biologia celular e Molecular.**

Orientadora: Dra. Daniela Santos Pontes.

JOÃO PESSOA
2019

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

F866s Freitas, Juliana Sales de.
Síndrome de down [manuscrito] : da genética às pesquisas moleculares / Juliana Sales de Freitas. - 2019.
40 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, 2019.
"Orientação : Profa. Dra. Daniela Santos Pontes ,
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas - CCBSA."
1. Citogenética. 2. Modelos animais. 3. Placas beta-amilóide. I. Título

21. ed. CDD 576.5

JULIANA SALES DE FREITAS

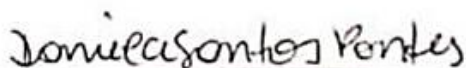
SÍNDROME DE DOWN: DA GENÉTICA ÀS PESQUISAS MOLECULARES

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Programa de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

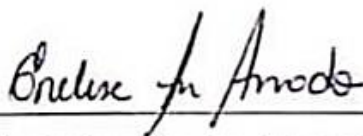
Área de concentração: **Biologia celular e Molecular.**

Aprovada em: **02/12/2019.**

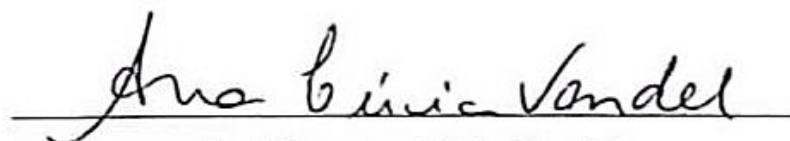
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Daniela Santos Pontes (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dra. Enelise Marcelle Amado
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dra. Ana Lúcia Vendel
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

À Deus e a minha família, DEDICO.

*“O segredo da vida está codificado na
molécula de DNA. Como em uma orquestra os
músicos (genes) seguem as cifras no ritmo do
maestro (DEUS)”*

(Juliana Freitas)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Gráfico referente ao ano de publicação dos artigos utilizados na revisão bibliográfica..... 14
- Figura 2** – Representação de etapas diferentes da meiose I dos cromossomos. **(A)** a seta indica a existência de uma anormalidade do fuso em um dos cromossomos do par superior. **(B)** a não disjunção do par cromossômico superior com ruptura do fuso, o que acarretará na formação de uma célula com duas cópias do mesmo cromossomo e outra sem nenhum representante desse cromossomo..... 19
- Figura 3** – Não-disjunção na primeira divisão meiótica. O HSA21 é duplicado durante a fase S da interfase (pré-meiose) e na primeira divisão meiótica os cromossomos homólogos não se separam. São formados gametas dissômicos que poderão dar origem a uma célula com trissomia e os gametas nulissômicos não serão viáveis por darem origem a células com a monossomia do HSA21..... 19
- Figura 4** – Formação de gametas não-balanceados por indivíduos portadores de Translocação Robertsoniana entre os cromossomos 21 e 14. Durante a segregação e formação de gametas a prole pode ser de **(a)** T21, **(b)** monossomia do 21, **(c)** trissomia do 14, **(d)** monossomia do 14, **(e)** translocação equilibrada, **(f)** gameta normal. As monossomias do 21 e 14, e a trissomia do cromossomo 14 não são compatíveis com a vida..... 21
- Figura 5** – T21 por mosaïcismo celular. O HSA21 sofre divisão mitótica, a esquerda acontece uma não-disjunção das cromátides irmãs dos cromossomos, gerando uma célula com monossomia (não é compatível com a vida) e uma com trissomia gerando um indivíduo com SD. Ao lado direito ocorre a disjunção das cromátides e as células apresentam dois cromossomos cada uma gerando um feto com cariótipo normal. Dessa maneira formando um mosaico celular, com células apresentando 46 e 47 cromossomos..... 22
- Figura 6** – Diferentes percentuais de Células Trissômicas **(azul)** e Células Normais **(verde)** em diferentes frequências de mosaicos..... 22
- Figura 7** – Dados atualizados do conteúdo do HSA21 no NCBI..... 23

Figura 8 – Exemplo do silenciamento no terceiro cromossomo 21 formando um Corpúsculo de Barr..... 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Patologias Associadas à Síndrome de Down e sua Prevalência.....	16
Tabela 2 –	Descrição de categorias funcionais de possíveis genes associados aos fenótipos da Síndrome de Down. Inferências funcionais foram baseadas em similaridades parciais ou completas dos genes ou modelos de genes do cromossomo 21 com proteínas ou domínios proteicos para os quais os dados experimentais demonstraram função específica.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aβ	Proteína beta-amilóide
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
cDNA	DNA complementar
CIA	Comunicação Interatrial
CIV	Comunicação Interventricular
DA	Doença de Alzheimer
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSAV	Defeito do Septo Atrioventricular
DSCAM	<i>DS Cell Adhesion Molecule</i>
DSCR	Região Crítica da Síndrome de Down
DsCr1	<i>Down's Syndrome Candidate Region 1</i>
DyRk1A	<i>Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinase 1A</i>
ETS	<i>E26 Transformation-Specific Family</i>
ETS2	ETS Proto-Oncogene 2
FBASD	Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down
GC%	Porcentagem de Guanina/Citosina
GRC	Consórcio de Referência do Genoma Humano
HSA21	Cromossomo Humano 21
iPS	<i>Induced Pluripotent Stem Cells</i>
miRNA	micros RNAs
MMU	<i>Mus musculus</i>
mRNA	RNA mensageiro
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
p21	Braço “p” do cromossomo 21
q21	Braço “q” do cromossomo 21
rRNA	RNA ribossômico
S100β	<i>S100 Calcium Binding Protein beta</i>
Scielo	<i>A Scientific Electronic Library Online</i>
SD	Síndrome de Down
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD-1	Superóxido Dismutase 1

T21	Trissomia do Cromossomo 21
tRNA	RNA transferência
TPTE	Tirosina Fosfatase Putativa
XIST	<i>X-Inactive Specific Transcript</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. METODOLOGIA.....	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
3.1. Histórico da Síndrome de Down.....	14
3.2. Fenótipo da Síndrome de Down.....	15
3.3. Causas Genética da Síndrome de Down.....	17
3.3.1. Trissomia Simples do 21.....	18
3.3.2. Translocação.....	20
3.3.3. Mosaicismo.....	21
3.4. O Cromossomo 21.....	23
3.5. Relação Genótipo-Fenótipo da Síndrome de Down.....	25
3.6. Animais Modelo para o Estudo da Síndrome de Down.....	28
3.7. MicrosRNAs e a Síndrome de Down.....	29
3.7.1. Silenciamento do Cromossomo 21.....	29
3.7.2. MicrosRNAs e a Síndrome de Down.....	29
4. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	31
APÊNDICE A.....	38

SÍNDROME DE DOWN: DA GENÉTICA ÀS PESQUISAS MOLECULARES

Juliana Sales de Freitas*

RESUMO

A Síndrome de Down (SD) é um distúrbio genético, ocasionado, na maioria das vezes, por uma mutação cromossômica envolvendo o cromossomo 21. Os indivíduos com SD apresentam uma terceira cópia, completa ou parcial, do referido cromossomo. As formas mais comuns de ocorrência da SD podem acontecer por não-disjunção simples, translocação ou mosaïcismo celular. Com os avanços na era das “ômicas” se tornou possível o mapeamento do genoma humano, e por sua vez, a oportunidade de explorar e descobrir informações moleculares por trás dos variáveis fenótipos observados nos indivíduos com SD. A tecnologia aprimorou a área molecular, e a compreensão de como os genes em trissomia estão, diretamente ou indiretamente, envolvidos nos diferentes fenótipos observados e em outras doenças que podem estar associadas a SD. O presente estudo teve o objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a SD de uma forma ampla e geral e associar alguns avanços obtidos desde a descoberta da síndrome, há quase 100 anos atrás, até o presente momento, com foco principal na genética e biologia molecular. Essa revisão apresenta informações gerais sobre a SD, sobre a citogenética da T21, informações sobre o cromossomo 21, a relação genótipo/fenótipo da SD, os modelos animais disponíveis para as pesquisas da T21 e algumas pesquisas básicas moleculares com resultados promissores para o desenvolvimento de futuras terapias. Apesar de todos os avanços nas pesquisas relacionadas a SD, ainda são necessários mais estudos focados nos genes presentes no cromossomo 21, em especial os que ainda tem sua atuação desconhecida. Compreender os mecanismos de atuação desses genes, os seus efeitos quando estão em trissomia, a associação deles com o fenótipo da SD, e a função das proteínas envolvidas no metabolismo celular é de extrema importância para um melhor tratamento das doenças e desenvolvimento de terapias que possam representar melhor qualidade de vida aos indivíduos com SD.

Palavras-chave: Citogenética, Modelos animais, Placas beta-amilóide.

DOWN SYNDROME: FROM GENETICS TO MOLECULAR RESEARCH

ABSTRACT

Down syndrome is a genetic disorder most often associated with the chromosome 21 mutation. Individuals with DS have a full or partial extra copy of chromosome 21. The most common types of DS are caused by nondisjunction, translocation or cellular mosaicism. Advances in the "omics" researches were important to map the human genome, and to explore and discover molecular genetic data behind the phenotypic variation observed in individuals with Down Syndrome. Technology improved molecular researches and the knowledge of the genes involved in the trisomy 21 and how they are, directly or indirectly, associated with the different phenotypes observed and with the other diseases related to DS. The aim of this study was to realize a review of previous researches about DS and about genetic and molecular advances made since its discovery until the present time. This review provides general information of DS, cytogenetics of T21, chromosome 21, the correlation between phenotype / genotype of DS, animal models available for research about DS, and some molecular researches with promising results for the development of future therapies. Despite all advances in DS researches, more studies are necessary to better understand the genes present on chromosome 21, especially those

with unknown function. It is necessary a better comprehension of the mechanisms of genes action, the implications of gene dosage effects in trisomy, their association with DS phenotype, and the function of proteins involved in cell metabolism to improve medical care and life quality of all individuals with DS.

Keywords: Citogenetic, Animal models, Beta-amyloid plaques.

*Aluna de Graduação em Ciências Biológicas na Universidade Estadual da Paraíba – Campus V.
Laboratório de Biologia Molecular - LBM
Email: julianabio769@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) ocorre em decorrência de uma mutação cromossômica, envolvendo o cromossomo 21 humano (HSA21). As mutações gênicas ou cromossômicas podem modificar os níveis de expressão gênica nas células, podendo levar a fenótipos alterados nos seres humanos. Alterações cromossômicas podem acontecer de forma natural, no momento do desenvolvimento onde ocorre variação celular, ou induzida por agentes mutagênicos (VIEIRA & FERRARI, 2017).

A SD é uma das alterações cromossômicas humanas mais comuns, caracterizada pela presença de uma cópia extra de todo o HSA21 ou por parte dele nas células (AL-NBAHEEN, 2018). Durante o ano de 1959, a ocorrência genética causada pela trissomia⁴² do HSA21 foi identificada como a causa da deficiência intelectual e de distúrbios orgânicos, quase um século depois da primeira descrição clínica dessa condição, pelo inglês John Langdon Down (WEIJERMAN, 2011). A trissomia do HSA21 é decorrente da não disjunção dos cromossomos na meiose ou na mitose, translocações ou duplicações²⁰ cromossômicas. De acordo com Moreira & Gusmão (2002) a SD pode ocorrer de três diferentes formas:

- a) Trissomia completa do HSA21;
- b) Trissomia parcial do HSA21 (translocação e duplicações);
- c) Mosaicismo (não disjunção mitótica).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a incidência mundial da SD é de aproximadamente 1 a cada 1000 nascimentos. No Brasil, segundo a Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down, essa relação é de 1 em cada 700 nascidos vivos, totalizando em torno de 270 mil pessoas com a trissomia (BOY et al., 1995; HATTORI et al., 2000; SERÉS et al., 2011 *apud* FBASD – Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down).

Segundo Moreira & Gusmão (2002) pessoas com SD possuem algumas características fenotípicas específicas, como:

- | | |
|--|--------------------------------|
| a) Hipotonia muscular ²⁵ ; | e) Excesso de pele no pescoço; |
| b) Prega única palmar transversa; | f) Fenda palpebral oblíqua; |
| c) Prega única no quinto dedo; | g) Face achatada. |
| d) Sulco entre o halux ²³ e o segundo
artelho ³ ; | |

No entanto, a severidade dos fenótipos é altamente variável entre os indivíduos com a trissomia do HSA21 e isso é determinado pela diferença no conjunto de genes que cada indivíduo carrega e ainda pela influência ambiental (SOMMER & HENRIQUE-SILVA, 2008).

42, 20, 25, 23, 3 (Ver Glossário – Apêndice A)

Através da biologia molecular podemos identificar detalhes complexos do cariótipo humano, que é extremamente importante no diagnóstico da SD. A cariotipagem¹¹ molecular é capaz de encontrar alterações cromossômicas, muitas vezes não detectadas pelos métodos clássicos de bandeamento cromossômico⁵, e também é utilizada para diagnósticos pré-natais. Além disso, a tecnologia do DNA recombinante possibilitou a identificação dos genes e das proteínas por eles codificadas, permitindo avanços significativos nos estudos e compreensão da genética da SD (HOFFBRAND & PETTIT, 1991).

O sequenciamento do HSA21 revelou a sequência e a presença dos genes que podem estar associados ao fenótipo da SD, porém ainda não se conhecem todas as suas funções (HATTORI et al., 2000). Avanços na tecnologia tem proporcionado aos pesquisadores desenvolver estudos genéticos e moleculares, tanto em indivíduos com SD, como em seus genitores, além de estudos com animais modelos com a intenção de investigar e compreender mais a respeito dos genes envolvidos na manifestação do fenótipo da SD (KOLA & HERTZOG, 1997; MÉGARBANÉ et al., 2009).

Embora muitas consequências fenotípicas da desordem ainda não tenham sido esclarecidas, avanços significativos a respeito da relação genótipo-fenótipo da SD estão sendo alcançados, como a identificação de alterações em vias moleculares associadas a algumas condições clínicas da SD e avaliações pré-clínicas de possíveis terapias para a melhoria da saúde e o bem-estar dos indivíduos com SD (SINET et al., 1994; JIANG et al., 2013).

Portanto, este estudo tem como objetivo principal realizar uma revisão da literatura sobre a trissomia do HSA21, relacionada à compreensão de como ela ocorre, os genes identificados em HSA21, às pesquisas realizadas com modelos animais para SD, as descobertas moleculares e suas contribuições para a compreensão do fenótipo, e como as informações obtidas são importantes para os avanços no diagnóstico, tratamento da SD e desenvolvimento de futuras terapias.

2. METODOLOGIA

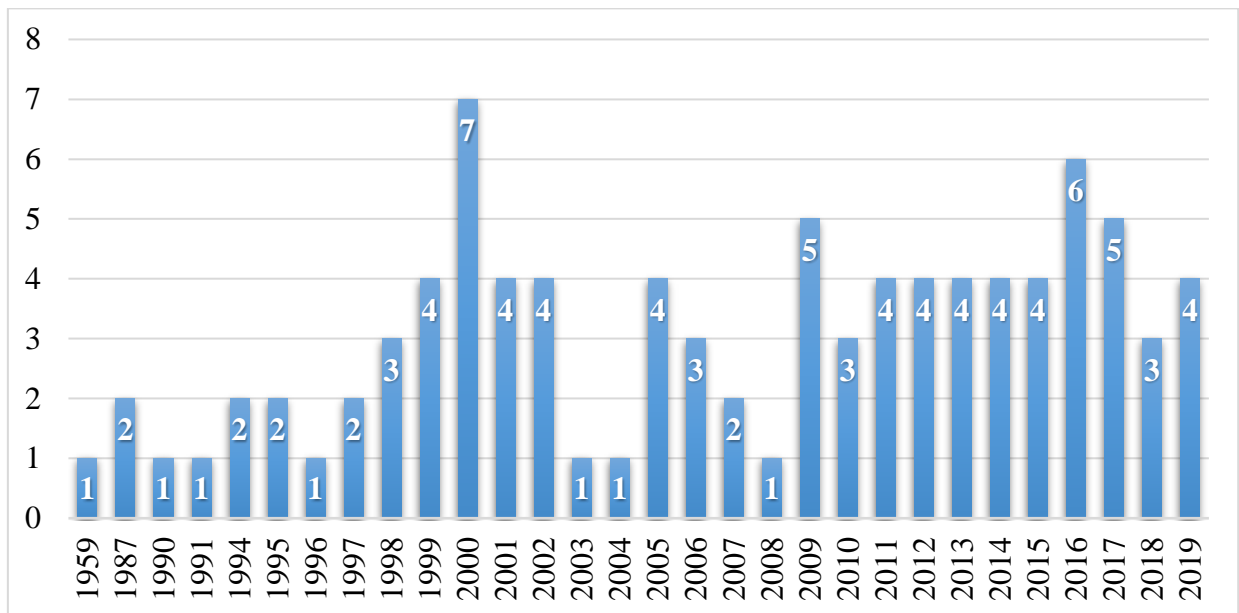
A presente pesquisa é constituída de uma revisão bibliográfica descritiva, minuciosa e crítica embasada em trabalhos científicos publicados na qualidade de artigos, livros, monografias e teses. Também foram realizadas consultas ao banco de dados genômicos do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), na busca de informações e dados de interesse.

Informações foram reunidas a partir de pesquisas com foco na genética e na biologia molecular da SD, realizando uma análise extensa do assunto com finalidade de aprofundar o conhecimento sobre a genética da SD, sua relação genótipo/fenótipo, os genes envolvidos nos fenótipos dos indivíduos trissômicos e os avanços obtidos nessa área de pesquisa. O levantamento bibliográfico possibilitou um amplo alcance de informações a partir dos dados coletados.

As bases de dados utilizadas para acessar as publicações foram: PubMed, NCBI, Scielo e Google Acadêmico. O levantamento bibliográfico se deu através de artigos de língua inglesa, portuguesa e espanhola. As buscas dos artigos foram feitas a partir de palavras-chave relacionados a Síndrome de Down: trissomia do 21, cromossomopatias, cromossomo 21, biologia molecular, genes, genótipos, fenótipos e modelos animais.

O levantamento bibliográfico alcançou 92 artigos. Os artigos utilizados distribuíram-se em uma linha temporal que vai do ano 1959 ao ano 2019, como mostra a **Figura 1**.

11, 5, (Ver Glossário – Apêndice A)

Figura 1: Gráfico referente ao ano de publicação dos artigos utilizados na revisão bibliográfica.

Fonte: Produzido pelo Autor.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Histórico da Síndrome de Down

O francês Jean-Etienne-Dominique Esquirol, no ano de 1838 em uma seção do seu livro sobre deficiência mental, descreveu pela primeira vez uma categoria de pacientes com os fenótipos da SD. Já em 1846 o médico e educador Edouard Séguin aprofundou as características fenotípicas descritas por Esquirol e descreveu com detalhes a patologia mental desses indivíduos, chamando atenção para o fato que essa patologia deveria ser melhor compreendida (ROUBERTOUX & KERDELHUÉ, 2006).

Em 1866 o médico inglês John Langdon Down, realizou o primeiro relato científico da SD. Em sua clínica pediátrica Down descreveu um grupo de pacientes que apresentavam atraso neuropsicomotor, detalhando as características fenotípicas dos indivíduos. A patologia foi denominada por ele como "Mongolismo" ou "Doença da Idiotia Mongólica" pelo fato de os indivíduos apresentarem semelhanças com uma tribo étnica conhecida como Mongol (PATTERSON & COSTA, 2005). Durante seus estudos, Down associou a "doença" com um surto de tuberculose, e considerou que os pais com tuberculose estariam dando origem a filhos com mongolismo. Porém, não se conhecia verdadeiramente os detalhes invisíveis através daqueles fenótipos. No ano de 1932 o oftalmologista Holandês Waardenberg, sugeriu que a SD poderia ocorrer de alterações cromossômicas enquanto que Adrian Bleyer no ano de 1934 propôs que tal alteração seria resultado de uma trissomia (Schwartzman, 1999 citado por LINK, 2002).

Com o avanço da citogenética nos anos 50 tornou-se possível a visualização dos cromossomos, e proporcionou mais informações a respeito das alterações cromossômicas. Em 1958, o médico francês Jérôme Lejeune analisou uma modificação na distribuição dos cromossomos, encontrando 47 cromossomos nas células ao invés de 46 (LEJEUNE et al., 1959). O cromossomo extra estava ligado ao par dos cromossomos 21. Assim, Lejeune denominou a alteração cromossômica como Trissomia do 21, que em seguida foi batizada como SD, homenageando o primeiro pesquisador a fazer o relato científico da mesma (John Langdon Down) (DA MATA & PIGNATA, 2014). Enquanto que apenas no ano de 1960 foi descrito

pela primeira vez a SD por translocação, e em 1961 a descrição da SD por mosaicismos (LAPA, 2010).

Em 1970 surge o diagnóstico pré-natal, identificado como testes genéticos, acompanhado do aconselhamento genético (LOWY, 2014). Atualmente o diagnóstico da SD pode ser feito através da observação do fenótipo da criança ao nascer, porém o melhor procedimento é a cariotipagem cromossômica ou exames de pré-natal como amniocentese¹, amostra do viló corial e cordocentese¹⁴, pois a probabilidade de certeza é maior (CASARIN, 1999). Os testes de triagem para identificar SD na gestação, durante o período pré-natal, utilizam o sangue materno e não são invasivos. Já os testes de pré-natal definitivos são feitos através de cariotipagem de células fetais obtidas por métodos invasivos, sendo capaz de identificar o cariótipo que é extremamente importante para o diagnóstico da SD. Essa técnica utiliza o sangue do feto/embrião, e analisa os cromossomos, com a possibilidade de visualizar um cromossomo translocado ou a ocorrência de uma não-disjunção entre os cromossomos (NATOLI et al., 2012).

3.2. Fenótipo da Síndrome de Down

Existem duas hipóteses que procuram explicar a relação do cromossomo 21 extra e o fenótipo da SD:

a) A hipótese da “Instabilidade do Desenvolvimento Amplificada”

Na qual tenta explicar o que é comum nos diferentes fenótipos na SD e quais características da SD que também estão presentes na população geral, presentes como característica única e com menor frequência e gravidade. Nesse sentido a hipótese baseia-se na ideia de que a variação ambiental exerce influência na homeostase do indivíduo. Assim características que são altamente variáveis na população em geral, são as características afetadas de forma mais frequente e severa nos distúrbios aneuplóides. De forma geral, as manifestações fenotípicas da SD seriam resultado de distúrbios não específicos do equilíbrio cromossômico, que levariam a uma alteração na homeostase.

b) A hipótese do “Efeito da Dosagem Gênica”

Na qual corresponde ao fenótipo da SD como decorrente do efeito acumulativo do desequilíbrio de genes individuais ou grupo de genes, que estão localizado no cromossomo ou em uma região cromossômica triplicada. Porém, nenhuma dessas hipóteses apresentou argumentos suficientes para serem aceitas (PRITCHARD & KOLA, 1999; REEVES et al. 2001).

De acordo com Mustacchi (2000) e Silva & Dessen (2002) o fenótipo dos indivíduos que possuem a trissomia do cromossomo 21 (T21) é identificado por características físicas bastante peculiares:

- | | |
|--|---|
| a) Ângulo da boca voltado para baixo; | d) Dentição com erupção irregular e tardia; |
| b) Blefarite ⁶ ; | e) Braquidactilia ⁷ ; |
| c) Micrognatia ³¹ e microstomia ³² ; | f) Estrabismo ²¹ ; |
| | g) Fácies achatadas; |

1, 14 6, 31, 32, 7, 21 (Ver Glossário – Apêndice A)

- h) Fissuras palpebrais oblíquas;
- i) Grande espaço entre o hálux e segundo artelho direito;
- j) Hipotonia;
- k) Língua fissurada (ou escrotal);
- l) Manchas de Brushfield²⁸;
- m) Mãos e pés pequenos e largos;
- n) Nariz pequeno e achatado (com ponte nasal baixa em consequência da hipoplasia do osso nasal);
- o) Orelhas disfórmicas (orelha pequena, hélice superior enrolada, implantação baixa);
- p) Occipital achatado;
- q) Palato estreito (ogival);
- r) Pescoço curto, largo e com a pele abundante;
- s) Prega no canto dos olhos (epicanto);
- t) Prega simiesca³⁷;
- u) Prega única 5º dedo.

Os indivíduos com SD apresentam também atraso no desenvolvimento intelectual (CAPONE, 2001) e podem desenvolver outros problemas de saúde. Segundo Moreira e colaboradores (2000) e Nixon (2018) os portadores da SD podem desenvolver:

- a) Cardiopatia congênita¹⁰ (40%);
- b) Hipotonia (100%);
- c) Problemas de audição (50 a 70%);
- d) Problemas de visão (15 a 50%);
- e) Alterações na coluna cervical (1 a 10%);
- f) Distúrbios da tireoide (15%);
- g) Problemas neurológicos (5 a 10%);
- h) Apresentar obesidade e envelhecimento precoce.

Além disso, indivíduos com SD, tem chances aumentadas de desenvolverem outras doenças como leucemia, Doença de Hirschsprung¹⁹ e Doença de Alzheimer (HASLE et al., 2000; PLAIASU, 2017).

Existem 21 patologias associadas a SD (**Tabela 1**) de acordo com as Diretrizes de Atenção à Pessoa com SD (BRASIL, 2013). As ocorrências dessas características acontecem, pois os indivíduos trissômicos são propensos a doenças, hereditárias ou não, como qualquer outro indivíduo. No entanto não se tem a certeza de como essas doenças estão associadas à SD.

TABELA 1: Patologias Associadas à Síndrome de Down e sua Prevalência.

SISTEMAS	PATOLOGIA	PREVALÊNCIA
<i>Aparelho da Visão</i>	Catarata	15%
	Pseudo-estenose do ducto lacrimal	85%
	Vício de rarefação	50%
<i>Aparelho Auditivo</i>	Perda auditiva	75%
	Otite de repetição	50-70%
<i>Sistema Cardiovascular</i>	Comunicação Interatrial (CIA)	40-50%
	Comunicação Interventricular (CIV)	
	Defeito do Septo Atrioventricular (DSAV)	
<i>Sistema Digestivo</i>	Atresia de Esófago	12%
	Estenose / Atresia de Duodeno	12%
	Megacólon aganglionar / Doença de Hirschsprung	1%
	Doença Celíaca	5%

Sistema Nervoso	Síndrome de West	1-13%
	Autismo	1%
Sistema Endócrino	Hipotireoidismo	4-18%
Sistema Locomotor	Subluxação cervical sem lesão	14%
	Subluxação cervical com medular	1-2%
	Luxação de quadril	6%
	Instabilidade das articulações em algum grau	100%
Sistema Hematológico	Leucemia	1%
	Anemia	3%

Fonte: BRASIL, 2013

As manifestações clínicas da SD são extremamente variáveis e complexas. A severidade do fenótipo está associada ao conjunto e expressão dos genes de cada indivíduo e das influências do ambiente (ROPER & REEVES, 2006; LOTT, 2012). Uma das maiores dificuldades existentes é compreender essa variabilidade fenotípica e como os genes do HSA21 e de outros cromossomos estão exatamente envolvidos no desenvolvimento da SD.

3.3. Causas Genéticas da Síndrome de Down

As mutações gênicas ou cromossômicas podem alterar os níveis de expressão gênica nas células, podendo levar a fenótipos modificados nos seres humanos. Alterações cromossômicas podem acontecer de forma natural ou induzida por agentes mutagênicos. As mutações cromossômicas podem alterar o cariótipo dos indivíduos, e até levar o feto/embrião à óbito. Entretanto, algumas variações cromossômicas são compatíveis com a vida, entre elas, a trissomia do 21 (VIEIRA & FERRARI, 2017).

As mutações cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais. As mutações cromossômicas numéricas alteram o número típico dos cromossomos e são classificadas como euplóides, quando ocorre alteração no número de conjuntos cromossômicos inteiros, ou aneuplóides² quando ocorre ganho ou perda de um ou mais cromossomos individuais (TEIXEIRA, 2015). As mutações estruturais, por sua vez, envolvem fraturas cromossômicas que podem resultar em rearranjos dentro do mesmo cromossomo, ou entre dois ou mais cromossomos não homólogos, ou podem se perder ocasionando cariótipos balanceados ou não-balanceados. A ocorrência de mutações estruturais, frequentemente altera a morfologia normal dos cromossomos, a qual se baseia na localização de seu centrômero¹³, que divide um cromossomo em braços p e q.

As alterações não-balanceadas resultam em alterações do fenótipo e surgem por deleções¹⁸, caracterizadas pela perda de uma parte do braço cromossômico; ou por duplicações, caracterizadas por cópias extras de regiões cromossômicas, como ocorre na translocação Robertsoniana (TEIXEIRA, 2015).

As alterações balanceadas normalmente não alteram o fenótipo e esses rearranjos incluem as translocações recíprocas, além das inversões paracêntricas³⁴ e pericêntricas³⁵ (LUTHARDT & KEITGES, 2001). Os portadores de alterações balanceadas poderão ter problemas para a prole.

A trissomia do HSA21 pode se apresentar de três formas diferentes: trissomia simples por não-disjunção cromossômica, translocação e mosaïcismo. A trissomia completa do HSA21,

2, 18, 34, 13, 35 (Ver Glossário – Apêndice A)

que caracteriza a maioria das ocorrências de SD, é decorrente de uma alteração numérica aneuplóide. A T21 então é decorrente da não-disjunção dos cromossomos durante a meiose. A T21 parcial é decorrente de mutações estruturais como duplicações ou translocações, e ainda pode ser causada por mosaicismos (não disjunção dos cromossomos na mitose celular). A análise do cariótipo pode determinar a presença e o tipo de T21 (CAVALCANTE et al., 2009; DE MATOS ANCEL et al., 2016).

3.3.1. Trissomia Simples do 21

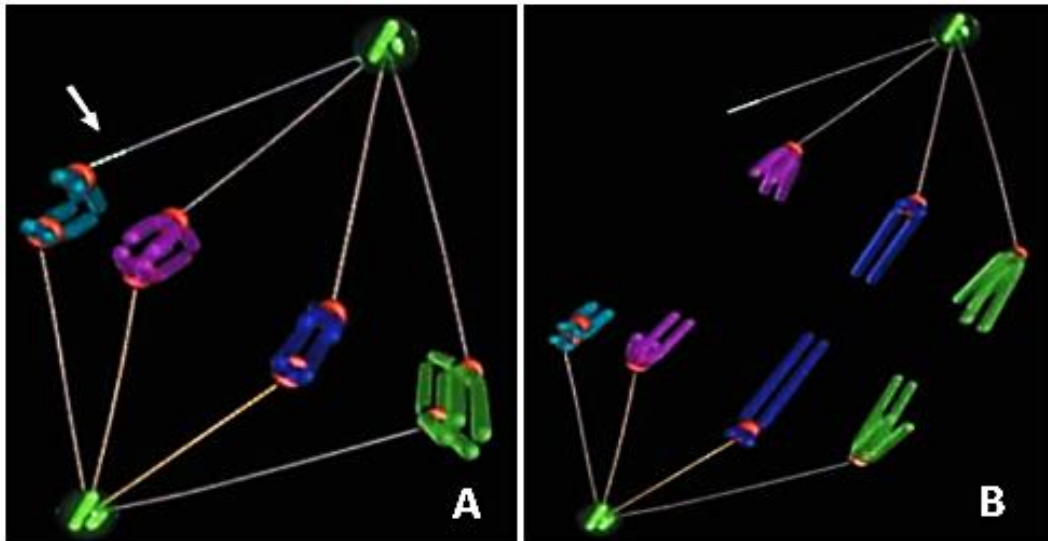
A trissomia simples é decorrente da não-disjunção do cromossomo 21 que ocorre durante um erro na meiose celular. Na meiose ocorrem duas divisões celulares: na primeira (meiose I), os cromossomos homólogos¹⁷ se separam; na segunda (meiose II) as cromátides-irmãs¹⁵ se separam; e ao final da divisão formam-se os gametas que carregam apenas um conjunto cromossômico (23 cromossomos) (ARAÚJO, 2013). Em uma meiose anormal, pode ocorrer a não separação de alguns pares de cromossomos homólogos (paterno e materno) durante a anáfase I, ou a não separação das cromátides-irmãs na anáfase II. Assim, devido a não disjunção durante a anáfase I, serão formados dois gametas com dois cromossomos 21 geneticamente diferentes. Porém se a não disjunção acontecer na anáfase II, os dois cromossomos 21 no gameta serão cópias geneticamente idênticas (NUSSBAUM et al., 2016). A não separação dos cromossomos pode ser decorrente de um erro no citoesqueleto celular durante a formação dos microtúbulos no fuso meiótico, que não se formam por carência de suas proteínas essenciais (**Figura 2**) (MUSTACCHI, 2000). Quando o gameta aneuplóides²², contendo duas cópias dos HSA21, se funde a um gameta normal, durante a reprodução humana, ocorre a formação de um zigoto trissômico. O gameta aneuplóide que não recebeu a cópia do cromossomo 21, ao se fundir a um gameta normal formam uma célula monossômica¹². No entanto, a monossomia do HSA21 não é compatível com a vida (**Figura 3**).

A trissomia simples do 21, ocasiona cerca de 95% dos casos de SD (COPPEDÈ, 2016). A maioria dos erros envolvendo a não-disjunção cromossômica associada ao HSA21 ocorrem durante a ovogênese, sendo a idade materna um fator de risco para a ocorrência da SD. Cerca de 90% dos casos de T21 envolvem um cromossomo adicional materno, enquanto a não-disjunção meiótica paterna tem 10% de ocorrência. Além disso, 1-2% das trissomias simples ocasionam abortos espontâneos (HASSOLD & SHERMAN, 2000).

Outro fator de risco associado a não-disjunção dos cromossomos é a redução da recombinação entre os cromossomos homólogos durante a prófase da meiose I. A frequência de recombinação entre os cromossomos 21 resultantes de não-disjunção meiótica é menor do que entre cromossomos 21 que se separaram normalmente. Essa observação foi realizada inicialmente por Warren e colaboradores em 1987, quando levantaram a hipótese de que a redução na formação de quiasmas era uma predisposição para a não-disjunção dos HSA21 e o que resultaria na T21 (WARREN et al., 1987).

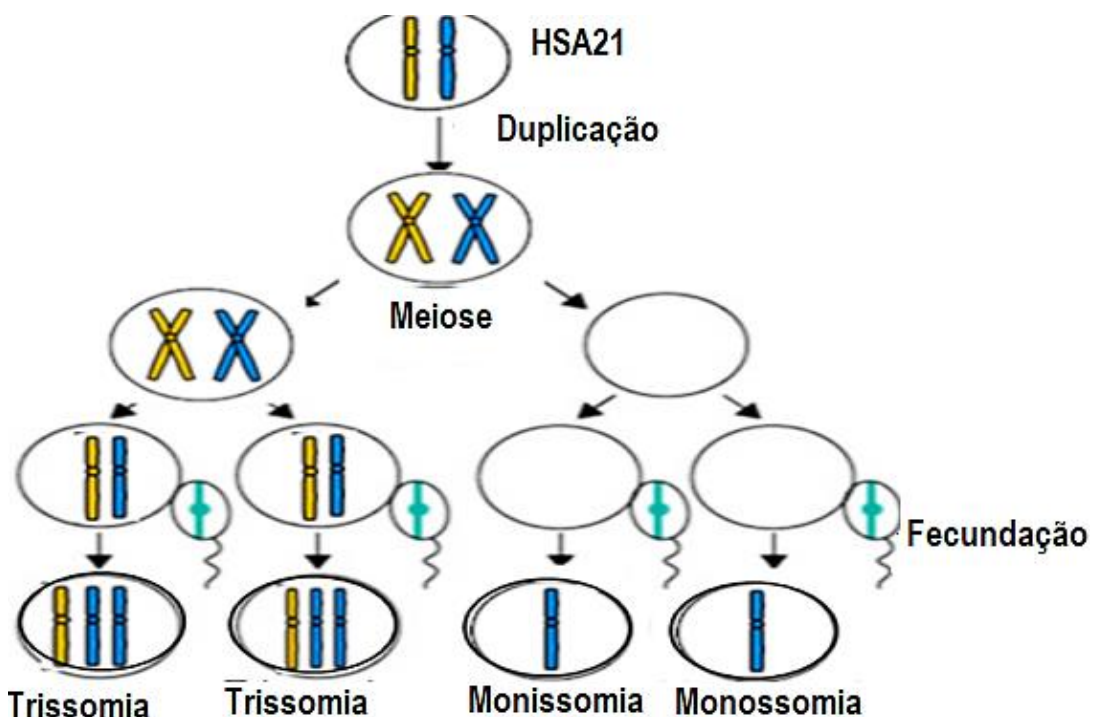
17, 15, 22, 12 (Ver Glossário – Apêndice A)

Figura 2: Representação de etapas diferentes da meiose I dos cromossomos. (A) a seta indica a existência de uma anomalia do fuso em um dos cromossomos do par superior. (B) a não disjunção do par cromossômico superior com ruptura do fuso, o que acarretará na formação de uma célula com duas cópias do mesmo cromossomo e outra sem nenhum representante desse cromossomo.



Fonte: MUSTACCHI, 2000.

Figura 3: Não-disjunção na primeira divisão meiótica. O HSA21 é duplicado durante a fase S da interfase (pré-meiose) e na primeira divisão meiótica os cromossomos homólogos não se separam. São formados gametas dissômicos que poderão dar origem a uma célula com trissomia e os gametas nulissômicos não serão viáveis por darem origem a células com a monossomia do HSA21.



Fonte: Produzido pelo Autor (2019).

O estudo feito em 1996 por Lamb e colaboradores observou que a não-disjunção cromossômica também está associada às alterações no processo de recombinação durante a meiose. Dependendo dos locais aonde ocorrem determinadas recombinações, os pares de homólogos parecem ser mais susceptíveis a não-disjunção, apresentando diferença entre meiose I e II. Quando a recombinação acontece próxima ao telômero⁴⁰ e distante do centrômero ocorre uma maior susceptibilidade da ocorrência da não-disjunção durante a meiose I, em contrapartida quando a recombinação acontece próxima ao centrômero (pericentromérica) parece haver uma susceptibilidade de que a não-disjunção aconteça durante a meiose II (LAMB et al., 1996; LAMB et al., 1997).

3.3.2. Translocação

As translocações podem ser balanceadas ou não balanceadas. As translocações balanceadas não alteram o material genético (PAZARBASI et al., 2013), já as translocações não-balanceadas alteram o material genético podendo aumentar ou diminuir a quantidade de genes.

As translocações balanceadas envolvem a troca de segmentos cromossômicos entre cromossomos não homólogos. A ocorrência de rearranjos balanceados geralmente não alteram o fenótipo do indivíduo portador da translocação, considerando que nenhum material cromossômico essencial foi danificado ou perdido, mantem-se o equilíbrio genômico. No entanto, o indivíduo que possui a translocação corre um risco aumentado de infertilidade, perda recorrente de gestação ou produção de gametas desequilibrados, podendo nesses casos gerar filhos com fenótipos alterados (SCRIVEN et al., 2001; PAZARBASI et al., 2013).

As translocações podem ser classificadas como recíprocas ou Robertsonianas. As translocações recíprocas foram descobertas em 1921 por Sturtevant, e envolvem a troca de fragmentos entre cromossomos não homólogos, não ocorrendo perda e nem ganho de material genético e nenhum gene truncado (LUTHARDT & KEITGES, 2001; MORIN et al., 2017). A incidência da translocação recíproca é de 1/1175 nascidos (CRUZ, 2010). Já as Translocações Robertsonianas foram descritas em 1916 pelo biólogo americano William Rees Brebner Robertson, e ocorrem entre cromossomos acrocêntricos⁴⁴ não homólogos (Cromossomos 13, 14, 15, 21, 22) que unem seus centrômeros fusionando os braços-q. As quebras ocorrem próximas ou no centrômero. A fusão dos braços-p forma um cromossomo acêntrico¹⁶ extremamente pequeno e este acaba sendo perdido nas primeiras divisões celulares. A perda do braço-p não acarreta consequências graves ao indivíduo portador, uma vez que não existem genes essenciais nessas regiões, compostas basicamente de heterocromatina (MORIN et al., 2017). A fusão centromérica entre os braços-q forma um cromossomo translocado metacêntrico²⁹ único, que não será perdido. Assim os indivíduos que possuem Translocação Robertsoniana balanceada apresentam um cariótipo de 45 cromossomos, mas são fenotipicamente normais (LUTHARDT & KEITGES, 2001).

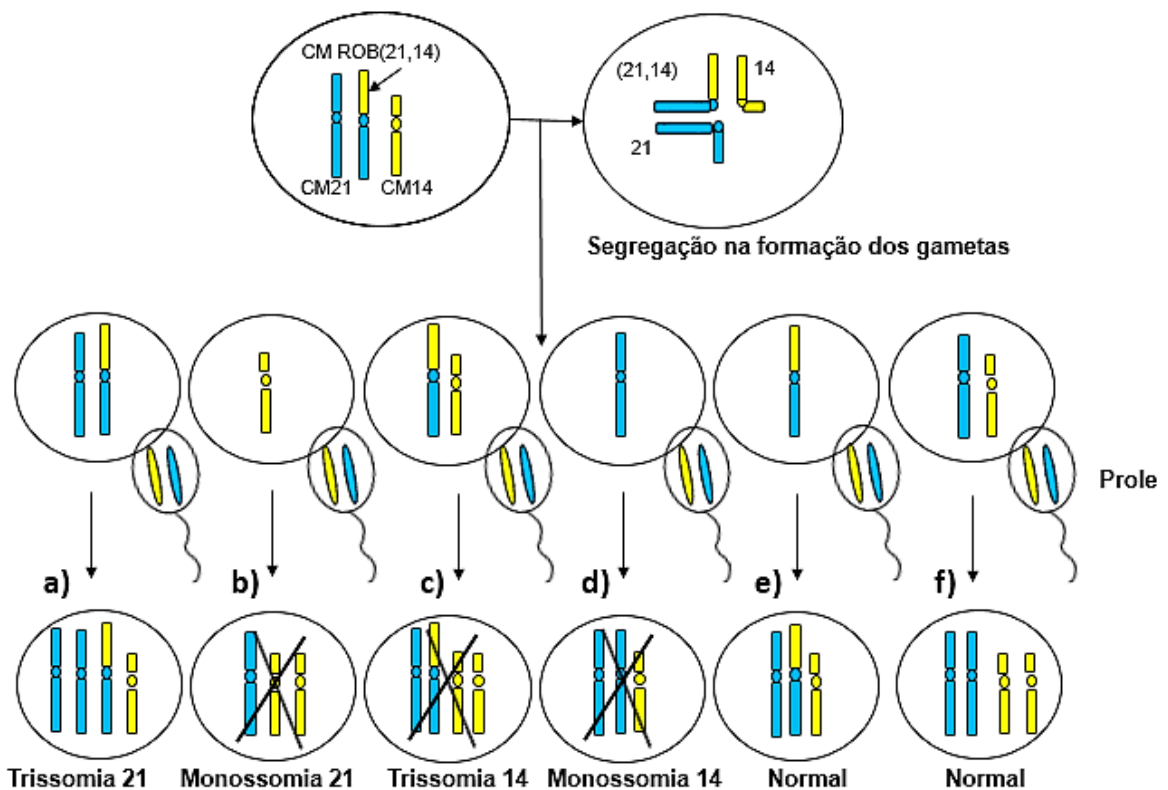
A ocorrência de SD por hereditariedade é uma possibilidade alta para os filhos de indivíduos portadores de translocações envolvendo o HSA21, pois existe um risco maior de gametas não balanceados serem gerados (ANTONARAKIS et al., 2004).

Como mostra a **Figura 4**, os possíveis gametas gerados pela Translocação Robertsoniana entre os cromossomos 21 e 14 em uma fecundação são: gametas monossômicos, trissômicos e normais.

40, 44, 16, 29 (Ver Glossário – Apêndice A)

A porcentagem de acontecer uma Translocação Robertsoniana em indivíduos com SD é cerca de 2-4% segundo Capone (2001). Ela pode acontecer através de trocas nos cromossomos 13,14,15 e 22 com o cromossomo 21, porém a mais frequente é a t14/21 segundo pesquisas de Araújo (2013) e Kolgeci e colaboradores (2015).

Figura 4: Formação de gametas não-balanceados por indivíduos portadores de Translocação Robertsoniana entre os cromossomos 21 e 14. Durante a segregação e formação de gametas a prole pode ser de (a) T21, (b) monossomia do 21, (c) trissomia do 14, (d) monossomia do 14, (e) translocação equilibrada, (f) gameta normal. As monossomias do 21 e 14, e a trissomia do cromossomo 14 não são compatíveis com a vida.



Fonte: Produzido pelo Autor (2019).

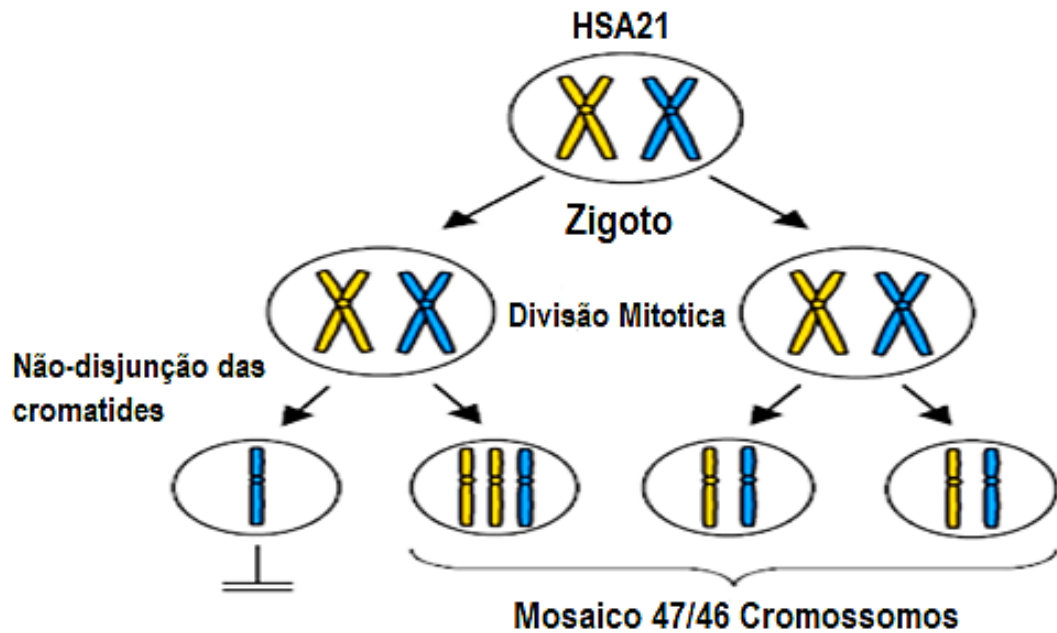
3.3.3. Mosaicismo

A SD por mosaicismo acontece quando um indivíduo possui mais de uma linhagem de células geneticamente diferentes e que são originadas a partir de um único zigoto. Os indivíduos se tornam um mosaico celular formado de células euplóides e trissômicas para o cromossomo 21, como observado na **Figura 5**. A ocorrência da trissomia por mosaicismo é de 1,3-5% nos indivíduos com SD (PAPAVASSILIOU et al, 2015). No entanto nem sempre os testes de diagnóstico para a SD por mosaicismos mostram o resultado correto, uma vez que apresentam limitações. Durante a amniocentese para teste de mosaicismo, pode ocorrer de as células coletadas não apresentarem a trissomia, mesmo que o indivíduo possua a T21 por mosaicismo (BORNSTEIN et al., 2009).

O diagnóstico para SD por mosaicismo não é tão simples em comparação as outras formas da SD. Nem sempre os exames citogenéticos detectam esse tipo de SD, principalmente em indivíduos com níveis de células trissômicas baixo. Isso acontece por causa da variação na porcentagem de células trissômicas nos indivíduos, acarretando a falta de padrão (**Figura 6**).

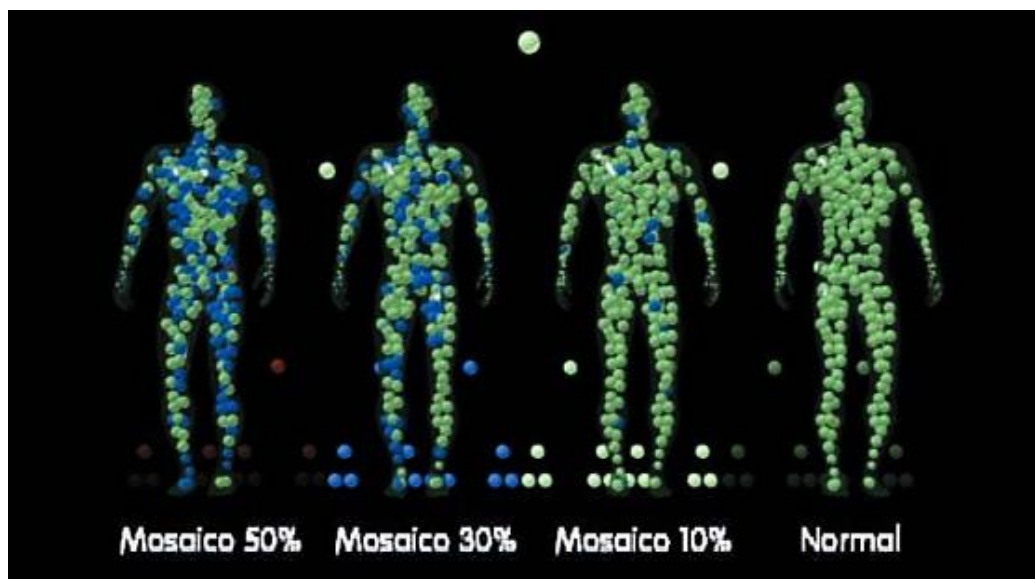
As pessoas com baixo nível de células trissômicas apresentam características sutis da SD, consequentemente aquelas que apresentam mais células trissômicas exibem uma severidade maior no fenótipo (PAPAVASSILIOU et al., 2015).

Figura 5: T21 por mosaïcismo celular. O HSA21 sofre divisão mitótica, a esquerda acontece uma não-disjunção das cromátides irmãs dos cromossomos, gerando uma célula com monossomia e uma com trissomia. Ao lado direito ocorre a disjunção das cromátides e as células apresentam dois cromossomos cada uma. Dessa maneira formando um mosaico celular, com células apresentando 46 e 47 cromossomos.



Fonte: Produzido pelo Autor (2019).

Figura 6: Diferentes percentuais de Células Trissômicas (azul) e Células Normais (verde) em diferentes frequências de mosaicos.



Fonte: MUSTACCHI, 2000.

3.4. O Cromossomo 21

O cromossomo 21 é o menor autossomo humano representando 1,5% do genoma humano, porém é um dos cromossomos mais estudados (HATTORI et. al., 2000). O HSA21 é denominado acrocêntrico pois apresenta o seu centrômero bem próximo ao seu braço p, consequentemente a maioria dos seus genes estão todos mapeados no braço q (KOLA & HERTZOG, 1997). No braço p encontram-se cópias de genes codificadores de RNA ribossômico e na região próxima ao centrômero encontram-se sequências altamente repetitivas (WATKINS et al., 1987; HATTORI et. al., 2000).

Hattori e colaboradores (2000) sequenciaram e catalogaram os genes no braço q do HSA21 (21q). O sequenciamento alcançou a cobertura de 99,7% do braço 21q, e também foi sequenciado uma parte do braço 21p de 281,116 pb. A primeira vez que foi identificado um gene codificador de uma proteína no braço p do HSA21, sendo o mesmo classificado como gene da tirosina fosfatase putativa (TPTE). Entre os genes catalogados no HSA21 foram identificados genes com funções conhecidas, genes putativos novos com funções ainda desconhecidas, e pseudogenes³⁸. De acordo com as análises das sequências foi determinada a presença de 225 genes e 59 pseudogenes no total.

Os dados gerados por pesquisas e descobertas moleculares são continuamente atualizados no banco de dados online do NCBI. No Consórcio de Referência do Genoma Humano (GRC) é possível encontrar dados que representem a diversidade das informações geradas sobre o genoma humano, fornecendo resultados mais confiáveis para a análises computacionais, funcionais e comparativas que contribuem para caracterização dos genes humanos e suas funções (KIMURA & BAÍA, 2002). No GRC o HSA21 é descrito como sendo um cromossomo com o comprimento de 46.71, sendo 42,2% de sua composição de bases formada por guanina e citosina (GC%), com identificação de 12 genes de rRNA, 1 gene de tRNA, 777 genes, e 207 pseudogenes, portanto, seus genes codificam um total de 1297 proteínas (**Figura 7**).

Figura 7: Dados atualizados do conteúdo do HSA21 no NCBI.

Genoma de Referência:												
o <input checked="" type="checkbox"/> Homo Sapiens. GRCh38.p12.												
Emissor: Consórcio de Referência do Genoma.												
LOC	Tipo	Nome	Seq. Referência	IN SDC	Tamanho	GC%	Proteína	rRNA	tRNA	Outros RNA	Gene	Pseudogene
	Chr	21	NC_000021.9	CM000683.2	46.71	42.2	1.297	12	1	707	777	207

Fonte: Banco de dados online do NCBI (2019).

O cromossomo 21 possui um menor número de genes e isso provavelmente pode explicar o fato de que um feto trissômico para o cromossomo 21 conseguir se desenvolver. Isso já não acontece para o cromossomo 22, que tem o seu tamanho próximo ao cromossomo 21, mas apresenta uma quantidade maior de genes, sendo a trissomia do mesmo incompatível com a vida (GARDINER & DAVISSON, 2000).

Gardiner & Davisson (2000) agruparam 122 genes do cromossomo 21 em categorias funcionais, a maioria decorrente de sequências de cDNAs, onde a categoria de fatores diversos apresenta maior quantidade de genes (28) seguido pela categoria de fatores de transcrição, reguladores e moduladores com segundo maior número de genes (17), como mostrado na **Tabela 2**.

38 (Ver Glossário – Apêndice A)

Com o objetivo de estudar os genes responsáveis pelas características do fenótipo da SD, alguns trabalhos propuseram a presença de uma pequena região específica do cromossomo 21 como essencial para o desenvolvimento do fenótipo. Essa região foi denominada de Região Crítica da SD (DSCR), com tamanho de 3,8 a 6,5 Mb e contendo aproximadamente 25 a 50 genes.

TABELA 2: Descrição de categorias funcionais de possíveis genes associados aos fenótipos da Síndrome de Down. Inferências funcionais foram baseadas em similaridades parciais ou completas dos genes ou modelos de genes do cromossomo 21 com proteínas ou domínios proteicos para os quais os dados experimentais demonstraram função específica.

CATEGORIAS FUNCIONAIS	GENES
<i>Fatores de Transcrição, Reguladores e Moduladores</i>	GABPA, BACH1, RUNX1, SIM2, ERG, ETS2, ZNF294, ZNF295, Pred65, ZNF298, APECED, KIAA0136, GCFC, SON, PKNOX1, HSF2BP
<i>Estrutura da Cromatina</i>	HSBFS, HMG14, CHAF1B, ADAMTS1, ADAMTS5, CSTB
<i>Proteases e Inibidores de Proteases</i>	BACE, TMPRSS2, TMPRSS3, ADAMTS1, ADAMTS5, CSTB
<i>Caminho da Ubiquitina</i>	USP25, USP16, UBE2G2, SMT3A
<i>Interferões e Resposta Imune</i>	IFNAR1, IFNAR2, IL10RB, IFNGR2, MX1, MX2, CCT8, TIAM1, TCP10L
<i>Quinases</i>	ENK, MAKV, MNB, KID2, PHK, PFKL, ANKRD3, PRKCBP2
<i>Fosfatases</i>	SYNJ1, PDE9A
<i>Processamento de RNA</i>	rA4, U2AF35, RED1, PCBP3, RBM11
<i>Moléculas de Adesão</i>	NCAM2, DSCAM, ITGB2, c21orf43
<i>Canais</i>	GRIK1, KCNE1, KCNE2, KNCJ6, KCNJ15, CLIC11, TRPC7
<i>Receptores</i>	CXADR, Claudins 8, 14, 17, Pred12
<i>Transportadores</i>	SLC5A3, ACBG1
<i>Metabolismo Energético</i>	ATP50, ATP5A, NDUFV3, CRYZL1
<i>Estrutural</i>	CRYA, COL18, COL6A1, COL6A2
<i>Metil Transferases</i>	DNMT3L, HRMTIII, Pred28
<i>Domínio SH3</i>	ITSN, SH3BGR, UBASH3A
<i>Metabolismo de Carbono</i>	GART, CBS, FTCD, SLC19A1
<i>Metabolismo de Oxigênio</i>	SOD1, CBR1, CBR3
<i>Diversos</i>	HLCS, LSS, B3GALT5, AGPAT3, STCH, ANA/BTG3, MCM3, APP, WDR4, WDR9, TFF1,2,3, UMODL1, Pred5, Pred3, KIAA0653, IGSF5, TMEM1, Pred44, TRPD, S100b, PWP2, DSCR1, DSCR2, WRB, Pred22, SCL37A1

Fonte: GARDINER & DAVISSON, 2000.

Acreditava-se que a DSCR estaria envolvida em quatro fenótipos principais associados a SD: atraso no desenvolvimento mental, atraso no crescimento, hipotonia muscular (tônus muscular anormalmente baixo) e hiperlaxidade articular²⁴ (aumento exagerado da mobilidade articular) (SINET et al., 1994). Acreditava-se que a DSCR quando duplicada, mesmo com seu pequeno tamanho, teria papel determinante na SD (OLSON et al., 2007; LYLE et al., 2009). Em contrapartida, outros trabalhos analisaram que em outras regiões do cromossomo 21, além da DSCR, existem outros genes que também são importantes para o fenótipo da SD. Portanto é levantada a hipótese de que existem algumas regiões críticas para fenótipos específicos e não uma região específica para maioria dos fenótipos (LYLE et al., 2009).

Devido o sequenciamento completo do cromossomo 21 surge então um novo desafio, caracterizar a função de todos esses genes identificados e seus mecanismos de ação, além de analisar o papel biológico da superexpressão desses genes na trissomia do cromossomo 21. Essa tarefa é intimidadora, pois os métodos regulatórios genéticos e epigenéticos são muito complexos e o isolamento de um gene para estudos moleculares é apenas o início de um longo trabalho. Assim, ainda levará algum tempo até que se possa entender os mecanismos que estão intrínsecos ao desenvolvimento da SD (CAPONE, 2001).

3.5. Relação Genótipo-Fenótipo na Síndrome de Down

Em relação a SD, a utilização da biologia molecular vem permitindo a expansão das pesquisas e do conhecimento sobre o desenvolvimento da SD, e como o cromossomo 21 extra pode interferir no fenótipo dos indivíduos trissômicos. Com o sequenciamento completo do HSA21, o foco voltou-se para o estabelecimento da função, ainda desconhecida, dos genes desse cromossomo e a influência dos mesmos no fenótipo da SD. Apesar do avanço nas pesquisas moleculares associadas ao estudo da T21, as funções da maioria das proteínas codificadas pelos genes do HSA21 permanecem ainda desconhecidas (YAMAKAWA et al., 1998; WISEMAN et al., 2009; EL KHATTABI et al., 2019)

O desenvolvimento de técnicas moleculares permitiu a descrição mais detalhada das regiões cromossômicas duplicadas e dos genes associados a T21 (PELLERI et al., 2016). Rahmani e colaboradores (1990) definiram a presença da DSCR localizada na parte proximal 21q22.3 sugerindo que as superexpressões dos genes encontrados nessa região tinham papel essencial no fenótipo dos indivíduos com SD (RAHMANI et al., 1990). Foi relacionado que características como baixa estatura, características faciais (ponte nasal plana, macroglossia²⁷ aparente e orelhas dobradas), deformidades no 5º dedo dos pés, espaço entre 1º e 2º dedos do pé, hipotonia muscular e atraso e comprometimento da linguagem estariam associadas a DSCR (RAHMANI et al., 1990).

A primeira tentativa na construção de um mapa fenotípico relacionado ao cromossomo 21 foi realizado em 1994, utilizando-se 32 marcadores moleculares e o DNA de 8 indivíduos que possuíam trissomia parcial do 21 com 25 características fenotípicas analisadas. A formação do mapa fenotípico teve como objetivo definir, a nível molecular, pequenas regiões físicas no cromossomo HSA21 onde os genes superexpressos estariam envolvidos com os fenótipos da SD. A descrição dessas regiões duplicadas, em análises de trissomias parciais, usualmente são importantes para a compreensão da base genética de algumas alterações cromossômicas, fornecendo informações para futuros avanços na prevenção e melhoramento dos tratamentos clínicos (KORENBERG et al., 1994).

Korenberg e colaboradores (1994) observaram que genes fora da DSCR também estavam associados a alguns fenótipos da SD, pois 3 dos 16 indivíduos analisados, que não possuíam a DSCR duplicada, apresentavam fenótipos típicos da SD como: características das

24 27, 30 (Ver Glossário – Apêndice A)

fácies, microcefalia³⁰, baixa estatura, hipotonia, dedos anormais e atraso no desenvolvimento mental. No entanto esse estudo foi limitado, sendo necessário um maior número de análises que envolva outras regiões do cromossomo 21, com o objetivo de descobrir qual parte da variabilidade de uma característica é favorecida pela superexpressão dos genes em uma determinada região.

Uma reanálise recente de vários casos descritos de trissomias parciais de indivíduos com ou sem SD foi realizada com intuito de delimitar mais precisamente a região do HSA21 que se encontra constantemente duplicada em indivíduos trissômicos. Os resultados mostraram que uma região mais restrita da DSCR (21q.22.13) seria responsável pelos principais fenótipos associados a SD e ainda ressaltam a presença de genes ainda não descritos nessa região e que suas identificações podem ser importantes na compreensão dos fenótipos e o desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos das comorbidades da SD (PELLERI et al., 2016).

As funções de alguns genes localizados no cromossomo HSA21 já são conhecidas, e alguns dos genes vem sendo estudados para melhor compreensão do desenvolvimento do fenótipo da SD, como:

- **SOD-1:** Gene que codifica a enzima superóxido dismutase-1, que atua na defesa antioxidante na maioria das células que estão expostas ao oxigênio. Estudos mostram que o estresse oxidativo, como a lipoperoxidação²⁶ gestacional (que pode levar a destruição da estrutura dos ácidos graxos da membrana celular), ocorrem na patogênese da SD e levam às modificações físicas na membrana celular, comprometendo a sua fluidez, permeabilidade e funções biológicas (PAGANO & CASTELLO, 2012; PERLUIGI & BUTTERFIELD, 2012). A superexpressão (trissomia) desse gene gera um quadro de agressão endógena constante causando danos a célula, pela oxidação de grupos sulfídricos e a peroxidação dos lipídios insaturados, ocasionando a captura dos elétrons pelos radicais livres. Esse gene é encontrado dentro da região DSCR (DUTTA et al., 2005).

- **DSCAM:** Gene responsável por codificar uma molécula de adesão celular, seu papel principal está relacionado ao desenvolvimento neuronal, seu produto proteico faz parte da superfamília de imunoglobulinas (YAMAKAWA et al., 1998; EL KHATTABI et al., 2019.). O aumento anormal da sua expressão acomete o desenvolvimento cerebral e a capacidade sináptica (JIA et al., 2017). Também já foi observado sua relação com doenças cardíacas. Aproximadamente 50% das crianças com SD apresentam doenças congênitas do coração e a superexpressão desse gene aumenta o risco para essas doenças (DUTTA et al., 2005; PELLERI et al., 2017).

- **APP:** Gene responsável por codificar a proteína precursora amiloide, proteína transmembranar expressa em astrócitos⁴ e neurônios, atua no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e é expressa no cérebro do embrião. A proteína pode gerar placas senis³⁶ (depósito extracelular de beta-amiloide (A β) na substância cinzenta do cérebro), e emaranhados neurofibrilares (depósitos insolúveis que consistem em A β e proteínas TAU anormalmente hiperfosforilada) no cérebro na maioria dos pacientes com SD (geralmente acima de 40 anos), podendo o indivíduo desenvolver a doença de Alzheimer (DA). Está associada ao atraso no desenvolvimento mental e com a doença de Alzheimer em pessoas com SD (CAPONE, 2001; DUTTA et al., 2005; WISEMAN et al., 2009).

- **DyRk1A:** Gene responsável por codificar a proteína quinase (capaz de modificar outra molécula com a adição de um grupo fosfato) que está associada a um distúrbio cognitivo entre os pacientes com SD (DOWJAT et al., 2007). Tem função de inibir a proliferação celular e favorecer a diferenciação neuronal prematura. Está sendo relacionado a DA na SD, pois o seu produto expressou a fosforilação da proteína APP (DÍAZ-CUÉLLAR et al., 2016) como também pode fosforilar vários resíduos críticos de TAU nos emaranhados neurofibrilares (PARK et al., 2009). Estudos em camundongos mostraram que a superexpressão desse gene afeta a estrutura do cérebro, o aprendizado e a memória (DE LA TORRE et al., 2014). Esse gene pode estar relacionado com outros fenótipos da SD, como defeitos cardíacos congênitos, baixa estatura e defeitos do sistema imunológico (PARK et al., 2009).

- **S100 β (calcium-binding beta):** Gene pertence à família S100, que codificam proteínas de ligação ao cálcio envolvidas no crescimento e diferenciação celular, é expressa no sistema nervoso e nos astrócitos. Níveis micromolares dessa proteína podem induzir a morte de astrócitos e neurônios (NETTO et al., 2005). A proteína S100 β atua na sinaptogênese³⁹ e no desenvolvimento de dendritos, e quando superexpressa durante o desenvolvimento do cérebro fetal, pode ser um importante causador de atraso mental. A superexpressão de S100 β também pode interagir no desenvolvimento, com o passar do tempo, da DA (GRIFFIN et al., 1998).

- **ETS2:** Gene membro da família de fatores de transcrição ETS, apresenta funções importante no câncer, respostas imunes e no desenvolvimento ósseo. Esse gene é superexpresso no cérebro e fibroblastos de indivíduos com SD. Foi observado que a superexpressão desse gene em camundongos transgênicos⁹, modelos para estudos da SD, causa desordem no sistema imunológico, como hipoplasia do timo, baço e alterações no sangue periférico, semelhantes às que ocorre em pessoas com T21. Além disso foi observado que o aumento de ETS2 no organismo aumenta a apoptose e uma desregulação na via p53 (atua no controle do ciclo celular e na apoptose) em tecidos e linhas celulares da SD, que implica no aumento de apoptose dependente de p53 (WOLVETANG et al., 2003).

- **DsCr1:** Gene expresso no cérebro, coração e músculo esquelético, e em fetos com SD é superexpresso no cérebro (FUENTES et al., 2000). Esse gene é um inibidor de calcineurina⁸ de sinalização, suprerexpresso pode bloquear a desfosforilação, translocação nuclear e atividades de NFAR (fator nuclear de células T ativadas), inibindo a sinalização dependente de calcineurina (DUTTA et al., 2005). O DsCr1 pode disputar com a proteína TAU pela calcineurina, assim a proteína TAU pode hiperfosforilazar e se acumular no cérebro, contribuindo para o desenvolvimento da DA (FUENTES et al., 2000).

A associação dos genes com o fenótipo da SD, foi utilizada para a formação do mapa fenotípico. Estas foram e ainda estão sendo realizadas através de interferências funcionais de semelhanças (parciais ou completas) dos genes do cromossomo 21 e modelos genéticos para proteínas ou domínios de proteínas (que foram demonstradas com funções específicas através de dados experimentais). Os genes, em geral, são classificados de formas amplas, para que seja possível que novos estudos revelem outras funções para o mesmo gene, dessa forma fica mais clara a atuação dos mesmos genes em certos fenótipos, e que vários genes podem interagir para desenvolver alterações em um mesmo fenótipo (GARDINER & DAVISSON, 2000).

39, 8, 9 (Ver Glossário – Apêndice A)

3.6. Animais Modelo para o Estudo da Síndrome de Down

Segundo Andrade e colaboradores (2006), a definição de modelo pode ser entendida como “aquele que permite imitações ou reprodução”. Modelo animal refere-se a “aquele animal que melhor responde ao experimento e possibilita a sua reprodutibilidade, de maneira que qualquer pesquisador possa ter acesso aos mesmos resultados”. De acordo com Andrade e colaboradores (2006) o animal escolhido para ser utilizado no estudo, precisa estar bem definido, pois não é qualquer animal que se enquadra em todas as pesquisas. Independente da pesquisa, precisa-se saber algumas características inerentes ao animal que se pretende estudar, entre elas estão:

- | | |
|-----------------------|------------------|
| a) Tamanho do animal; | e) Domesticação; |
| b) Ciclo reprodutivo; | f) Adaptação; |
| c) Número da prole; | g) Nutrição. |
| d) Precocidade; | |

A necessidade de um ambiente adequado para o animal também deve ser levada em consideração. Nesse contexto, os animais modelos tornam-se importantes ferramentas para a pesquisa, e essenciais para os estudos e melhor compreensão da SD.

O HSA21 apresenta homologia genética com amplas regiões do cromossomo 16, e parte terminais dos cromossomos 10 e 17 de camundongos (*Mus musculus*) (MMU10,16,17) (REEVES et al., 1995; WILTSHIRE et al., 1999). Aproximadamente dois terços dos genes ortólogos³³ dos 243 genes conhecidos presentes no HSA21 são encontrados no MMU16, e o restante dos genes encontram-se distribuídos entre MMU10 e MMU17, tornando os camundongos bons modelos para os estudos da T21 (O'DOHERTY et al., 2005; REINHOLDT et al., 2011). Esses animais possibilitam uma pesquisa mais específica sobre determinados genes e as consequências do desequilíbrio na dosagem gênica. Modelos de camundongos aneuplóides vem sendo desenvolvidos, no entanto esses modelos apresentam trissomias parciais em relação a todos os genes ortólogos do HSA21. A trissomia completa dos genes em camundongos causa a morte fetal dos animais (GUPTA et al., 2016).

Dois modelos animais bem caracterizados e amplamente utilizados nos estudos de T21 são o camundongo Ts65Dn e o camundongo Ts1Cje. O modelo Ts65Dn consiste no modelo mais completo e mais utilizado nas pesquisas. Esses camundongos são trissômicos para a maioria dos genes ortólogos do HSA21, esses genes conservados encontram-se na extremidade distal do MMU16, estendendo-se ao gene da proteína ribossômica mitocondrial L39 ao telômero distal (DAVISSON & COSTA, 1999). Os camundongos Ts1Cje também apresentam trissomia parcial do MMU16. Ambos os modelos apresentam fenótipos característicos da SD incluindo déficit no aprendizado e na cognição, alterações craniofaciais e problemas cardíacos (DAVISSON & COSTA, 1999; LORANDEAU et al., 2011). Os déficits de aprendizado dos animais Ts1Cje são menos graves que os dos camundongos Ts65Dn, que apresentam uma região maior do MMU16 envolvida na trissomia do que o Ts1Cje (SAGO et al., 1998; HEWITT et al., 2010).

Modelos de camundongos transgênicos também foram desenvolvidos e vem sendo utilizados para os estudos associados aos efeitos celulares específicos e estágio-específicos da superexpressão de alguns genes (DUTTA et al., 2005).

Recentemente, um dos modelos de camundongos denominados Tc1 (camundongo de linhagem transcromossômica), criados através da manipulação de células-tronco de camundongos que carregam um cromossomo extra HSA21 quase completo, apresentando 92% da trissomia análoga ao HSA21. Este modelo é considerado o mais bem adaptado para o estudo

33 (Ver Glossário – Apêndice A)

da SD. Os resultados de estudos com o Tc1 mostraram que esses animais manifestam déficit na memória, na plasticidade sináptica, nas funções locomotoras, no desenvolvimento do coração e do esqueleto craniofacial. Assim como nos humanos, os modelos Tc1 apresentam déficits cerebelares, exibindo o volume cerebelar reduzido e uma redução das células granulares, sendo o motivo dessa anormalidade anatômica ainda desconhecido (O'DOHERTY et al., 2005; GALANTE et al., 2009). Uma comparação feita entre o camundongo Ts65Dn e Tc1, mostram que Tc1 apresenta alterações mais severas no controle motor e de aprendizagem, provavelmente pelo fato dos animais Tc1 apresentarem mais genes ortólogos ao cromossomo humano 21 do que o modelo Ts65Dn. A utilização desses animais, mostram que a quantidade de genes superexpressos no cromossomo podem gerar fenótipos mais brandos ou mais severos em seus portadores (GALANTE et al., 2009).

É importante ressaltar que nenhum desses modelos de camundongos são 100% complementares as características da SD em humanos, apenas alguns genes são compatíveis com os genes do HSA21, ainda assim existem uma grande quantidade de genes que devem ser estudados para compreensão da sua associação ao fenótipo da SD (DUTTA et al., 2005). No entanto, esses modelos animais representam uma importante ferramenta para caracterizar e compreender o efeito do desequilíbrio gênico e da dosagem.

3.7. Pesquisas Moleculares Associadas à Síndrome de Down

3.7.1. Silenciamento do Cromossomo 21

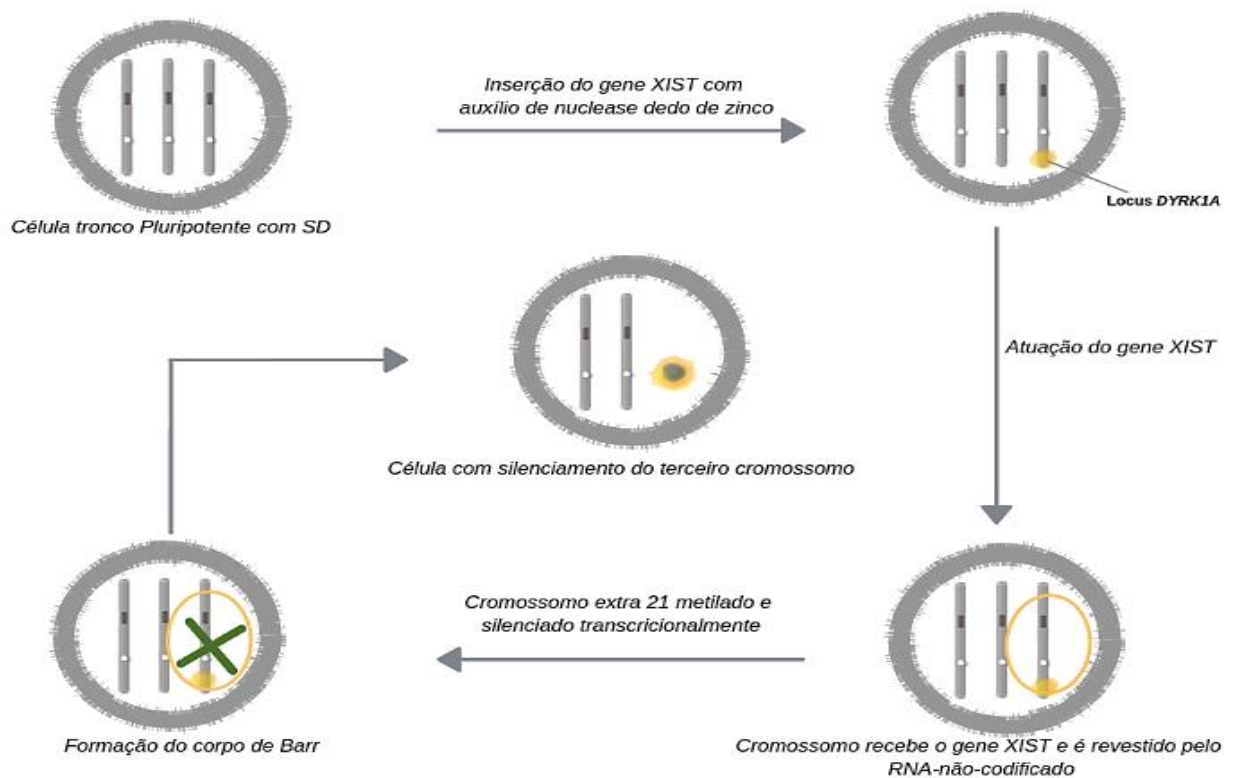
Jiang e colaboradores (2013) realizaram um trabalho inovador que representou o primeiro passo para o desenvolvimento de uma terapia cromossômica, através do silenciamento da cópia extra do cromossomo 21 em células trissômicas. Nesse trabalho foi utilizada a edição genômica por nucleases para a inserção do transgene⁴¹ XIST no cromossomo 21 (locus DYRK1A) em células estaminais pluripotentes⁴³(iPS) retiradas de indivíduos com SD. O XIST é um gene que codifica um grande RNA nuclear que não é traduzido e é responsável pela inativação de um dos cromossomos X nas células femininas de mamíferos. Dessa forma, o objetivo era usar o XIST para inativar um dos autossomos 21. Este gene quando ativado, no cromossomo editado por engenharia genética, era capaz de silenciar o cromossomo 21 hospedeiro inteiro. O cromossomo 21 editado apresentou em muitos núcleos o seu DNA condensado, mostrando um sucesso na formação heterocromática do corpúsculo de Barr como mostra a **Figura 8**.

3.7.2. MicroRNAs e a Síndrome de Down

Os micros RNAs (miRNA) são pequenos RNAs não codificantes que são utilizados como silenciadores pós-transcricionais. Descobertos há cerca de vinte anos, e suas principais funções e mecanismos de ação ainda não estão totalmente claros. Os miRNAs têm aproximadamente 20-22 nucleotídeos e são naturalmente expressos, atuando na regulação gênica por meio de mecanismos pós-transcricionais, fazendo com que o gene alvo tenha a sua expressão alterada ou que o mRNA (RNA mensageiro) correspondente seja degradado. Os miRNAs tem a capacidade de modular a expressão de genes, alterando funções bioquímicas e celulares (KATO & NATARAJAN, 2015; NASCIMENTO & DOMINGUETI, 2019). Os miRNAs são heterogêneos e podem se ligar a diferentes mRNAs, e assim são capazes de silenciar diversos genes simultaneamente (NOVAK et al., 2014).

41, 43 (Ver Glossário – Apêndice A)

Figura 8: Exemplo do silenciamento no terceiro cromossomo 21 formando um Corpúsculo de Barr.



Fonte: Produzido pelo Autor (2019).

Determinados microRNAs são superexpressos e foram observados em indivíduos com SD e parecem contribuir para a neuropatologia, defeitos congênitos no coração, leucemia e no desenvolvimento de tumores sólidos (BRÁS et al., 2018). Um estudo feito por Izzo e colaboradores (2017), analisou 5 miRNA (miR-99a-5p, let-7c-5p, miR-125b2-5p, miR-155-5p e miR-802-5p) encontrados no HSA21, para saber se eram superexpressos na SD, e os efeitos que poderiam causar aos mecanismos moleculares envolvidos na função mitocondrial e no desenvolvimento do coração. No estudo foi percebido que três dos miRNAs (miR-99a-5p, miR-155-5p e let-7c-5p) estavam sendo superexpressos no coração de fetos com T21, provavelmente em consequência da dosagem gênica aumentada. Através de análises de bioinformática descobriram que os miRNAs let-7c-5p e miR-155-5p possuem genes alvos que estão envolvidos na função mitocondrial e destacaram que os dois miRNAs, uma vez que podem alterar a expressão dos genes e as funções bioquímicas e celulares, devem ser investigados, pois podem estar envolvidos no mecanismo que leva o portador da SD a apresentar malformação cardíaca. Eles acreditam que a superexpressão do miR-155-5p possa ter impacto potencial na biogênese mitocondrial (IZZO et al., 2017).

Estudos com miRNAs relacionados a SD podem auxiliar na descoberta de doenças relacionadas a SD, como também podem servir como ferramentas para o silenciamento de genes.

4. CONCLUSÃO

A síndrome de Down é uma das mais conhecidas alterações genéticas mundialmente. Pesquisas vem sendo realizadas afim de conhecer os genes presentes no HSA21 e a função deles. Atualmente se conhece o tamanho do cromossomo 21, sua forma e a quantidade de genes, porém ainda não se entende os mecanismos por trás dos fenótipos da T21. Dessa forma, pode-se destacar que embora os indivíduos que apresentam a T21 possuam características fenotípicas típicas, existe uma variação expressiva entre os fenótipos e o genótipo desses indivíduos. Essa variação fenotípica é decorrente da expressão de diferentes genes nos diferentes indivíduos, pelas combinações de diferentes alelos, somado à influência ambiental.

Assim a SD pode se manifestar de maneiras peculiares, e tanto a hipótese da instabilidade do desenvolvimento quanto a hipótese da dosagem de genes possuem seus fundamentos. É certo também que a expressão não balanceada dos genes do cromossomo 21 gera fenótipos típicos da trissomia.

A utilização de camundongos aneuplóides e geneticamente modificados ajudam na compreensão de como os genes e a trissomia dos mesmos estão envolvidos no fenótipo da T21, e é uma importante ferramenta no estudo do fenótipo da SD. Entretanto, ainda não foi possível reproduzir e manter vivo um camundongo que apenas com os genes superexpressos, que são candidatos para a manifestação do fenótipo da SD. Isso seria de extrema importância.

Embora já se conheça as funções de alguns genes do cromossomo 21 e a influência da sua dosagem aumentada em indivíduos trissômicos, as informações obtidas até o momento não esclareceram o complexo mecanismo de atuação desses genes e da variabilidade fenotípica da T21.

Para poder avançar no conhecimento das comorbidades da SD é essencial entender melhor os mecanismos de atuação desses genes, e do efeito desses genes em trissomia. A análise dos genes do cromossomo 21, a associação fenótipo/genótipo, a função das proteínas no metabolismo celular, os efeitos da trissomia dos genes, as pesquisas moleculares e a utilização de animais modelos para estudos da SD são de suma importância para melhor compreensão dessa alteração cromossômica e como os avanços da tecnologia molecular poderão ajudar a decifrar a complexa dinâmica da SD.

REFERÊNCIAS

- AL-NBAHEEN, M. S. **Analysis of Downs Syndrome with molecular techniques for future diagnoses**. Saudi journal of biological sciences, v. 25, n. 3, p. 558-562, 2018.
- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; DE OLIVEIRA, R. S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2006.
- ANTONARAKIS, S. E. et al. **Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology**. Nature reviews genetics, v. 5, n. 10, p. 725, 2004.
- ARAÚJO, C. M. F. **Análise de um polimorfismo no gene transportador de folato (SLC19A1) na etiologia da síndrome de Down**. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do Curso de Biomedicina, Universidade Federal Fluminense. Niterói, Rio de Janeiro, 2013.
- BORNSTEIN, E. et al. **Comparison of modes of ascertainment for mosaic vs complete trisomy 21**. American journal of obstetrics and gynecology, v. 200, n. 4, p. 440. e1-440. e5, 2009.

BOY, R. et al. **Síndrome de Down-análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos.** J Pediatr (Rio J), v. 71, p. 88-92, 1995.

BRÁS, A.; RODRIGUES, A. S.; GOMES, B.; RUEFF, J. **Down syndrome and microRNAs (Review).** Biomedical Reports, 8: 11-16, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down**, 1. ed., 1. reimp. – Brasília, 2013.

CAPONE, G. T. **Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences.** Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, v. 22, n. 1, p. 40-59, 2001.

CASARIN, S. **Aspectos psicológicos na síndrome de Down.** In: J.S. Schwartzman (Org.), Síndrome de Down (pp. 263-285). São Paulo: Mackenzie, 1999.

CAVALCANTE, L. B.; PIRES, J. R.; SCAREL-CAMINAGA, R. M. **Doença periodontal em indivíduos com Síndrome de Down: enfoque genético.** RGO: 57.4: 449-453, 2009.

COPPEDÈ, F. **Risk factors for Down syndrome.** Archives of toxicology, v. 90, n. 12, p. 2917-2929, 2016.

CRUZ, J. P. **Factores genéticos na infertilidade masculina.** Dissertação de Mestrado do curso de Medicina da Universidade do Porto. 2010.

DA MATA, C. S. & PIGNATA, M. I. B. **Síndrome de Down: Aspectos Históricos, Biológicos e Sociais.** Centro de Ensino e Pesquisa Aplicada à Educação. Universidade Federal de Goiás, 2014.

DAVISSON, M T. & COSTA, A. C.S. **Mouse models of Down syndrome.** In Mouse models in the study of genetic neurological disorders (pp. 297-327). Springer, Boston, MA, 1999.

DE MATOS ANCEL, A. L.; DE JESUS, I. F.; BARBOSA, L. M. **Terapia ocupacional associada à equoterapia: uma proposta de tratamento em Síndrome de Down.** Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Terapia Ocupacional. Universidade Católica Dom Bosco, 2016.

DE LA TORRE, R. et al. **Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans.** Molecular nutrition & food research, 58(2), 278-288, 2014.

DÍAZ-CUÉLLAR, S.; YOKOYAMA-REBOLLAR, E.; CASTILLO-RUIZ, D. **Genómica del síndrome de Down.** Acta pediátrica de México, 37(5), 289-296, 2016.

DOWJAT, W. K. et al. **Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome.** Neuroscience letters, v. 413, n. 1, p. 77-81, 2007.

DUTTA, S. et al. **Molecular aspects of Down syndrome.** Indian Pediatr, v. 42, n. 4, p. 339-344, 2005.

EL KHATTABI, L. A., et al. **A genome-wide search for new imprinted genes in the human placenta identifies DSCAM as the first imprinted gene on chromosome 21.** *European Journal of Human Genetics*, 27.1: 49, 2019.

FUENTES, J. J. et al. **DSCR1, overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways.** *Human molecular genetics*, v. 9, n. 11, p. 1681-1690, 2000.

GALANTE, M. et al. **Impairments in motor coordination without major changes in cerebellar plasticity in the Tc1 mouse model of Down syndrome.** *Human Molecular Genetics*, v. 18, n. 8, p. 1449-1463, 2009.

GARDINER, K. & DAVISSON, M. **The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome.** *Genome biology*, v. 1, n. 2, p. reviews0002.1, 2000.

GRIFFIN, W. S. T., et al. **Life-long overexpression of S100 β in Down's syndrome: implications for Alzheimer pathogenesis.** *Neurobiology of aging*, 19(5), 401-405, 1998.

GUPTA, M.; DHANASEKARAN, A. R.; GARDINER, K. J. **Mouse models of Down syndrome: gene content and consequences.** *Mammalian genome*, 27(11-12), 538-555, 2016..

HASLE, H.; CLEMMENSEN, I. H.; MIKKELSEN, M. **Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome.** *The Lancet*, v. 355, n. 9199, p. 165-169, 2000.

HASSOLD, T. & SHERMAN, S. **Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21.** *Clinical genetics*, v. 57, n. 2, p. 95-100, 2000.

HATTORI, M. et al. **The DNA sequence of human chromosome 21.** *Nature*, v. 405, n. 6784, p. 311, 2000.

HEWITT, C. A. et al. **Gene network disruptions and neurogenesis defects in the adult Ts1Cje mouse model of Down syndrome.** *PLoS One*, 5(7), e11561, 2010.

HOFFBRAND, A. V. & PETTIT, J. E. **Hematologia clínica ilustrada: manual e atlas colorido.** São Paulo, Manole: vii, 239 p., 1991.

IZZO, A. et al. **Overexpression of chromosome 21 miRNAs may affect mitochondrial function in the hearts of down syndrome fetuses.** *International journal of genomics*, v. 2017, 2017.

JIA, Y. L., et al. **Hippocampal overexpression of Down syndrome cell adhesion molecule in amyloid precursor protein transgenic mice.** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*: 50 (6), p.1-7, 2017.

JIANG, J. et al. **Translating dosage compensation to trisomy 21.** *Nature*, v. 500, n. 7462, p. 296, 2013.

KATO, M. & NATARAJAN, R. **MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1353, n. 1, p. 72, 2015.

KIMURA, E. T. & BAÍA, G. S. **Rede ONSA e o projeto genoma humano do câncer: contribuição ao genoma humano**. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 46(4), 325-329, 2002.

KOLA, I. & HERTZOG, P. J. **Animal models in the study of the biological function of genes on human chromosome 21 and their role in the pathophysiology of Down syndrome**. *Human molecular genetics*, v. 6, n. 10, p. 1713-1727, 1997.

KOLGECI, S. et al. **Dermatoglyphics and Reproductive Risk in a Family with Robertsonian Translocation 14q; 21q**. *Acta Informatica Medica*, v. 23, n. 3, p. 178, 2015.

KORENBERG, J. R. et al. **Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 91, n. 11, p. 4997-5001, 1994.

LAMB, N.E.; et al. **"Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II."** *Nature genetics* 14, no. 4: 400, 1996.

LAMB, N. E. et al. **Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21**. *Human molecular genetics*, v. 6, n. 9, p. 1391-1399, 1997.

LAPA, A. C. S. **Análise das significações de pais de crianças com necessidades educativas e de saúdes especiais: estudos de caso**. Dissertação de Mestrado do curso de Psicologia. Universidade de Lisboa, 2010.

LEJEUNE, J.; GAUTHIER, M.; TURPIN, R. **Les chromosomes humains en culture de tissus**. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 248:602-603, 1959.

LINK, D. C. **A narrativa na Síndrome de Down**. 150f. Dissertação (Mestrado em Linguística de Língua Portuguesa). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.

LORANDEAU, C. G.; HAKKINEN, L. A.; MOORE, C. S. **Cardiovascular development and survival during gestation in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome**. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 294(1), 93-101, 2011.

LOWY, Ilana. **How genetics came to the unborn: 1960-2000**. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, v. 47, p. 154-162, 2014.

LOTT, I. T. **Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span**. In: *Progress in brain research*. Elsevier: p. 101-121, 2012.

LUTHARDT, F. W. & KEITGES, E. **Chromosomal syndromes and genetic disease**. *Encyclopedia of Life Sciences*, 2001.

LYLE, R. et al. **Genotype–phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21.** *European Journal of Human Genetics*, v. 17, n. 4, p. 454, 2009.

MÉGARBANÉ, A. et al. **The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome.** *Genetics in Medicine*, v. 11, n. 9, p. 611, 2009.

MOREIRA, L. M. A.; EL-HANI, C. N.; GUSMÃO, F. A. F. **A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético.** 2000.

MOREIRA, L. M. A. & GUSMÃO, F. A. F. **Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down.** 2002.

MORIN, S. J. et al. **Translocations, inversions and other chromosome rearrangements.** *Fertility and sterility*, v. 107, n. 1, p. 19-26, 2017.

MUSTACCHI, Z. **Síndrome de Down.** In: Mustacchi, Z.; Peres, S. (Org.). **Genético baseada em evidências- síndromes e heranças.** São Paulo: CID editora: p. 819-887, 2000.

NASCIMENTO, L. R. & DOMINGUETI, C. P. **MicroRNAs: new biomarkers and promising therapeutic targets for diabetic kidney disease.** *Brazilian Journal of Nephrology*, n. AHEAD, 2019.

NATOLI, J. L. et al. **Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995–2011).** *Prenatal diagnosis*, v. 32, n. 2, p. 142-153, 2012.

NETTO, C. B. O. et al. **Ontogenetic changes in serum S100B in Down syndrome patients.** *Clinical biochemistry*, 38(5), 433-435, 2005.

NIXON, D. **Down syndrome, obesity, Alzheimer’s disease, and cancer: A brief review and hypothesis.** *Brain sciences*, v. 8, n. 4, p. 53, 2018.

NOVAK, J. et al. **MicroRNA-206: a promising theranostic marker.** *Theranostics*, v. 4, n. 2, p. 119, 2014.

NUSSBAUM, R. et al., **Thompson & Thompson Genética Médica.** Elsevier Brasil, 8ª ed. Rio de Janeiro, 2016.

O'DOHERTY, A. et al. **An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes.** *Science*, v. 309, n. 5743, p. 2033-2037, 2005.

OLSON, L. E. et al. **Trisomy for the Down syndrome ‘critical region’ is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice.** *Human molecular genetics*, v. 16, n. 7, p. 774-782, 2007.

PAGANO, G. & CASTELLO, G. **Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome.** In: *Neurodegenerative Diseases.* Springer, New York, NY. p. 291-299. 2012.

PAPAVASSILIOU, P. et al. **Mosaicism for trisomy 21: a review.** American Journal of Medical Genetics Part A, v. 167, n. 1, p. 26-39, 2015.

PARK, J.; SONG, W-J.; CHUNG, K. C. **Function and regulation of Dyrk1A: towards understanding Down syndrome.** Cellular and molecular life sciences, 66(20), 3235-3240, 2009.

PATTERSON, D. & COSTA, A. C.S. **History of genetic disease: Down syndrome and genetics—a case of linked histories.** Nature Reviews Genetics, v. 6, n. 2, p. 137, 2005.

PAZARBASI, A., et al. **Inheritance of a chromosome 3 and 21 translocation in the fetuses, with one also having trisomy 21, in three pregnancies in one family.** Balkan Journal of Medical Genetics, 16.2: 91-96, 2013.

PELLERI, M. C. et al. **Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22. 13 as critical to the phenotype.** Human molecular genetics, 25.12: 2525-2538, 2016.

PERLUIGI, M. & BUTTERFIELD, D. Allan. **Oxidative stress and Down syndrome: a route toward Alzheimer-like dementia.** Current gerontology and geriatrics research, 2012.

PLAIASU, V. **Down Syndrome – genetics and cardiogenetics.** Maedica, v. 12, n. 3, p. 208, 2017.

PRITCHARD, M. A. & KOLA, I. **The “gene dosage effect” hypothesis versus the “amplified developmental instability” hypothesis in Down syndrome.** In: The Molecular Biology of Down Syndrome. Springer, Vienna. p. 293-303. 1999.

RAHMANI, Z. et al. **Down syndrome critical region around D21S55 on proximal 21q22. 3.** American Journal of Medical Genetics, 37.S7: 98-103, 1990.

REEVES, R. H. et al. **A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits.** Nature genetics, 11(2), 177, 1995.

REEVES, R. H.; BAXTER, L. L.; RICHTSMEIER, J. T. **Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome.** TRENDS in Genetics, v. 17, n. 2, p. 83-88, 2001.

REINHOLDT, L. G. et al. **Molecular characterization of the translocation breakpoints in the Down syndrome mouse model Ts65Dn.** Mammalian genome, 22(11-12), 685-691, 2011.

ROPER, R. J. & REEVES, R. H. **Understanding the basis for Down syndrome phenotypes.** PLoS genetics, v. 2, n. 3, p. e50, 2006.

ROUBERTOUX, P. L. & KERDELHUÉ, B. **Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation.** Behavior genetics, v. 36, n. 3, p. 346-354, 2006.

SAGO, H. et al. **Ts1Cje, a partial trisomy 16 mouse model for Down syndrome, exhibits learning and behavioral abnormalities.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 95, n. 11, p. 6256-6261, 1998.

SCRIVEN, P. N. et al. **Robertsonian translocations—reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis.** *Human Reproduction*, v. 16, n. 11, p. 2267-2273, 2001.

SERÉS, A.; QUIÑONES, E.; CASALDÁLIGA, J.; CORRETGER, J.; TRIAS, K. **Síndrome de Down, de A a Z.** Ed. Saberes, 2011. *Apud* FBASD – Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down, disponível em < <http://federacaodown.org.br/index.php/sindrome-de-down/> >

SILVA, N. L. P. & DESSEN, M. A. **Síndrome de Down: etiologia, caracterização e impacto na família.** *Interação em psicologia*, v. 6, n. 2, 2002.

SINET, P. M. et al. **Mapping of the Down syndrome phenotype on chromosome 21 at the molecular level.** *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 48, n. 5-6, p. 247-252, 1994.

SOMMER, C. A. & HENRIQUE-SILVA, F. **Trisomy 21 and Down syndrome: a short review.** *Brazilian Journal of Biology*, v. 68, n. 2, p. 447-452, 2008.

TEIXEIRA, F. M. **Mutações cromossômicas e principais síndromes.** Monografia de Especialização em Genética Para Professores do Ensino Médio. Universidade Federal do Paraná. Foz do Iguaçu, Paraná. 2015.

VIEIRA, S. R.; FERRARI, L. P. **Investigação de alterações citogenéticas em abortos espontâneos: um retrospecto de 2006 a 2011.** *Cadernos da Escola de Saúde*, v. 2, n. 10, 2017.

WATKINS, P. C. et al. **Molecular genetics of human chromosome 21.** *Journal of medical genetics*, v. 24, n. 5, p. 257-270, 1987.

WARREN, A. C.; et al. **"Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down syndrome."** *Science* 237, no. 4815: 652-654, 1987.

WEIJERMAN, M. E. **Consequences of Down syndrome for patient and family.** Tese de Doutorado. Vrije Universiteit Amsterdam, 120 p. 2011.

WISEMAN, F. K. et al. **Down syndrome—recent progress and future prospects.** *Human molecular genetics*, v. 18, n. R1, p. R75-R83, 2009.

WILTSHIRE, T. et al. **Perfect conserved linkage across the entire mouse chromosome 10 region homologous to human chromosome 21.** *Genome research*, 9(12), 1214-1222, 1999.

WOLVETANG, E. J. et al. **ETS2 overexpression in transgenic models and in Down syndrome predisposes to apoptosis via the p53 pathway.** *Human molecular genetics*, 12(3), 247-255, 2003.

YAMAKAWA, K. et al. **DSCAM: a novel member of the immunoglobulin superfamily maps in a Down syndrome region and is involved in the development of the nervous system.** *Human molecular genetics*, 7.2: 227-237, 1998.

APÊNDICE A

GLOSSÁRIO

¹ Amniocentese	Método de diagnóstico pré-natal que consiste na aspiração trans-abdominal de uma pequena quantidade de fluido amniótico da bolsa amniótica que envolve o feto.
² Aneuplóides	Alterações cromossômicas numéricas que se caracterizam pelo aumento ou diminuição de um tipo de cromossomo.
³ Artelho	Nomenclatura dada para os dedos dos pés.
⁴ Astrócitos	Células da neuroglia, com funções como sustentação e nutrição dos neurônios.
⁵ Bandeamento Cromossômico	Técnica usada para detectar sequências específicas de ácidos nucleicos, como regiões de microdeleções e rearranjos cromossômicos.
⁶ Blefarite	Inflamação não contagiosa das pálpebras.
⁷ Braquidactilia	Desordem genética que atua no encurtamento dos dedos da mão.
⁸ Calcineurina	Enzima fosfatase proteica que dependente de cálcio e calmodulina. Ativa as células T do sistema imunológico.
⁹ Camundongos Transgênicos	São camundongos que apresentam uma cópia de DNA recombinante exógeno inserida no seu DNA.
¹⁰ Cardiopatia Congênita	Desordem na estrutura ou função do coração, que ocorre no desenvolvimento embrionário e pode ser ou não descoberto anos depois.
¹¹ Cariotipagem	Técnica que analisa células de um indivíduo para determinar seu padrão cromossômico e permite identificar se o indivíduo possui ou não alguma alteração cromossômica.
¹² Célula Monossômica	Células que possuem apenas um cromossomo de um dos pares cromossômicos.
¹³ Centrômero	Região mais condensada do cromossomo, que divide o cromossomo em dois braços p e q.
¹⁴ Cordocentese	Exame feito para diagnóstico pré-natal, que consiste na retirada de uma amostra de sangue do feto/embrião a partir do cordão umbilical, para detectar alguma alteração cromossômica.
¹⁵ Cromátides-Irmãs	São os dois filamentos do DNA que formam a estrutura de dois cromossomos unidos pelo centrômero.
¹⁶ Cromossomo Acêntrico	Não possui centrômero.
¹⁷ Cromossomos Homólogos	Pares de cromossomos que são herdados pelos pais, um doado pelo pai e o outro pela mãe. Possuem informações genéticas semelhantes, como comprimento, estrutura, quantidade de genes, localização de genes e centrômeros também similares.
¹⁸ Deleções	Resulta de um desequilíbrio do cromossomo por perda de um ou mais dos seus segmentos.
¹⁹ Doença De Hirschsprung	Doença na qual ocorre um aumento do cólon causado por obstrução intestinal.
²⁰ Duplicações	Resulta de um desequilíbrio do cromossomo por duplicar um (ou mais) de seus segmentos.

²¹ Estrabismo	Desvio de um dos olhos da direção correta, de modo que o indivíduo não consegue dirigir simultaneamente os eixos visuais para o mesmo ponto.
²² Gameta Aneuplóide	Apresenta a falta de um cromossomo em um dos pares dos cromossomos.
²³ Halux	Nomenclatura para o dedo polegar dos pés.
²⁴ Hiperlaxidade Articular	É uma condição na qual ocorre o relaxamento de ligamentos e das articulações.
²⁵ Hipotonia Muscular	É uma condição na qual o tônus muscular está anormalmente baixo, geralmente envolvendo redução da força muscular.
²⁶ Lipoperoxidação	Incorporação de uma molécula de oxigênio sobre os ácidos graxos da membrana celular.
²⁷ Macroglossia	Crescimento anormal da língua, fazendo com que ela alcance um tamanho maior do que a cavidade bucal.
²⁸ Manchas de Brushfield	Pequenos pontos brancos presentes na periferia da íris do olho, devido a uma agregação de tecido conjuntivo.
²⁹ Cromossomo Metacêntrico	O centrômero localizado no meio do cromossomo separando em tamanhos iguais os braços p e q.
³⁰ Microcefalia	Condição em que a cabeça é significativamente menor do que o esperado, muitas vezes devido ao desenvolvimento anormal do cérebro.
³¹ Micrognatia	Uma deformação na mandíbula inferior, fazendo com que ela seja menor do que o normal.
³² Microstomia	Diâmetro reduzido da boca, fazendo com que a boca seja menor.
³³ Genes Ortólogos	Genes que possuem a mesma função e uma origem comum.
³⁴ Paracêntricas	São quebras que ocorrerem em um mesmo braço cromossômico.
³⁵ Pericêntricas	Quando a recombinação acontece próxima ao centrômero.
³⁶ Placas Senis	Depósitos extracelulares da proteína beta-amilóide na substância cinzenta do cérebro, que vão formando placas.
³⁷ Prega Simiesca	É a presença de uma única linha que se estende na palma da mão.
³⁸ Pseudogenes	Sequências que se assemelham muito a genes conhecidos, mas que não tem a função de codificar um produto funcional.
³⁹ Sinaptogênese	É o processo de formação de sinapses entre os neurônios do sistema nervoso central.
⁴⁰ Telômero	Estruturas constituídas por fileiras repetitivas de proteínas e DNA não codificante que formam as extremidades dos cromossomos.
⁴¹ Transgene	É um gene transferido entre dois organismos por via natural ou por técnicas de engenharia genética.
⁴² Trissomia	Ocorre quando a célula apresenta um dos pares de cromossomos a mais.
⁴³ Células estaminais pluripotente	Células que podem ser utilizadas para se diferenciar em linhagens celulares diferentes, tendo capacidade de se autorrenovar e se dividir indefinitivamente.
⁴⁴ Cromossomo Acrocêntrico	Possui o seu centrômero próximo ao seu braço p do cromossomo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que até aqui me sustentou, e me manteve no foco quando os meus olhos estavam buscando outra direção. Nos dias de choro e desespero, Ele acalentou o meu coração aflito, e ergueu minha cabeça, e compartilhou os meus pensamentos inusitados. Obrigada meu Deus (Pai)!

Obrigada professora, orientadora, e amiga Daniela Pontes, por todos os conselhos que muitas vezes não ouvi, mas que por incrível que pareça sempre estavam certos. Pela paciência, cafezinho e histórias compartilhadas, e acima de tudo obrigada por todo conhecimento compartilhado comigo, sua mente me serviu muitas vezes como uma “biblioteca particular”.

Aos meus amados e admirados professores e professoras, parabéns por serem tão fortes e extremamente inteligentes. Vocês são fodásticos, não imagino a UEPB sem vocês. Obrigada por tudo, tudo mesmo, pois sei que vocês sempre buscaram o crescimento de cada aluno que passou por vocês.

Valeska, Elisabete e Jesarela, amigas companheira de laboratório e de um bom cafezinho a tarde, agradeço a vocês por me mostrarem que eu não era a única desesperada na universidade, com provas, apresentações, projetos e concilia-las com o nosso LBM.

Meus amados amigos, os que a biologia me presenteou. Obrigada por cada momento único que vivemos, pelas conversas francas e muitas vezes desesperadoras que acabaram em risadas (nervosas). Pelas madrugadas compartilhadas no computador nas nossas maratonas de estudos e pelos encontrinhos no final de período: Nathalia, Idalio, Tatiane, Elmo, Sarah, Barbara, Jicaury, Samara, Anderson, Felipe...

Família, a vocês os maiores obrigados possíveis, pois tudo que eu conseguir foi porque vocês me proporcionaram a estrutura física, mental, emocional e financeira. Vocês me ajudaram muitas vezes sem perceber, me mostrando que estavam ali comigo. Se eu contar as tantas histórias que aconteceu desde as madrugadas aonde minha vó Fatima levantava para fazer meu café da manhã as 03:30h da manhã e meu avô José Mendes me levava para pegar o ônibus de 04:30 numa correria sem fim, até a nova casa com minhas amigas Camila, Anne, Erica, Rayane e Annyele, o espaço não vai dá, são muitas. E a todos vocês eu sou extremamente grata.

A Neto que mais que namorado, sempre foi amigo e família, me ajudando discutindo pensamentos críticos em vários assuntos, me levando e buscando em horários não muito agradáveis, me incentivando a nunca desistir, mesmo que pareça impossível, pois o melhor não iria está no começo da caminhada, mas no final dela, e hoje posso vê isso de perto.

Obrigada!!