

Atena
Editora

Ano 2021

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

Renan Monteiro do Nascimento
(Organizador)

Atena
Editora

Ano 2021

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

Renan Monteiro do Nascimento
(Organizador)

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaió – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Genética: molecular, humana e médica

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Renan Monteiro do Nascimento

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética: molecular, humana e médica / Organizador Renan Monteiro do Nascimento. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-262-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.620210207>

1. Genética. I. Nascimento, Renan Monteiro do (Organizador). II. Título.

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A Genética é o ramo da Biologia responsável por estudar os genes, os cromossomos, a hereditariedade e a variação dos organismos, além de estudar a forma como estes transmitem as características biológicas de geração para geração. Essa ciência possui áreas específicas, dentre elas, a Genética Molecular, a Genética Humana e Genética Médica/Clínica.

A Genética Molecular estuda a estrutura e a função dos genes e sua interação com outras moléculas no meio intracelular utilizando ferramentas da Biologia Molecular.

A Genética Humana descreve o estudo da transmissão das características biológicas em seres humanos, englobando uma variedade de áreas como a Genética Clássica, a Citogenética, a Genética Molecular, a Genética Bioquímica, a Genética de Populações, a Genética do Desenvolvimento, a Genética Clínica e o Aconselhamento Genético.

A Genética Médica ou Genética Clínica é uma área responsável por realizar avaliação clínica, diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos e famílias com diversos tipos de doenças.

Nessa perspectiva, apresento o e-book “Genética: Molecular, Humana e Médica”, uma obra que apresenta 10 capítulos distribuídos no formato de artigos que trazem de forma categorizada e interdisciplinar estudos das Ciências biológicas e suas aplicações na Saúde Humana.

Essa coletânea apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados teóricos e práticos obtidos por vários pesquisadores, professores e acadêmicos que arduamente desenvolveram seus estudos que aqui estão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora, que é capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável, permitindo que esses pesquisadores exponham e divulguem seus trabalhos científicos.

Desejo a todos uma excelente leitura.

Renan Monteiro do Nascimento

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ATUALIZAÇÕES DA NANOMEDICINA NO TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM CANCER

Lucas Dalvi Armond Rezende
Aurélio Alberto Guizolpho
Luana da Silva Ferreira
Maíra Dorighetto Ardisson
Anna Carolina Dockhorn de Menezes Carvalho Costa
Daniel Altoé Sossai
Maria Eduarda Morais Hibner Amaral
Pietra Zava Lorencini
Nathalia Oliveira Brunelli
Karolini Zuqui Nunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102071>

CAPÍTULO 2..... 14

APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE DISSOCIAÇÃO EM ALTA RESOLUÇÃO NO DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN

Igor Ribeiro Ferreira
Leonardo Henrique Ferreira Gomes
Letícia da Cunha Guida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102072>

CAPÍTULO 3..... 27

COMO MENDEL SE INTERESSOU PELA HERANÇA DAS CARACTERÍSTICAS?

Luiz Augusto Salles das Neves
Raquel Stefanello
Renata Smith Avinio
Kelen Haygert Lencina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.62021020733>

CAPÍTULO 4..... 35

FACILITANDO A APRENDIZAGEM DE GENÉTICA: UMA PROPOSTA DE AULA PRÁTICA SOBRE A EXTRAÇÃO DE DNA DE VEGETAIS

Tiago Maretti Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102074>

CAPÍTULO 5..... 47

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI, TESTES GENÉTICOS E PERFIL GENÉTICO NO BRASIL.

Deborah Ribeiro Nascimento
Gabriel de Sousa Andrade
Fernanda Meneses Monteiro
Isabella Gonçalves Oliveira
Ana Clara Martins Quirino
Igor Ribeiro Nascimento

Liane de Rosso Giuliani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102075>

CAPÍTULO 6..... 55

A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Ítalo Caio Lopes Jucá

José Hélder da Costa Vasconcelos

Lara Maria Alves de Carvalho

Maria Cecília Queiroga dos Santos

Sara da Rocha Silva

Ana Janaina Jeanine Martins de Lemos Jordão

Cristina Ruan Ferreira de Araújo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102076>

CAPÍTULO 7..... 67

EDITH REBECCA SAUNDERS E A HEREDITARIEDADE NO FINAL DO SÉCULO XIX

Luiz Augusto Salles das Neves

Raquel Stefanello

Renata Smith Avinio

Kelen Haygert Lencina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102077>

CAPÍTULO 8..... 75

JOGO DE CARTAS COMO INSTRUMENTO FACILITADOR DA APRENDIZAGEM EM GENÉTICA

Elisene Gonçalves Rocha

Diones Krinski

Clarice Spies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102078>

CAPÍTULO 9..... 85

DOENÇA DE LAFORA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Barbara Novais Prado Machado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102079>

CAPÍTULO 10..... 95

CONVULSÕES FEBRIS: PERSPECTIVAS HISTÓRICA E FUTURA À LUZ DA GENÉTICA

Marcos Manoel Honorato

Adriele Feitosa Ribeiro

Susan Karolayne Silva Pimentel

Sandro Murilo Moreira de Lima

Jonata Ribeiro de Sousa

Renata de Carvalho Cremaschi

Fernando Morgadinho Coelho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.62021020710>

SOBRE O ORGANIZADOR.....	106
ÍNDICE REMISSIVO	107

CAPÍTULO 1

ATUALIZAÇÕES DA NANOMEDICINA NO TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM CANCER

Data de aceite: 21/06/2021

Lucas Dalvi Armond Rezende

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/0427430340357046>

Aurélio Alberto Guizolpho

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<https://orcid.org/0000-0002-2487-7574>

Luana da Silva Ferreira

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3239130873031267>

Maíra Dorighetto Ardisson

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/4801452052591408>

Anna Carolina Dockhorn de Menezes Carvalho Costa

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6774137966487443>

Daniel Altoé Sossai

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8274591837242538>

Maria Eduarda Moraes Hibner Amaral

Departamento de Medicina, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6830338644399743>

Pietra Zava Lorencini

Departamento de Medicina, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3093082143967731>

Nathalia Oliveira Brunelli

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8038144097134336>

Karolini Zuqui Nunes

Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6888896554912256>

RESUMO: OBJETIVO: Elucidar os mecanismos teranósticos existentes da nanomedicina na oncologia, a fim de divulgar novas possibilidades de tratamento. **MÉTODOS:** Realizou-se uma

revisão integrativa de literatura nas bases de dados CINAHL with Full Text, SPORTDiscus with Full Text, Dentistry & Oral Sciences Source, Fonte Acadêmica, MEDLINE/PubMed, Academic Search Premier, eBook Collection, eBook Academic Collection Trial, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, com intervalo temporal de 3 anos, a qual buscou responder a questão norteadora: “Quais as possibilidades existentes do uso de nanomedicamentos e nanocarreadores para o tratamento e diagnóstico de câncer?”. **RESULTADOS:** Após a pesquisa nas bases de dados, totalizou-se 292 produções, das quais, após a seleção por título, resumo e leitura completa resultou-se em 27 produções. **CONCLUSAO:** O uso de nanofármacos pode ser benéfico para a problemática em questão, se fazendo necessário maiores estudos quanto à aplicabilidade financeira, e quanto à suas reações adversas mais graves em humanos, se houver. **PALAVRAS - CHAVE:** Nanomedicina. Nanopartículas. Oncologia.

UPDATES OF NANOMEDICINE IN THE TREATMENT AND DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH CANCER

ABSTRACT: OBJECTIVE: To elucidate the existing teranotic mechanisms of nanomedicine in oncology, in order to disclose new treatment possibilities. **METHODS:** An integrative literature review was carried out in the CINAHL with Full Text, SPORTDiscus with Full Text, Dentistry & Oral Sciences Source databases, Academic Source, MEDLINE / PubMed, Academic Search Premier, eBook Collection, eBook Academic Collection Trial, Literature Latin American and Caribbean Health Sciences and Bibliographic Index Español en Ciencias de la Salud, with a 3-year time interval, which sought to answer the guiding question: “What are the existing possibilities of using nanomedicines and nanocarriers for the treatment and diagnosis of cancer? ”. **RESULTS:** After searching the databases, there were a total of 292 productions, of which, after selection by title, summary and complete reading, it resulted in 27 productions. **CONCLUSION:** The use of nanomedicines can be beneficial for the problem in question, if further studies are needed regarding its financial applicability, and about its more serious adverse reactions in humans, if any. **KEYWORDS:** Nanomedicine. Nanoparticles. Medical Oncology.

INTRODUÇÃO

As neoplasias estão entre as maiores causas de morbimortalidade mundial, o que representa um grande desafio para a saúde pública. Ao longo dos anos as doenças neoplásicas aumentaram e sua mortalidade decresceu, porém houve um aumento dos efeitos adversos em relação à terapia antineoplásica (HERRMANN, 2020; SILVA, et al., 2018).

Durante as últimas décadas, os avanços da pesquisa oncológica têm sido notáveis, ainda mais quando abordado a sobrevivência desses pacientes. Entretanto, apesar desses avanços, ainda se torna necessário a melhor acurácia de diagnósticos precoces e melhores resultados terapêuticos, sendo justificado pela sua grande incidência, sendo relatado mais de 2,6 milhões de pessoas diagnosticadas com câncer no continente Europeu durante 2020 (SILVA et al., 2020).

A ocorrência de tumores distintos e a etiologia multifatorial oncológica, tornam o câncer complexo e heterogêneo. Por isso, o desenvolvimento da medicina de precisão e personalizada é essencial para o alcance de resultados mais certos. Dessa forma, a combinação de modalidades, como medicina nuclear e nanotecnologia ofertam oportunidades adstringentes para cumprir o objetivo (KOZIOROWSKI et al., 2017; JEON 2019). De maneira tradicional, os nanomedicamentos são usados de forma a fornecer o controle eficaz da taxa de liberação, levando a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas em relação à administração convencional de medicamentos, o que auxilia em uma melhora clínica e molecular, equilibrando de certo modo sua eficácia e toxicidade (VAN DER MEEL 2019).

Haja vista o exposto acima, torna-se *sinequanon* a revisão de novas tecnologias nanomédicas que auxiliem no diagnóstico e tratamento oncológico, possibilitando uma melhora exponencial da qualidade de vida e alterações de sinais e sintomas desses pacientes. Portanto, o objetivo deste estudo é elucidar os mecanismos terapêuticos existentes da nanomedicina na oncologia, a fim de divulgar novas possibilidades de tratamento.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura, a qual seguiu 6 principais passos para sua elaboração, sendo estes: síntese da temática a ser estudada, definição dos critérios de inclusão e exclusão, identificação dos estudos selecionados, sumarização e análise dos estudos, interpretação dos resultados e síntese da revisão (BOTELHO, CUNHA, MACEDO 2011).

Para a delimitação da questão norteadora, seguiu-se a estratégia PICO, a qual é um mnemônico definido em: *P* – *População* (Pacientes com câncer), *I* – *Intervenção* (Uso de nanocarreadores e nanofármacos), *C* – *Comparação/Controle* (Pacientes hígidos) e *O* – *Outcomes/desfecho* (Prognóstico e diagnóstico) (GALVÃO, PANSINI, HARRAD 2015). Dessa forma, levando à síntese da seguinte questão norteadora: “Quais as possibilidades existentes do uso de nanomedicamentos e nanocarreadores para o tratamento e diagnóstico de câncer?”.

Após a síntese da questão norteadora, realizou-se a busca na literatura por meio das bases de dados: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*, *SPORTDiscus with Full Text*, *Dentistry & Oral Sciences Source*, Fonte Acadêmica, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed)*, *Academic Search Premier*, *eBook Collection*, *eBook Academic Collection Trial*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS)*. A busca ocorreu no mês de abril de 2021, onde para a composição da estratégia de busca, utilizou-se os Descritores de Ciência em Saúde e Medical Subject

Headings (DECS/MeSH) nos idiomas inglês e português, separadas pelos operadores Booleanos “AND”, sendo elas: “*Nanomedicine*” (“*Nanomedicina*”), “*Nanoparticles*” (“*Nanopartículas*”), “*Medical Oncology*” (*Oncologia*).

Definiu-se como critérios de inclusão e exclusão desta revisão: publicações dos últimos 3 anos, devido sua hodiernalidade, sendo elas nos idiomas inglês, português e espanhol. Além disso, incluiu-se todos os tipos de estudo e textos, completos, disponível ou não, sendo excluídas as produções que se repetiram nas bases de dados e aquelas que não responderam à pergunta desta pesquisa, além de *preprints* e cartas ao editor. As etapas para seleção dos artigos estão representadas abaixo na Figura A de acordo com o método PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) (GALVÃO & PEREIRA 2014)

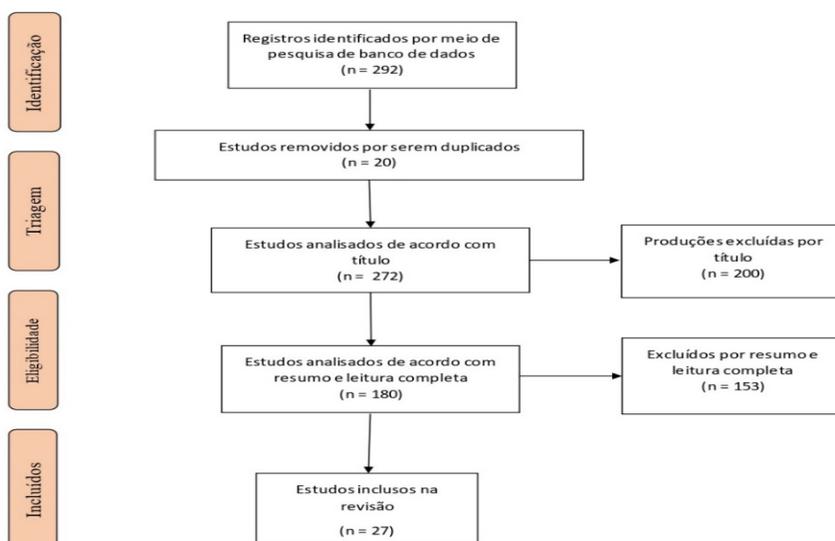


Figura A – Método de seleção das produções segundo método PRISMA

Fonte: Autoral (2021)

Com intuito de minimizar erros ou vieses nesta pesquisa, a seleção foi realizada de modo independente, por dois revisores, sendo organizadas em duas fases. Na primeira, determinou-se a leitura do título e resumo, sendo que na segunda, promoveu-se a leitura da produção na íntegra. Em casos de desacordos, realizou-se à consulta com a orientadora do artigo, a qual é Enfermeira e Doutora com grande experiência neste tipo de produção metodológica.

Após a leitura completa e inclusão dos artigos nesta produção, foram sumarizados em um documento de *Microsoft Word Office 365*, em forma de tabela, contendo: Ano, autor,

título, revista de publicação, neoplasia estudada e breve conclusão sobre o assunto.

RESULTADOS

Foram considerados 27 artigos que atendiam aos critérios de inclusão nesta revisão. A Figura A descreve as etapas do processo de triagem realizado para alcançar esta seleção no formato PRISMA.

Em seguida realizou-se a análise das produções, observou-se que todos os artigos constavam no idioma inglês, sendo os anos de maior predominância do assunto, o ano de 2020 (n = 14 / 51,85%), 2019 (n = 3,04%) e 2021 (n = 3 / 11,11%). Por haver exclusão de revisões, seja elas de qualquer tipo metodológico, houveram apenas achados com ensaio clínico não randomizado (n = 1 / 3,70%) e estudo experimental (n = 26 / 96,30%).

Já acordando com o tipo de neoplasia estudada, foram divididos as produções que abarcavam câncer de cabeça e pescoço (n = 1 / 3,70%), câncer de mama (n = 4 / 14,81%), câncer de ovário (n = 3 / 11,11%), linfoma – sem especificidade de linfoma não Hodgkin (n = 2 / 7,41%), tumores hepáticos (n = 4 / 14,81%), câncer colorretal (n = 1 / 3,70%), glioma (n = 3,70%), glioblastoma (n = 1 / 3,70%), câncer esofágico (n = 1 / 3,70%), câncer gástrico (n = 1 / 3,70%), Melanoma (n = 1 / 3,70%) e câncer de pulmão (n = 1 / 3,70%). Além disso, determinou-se produções as quais não determinavam a especificidade neoplásica (n = 6 / 22,22%). Pelo fato da produção *“Hypoxia-sensitive micellar nanoparticles for co-delivery of siRNA and chemotherapeutics to overcome multi-drug resistance in tumor cells”*, abordar câncer de mama e ovário igualmente, ele foi contado para as duas divisões.

Outrossim, notou-se importante participação de nanopartículas (NPs) mimetizadoras no processo de tratamento neoplásico por meio da nanotecnologia, das quais a maioria das produções utilizaram partículas mimetizadoras de fármacos como cisplatina, doxorrubicina e naloxifeno.

Ano / Autor	Título	Revista	Neoplasia estudada	Breve conclusão
2019 / SALEH, A. D. et al.	Integrated Genomic and Functional microRNA Analysis Identifies miR-30-5p as a Tumor Suppressor and Potential Therapeutic Nanomedicine in Head and Neck Cancer	Clinical Cancer Research	Câncer de cabeça e pescoço	A família miR-30 é um importante regulador de redes de sinal e supressor de tumor de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que podem se beneficiar da terapia com nanomedicina de substituição de miRNA.
2020 / SHI, X. et al.	Genetically Engineered Cell-Derived Nanoparticles for Targeted Breast Cancer Immunotherapy	Molecular Therapy	Câncer de mama	O artigo demonstrou a possibilidade utilização de exossomos endógenos para imunoterapia direcionada ao câncer de mama.

2020/ Zhang D, et. al	Antitumor Activity of Thermosensitive Hydrogels Packaging Gambogic Acid Nanoparticles and Tumor-Penetrating Peptide iRGD Against Gastric Cancer	Int J Nanomedicine	Câncer gástrico	Hidrogel composto por nanopartículas de ácido Gambogic possui a capacidade de ativar o sistema anti-tumor no peptídeo iRGD, sendo devidamente eficaz, no entanto, apresentou toxicidade sistêmica.
2020/JUN Y, et. al	Leukocyte-Mediated Combined Targeted Chemo and Gene Therapy for Esophageal Cancer	ACS Appl Mater Interfaces	Câncer esofágico	Nanovetor lipídico responsável por transportar o quimioterápico doxorubicina, obteve-se maior eficácia terapêutica
2019/ HAN W, et. al.	Supramolecular Engineering of Molecular Inhibitors in an Adaptive Cytotoxic Nanoparticle for Synergistic Cancer Therapy	ACS Appl Mater Interfaces	Hepatocelular carcinoma	Aplicação de nanopartículas citotóxica super estáveis para estabilizar o inibidor molecular antiangiogênico
2019/ DAI X, et. al.	Preparation and Characterization of Fe ₃ O ₄ @MTX Magnetic Nanoparticles for Thermochemotherapy of Primary Central Nervous System Lymphoma in vitro and in vivo.	Int J Nanomedicine	Linfoma	Utilização de nanopartículas de Fe ₃ O ₄ @MTX realizando o processo de termoquimioterapia geral apoptose das células beta do linfoma, sendo uma nova forma de tratamento mais efetivo.
2019/ LIU D, et. al.	Targeted destruction of cancer stem cells using multifunctional magnetic nanoparticles that enable combined hyperthermia and chemotherapy.	Theranostics	Câncer de pulmão	Utilização de nanopartículas multifuncionais que torna viável a utilização de quimioterapia e termoterapia. Essa técnica destrói as células cancerígenas, sendo uma forma efetiva de terapia anticancerígena
2020/ JOSHI U, et. al.	Hypoxia-sensitive micellar nanoparticles for co-delivery of siRNA and chemotherapeutics to overcome multi-drug resistance in tumor cells	Int J Pharm	Câncer de mama e ovário	Utilização de nanopartículas sensíveis a hipóxia no combate a células cancerígenas resistentes a fármacos.
2020/ BORTOT B, et. al.	Nanotechnology-Based Cisplatin Intracellular Delivery to Enhance Chemo-Sensitivity of Ovarian Cancer	Int J Nanomedicine	Câncer de ovário	Nanotecnologia baseada em cisplatina intracelular na terapêutica do câncer de ovário, in vitro
2020/ COA Q	Induction of antitumor immunity in mice by the combination of nanoparticle-based photothermolysis and anti-PD-1 checkpoint inhibition	Nanomedicine	Câncer de ovário	Utilização de nanopartículas baseadas em termólise e anti-PD-1 é uma forma promissora de tratamento cancerígeno em agonismo com o receptor Toll-like 9 aumenta a resposta imunológica e o efeito de abscopagem
2020/ BOEHNKE N, et. al.	Theranostic Layer-by-Layer Nanoparticles for Simultaneous Tumor Detection and Gene Silencing	Angew Chem Int Ed Engl	Sem especificidade neoplásica	Utilização dos veículos moduladores de medicamentos layer-by-layer acoplado a um biosensor sintético que apontam a assinatura molecular de tumores metastáticos, mau prognóstico e superexpressão da protease MMP9

2019/ DUMONTEL B, et. al.	ZnO nanocrystals shuttled by extracellular vesicles as effective Trojan nanohorses against cancer cells	Nanomedicine (Lond) actions	Sem especificidade neoplásica	Nanocristais de ZnO utilizado com nano cavalo de troia possui citotoxicidade para célula cancerígena, teste in vitro
2020/ WEI D, et. al.	Breaking the Intracellular Redox Balance with Diselenium Nanoparticles for Maximizing Chemotherapy Efficacy on Patient-Derived Xenograft Models	ACS Nano	Sem especificidade neoplásica	Utilização de nanopartículas para maximizar o efeito e eficácia da quimioterapia. Capacidade de proteger o paciente e desenvolver melhor assistência
2019/ WANG Z, et. al.	Janus Gold Triangle-Mesoporous Silica Nanoplatfoms for Hypoxia-Activated Radio-Chemo-Photothermal Therapy of Liver Cancer	ACS Appl Mater Interfaces	Cancer hepático	Utilização de nanotecnologia para aumentar a eficácia da quimio-radio-termoterapia é eficaz
2020/PENG, et. al.	Aptamer-Conjugated Gold Nanoparticles Targeting Epidermal Growth Factor Receptor Variant III for the Treatment of Glioblastoma	Dovepress	Glioblastoma	Uso de nanopartículas de ouro para diagnóstico de glioblastoma
2020/ LI, et. al.	Sorafenib-Loaded Nanoparticles Based on Biodegradable Dendritic Polymers for Enhanced Therapy of Hepatocellular Carcinoma	Dovepress	Carcinoma hepatocelular	Uso de uma cadeia polimérica dendrítica carregada sorafenibe encapsulada para que aumente o tempo de meia vida de sorafenibe, este promove bloqueio da angiogênese tumoral. O uso dessa cadeia aumentou a absorção pelo fígado e a estabilidade de sorafenibe.
2019/ GHAEMI, et. al.	Supramolecular Insights into Domino Effects of Ag@ZnO-Induced Oxidative Stress in Melanoma Cancer Cells	American Chemical Society	Melanoma	Uso de nanopartículas de Au e ZnO pra induzir a formação de espécies reativas de oxigênio. Para induzir o estresse celular, utilizando o mecanismo do complexo de golgi de mitigar estresse. O objetivo é causar um dano irreparável a fim de iniciar o mecanismo de apoptose. Uma vez que, estudos sugerem que a morte de células cancerosas acompanhada por disfunção de organela pode ser uma abordagem promissora para a terapia do câncer.
2019/ AU, et. al.	High-Performance Concurrent Chemo-Immuno-Radiotherapy for the Treatment of Hematologic Cancer through Selective High-Affinity Ligand Antibody Mimic-Functionalized Doxorubicin-Encapsulated Nanoparticles	American Chemical Society	Linfoma	Anticorpo mimetizam nanopartículas encapsuladas com doxorubicina funcionalizada por ligante de alta afinidade seletiva foram projetadas para quimio-imuno-radioterapia concomitante de câncer hematológico. Com um esquema de tratamento apropriado, aumentaram a eficiência de morte celular da radioterapia em mais de 100% e erradicaram mais de 80% dos tumores de linfoma.

2019/ KHALED, et. al.	Raloxifene nano-micelles effect on triple-negative breast cancer is mediated through estrogen receptor- β and epidermal growth factor receptor	Taylor e Francis Online	Câncer de mama	O uso de raloxifeno em encapsulado em nanopartículas de ácido estireno-maleico, ajuda a aumentar a biodisponibilidade e citotoxicidade no tratamento de câncer de mama, sendo mais efetivo do que quando administra somente raloxifeno.
2020/ HE, et. al.	Graphene Oxide-Template Gold Nanosheets as Highly Efficient Near-Infrared Hyperthermia Agents for Cancer Therapy.	Dovepress	Câncer colorretal	Os agentes de hipertermia no infravermelho próximo (NIR) são promissores na terapia fototérmica do câncer devido à sua capacidade de penetração mais profunda e menos efeitos colaterais. A nanoconcha de ouro esférica e os nanomateriais à base de grafeno são os dois principais agentes de hipertermia NIR que foram relatados para a terapia fototérmica do câncer.
2019/ CHEN, et, al,	Low Dose of X-Ray-Excited Long-Lasting Luminescent Concave Nanocubes in Highly Passive Targeting Deep-Seated Hepatic Tumors	Wiley online library	Tumores hepáticos	O Galato de zinco dopado com cromo, $ZnGa_2O_4: Cr^{3+}$ (ZGC), é visto como um fóforo de luminescência de longa duração (LLL) que pode evitar a interferência da autofluorescência do tecido para a detecção de imagem in vivo. Possui uma conformação cúbica, que ao ser exposto a raio x de baixa dosagem permite o diagnóstico de tumores hepáticos profundos.
2021/ ZANONI, et. al.	Use of Ultrasmall Core-Shell Fluorescent Silica Nanoparticles for Image-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Melanoma: A Nonrandomized Clinical Trial	JAMA Network	Melanoma	Uso de uma nanopartícula de sílica núcleo-casca ultrapequena, molecularmente direcionada (pontos primários Cornell) pode identificar com segurança e confiabilidade dos linfonodos sentinela opticamente ávidos em melanoma de cabeça e pescoço durante biópsia guiada por fluorescência.
2020/ LIU, et. al.	Nucleus-Targeted Photosensitizer Nanoparticles for Photothermal and Photodynamic Therapy of Breast Carcinoma	Dovepress	Sem especificidade neoplásica	O corante fluorescente infravermelho próximo de indocianina verde (ICG) tem mostrado grande potencial na terapia fotodinâmica (TFD) e terapia fototérmica (PTT) do câncer. Para superar as desvantagens do ICG no tratamento do tumor, foi projetado uma nanopartícula de albumina de soro humano PEGuilado.

2021/ SI, et. al.	Phase-Transformation Nanoparticle-Mediated Sonodynamic Therapy: An Effective Modality to Enhance Anti-Tumor Immune Response by Inducing Immunogenic Cell Death in Breast Cancer	Dovepress	Câncer de mama	Nanopartículas de LIP-PFH desencadeadas por ultrassom focalizado de baixa intensidade podem inibir a proliferação e promover a apoptose de células tumorais.
2021/ WANG, et. al.	A Magnetic T7 Peptide&AS1411 Aptamer-Modified Microemulsion for Triple Glioma-Targeted Delivery of Shikonin and Docetaxel	Journal of pharmaceutical sciences	Glioma	O desenvolvimento do peptídeo T7 magnético e uma microemulsão modificada por aptâmero AS1411 para a entrega direcionada de glioma triplo de shikonina e docetaxel (Fe3O4 @ T7 / AS1411 / DTX & SKN-M). Tal sistema compreende dois ligantes direcionados ao tumor (peptídeo T7 e aptâmero AS1411), que é capaz de circular de forma estável no sangue, acumulando-se ao redor do cérebro sob um campo magnético externo, distribuindo-se dentro do glioma por meio da afinidade ao receptor de nucleolina / transferrina e retardando o crescimento do glioma ortotópico.
2020 / HUANG K. W. et al.	Highly efficient and tumor-selective nanoparticles for dual-targeted immunogene therapy against cancer.	Science advances	Sem especificidade neoplásica	A entrega dupla de siRNA e DNA de plasmídeo via nanotecnologia direciona e reprograma seletivamente o microambiente tumoral imunossupressor para melhorar a imunoterapia contra o câncer.
2020 / HERNANDEZ-CAMARERO P. et al.	Clinical failure of nanoparticles in cancer: mimicking nature's solutions.	Nanomedicine (London, England)	Sem especificidade neoplásica	Nanopartículas injetadas por via intravenosa (NPs) não atingem efetivamente a massa tumoral. Descreveu-se alternativas, como o uso de NPs cobertos por membranas celulares para aumentar a eficiência e usar os exossomos como veículos de transporte de agentes anticâncer.

Tabela 1 – Sumarização das produções

Fonte: Autoral (2021)

DISCUSSÃO

A assistência ao portador de neoplasias possui um exponencial avanço nas técnicas diagnósticas e terapêuticas, o que contribuem para uma maior sobrevida e qualidade de saúde para essa população. O que cabe aos profissionais de saúde acompanhar o desenvolvimento de um ambiente complexo de cuidados, por meio das investigações científicas. Desarte, a pesquisa na área do cuidado oncológico é essencial para gerar a base fundamentalista da prática clínica e as políticas públicas neste campo, além de poder

identificar o impacto do câncer e do tratamento na vida de pacientes e familiares (LÓPEZ-JÚNIOR et al., 2016).

No que tange à administração de fármacos, pode ocorrer por diferentes vias de administração, como oral, nasal, transdérmica, endovenosa e entre outras. Contudo, a eficácia farmacológica pode ser aperfeiçoada, e os efeitos colaterais, amenizados, encapsulando-o ou associando-o às nanopartículas. As principais nanopartículas descritas na literatura são de óxido de ferro, ouro, poliméricas, lipossomos, micelas, nanotubos de carbono, *quantum dots*, nanodiamantes, plasmídeos, peptídeos magnéticos e dentre outras (HUANG et al., 2020; HERNANDEZ-CAMARERO et al., 2020; WANG et al., 2020).

Sabe-se que o equilíbrio de oxirredução celular desempenha importante papel na regulação comportamental celular, tais quais se resumem em processos fisiopatológicos, como transcrição de genes, transdução de sinal, proliferação, diferenciação, apoptose e necrose são rigidizados pelo equilíbrio de redox (WEI et al., 2020).

O fato da influência oxirredutora no surgimento de células neoplásicas e o uso do mesmo para com o tratamento foi descrito em Gahemi *et al* (2019), o qual mostra que a geração de espécies reativas de oxigênio induzidas por luz ultravioleta e nanopartículas de Ag @ ZnO transformam as estruturas do complexo de Golgi em estruturas vesiculares em todo o citoplasma melanocítico, além de ocorrer o bloqueio da fase G2 da progressão do ciclo celular, o que evita a entrada das células na fase de mitose (GAHEMI et al., 2019).

Até a hodiernidade, um grande número de sistemas de entrega de drogas como nanoenzimas, fotocatalisadores, eletrocatalisadores, terapia fotodinâmica e terapia termodinâmica, foram desenvolvidos para interromper o equilíbrio redox, oferecendo assim uma regulação química viável estratégia para o processo terapêutico. No entanto, os mecanismos para todas essas estratégias quase dependem da depleção da glutatona (GSH) ou do aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), todavia, poucos sistemas conseguem atingir ambos os efeitos simultaneamente, o que limitaria a amplificação final do estresse oxidativo. Além disso, embora os nanocatalisadores tenham sido amplamente empregados para quebrar o equilíbrio redox, a maioria deles são materiais inorgânicos (WEI et al., 2020).

Apesar da inorganicidade dos nanocarreadores, os mesmos podem oferecer diversas vantagens em relação aos medicamentos já disponíveis no mercado, dentre esses encontram-se descritos na Tabela 2 abaixo:

VANTAGENS DOS NANOFÁRMACOS
- Proteção da degradação da droga prematura
- Evita a interação prematura com ambiente biológico não-alvo da droga
- Aumenta a absorção dos medicamentos em um tecido alvo
- Controla a farmacocinética e o perfil biodistributivo
- Melhora a penetração intracelular farmacológica

Tabela 2 – Vantagens dos nanofármacos

Fonte: Autoral (2021)

O alveijamento das células tumorais nem sempre é considerado viável. Isso se deve pela razão da dificuldade de alguns medicamentos não se difundirem com eficiência (PEER et al., 2007). A divergência da seletividade tumoral pode induzir a resistência aos múltiplos medicamentos (RMM), a qual é uma situação em que os tratamentos quimioterápicos comuns são considerados falhos. A RMM é gerada devido as proteínas transportadoras que expõem drogas das células que são superexpressas na superfície das células cancerosas, a expulsão dessas drogas pode indubitavelmente diminuir o efeito terapêutico, o que leva à uma resistência variável de drogas. Uma estratégia de manejar as limitações seria programar os nanocarreadores para que haja a ligação ativamente às células específicas após o extravasamento supracitado (PEER et al., 2007).

Outrossim, para superar essa inespecificidade farmacológica, foi descrito o uso de um complexo de NPs de direcionamento encefálico (U2-Au-NP) por meio de uma conjugação do aptâmero U2 à superfície de nanopartículas de ouro (AuNPs), a qual foi utilizada para tratamento de glioblastoma (GBM) em camundongos. A nanopartícula utilizada inibe a proliferação e invasão de linhas células U87-EGFRvIII, prolongando o tempo de sobrevivência em camundongos com GBM. Outrossim, a NPs pode prevenir o reparo de danos ao DNA em células com GBM, sendo portanto, um potencial promissor para terapia direcionada em GBM (PENG et al., 2020).

De forma a tangenciar a temática de drogas-alvo, facilitando a especificidade farmacológica dos fármacos antineoplásicos, encontra-se o Raloxifeno encapsulado em uma micela de ácido estireno-maleico (SMA), o qual foi utilizado para o câncer de mama triplo negativo. A droga revestida com SMA, denominada de raloxifeno micelar ou SMA-raloxifeno, apresentou maior citotoxicidade quando comparado à formulação livre, promoveu maior captação celular e afetou vias de sinalização, além de reduzir o crescimento tumoral do TBNC de forma mais eficaz do que quando comparado ao raloxifeno livre (GREISH et al., 2019).

CONCLUSÃO

Entende-se a difícil problemática quando abordado o tratamento oncológico, principalmente quando visado a atualidade das dificuldades da especificidade de drogas que atuem especificamente no sítio tumoral. Essa revisão explicitou os benefícios que a nanomedicina aplicada ao campo da oncologia pode propiciar aos pacientes, visando menores reações adversas medicamentosas de maneira sistêmica, promovendo maior qualidade de vida relacionada à saúde para estes.

Vale salientar, que a maioria dos estudos dessa revisão encontram-se em estado de estudo em bancada, ou seja, são dados preliminares, o que nos trás a necessidade da implementação de estudos em humanos, uma vez que já delimitado os benefícios biológicos e psicossociais que os nanofármacos podem acrescer para as pessoas que os usam.

Ademais, faz-se necessários estudos no campo econômico, visando o auxílio e estabelecimento de metas financeiras para a população e para que os métodos teranósticos da nanomedicina não se estabeleça apenas para aqueles com poder aquisitivo.

REFERÊNCIAS

DOMENICO, Edvane Birelo Lopes De. A complexidade do cuidado em oncologia: desafios atuais e futuros. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 3-5, junho de 2016.

GALVÃO, Tais Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 23, no. 1, p. 183–184, 2014.

GALVÃO, Tais Freire; PANSINI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David; Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol. 24, no. 2, p. 335–342, 2015.

GHAEMI, Behnaz; MOSHIRI, Arfa; HERRMANN, Inge K.; HAJIPOUR, Mohammad Javad; WICK, Peter; AMANI, Amir; KHARRAZI, Sharmin. Supramolecular Insights into Domino Effects of Ag@ZnO-Induced Oxidative Stress in Melanoma Cancer Cells. **ACS Applied Materials and Interfaces**, vol. 11, no. 50, p. 46408–46418, 2019.

GREISH, Khaled; NEHOFF, Hayley; BAHMAN, Fatemah; PRITCHARD, Tara; TAURIN, Sebastien. Raloxifene nano-micelles effect on triple-negative breast cancer is mediated through estrogen receptor- β and epidermal growth factor receptor. **Journal of drug targeting**, England, vol. 27, no. 8, p. 903–916, Sep. 2019.

HERNÁNDEZ-CAMARERO, Pablo; AMEZCUA-HERNÁNDEZ, Víctor; JIMÉNEZ, Gema; GARCÍA, Mariá A.; MARCHAL, Juan A.; PERÁN, Macarena. Clinical failure of nanoparticles in cancer: Mimicking nature's solutions. **Nanomedicine**, vol. 15, no. 23, p. 2311–2324, 2020.

HERRMANN, Joerg. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. **Nature Reviews Cardiology**, vol. 17, no. 8, p. 474–502, 2020.

HUANG, Kuan Wei; HSU, Fu Fei; QIU, Jiantai Timothy; CHERN, Guann Jen; LEE, Yi An; CHANG, Chih Chun; HUANG, Yu Ting; SUNG, Yun Chieh; CHIANG, Cheng Chin; HUANG, Rui Lin; LIN, Chu Chi; DINH, Trinh Kieu; HUANG, Hsi Chien; SHIH, Yu Chuan; ALSON, Donia; LIN, Chun Yen; LIN, Yung Chang; CHANG, Po Chiao; LIN, Shu Yi; CHEN, Yunching. Highly efficient and tumor-selective nanoparticles for dual-targeted immunogene therapy against cancer. **Science Advances**, vol. 6, no. 3, 2020.

JEON, Jongho. Review of Therapeutic Applications of Radiolabeled Functional Nanomaterials. **International journal of molecular sciences**, vol. 20, no. 9, May 2019.

KOZIOROWSKI, Jacek; STANCIU, Adina E; GOMEZ-VALLEJO, Vanessa; LLOP, Jordi. Radiolabeled Nanoparticles for Cancer Diagnosis and Therapy. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, Netherlands, vol. 17, no. 3, p. 333–354, 2017.

LOPES-JÚNIOR, Luis Carlos; OLSON, Karin; DE OMENA BOMFIM, Emiliana; PEREIRA-DA-SILVA, Gabriela; NASCIMENTO, Lucila Castanheira; DE LIMA, Regina Aparecida Garcia. Translational research and symptom management in oncology nursing. **British journal of nursing (Mark Allen Publishing)**, England, vol. 25, no. 10, p. S12, S14, S16 passim, May 2016.

PEER, Dan; KARP, Jeffrey M; HONG, Seungpyo; FAROKHZAD, Omid C; MARGALIT, Rimona; LANGER, Robert. 84 Nat nanotech 2007 R Langer Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy.pdf. **Nature Nanotechnology**, vol. 2, p. 751–760, 2007.

PENG, Li; LIANG, Yanling; ZHONG, Xinxin; LIANG, Zhiman; TIAN, Yinghong; LI, Shuji; LIANG, Jingxue; WANG, Ransheng; ZHONG, Yuqi; SHI, Yusheng; ZHANG, Xingmei. Aptamer-Conjugated Gold Nanoparticles Targeting Epidermal Growth Factor Receptor Variant III for the Treatment of Glioblastoma. **International journal of nanomedicine**, vol. 15, p. 1363–1372, 2020.

SILVA, et al. Eventos adversos cardiovasculares asociados con la terapia antineoplásica oral. **Revista Brasileira de Enfermagem**, vol. 71, no. 5, p. 2561–2569, 2018.

SILVA, Francisco; CABRAL CAMPELLO, Maria Paula; PAULO, António. Radiolabeled Gold Nanoparticles for Imaging and Therapy of Cancer. **Materials (Basel, Switzerland)**, vol. 14, no. 1, Dec. 2020.

VAN DER MEEL, Roy; SULHEIM, Einar; SHI, Yang; KIESSLING, Fabian; MULDER, Willem J M; LAMMERS, Twan. Smart cancer nanomedicine. **Nature nanotechnology**, vol. 14, no. 11, p. 1007–1017, Nov. 2019.

WANG, Hong; CHEN, Wanghao; WU, Guojian; KONG, Jun; YUAN, Shaofei; CHEN, Lukui. A Magnetic T7 Peptide&AS1411 Aptamer-Modified Microemulsion for Triple Glioma-Targeted Delivery of Shikonin and Docetaxel. **Journal of pharmaceutical sciences**, United States, Mar. 2021.

WEI, Dengshuai; YU, Yingjie; ZHANG, Xingcai; WANG, Yongheng; CHEN, Hao; ZHAO, Yao; WANG, Fuyi; RONG, Guanghua; WANG, Wenwen; KANG, Xiang; CAI, Jing; WANG, Zehua; YIN, Ji Ye; HANIF, Muhammad; SUN, Yongbing; ZHAO, Gaofeng; LI, Linxian; NIE, Guohui; XIAO, Haihua. Breaking the Intracellular Redox Balance with Diselenium Nanoparticles for Maximizing Chemotherapy Efficacy on Patient-Derived Xenograft Models. **ACS Nano**, vol. 14, no. 12, p. 16984–16996, 2020.

APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE DISSOCIAÇÃO EM ALTA RESOLUÇÃO NO DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN

Data de aceite: 21/06/2021

Igor Ribeiro Ferreira

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/7981961292306681>

Leonardo Henrique Ferreira Gomes

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/9496388989181580>

Letícia da Cunha Guida

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/6901755890515371>

RESUMO: A análise da curva de Dissociação em Alta resolução (*High Resolution Melting* - HRM) é um método conveniente para detecção de padrões aberrantes de metilação ao longo do genoma, bem como a genotipagem de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Esta abordagem rápida, simples, de tubo fechado e econômica possui alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico laboratorial das síndromes de Prader Willi (SPW) e Angelman (SA). Este estudo avaliou a aplicabilidade diagnóstica da técnica de MS-HRM como um método de detecção de SPW e

SA. Foram analisados 43 pacientes com suspeita clínica para SPW e SA. O DNA extraído de sangue dos 43 pacientes foi tratado com bissulfito de sódio para posterior análise do padrão de metilação do gene *SNURF-SNRPN* através das técnicas de MS-PCR com dois pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 e MS-HRM com um único par de *primer* descrito por Ferreira et al 2019. Ambas as técnicas foram capazes de identificar corretamente 19 pacientes com SPW, 3 pacientes com SA e 21 pacientes controles sem alteração no padrão de metilação. Apesar da concordância diagnóstica em ambas as técnicas, a metodologia de MS-HRM com um único par de *primer* mostrou-se mais eficiente, rápida, com alta reprodutibilidade e sem a necessidade de metodologias adicionais para um diagnóstico preciso de SPW e SA. A técnica de MS-HRM pode contribuir em estudos que objetivem a elucidação da relação genótipo-fenótipo em SPW assim como se tornar ferramenta diagnóstica e de genotipagem para outras doenças epigenéticas.

PALAVRAS - CHAVE: Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Angelman, MS-HRM.

APPLICABILITY OF THE HIGH RESOLUTION MELTING TECHNIQUE IN THE DIAGNOSIS OF PRADER-WILLI AND ANGELMAN SYNDROMES

ABSTRACT: High-Resolution Melting (HRM) analysis is a convenient method for detecting aberrant methylation patterns throughout the genome, as well as genotyping single nucleotide polymorphisms (SNPs). This quick, simple, closed-tube, and cost-effective approach has high specificity and sensitivity in the laboratory

diagnosis of Prader Willi (SPW) and Angelman (SA) syndromes. This study assessed the diagnostic applicability of the MS-HRM technique as a method for detecting SPW and SA. 43 patients with clinical suspicion for SPW and SA were analyzed. The DNA extracted from the blood of 43 patients were treated with sodium bisulfite for further analysis of the methylation pattern of the *SNURF-SNRPN* gene through the techniques of MS-PCR with two pairs of primers described by Kosaki et al. 1997 and MS-HRM with a single pair primer described by Ferreira et al 2019. Both techniques were able to correctly identify 19 patients with PWS, 3 patients with AS and 21 control patients with no alteration in the methylation analysis. Despite the diagnostic agreement in both techniques, the MS-HRM methodology with a single primer pair proved to be more efficient, faster, with high reproducibility, and without the need for additional methodologies for an accurate diagnosis of SPW and SA. The MS-HRM technique can contribute to studies that aims to elucidate the genotype-phenotype relationship in SPW as well as become a diagnostic and genotyping tool for other epigenetic diseases.

KEYWORDS: Prader Willi syndrome, Angelman syndrome, MS-HRM.

1 | CURVA DE DISSOCIAÇÃO EM ALTA RESOLUÇÃO

A análise da curva de Dissociação em Alta resolução (*High Resolution Melting - HRM*) é uma metodologia pós Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que permite a distinção entre os produtos amplificados de acordo com a temperatura de dissociação da dupla fita de DNA. A capacidade de diferenciação entre os produtos amplificados ocorre devido a adição de um corante fluorescente intercalante de DNA na reação de PCR. A intensidade da fluorescência é inversamente proporcional ao aumento de temperatura na reação. Portanto, à medida que o DNA de fita dupla torna-se fita simples devido ao aumento de temperatura, a emissão de fluorescência diminui. Os sinais de fluorescência medidos têm maior fidelidade (sensibilidade e resolução), aparentemente devido à menor proporção de redistribuição de corante das regiões desnaturadas para aquelas ainda em cadeia dupla. A análise de HRM é um método simples, de baixo custo, altamente sensível e específico com resultados rápidos e de fácil interpretação que permite a análise de fragmentos de DNA de até 250 pb (produtos maiores podem ser analisados, porém com menor resolução) (De Leeneer et al. 2008, Ferreira et al. 2019). Além disso, o HRM é um método não destrutivo que permite uma análise subsequente da amostra através de técnicas complementares como eletroforese ou sequenciamento de DNA. (Kramer et al. 2009)

Devido às suas inúmeras vantagens, a metodologia de análise de metilação através da técnica de HRM (MS-HRM) tem sido amplamente aplicada em laboratórios de diagnóstico e utilizada em triagem de mutações pontuais associadas a doenças. A genotipagem utilizando MS-HRM tem sido utilizada para a detecção de mutações em uma grande variedade de genes como EGFR, BRAF e BRCA (Takano et al. 2008; Pichler et al. 2009; van der Stoep et al. 2009; Dos Santos et al. 2016). Estes fatores tornam a metodologia ideal não só para laboratórios de diagnóstico como também para estudos de casos clínicos atípicos (Velez et al. 2017)

1.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é um processo epigenético natural caracterizado pela ligação do grupamento metil (CH₃) às citosinas pertencentes ao grupo dinucleotídeo CpG (sequências 5' -GC -3'). A metilação das citosinas regula diretamente a expressão gênica devido a modificações covalentes nas histonas que resultam em uma maior compactação da cromatina. Esse processo sinérgico de metilação e alterações na estrutura da cromatina impedem a ligação de agentes regulatórios de fatores de transcrição em sítios de ligação específicos, causando o silenciamento gênico (Buck-Koehntop e Defossez 2013)

O padrão de metilação do DNA tem sido alvo de diversos estudos devido às suas características regulatórias relacionadas por exemplo ao desenvolvimento do sistema imunológico, inativação do cromossomo X em mulheres e *imprinting* genômico. O *imprinting* genômico é um mecanismo de origem germinativa que resulta na expressão de um dos alelos (paterno ou materno) e na ativação do outro alelo. Padrões aberrantes de metilação podem causar instabilidade genômica e mudanças estruturais no genoma. A hipometilação pode aumentar a expressão de promotores oncogênicos e contribuir para processos carcinogênicos, de forma antagônica, a hipermetilação de ilhas CpG pode silenciar genes supressores tumorais. Concomitantemente, defeitos no mecanismo regulador do *imprinting* podem causar alterações na expressão diferencial de genes nos alelos paterno e materno, provocando o desenvolvimento de síndromes genéticas (Li e Sasaki 2011; Tomizawa e Sasaki 2012).

1.2 Síndromes de Prader Willi e Angelman

As síndromes de Prader-Willi (SPW) e Angelman (SA) são desordens genéticas raras com prevalência estimada de 1 em cada 15.000 nascimentos (Cassidy e Driscoll 2009). Embora a SPW e a SA ocorram na mesma região genômica, as síndromes possuem características fenotípicas e endócrinas distintas (Costa et al. 2019). A SPW é a causa mais frequente de obesidade secundária, hipotonia neonatal grave, características faciais dismórficas, hiperfagia precoce, desenvolvimento de obesidade mórbida, baixa estatura, hipogonadismo, dificuldades de aprendizagem, imparidades comportamentais e cognitivas; por outro lado, a SA é caracterizada por graves deficiências intelectuais associadas ao atraso no desenvolvimento infantil, convulsões, déficits de fala, espasticidade motora e epilepsia (Clayton-Smith 2003; Buiting 2010)

As SPW e SA originam-se a partir de anormalidades genéticas e epigenéticas no cromossomo 15. O acometimento do alelo paterno na região cromossômica 15q11-q13 resulta no desenvolvimento de SPW, enquanto que, anormalidades no alelo materno na mesma região genômica causam SA. Os mecanismos genéticos que levam a SPW incluem: deleção da região associada à síndrome (~ 75%), dissomia uniparental materna (mUPD) (~ 25%) ou defeito do centro de *imprinting* (IC) (~ 1 % de SPW) (Smith e Hung 2017). Da

mesma forma, o desenvolvimento de SA ocorre devido a deleções no alelo materno do cromossomo 15 (~70-75%), dissomia uniparental paterna (pUDP) (~ 2-3%), defeitos no IC (~ 1-5%) e mutações pontuais na cópia materna do gene *UBE3A* (~ 10-20%) (Butting, Williams, e Horsthemke 2016).

O diagnóstico laboratorial da SPW e SA é laborioso pois demanda a combinação de diversas metodologias moleculares e de citogenética para elucidar o mecanismo genético causador das síndromes (Cassidy e Driscoll 2009). A análise de metilação do DNA é uma abordagem robusta para o diagnóstico da SPW e SA devido à capacidade de identificar corretamente erros no padrão de metilação, porém não sendo possível detectar sua etiologia (deleção, dissomia uniparental ou alteração no IC) (Ramsden et al. 2010). O locus *SNURF-SNRPN* [OMIM # 176270], contém uma ilha CpG com um padrão de metilação variável de acordo com a origem do alelo. O alelo materno do cromossomo 15 concentra uma grande quantidade de dinucleotídeos CpG metilados, contrariamente, o alelo paterno possui maior concentração de dinucleotídeos CpG não metilados (Buller et al. 2000). A amplificação de sequências ricas em GC é essencial para a triagem e diagnóstico de algumas doenças genéticas. A nível molecular, as cópias paternas e maternas desta região podem ser distinguidas através da análise do padrão de metilação do DNA no gene *SNURF-SNRPN*, sendo assim capaz de detectar e distinguir corretamente as síndromes de SPW e SA (Dos Santos et al. 2016).

2 | OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo a compreensão da metodologia MS-HRM, e exemplificar sua utilização como ferramenta diagnóstica de anormalidades epigenéticas baseando-se na metodologia realizada para detecção de SPW e SA.

3 | METODOLOGIA

No estudo de Ferreira et al. 2019 foram selecionados 43 pacientes do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF). Dentre eles, 22 indivíduos com suspeita clínica para SPW, 3 indivíduos com suspeita clínica para SA e 21 pacientes controles sem alteração no padrão de metilação. O sangue dos 43 pacientes incluídos no estudo foram armazenados em tubos EDTAS. O DNA de cada paciente foi extraído e foram submetidos a um tratamento com bissulfito. O DNA convertido pelo tratamento com bissulfito foi utilizado como molde para amplificação através da metodologia de *Methylation-Specific PCR* (MS-PCR) e MS-HRM utilizando os pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 e o único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019. As metodologias, kits utilizados e desenho dos *primers* neste estudo estão descritas de forma detalhada por Ferreira et al 2019.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A abordagem diagnóstica comumente utilizada para a detecção de SPW e SA é baseada na análise do padrão de metilação do exon 1 na ilha CpG do gene *SNURF-SNRPN*. A diferenciação alélica, e consequente diagnóstico da SPW e SA, tem como etapa primordial o tratamento do material genético extraído com bissulfito. A conversão bissulfídica promove uma reação de desaminação das citosinas convertendo todas as citosinas não metiladas em uracila. A sequência de DNA modificada pelo tratamento com bissulfito é distinta da sequência correspondente ao alelo metilado, portanto, Kosaki et al. 1997 propôs a utilização de dois pares de *primers* para cada alelo (metilado e não metilado).

A amplificação por MS-PCR foi realizada com os dois pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 e o único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019. Utilizando o par de *primers* descritos por Kosaki, as amostras genômicas de pacientes com SPW amplificaram apenas o alelo materno apresentando uma única banda fragmentada em gel de agarose com 174 pares de base (pb). Indivíduos com SA apresentaram apenas uma banda com 131 pb relacionada a amplificação apenas do alelo paterno. Em pacientes controles sem alteração no padrão de metilação, ambos os *primers* anelaram-se e amplificaram os alelos materno e paterno, gerando produtos de PCR com 174 pb (materno) e 131 pb (paterno). Os pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 amplificam cada alelo independentemente devido às particularidades genômicas relacionadas aos alelos paterno não metilado e materno metilado. Por outro lado, o único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019 não possui especificidade alélica no locus *SNURF-SNRPN*. Como consequência dessa característica, a amplificação por MS-PCR gera um produto de PCR único para ambos os alelos. Indivíduos com SPW, SA e Controle amplificados com o par de *primers* descrito por Ferreira et al apresentaram fragmento de tamanho único com 196 pb (Figura 1).

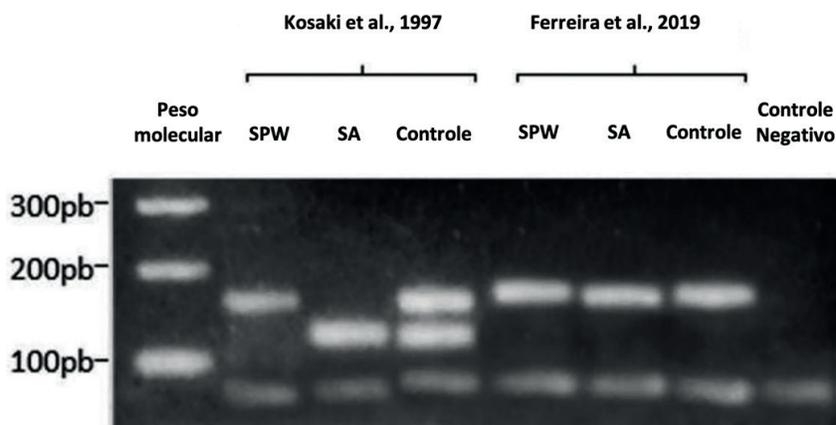


Figura 1 - Visualização por eletroforese em gel de agarose dos fragmentos amplificados com os diferentes pares de *primers* utilizados. Os dois pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 amplificaram os alelos materno metilado e alelo paterno não metilado, produzindo fragmentos de respectivamente, 174 pb e 131 pb. O único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019 amplificou ambos os alelos igualmente gerando uma banda de fragmento única com 196 pb. A banda única de 196 bp é devido à característica de anelamento fora da ilha CpG no locus *SNURF-SNRPN* (Adaptado de Ferreira et al., 2019).

A técnica de MS-PCR utilizando os pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 detectaram 19 pacientes portadores de SPW devido a ausência de amplificação do alelo paterno, 3 pacientes portadores de SA devido a ausência da banda representativa do alelo materno e 21 indivíduos sem alteração no padrão de metilação com amplificação em ambos os alelos.

O MS-HRM foi realizado utilizando o único par de *primers* descrito por Ferreira et al. 2019. Os produtos de PCR foram diferenciados através da temperatura de dissociação da dupla fita de DNA (78°C alelo paterno; e 82°C alelo maternos). A metodologia identificou 21 pacientes, dos 43 estudados, com perfil de metilação normal devido à presença de dois picos de dissociação relacionados aos alelos materno e paterno. Nos demais pacientes, a técnica detectou 19 pacientes com ausência da curva de dissociação relacionada ao alelo paterno não metilado (SPW), e 3 indivíduos com ausência da curva de dissociação relacionada ao alelo materno metilado (Figura 2).

A diferenciação alélica através da curva de dissociação ocorre devido às particularidades relacionadas à composição das bases nitrogenadas presentes nos fragmentos parentais amplificados que resultam em diferentes ligações de hidrogênio entre as bases nitrogenadas. O pareamento entre adenina e timina demandam duas pontes de hidrogênio, enquanto que o pareamento entre guanina e citosina necessitam de três pontes de hidrogênio. O tratamento com bissulfito converte as citosinas não metiladas em uracila, alterando significativamente a proporção de pontes de hidrogênio no DNA dupla fita. Essa alteração impacta diretamente na temperatura de dissociação do material genético. Devido

a alta concentração de GC no alelo materno metilado, a temperatura de dissociação do DNA dupla fita é maior comparada ao alelo paterno não metilado. Ambas técnicas de MS-PCR e MS-HRM atingiram uma concordância de 100%, identificando corretamente 19 indivíduos SPW, 3 indivíduos SA e 21 pacientes controles sem alteração no padrão de metilação (Ferreira et al. 2019).

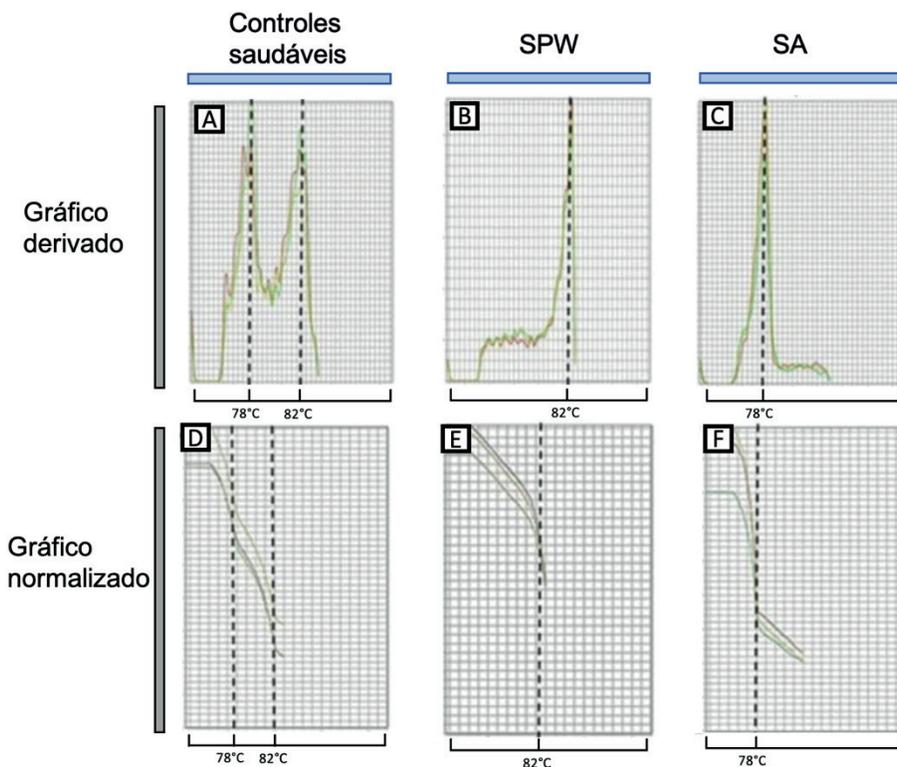


Figura 2 - Curva normalizada e derivada do padrão de metilação de três indivíduos analisados por MS-HRM com o par de *primers* descrito por Ferreira et al 2019. A temperatura de dissociação detectada para o alelo metilado materno foi 82°C e para o alelo não metilado paterno, 78°C. A presença das curvas de dissociação relativas a ambos os alelos representa o paciente controle sem alteração no padrão de metilação (A, D), enquanto que, a ausência da curva de dissociação do alelo paterno é relativa a SPW (B, E) e a ausência da curva de dissociação do alelo materno é relacionada a SA (C, F) (Adaptado de Ferreira et al. 2019)

A análise do padrão de metilação utilizando a técnica de MS-PCR proposta por Kosaki et al. 1997 demanda a utilização de dois pares de *primers* para amplificação dos alelos paterno e materno. Apesar do aparente ganho de especificidade, a utilização de dois pares de *primers* pode levar a resultados falso-negativos devido a competição por reagentes de PCR, e a resultados falso-positivos devido a possibilidade de amplificação de produtos inespecíficos como dímeros de *primers* (Wojdacz e Hansen 2006). Além disso, a

metodologia de MS-PCR requer uma técnica adicional para interpretação dos resultados gerados. A manipulação excessiva de amostras oferece riscos relacionados à contaminação cruzada, reduzindo a sensibilidade e comprometendo um diagnóstico preciso de pacientes. A análise da curva de dissociação através da técnica de MS-HRM ocorre em um sistema “fechado” e dispensa a necessidade de metodologias adicionais para revelação dos resultados. Contudo, a análise de metilação do gene *SNURF-SNRPN* através do MS-PCR e MS-HRM apenas confirmam o diagnóstico de SPW e SA. A elucidação do mecanismo genético responsável pelo desenvolvimento de ambas as síndromes requer técnicas adicionais como Hibridação in situ por Fluorescência (FISH), Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA) ou sequenciamento de DNA (Ferreira et al. 2019).

A acurácia da curva de dissocia o   influenciada diretamente pelo corante fluorescente intercalante de DNA utilizado na rea o. Corantes como o *Sybr Green* não são recomendados para diagnóstico de pacientes devido às características não saturantes do DNA que podem comprometer a reprodutibilidade dos experimentos e impactar negativamente na identifica o de doenças (Liew et al. 2004). O estudo realizado por Ferreira et al. 2019 utilizou o corante fluorescente saturante *Melt Doctor* (ThermoFisher, USA) que possui alta especificidade e oferece alta precisão na detec o da temperatura de fusão dos produtos de PCR.

A suspeita cl nica de SPW e SA em recém-nascidos   desafiadora, uma vez que as características fenotípicas das síndromes não são evidentes nesta fase. Em um estudo recente, demonstrou-se que a análise de metila o utilizando a técnica de MS-HRM em amostras de sangue do Teste do Pezinho oferece diversas vantagens no rastreio de doenças genéticas em recém-nascidos. Ferreira e colaboradores (2020) testaram diferentes metodologias de extra o de DNA em papéis de filtro com sangue de recém-nascidos (Figura 3). A qualidade do material genético extraído impacta diretamente na reprodutibilidade e eficiência da técnica de MS-HRM, portanto, a identifica o da melhor metodologia de extra o de DNA exerce papel fundamental no diagnóstico preciso de síndromes genéticas. Além disso, o Teste do Pezinho requer um menor volume de sangue para realiza o do MS-HRM. Esta característica   essencial considerando recém-nascidos hipot nicos e sua fragilidade ao procedimento convencional de coleta de sangue (Ferreira et al. 2020).

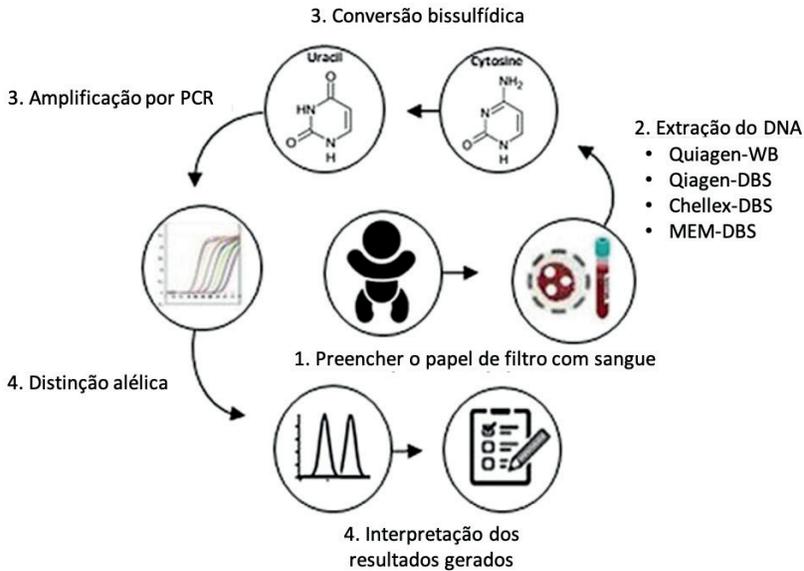


Figura 3 - Metodologia de extração de DNA de amostras de sangue em papel de filtro (Adaptado de Ferreira et al. 2020).

O diagnóstico precoce de síndromes genéticas em recém-nascidos permite uma administração de medicamentos que retardam o agravamento das características relativas à doença, oferecendo uma melhor qualidade de vida (Bacheré et al. 2008). Além das vantagens de uma intervenção médica precoce, um diagnóstico preciso também altera a rotina de Serviços de Saúde públicos e privados. Diversas síndromes necessitam de uma vigilância clínica periódica, e a distinção das mais graves para as mais brandas minimizam os gastos públicos com desordens genéticas raras. Essa diferenciação entre síndromes também permite a inclusão de indivíduos em programas governamentais específicos com equipes multidisciplinares que auxiliem no tratamento ou reversão de particularidades relacionadas à doença (Dodge 1998).

Apesar das características fenotípicas de SPW e SA serem bem descritas na literatura, a relação casuística entre o acometimento de um gene e o desenvolvimento de um fenótipo específico é complexa e demanda maiores estudos (Costa et al. 2019). A técnica de MS-HRM pode contribuir para identificação de mutações pontuais em genes a partir das diferenças de temperatura da curva de dissociação em pacientes confirmados com SPW e SA sem a necessidade de sequenciamento de DNA. Diversos estudos relataram que a análise dos padrões de metilação através do MS-HRM contribuem de forma substancial na identificação de polimorfismos relacionados a espectros clínicos graves em doenças. A validação de uma relação genótipo-fenótipo, assim como a identificação de novos polimorfismos patogênicos em uma síndrome genética, pode promover a implementação de uma medicina personalizada onde o paciente será tratado de acordo com suas

particularidades genômicas ao invés de um tratamento genérico relativo à doença (Pereyra et al. 2012; Teräsjärvi et al. 2017; Wu et al. 2008). Devido a esses fatores, a metodologia tem potencial de oferecer um diagnóstico laboratorial diferencial, sendo essencial para pacientes de SPW e SA com fenótipos clínicos complexos como atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual por exemplo.

A técnica de HRM pode ser utilizada com propósitos baseados na análise qualitativa (genotipagem e mapeamento do DNA) ou quantitativa (metilação do DNA). A metodologia pode ser uma alternativa economicamente viável ao Sequenciamento de Nova Geração (NGS) na genotipagem de pandemias virais, se tornando uma ferramenta imprescindível no combate e identificação de variantes emergentes. Um estudo recente demonstrou a aplicabilidade da técnica de HRM na identificação de mutações no vírus SARS-CoV-2 (Covid19). Diaz-Garcia e colaboradores (2021) extraíram RNA de amostras de saliva de pacientes positivos para o vírus e utilizaram a curva de dissociação para identificar inserções/deleções (GGG>ACC) na sequência original do SARS-CoV-2. A variante denominada D614G (GR) é predominante no Brasil e sua distinção e vigilância podem ser úteis para monitorar a evolução da população durante pandemias, validar rotas de transmissão, e determinar sua associação com diferentes desfechos clínicos (Diaz-Garcia et al. 2021). O estudo exemplifica o poder da metodologia de HRM na identificação de polimorfismos virais e infere-se que sua utilização no âmbito de diagnóstico de síndromes genéticas pode contribuir para o esclarecimento genótipo-fenótipo na SPW. Além disso, demonstra que a metodologia pode ser aplicada em diferentes amostras biológicas.

O MS-HRM é uma metodologia diagnóstica rápida, com alta precisão e de fácil interpretação dos resultados. A técnica permite uma análise paralela de diversas amostras sendo um método robusto para rastreamento de doenças genéticas em larga escala. A utilização de um único par de *primer* associada a análise da curva de dissociação otimiza a reação de PCR evitando resultados falso-positivos e falso-negativos. Um diagnóstico preciso e eficiente permite uma abordagem médica eficaz minimizando o fenótipo clínico da doença e promovendo uma melhor qualidade de vida para o paciente (Ferreira et al. 2019). A metodologia demonstra ter potencial de elucidar a relação genótipo-fenótipo em SPW assim como se tornar uma ferramenta diagnóstica para outras anormalidades epigenéticas.

REFERÊNCIAS

Bacheré, N., G. Diene, V. Delagnes, C. Molinas, P. Moulin, e M. Tauber. 2008. “**Early Diagnosis and Multidisciplinary Care Reduce the Hospitalization Time and Duration of Tube Feeding and Prevent Early Obesity in PWS Infants**”. *Hormone Research in Paediatrics* 69 (1): 45–52. <https://doi.org/10.1159/000111795>.

Buck-Koehntop, Bethany A., e Pierre-Antoine Defossez. 2013. “**On how mammalian transcription factors recognize methylated DNA**”. *Epigenetics* 8 (2): 131–37. <https://doi.org/10.4161/epi.23632>.

Buiting, Karin. 2010. “**Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome**”. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 154C (3): 365–76. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30273>.

Buiting, Karin, Charles Williams, e Bernhard Horsthemke. 2016. “**Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder**”. *Nature Reviews Neurology* 12 (10): 584–93. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.133>.

Buller, A., A. Pandya, C. Jackson-Cook, J. Bodurtha, M. Tekin, D. S. Wilkinson, C. T. Garrett, e A. Ferreira-Gonzalez. 2000. “**Validation of a Multiplex Methylation-Sensitive PCR Assay for the Diagnosis of Prader-Willi and Angelman’s Syndromes**”. *Molecular Diagnosis: A Journal Devoted to the Understanding of Human Disease Through the Clinical Application of Molecular Biology* 5 (3): 239–43. <https://doi.org/10.1054/modi.2000.9729>.

Cassidy, Suzanne B, e Daniel J Driscoll. 2009. “**Prader–Willi syndrome**”. *European Journal of Human Genetics* 17 (1): 3–13. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.165>.

Clayton-Smith, J. 2003. “**Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects**”. *Journal of Medical Genetics* 40 (2): 87–95. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.2.87>.

Costa, Régis Afonso, Igor Ribeiro Ferreira, Hiago Azevedo Cintra, Leonardo Henrique Ferreira Gomes, e Leticia da Cunha Guida. 2019. “**Genotype-Phenotype Relationships and Endocrine Findings in Prader-Willi Syndrome**”. *Frontiers in Endocrinology* 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00864>.

De Leeneer, Kim, Ilse Coene, Bruce Poppe, Anne De Paepe, e Kathleen Claes. 2008. “**Rapid and Sensitive Detection of BRCA1/2 Mutations in a Diagnostic Setting: Comparison of Two High-Resolution Melting Platforms**”. *Clinical Chemistry* 54 (6): 982–89. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.098764>.

Diaz-Garcia, Hector, Ana L. Guzmán-Ortiz, Tania Angeles-Floriano, Israel Parra-Ortega, Briceida López-Martínez, Mirna Martínez-Saucedo, Guillermo Aquino-Jarquín, Rocío Sánchez-Urbina, Hector Quezada, e Javier T. Granados-Riveron. 2021. “**Genotyping of the Major SARS-CoV-2 Clade by Short-Amplicon High-Resolution Melting (SA-HRM) Analysis**”. *Genes* 12 (4): 531. <https://doi.org/10.3390/genes12040531>.

Dodge, J A. 1998. “**Neonatal screening for cystic fibrosis**”. *BMJ : British Medical Journal* 317 (7155): 411.

Dos Santos, Jéssica Fernandes, Laís R. Mota, Pedro Henrique Silva Andrade Rocha, e Renata Lúcia L. Ferreira de Lima. 2016. “**A Modified MS-PCR Approach to Diagnose Patients with Prader-Willi and Angelman Syndrome**”. *Molecular Biology Reports* 43 (11): 1221–25. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4055-2>.

Ferreira, Igor Ribeiro, Régis Afonso Costa, Leonardo Henrique Ferreira Gomes, Wilton Darleães dos Santos Cunha, Latife Salomão Tyszler, Sílvia Freitas, Juan Clinton Llerena Junior, Zilton Farias Meira de Vasconcelos, Robert D. Nicholls, e Leticia da Cunha Guida. 2020. “**A Newborn Screening Pilot Study Using Methylation-Sensitive High Resolution Melting on Dried Blood Spots to Detect Prader-Willi and Angelman Syndromes**”. *Scientific Reports* 10 (1): 13026. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69750-0>.

Ferreira, Igor Ribeiro Ferreira Igor Ribeiro, Wilton Darleães dos Santos Cunha, Leonardo Henrique Ferreira Gomes, Hiago Azevedo Cintra, Letícia Lopes Cabral Guimarães da Fonseca, Elenice Ferreira Bastos, Juan Clinton Llerena Junior, Zilton Farias Meira de Vasconcelos, e Letícia da Cunha Guida. 2019. **"A rapid and accurate Methylation-Sensitive High-Resolution Melting Analysis assay for the diagnostic of Prader Willi and Angelman patients."** *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 7 (4). <https://doi.org/1002/MGG3.637>.

Kosaki, Kenjiro, Matthew J. McGinniss, Alexey N. Veraksa, William J. McGinnis, e Kenneth Lyons Jones. 1997. **"Prader-Willi and Angelman Syndromes: Diagnosis"**. *American journal of medical genetics* 73: 308–13.

Kramer, D., F. B. Thunnissen, M. I. Gallegos-Ruiz, E. F. Smit, P. E. Postmus, C. J. L. M. Meijer, P. J. F. Snijders, e D. a. M. Heideman. 2009. **"A Fast, Sensitive and Accurate High Resolution Melting (HRM) Technology-Based Assay to Screen for Common K-Ras Mutations"**. *Cellular Oncology: The Official Journal of the International Society for Cellular Oncology* 31 (3): 161–67. <https://doi.org/10.3233/CLO-2009-0466>.

Li, Yufeng, e Hiroyuki Sasaki. 2011. **"Genomic Imprinting in Mammals: Its Life Cycle, Molecular Mechanisms and Reprogramming"**. *Cell Research* 21 (3): 466–73. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.15>.

Liew, Michael, Robert Pryor, Robert Palais, Cindy Meadows, Maria Erali, Elaine Lyon, e Carl Wittwer. 2004. **"Genotyping of Single-Nucleotide Polymorphisms by High-Resolution Melting of Small Amplicons"**. *Clinical Chemistry* 50 (7): 1156–64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032136>.

Pereyra, Silvana, Tatiana Velazquez, Bernardo Bertoni, e Rossana Sapiro. 2012. **"Rapid multiplex high resolution melting method to analyze inflammatory related SNPs in preterm birth"**. *BMC Research Notes* 5 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-69>.

Pichler, Martin, Marija Balic, Elke Stadelmeyer, Christoph Ausch, Martina Wild, Christian Guelly, Thomas Bauernhofer, Hellmut Samonigg, Gerald Hoefler, e Nadia Dandachi. 2009. **"Evaluation of High-Resolution Melting Analysis as a Diagnostic Tool to Detect the BRAF V600E Mutation in Colorectal Tumors"**. *The Journal of Molecular Diagnostics : JMD* 11 (2): 140–47. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080100>.

Ramsden, Simon C., Jill Clayton-Smith, Rachael Birch, e Karin Buiting. 2010. **"Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes"**. *BMC Medical Genetics* 11 (1): 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-70>.

Smith, Arabella, e Dorothy Hung. 2017. **"The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome"**. *Translational Pediatrics* 6 (1): 46–56. <https://doi.org/10.21037/tp.2016.07.04>.

Stoep, Nienke van der, Chantal D. M. van Paridon, Tom Janssens, Petra Krenkova, Alexandra Stambergova, Milan Macek, Gert Matthijs, e Egbert Bakker. 2009. **"Diagnostic Guidelines for High-Resolution Melting Curve (HRM) Analysis: An Interlaboratory Validation of BRCA1 Mutation Scanning Using the 96-Well LightScanner"**. *Human Mutation* 30 (6): 899–909. <https://doi.org/10.1002/humu.21004>.

Takano, Toshimi, Tomoya Fukui, Yuichiro Ohe, Koji Tsuta, Seiichiro Yamamoto, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, et al. 2008. **"EGFR Mutations Predict Survival Benefit from Gefitinib in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: A Historical Comparison of Patients Treated before and after Gefitinib Approval in Japan"**. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (34): 5589–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.7254>.

Teräsjärvi, Johanna, Antti Hakanen, Matti Korppi, Kirsi Nuolivirta, Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela, Jussi Mertsola, Ville Peltola, e Qiushui He. 2017. “**Rapid Detection of Functional Gene Polymorphisms of TLRs and IL-17 Using High Resolution Melting Analysis**”. *Scientific Reports* 7 (1): 41522. <https://doi.org/10.1038/srep41522>.

Tomizawa, Shin-ichi, e Hiroyuki Sasaki. 2012. “**Genomic Imprinting and Its Relevance to Congenital Disease, Infertility, Molar Pregnancy and Induced Pluripotent Stem Cell**”. *Journal of Human Genetics* 57 (2): 84–91. <https://doi.org/10.1038/jhg.2011.151>.

Velez, Daniel Ortiz, Hannah Mack, Julietta Jupe, Sinead Hawker, Ninad Kulkarni, Behnam Hedayatnia, Yang Zhang, Shelley Lawrence, e Stephanie I. Fraley. 2017. “**Massively Parallel Digital High Resolution Melt for Rapid and Absolutely Quantitative Sequence Profiling**”. *Scientific Reports* 7 (1): 42326. <https://doi.org/10.1038/srep42326>.

Wojdacz, Tomasz K., e Lise Lotte Hansen. 2006. “**Reversal of PCR Bias for Improved Sensitivity of the DNA Methylation Melting Curve Assay**”. *BioTechniques* 41 (3): 274, 276, 278. <https://doi.org/10.2144/000112240>.

Wu, Shu-Biao, Michelle G. Wirthensohn, Peter Hunt, John P. Gibson, e Margaret Sedgley. 2008. “**High Resolution Melting Analysis of Almond SNPs Derived from ESTs**”. *Theoretical and Applied Genetics* 118 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00122-008-0870-8>.

CAPÍTULO 3

COMO MENDEL SE INTERESSOU PELA HERANÇA DAS CARACTERÍSTICAS?

Data de aceite: 21/06/2021

Luiz Augusto Salles das Neves

Universidade Federal de Santa Maria -
Departamento de Biologia

Raquel Stefanello

Universidade Federal de Santa Maria -
Departamento de Biologia

Renata Smith Avinio

Universidade Federal de Santa Maria -
Mestranda do Curso de Engenharia Florestal

Kelen Haygert Lencina

Universidade Federal de Santa Catarina -
Departamento de Agricultura e Diversidade de
Florestas

RESUMO: Johann Gregor Mendel após a publicação do seu trabalho passou para a História como o fundador da Genética (termo criado posteriormente). Entretanto, há lacunas na caminhada que fez desde a cátedra de Física na Universidade de Viena até as suas palestras para defesa de sua tese em 1865. Mesmo que haja muitos escritos sobre Mendel, ainda não se obteve concretude sobre o que o levou a trabalhar com ervilhas. Duas publicações em jornais locais podem dar uma pista sobre isso e demonstrar quem mais influenciou Mendel a delinear experimentos e chegar às leis da herança das características. É o que nos propomos nessa revisão baseada em fontes primárias e secundárias.

PALAVRAS - CHAVE: Mendel, Napp, Ünger, Horticultura

HOW MENDEL WAS INTERESTED IN HERITAGE CHARACTERISTICS?

ABSTRACT: Johann Gregor Mendel after the publication of his work went down in history as the founder of Genetics (a term created later). However, there are gaps in the journey he made from the chair of Physics at the University of Vienna to his lectures to defend his thesis in 1865. Even though there are many writings on Mendel, there is still no concreteness about what led him to work with peas. Two publications in local newspapers can give a clue about this and demonstrate who most influenced Mendel to design experiments and arrive at the laws of the inheritance of characteristics. This is what we propose in this review based on primary and secondary sources.

KEYWORDS: Mendel, Napp, Ünger, Horticulture.

INTRODUÇÃO

O início dos estudos para se conhecer a herança das características começou cerca de 100 anos antes de a Ciência trazer a lume como se dava a transmissão das características entre as gerações Köhreuter deu o primeiro passo e Mendel subiria ao *podium* com o seu trabalho (NEVES, 2016)

Usando o dote de sua irmã que se casou, Mendel estudou em Olmütz e Troppau onde obteve excelente formação média e após

ingressou na Universidade de Viena e obteve o grau de Mestre em Física, onde permaneceu por 2 anos. Após lecionar pelo período de 1851 a 1853 entrou para o Mosteiro de Santo Tomás em Brno onde foi capaz de trabalhar com ervilhas e chegar as regras da herança (NEVES, 2016; ANDRADE e SILVA, 2016).

Muito se perdeu após a morte de Mendel, pois suas anotações foram queimadas no mosteiro, por isso pouco se sabe sobre a trajetória de sua vida durante o desenvolvimento de seu trabalho a não ser em 1900 quando ocorreu, efetivamente, a redescoberta de sua publicação. Dijk et al (2018) relatam que devido a esses fatos as fontes primárias reduziram-se, deixando lacunas sobre a vida e o raciocínio que teve ao delinear seu trabalho com as ervilhas, feijões e demais plantas, embora os princípios fundamentais de sua descoberta sejam fundamentais para os dias atuais e para a literatura didática.

Mesmo com a falta das fontes primárias as inúmeras publicações sobre Mendel especulam sobre seu trabalho e se detém em seus fundamentos para que professores e alunos possam conhecer as leis da herança para todas as características dos organismos (SAPP, 1990).

Segundo Hartl e Orel (1992) as publicações sobre Mendel baseiam-se numa visão ortodoxa onde dizem que estava tão somente procurando as leis da hereditariedade, entretanto outros autores (OLBY, 1979; CALLENDER, 1988) discutem sobre outra visão, a de que Mendel interessava-se pela criação de novas espécies por hibridação pelo fato de que tenha lido a publicação de Darwin, A origem das espécies, publicada em 1859.

A fonte primária para o entendimento do trabalho de Mendel está em sua própria publicação *Experiments on plant hybrids* onde desenvolve todo o seu trabalho a partir de suas anotações e observações. Nesse artigo, publicado no *Proceedings of London Science Society* Mendel irá citar que houvera estudado outros investigadores como Grew, Nägeli para dar suporte aos resultados obtidos (NEVES, 2016; DIJK et al., 2018).

As cartas escritas por Mendel para Nägeli (MENDEL, 1950) são outras fontes primárias para se entender a caminhada de Mendel. Entretanto, não há a publicação das respostas a essas cartas dada por Nägeli para Mendel. Então, cria-se uma lacuna: será que Nägeli aceitava tudo que Mendel fazia e quais respostas e sugestões dava para que Mendel prosseguisse? E, por fim, as publicações em jornais da região, na sua época, onde há curtos relatos do trabalho que estava fazendo, com pequena repercussão para a Ciência. Na presente revisão iniciar-se-á pelo trabalho original de Mendel.

Experiments on plants hybrids. Breves comentários

Em seu trabalho *Experiments on plants hybrids* pode-se ter uma noção de sua trajetória. Em “Observações preliminares” observa-se isso quando Mendel relata:

Examinando-se as numerosas experiências realizadas nesse campo, chega-se à conclusão de que nenhuma foi executada com a extensão e o modo capazes de possibilitar não só a determinação do número de formas diferentes sob as quais aparece a descendência dos híbridos, como ainda o

arranjo dessas formas com exatidão de acordo com suas diferentes gerações e a verificação definitiva de suas mútuas relações numéricas (MENDEL, 1866, p.3).

Para que relatasse isso obviamente além de sua própria capacidade científica teve a influência da sua formação em Física e mais um pouco, a influência do Abade Cyrill Napp e de seus professores. Sabe-se que Mendel recebeu do abade do mosteiro Cyrill Napp (1792 – 1867) as análises de plantas de *Pisum* sob o ponto de vista fisiológico. O abade estudava a fisiologia das ervilhas sem se preocupar com a herança das características (NEVES, 2016). Da fisiologia vegetal ao estudo da hereditariedade há um longo caminho a percorrer. Mendel, pelo lado da fisiologia pode entender o desenvolvimento vegetativo, o florescimento e a frutificação. Mas não foi só isso, outras influências foram decisivas para Mendel trabalhar na área vegetal, não obstante sua formação em Física. De acordo com Andrade e Silva (2016) as influências derivam de professores da Universidade de Viena, como Franz Ünger (1800 – 1870) da área de Anatomia e Fisiologia Vegetal, Eduard Fenzl (1808 – 1879) na área de Cálculo e Análise Combinatória, Franz Moth (1802 – 1879) e Andreas Von Ettingshausen (1796 – 1878) nas áreas de Trigonometria e tábuas de logaritmos. Com todos esses estudos Mendel divisou que

[..] a herança manifestada nas plantas e animais dependia de uma lei fisiológica e, como uma necessidade metodológica de seu trabalho, planejou cuidadosamente todos os experimentos... (ANDRADE e SILVA, 2016, p.237).

E para buscar essa “lei” precisava agora verificar quais plantas (espécies) de *Pisum* poderia trabalhar para fazer cruzamentos. O isolamento daquelas espécies que tinham a característica desejada era o melhor caminho. Os campos ou os canteiros na área do mosteiro dariam para isolar as plantas. Esses “campos de autofecundação” tinham plantas que somente davam sementes amarelas e, em outro canteiro distante só tinham plantas que davam sementes verdes, por exemplo. Mendel impediu que houvesse “contaminação” do pólen de uma para outra planta. Fez esse procedimento para as sete características que escolheu para as análises.

Com essas citações tem-se a ideia de como Mendel pode delinear seus experimentos e obter resultados precisos, pois quando projetava um cruzamento já previa o resultado que daria. Isso lhe deu uma grande segurança para estabelecer outros cruzamentos que só foram trabalhados por Kölreuter cem anos antes. Trata-se dos retrocruzamentos, onde Mendel podia definir o que acontecia com o híbrido F_1 . São esses cruzamentos, cujo resultado Mendel previra, que foi possível estabelecer as regras para a herança das características (NEVES, 2016).

Mendel sempre foi rigoroso ao elaborar seus experimentos e teve o máximo de cuidado ao escolher as plantas. Trabalhava essas plantas até obter linhagens puras que só eram assim consideradas após seis gerações de autofecundação.

As cartas para Carl Nägeli

Nas cartas que escreveu para Nägeli estão explícitas as demais espécies com que trabalhou, dentre elas *Geum*, *Aquilegia*, *Mirabilis*, *Lychnis*, *Cirsium*, *Linaria* e *Hieracium*. Essa última rendeu-lhe uma publicação *On Hieracium-hybrids obtained by artificial fertilisation* (MENDEL, 1870).

Nas cartas Mendel expressa legados e frustrações. Dentre os legados mais importantes estão os obtidos com *Pisum* e *Phaseolus*, mais com a primeira espécie do que com a segunda. Porém, com as espécies acima citadas que também trabalhou houve mais resultados frustrantes do que felizes. Entretanto, deixou um legado maior, a porta aberta para que outro cientista pudesse encontrar a resposta. As espécies que Mendel escolhera além de *Pisum* possuíam mecanismos de reprodução que eram desconhecidos dele e que foram descobertos próximos a 1900.

Em 1897 quando Mendel já houvera falecido é que Svante Samuel Murbeck (1859 – 1946) e Hans Oscar Juel, determinaram a embriologia da apomixia (partenogênese) nas plantas de *Alchemilla* L. e *Antennaria alpina* (L.). R. Br, respectivamente confirmando o comentário de John Smith e alertando para os demais pesquisadores para a formação da semente assexuada e seus padrões de variação natural. Ostenfeld e Rosenberg em 1904, 1906 e 1910 realizaram uma série de experimentos de hibridação em *Hieracium* L., incluindo repetições dos cruzamentos de Mendel, e atribuíram corretamente os padrões de variação de progênie a uma mistura de hibridação sexual e apomixia (BICKNELL e CATANACH, 2006).

Sob essa base, os resultados enigmáticos de Mendel poderiam ter sido explicados. No híbrido de *Hieracium praealtum* W.D.J. Koch \times *Hieracium aurantiacum* L. apenas alguns óvulos se diferenciavam partenogeneticamente, levando a prole à semelhança do genitor feminino, outros óvulos precisavam ser polinizados, porém com pólen do genitor masculino os híbridos se desenvolviam, embora com fertilidade parcial. Na espécie *Hieracium praealtum* W.D.J.Koch a reprodução é sexual e partenogenética, simultaneamente na mesma planta (NOGLER, 2006; GUIMARÃES e CARNEIRO, 2017). Esse mesmo autor irá se referir, dizendo que “o fenômeno é tão raro que parece compreensível que nem Mendel nem Nägeli tivessem conhecimento desse tipo de reprodução vegetal” (NOGLER, 2006, p.5).

Os artigos de jornais regionais

Por fim, há a descoberta recente de artigo de jornais locais que se referem as atividade mais corriqueiras de Mendel que foram estudados por Dijk et al (2018). Em sua publicação esses autores relatam que no primeiro artigo apareceu em 26 de julho de 1861 em *Neuigkeiten* (Notícia), um jornal diário de Brünn, a capital da Morávia, onde Mendel morava (agora Brno, República Tcheca). É uma cópia de um artigo da *Mährischer Korrespondent* (M. K.) (Correspondente da Morávia), e outro é um jornal em Brünn e

arredores. Os jornais de Brünn foram impressos em fontes góticas alemãs, que costumam não ser bem convertido pelo Optical Character Recognition Programs (OCR). Uma busca feita por “Mendel” ou “Mendl” não encontrou o artigo, mas uma pesquisa por “Befruchtung” (fertilização) sim. O OCR lê Mendel pela primeira vez como “Wenol” e a segunda vez como “Mc» dl,” explicando porque as primeiras pesquisas foram infrutíferas. O faz parte de um longo comentário no *Brünner Zuschauer* (Espectadores de Brünn). O texto corrigido e traduzido é o seguinte:

O “M. K.” traz as seguintes informações interessantes para proprietários de jardins de Brünn: o Padre Gregor Mendel, Professor no k.k. Oberrealschule, preocupa-se com experimentos muito instrutivos, que visam melhorar as variedades de vegetais e flores cultivadas em nossa região. Elas merecem mais atenção porque devem ser capazes de exercer uma influência considerável no levantamento de uma economia de vital atividade em nossos subúrbios. Através da fertilização artificial verdadeiramente resultados surpreendentes puderam ser alcançados. Os vegetais cultivados pelo Professor, como ervilhas, espigas 2, pepinos e feijões, são arbustos altos que se distinguem por uma enorme produção de frutas que, em tamanho e sabor, não deixam nada a ser desejado. Para o cultivo dessas plantas, principalmente sementes do exterior foram utilizadas. Dos vegetais estrangeiros, então agora, o espinafre da Nova Zelândia, que foi aclimatado, prospera em nosso solo. As folhas muito carnosas não só contêm mais substâncias nutritivas do que as variedades até agora cultivadas, mas a planta é caracterizada por um crescimento exuberante, de modo que algumas espécies cobrem sua parcela experimental bastante grande quase inteiramente com suas folhas. Até agora, os experimentos realizados com batatas tiveram menos sucesso. As plantas mostraram um desenvolvimento muito vigoroso, mas os frutos 3 apodreceram e até agora nenhum remédio foi encontrado. O Professor Mendel estendeu temporariamente seus experimentos [também] a várias espécies de flores, que até agora tiveram que ser importadas com grandes despesas do exterior. Os cravos e fúcsia, dos quais o Professor cultivou vários em 100 potes, destaca-se por sua abundância e esplendor colorido de uma surpreendente maneira. Considerando os esforços e diligência com que esses experimentos exigem para obter um resultado bem-sucedido, deve-se dar todo o reconhecimento ao esforço do Professor. A substancial quantia de dinheiro que é atualmente gasta na compra de sementes no exterior pode ser melhor preservada para a produção doméstica (ANONYMOUS 1861a, p.2, citado por DIJK et al., 2018).

Este artigo mostra o apreço e a admiração pelos trabalhos de Mendel. Curiosamente, o artigo provocou uma reação 4 dias depois, 30 de julho de 1861, no *Brünner Zeitung* (Jornal de Brünn), outro jornal local, argumentando que o repórter havia exagerado a importância do trabalho de Mendel para a economia local (para o texto original em alemão, consulte o material suplementar (ANONYMOUS 1861b, citado por DIJK et al., 2018):

Brünn - Lemos em um jornal local um artigo, que é supostamente interessante para jardineiros e floristas, nos experimentos de aclimação do Prof. Mendel, na Comunidade Agostiniana do Mosteiro de São Tomás, em Altbrünn. Sem querer ofender o Professor Mendel, pois honramos cada esforço para abordar a verdade de uma maneira prática, nós devemos conscientizar nossos leitores sobre o verdadeiro valor do assunto, que o repórter exagerou um pouco (p.2).

Sobre o cultivo de espinafre (*Tetragonia expansa* Murr.) da Nova Zelândia, seu cultivo e uso como vegetal não é novo porque já foi introduzido a partir de Nova Zelândia para a Europa em 1772. O Senhor Schebanek, chefe jardineiro da cidade de Brünn, a cultiva há vários anos nas pequenas parcelas perto das estufas, como nós mesmos. Apesar de muitos anos de cultivo, não se tornou popular porque tem um gosto amargo. Uma espécie mais comum, porque mais apreciado, é o espinafre perene de inverno, *Rumex patientia* L., que veio em 1573 da Itália para a Inglaterra e Alemanha, pois tem um sabor mais ácido e quando misturado com espinafre comum mascara o sabor de erva do último. O espinafre comum *Spinacia oleracea* L. é dióica, como o cânhamo, o que significa que algumas plantas têm flores masculinas e outras plantas têm flores femininas, e apenas as últimas produzem sementes para semear. Chegou aqui em 1568 da Arábia. Além dessas plantas, existem outras que podem ser usadas como espinafre, por exemplo *Atriplex purpurea* L. (orach vermelho) da Ásia central que cresce na natureza e sempre foi um vegetal de folhas apreciadas. O planta gelo *Mesembryanthemum crystallinum* L. que veio do Cabo da Boa Esperança para a Inglaterra em 1727 possui flores exuberantes para cultivo.

No que diz respeito à “bastardização” de feijão, ervilha ou figos e cucurbitáceas, os catálogos de sementes da França, Inglaterra e Alemanha listam tantas variedades de excelente qualidade que é dificilmente digno de nota mencionar a importância econômica desses experimentos em escala muito pequena.

“Bastardização” ou hibridização que é a transferência de pólen para o estigma de outra planta com uma escova fina (na maioria dos casos as sementes assim produzidas são de uma nova variedade) de cravos e fúcsia é uma prática antiga e geralmente conhecida, atualmente bem conhecida por todos os cuidadores de jardins. A fúcsia escarlate, *Fuchsia coccinea* Art. foi trazida do Chile para a Inglaterra por um capitão de navio em 1788. O próximo foi a esguia, *F. gracilis*, do México em 1822 e então a *F. microphylla* de folhas pequenas em 1827. Até agora, existem 32 espécies constantes, todas originárias da América do Sul e cerca de 500 híbridos que foram produzidos na Europa. Este grupo de plantas bonitas e fácil de cultivar tem sido nomeado *Fuchsia* para homenagear Leonhard Fuchs que morreu como Prof. de Medicina em 1565, em Tübingen. Ele era um botânico e defensor da medicina hipocrática e foi feito nobre por Charles V (ANONYMOUS 1861b, citado por DIJK et al., 2018).

O segundo artigo é bastante negativo sobre o trabalho de horticultura de Mendel, embora pretenda reconhecer o seu valor: “honramos todos os esforços para abordar a verdade de uma forma prática.” Esta observação é intrigante, pois sugere que Mendel estava resolvendo empiricamente uma questão científica, que a esta instância teria sido a compreensão da herança das características.

Esses dois artigos datam do período em que Mendel estava no meio de seus experimentos com *Pisum* e são as únicas fontes significativas até agora sobre seu trabalho entre o término de seus estudos universitários, em Viena, em julho 1853 e as duas palestras

sobre as ervilhas, em fevereiro e março 1865. Os artigos em jornais locais refletem o interesse do público em geral para o tipo de trabalho que Mendel estava fazendo. Esses jornais foram amplamente lidos e juntos tiveram uma circulação diária de 6.000 cópias (ANONYMOUS, 1875, citado por DIJK et al., 2018), pois naquela época, Brünn tinha uma população de 70.000 (EICHLING, 1942). Um artigo de 1873, o Tagesbote4 chamou Mendel de “um ampoa horticultor e pomologista zeloso conhecido”5 (ANONYMOUS, 1873, citado por DIJK et al., 2018). É possível, portanto, concluir que as atividades de horticultura de Mendel eram bastante conhecidas em Brünn, na época.

No primeiro artigo do jornal é possível se entender Mendel como indivíduo preocupado com a situação econômica da região, pois com experimentos de melhoramento de plantas poderia auxiliar a economia regional. Pode ser visto também como introdutor de novas plantas na região de Brno, assim como um dedicado controlador de doenças das plantas. O espinafre vindo da Nova Zelândia foi cultivado nos canteiros do Mosteiro e servia de alimento para os monges e as flores cultivadas em vasos poderiam ser comercializadas pela beleza e abundância que davam.

CONCLUSÃO

Nessa revisão se procurou comentar as fontes primárias que Mendel deixou para a posteridade. São poucas, mas demonstram algo como a simplicidade com que Mendel iniciou trabalhar com plantas, pelas notícias dos jornais apesar de pertencer ao mosteiro. Demonstram igualmente o caráter rigoroso que teve ao iniciar seu trabalho com hibridação, principalmente com *Pisum*, o que lhe permitiu estabelecer regras para a herança das características, através de sua publicação. E mostram também que os ensinamentos dos seus professores lhes deram a base para elaborar delineamentos científicos usados até hoje no melhoramento de plantas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. A. B.; SILVA, E. P. Mendel e seus abismos. **Genética na Escola**, v.11, p.234-243, 2016.

BICKNELL, R. A.; CATANACH, A. S. The molecular biology of apomixes. In: JORDAN, R. B. (Ed.) The molecular biology and biotechnology of flowering. Reino Unido: Biddles Ltda Kyng's Lynn, Cap.13. 2006. p.354-380.

CALLENDER, L. A., 1988 Gregor Mendel: an opponent of descent with modification. **History of Science**, v. 26 p. 41–57, 1988.

DIJK, P. J.; WEISSING, F. J.; KEYGENE, T. J. N. E. How Mendel's interest in inheritance Grew out of plant improvement. **Genetics**, v.210, p.347–355, 2018.

EICHLING, C.I talked with Mendel. **Journal of Heredity**, v.33, p. 243–246, 1942.

GUIMARÃES, L. A.; CARNEIRO, V. T. C. Apomixia. A resposta ao enigma de Mendel. In: ARAGÃO, F. J. L.; MOREIRA, J. R. (Eds.) **Mendel. Das leis da hereditariedade à engenharia genética**. EMBRAPA: Brasília. 2017. Cap.7. p.177-191.

MENDEL, G. On Hieracim-hybrids obtained by artificial fertilization (1870). Disponível em <http://www.esp.org>. Acessado em abril de 2021.

MENDEL, G. Gregor Mendel's letters to Carl Nägeli. 1866 – 1873. *Genetics*, v. 35, n.5, p.1-29, 1950. Disponível em < <http://www.esp.org>> Acessado em abril de 2019.

NEVES, L. A. S. **Da antiguidade à redescoberta das Leis de Mendel**. Editora da UFSM: Santa Maria. 2016. 274p.

NOGLER, G. A. Perspectives. The lesser-known Mendel: his experiments on Hieracium. *Genetics*, v.172, n.1, p.1-6, 2006.

OLBY, R. C. Mendel no Mendelian? **History of Science**, v.17, p. 53–72, 1979.

SAPP, J. The nine lives of Gregor Mendel,. In: SAPP, J. **Experimental Inquiries**. Australasian Studies in History and Philosophy of Science, Vol. 8, Edited by H. E. Le Grand. Springer-Verlag. pp. 137–166. 1990.

CAPÍTULO 4

FACILITANDO A APRENDIZAGEM DE GENÉTICA: UMA PROPOSTA DE AULA PRÁTICA SOBRE A EXTRAÇÃO DE DNA DE VEGETAIS

Data de aceite: 21/06/2021

Data de submissão: 09/06/2021

Tiago Maretti Gonçalves

Doutor em Ciências pelo programa de Pós-Graduação em Genética Evolutiva e Biologia Molecular da Universidade Federal de São Carlos, UFSCar - SP
Poços de Caldas - MG
<http://lattes.cnpq.br/7622375381774518>

RESUMO: A Genética é uma área fascinante, no entanto é dotada de termos e processos muito das vezes abstratos o que podem desmotivar a aprendizagem dos alunos. Dessa maneira para superarmos tais obstáculos, propomos a abordagem de uma aula prática aos alunos do ensino médio utilizando materiais simples e de baixo custo sobre a extração de DNA de frutas do cotidiano como: a banana, mamão, uva, o tomate além de outros alimentos como a cebola e o alho. Nesta aula, os alunos são convidados a vivenciar e problematizar com o professor várias questões inerentes ao DNA, facilitando o processo norteador do ensino e da aprendizagem, além de permitir o desenvolvimento da ótica de experimentação em ciências e a formulação de hipóteses.

PALAVRAS - CHAVE: Experimentação, Ensino, Biologia, Genética, DNA.

FACILITATING THE LEARNING OF GENETICS: A PRACTICAL LESSON PROPOSAL ON THE EXTRACTION OF DNA FROM VEGETABLES

ABSTRACT: Genetics is a fascinating area, however it is endowed with terms and processes that are often abstract, which can discourage students from learning. In order to overcome these obstacles, we propose the approach of a practical class for high school students using simple and low-cost materials on DNA extraction from everyday fruits such as: bananas, papaya, grapes, tomatoes and other foods like onion and garlic. In this class, students are invited to experience and discuss with the teacher several issues inherent to DNA, facilitating the guiding process of teaching and learning, in addition to allowing the development of the perspective of experimentation in science and the formulation of hypotheses.

KEYWORDS: Experimentation, Teaching, Biology, Genetics, DNA.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo Reece et al. (2015), a Genética é a área da Biologia que estuda a herança e a variação hereditária nos organismos. Essa área fascinante, também é uma ciência que possui grande impacto sobre todos nós, pois por meio da agricultura e na medicina ajuda a sociedade a se alimentar e a nos mantermos saudáveis, possibilitando discernir o que nos faz humanos e o que distingue cada ser vivo como indivíduos

(SNUSTAD e SIMMONS, 2013).

No ensino médio, a Genética se insere dentro da Biologia como uma área muito extensa, uma vez que é dotada de muitos termos e processos que devem ser muito bem assimilados e compreendidos pelos alunos. Desta forma, ela é encarada como sendo uma área complexa, podendo desmotivar o processo de aprendizagem dos alunos. Além disso, de acordo com Borges, Silva e Reis (2017), as dificuldades de compreensão dos conteúdos de genética podem ser relacionadas a existência de um vocabulário muito específico, abundância de termos técnicos, além da presença de cálculos matemáticos exigidos. A busca de metodologias alternativas de ensino, aliadas as aulas teóricas pode ser de grande impacto com o intuito de facilitar o processo norteador de ensino e da aprendizagem (Gonçalves, 2021a) e uma delas é o uso de aulas práticas (experimentação).

Segundo (Gonçalves, 2021b) a utilização de aulas práticas experimentais na disciplina de Biologia no ensino médio pode ser de grande importância pois facilita o processo de ensino e aprendizagem dos alunos, transpondo na prática o que foi aprendido na aula teórica em sala de aula. Além de despertar a face criativa e científica do aluno, potencializando a ótica de experimentação em ciências. Segundo Iteraminense (2019), as aulas práticas no ensino de biologia, são metodologias de grande importância de pesquisa, uma vez que promove ao discente experimentar situações problematizadas e vivenciar a teoria explicitada em sala de aula.

No entanto, mesmo sabendo dos impactos positivos da experimentação científica no processo de aprendizagem dos alunos, ela ainda é pouco praticada dentro de sala de aula pelos professores. Sobre isso, Marandino, Selles e Ferreira (2009), relatam que os docentes encontram uma certa dificuldade em aplicar aulas práticas no seu cotidiano em detrimento a cultura tradicional do ensino expositivo e, em segundo lugar, a vinculação ao ensino médio de exames nos quais inexistem a possibilidade de avaliação de caráter prático, uma vez que essas atividades não são testadas em exames de vestibulares. Somado a esses entraves, existe a escassez de recursos financeiros para a construção de laboratórios físicos ou a incapacidade de manutenção, por estes possuírem materiais de alto custo, inviabilizando assim sua prática (Gonçalves, 2021b). Por outro lado, as aulas práticas em Biologia podem ser realizadas sem a necessidade de laboratórios e de equipamentos de alto custo, assim como ressaltam Chaves e Hunshe (2014). Os autores defendem a idéia da realização de experimentações sem a necessidade de espaços escolares específicos, como os laboratórios, pois existem atividades experimentais que podem ser feitas em qualquer sala de aula com materiais simples e inclusive de baixo custo. Assim, a realização dessas aulas promove o despertar da discussão, reflexão e motivação nos discentes.

Desta maneira, o objetivo principal deste trabalho é a proposta de uma aula prática para facilitar a aprendizagem de tópicos de Genética, aplicados na disciplina de Biologia no ensino médio. Nessa aula, com um tempo médio de no máximo 60 minutos, os alunos irão utilizar materiais simples e de baixo custo para procederem a extração de DNA das células

de frutas do cotidiano como o mamão, banana, tomate e a uva, além de outros alimentos como a extração de DNA de cebola e do alho. Vale a pena ressaltarmos que fim, devido à atual situação em que vivemos da COVID-19 esta prática pode ser feita em casa pelos próprios alunos, que, ao final desta irão responder um questionário sendo posteriormente enviado ao professor para correções e discussões futuras. No Quadro 1, estão dispostos de maneira sucinta o objetivo, o conteúdo e as habilidades que o professor pode abordar aos alunos com a realização da presente atividade prática.

Competências	Descrição
Objetivo da atividade prática	Facilitar a compreensão de conceitos relacionados a molécula de DNA.
Conteúdo abordado	Genética (estrutura e função dos ácidos nucleicos).
Habilidades	Desenvolver no aluno a prática de atividades experimentais científicas, além de formular hipóteses e explicar os resultados obtidos.

Quadro 1. Objetivo, conteúdo e habilidades trabalhados na atividade proposta.

Fonte: Autor (2021).

2 | METODOLOGIA

O presente trabalho, foi publicado inicialmente em formato de artigo científico pelo autor Gonçalves (2021c) na Revista Educação Pública do Rio de Janeiro (CECIERJ) intitulado: “Extraindo o DNA de vegetais: uma proposta de aula prática para facilitar a aprendizagem de Genética no ensino médio”.

2.1 Materiais Utilizados na Atividade Prática

- 4 pedaços de mamão sem casca;
- ½ banana;
- 1 tomate;
- 1 cacho pequeno de uvas;
- ½ cebola;
- 2 dentes de alho;
- 4 Saquinhos tipo Zip Lock;
- 1 faca sem ponta;
- 12 copos americanos transparentes de vidro de 200 ml cada um;
- Detergente líquido de lavar louças transparente;
- Sal de Cozinha;
- Cronômetro;

- Copo graduado;
- 1 colher de sopa e outra de chá;
- 1 coador pequeno;
- 1 caneta marcadora de retroprojctor;
- Álcool 70% (gelado).

2.2 Procedimentos

2.2.1 Preparo das Frutas e Alimentos:

Nessa parte, o professor deve ressaltar aos alunos para tomarem cuidado ao manusear a faca optando por utilizar facas sem ponta evitando-se assim, acidentes. Inicialmente, o mamão deverá ser cortado em 4 pequenos cubos de 4 cm cada um, retirando-se sua casca. A banana deverá ser descascada e utilizada apenas sua metade. O tomate deverá ser picado em pequenos cubos tendo sua casca preservada. As uvas devem ser destacadas dos cachinhos, sugerindo-se pegar um cacho pequeno. A cebola e o alho deverão ser descascados e cortados em pequenos pedaços, como sugestão, utilizar metade da cebola e dois dentes de alho para a realização da aula prática.

Na figura abaixo estão os alimentos e frutas cortados prontos para o processo de extração de DNA.

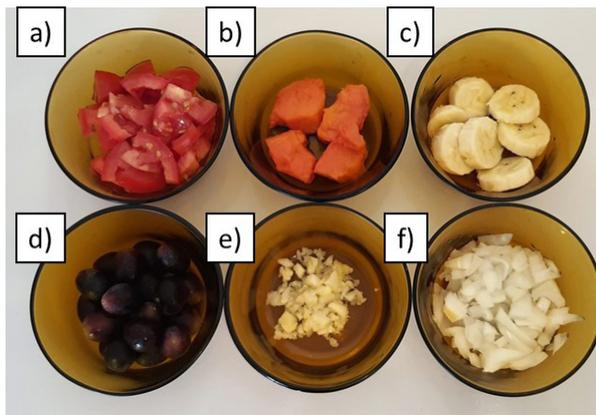


Figura 1. Frutas e alimentos cortados prontos para a extração de DNA. a) tomate picado; b) mamão cortado em cubos; c) banana descascada e cortada em rodela; d) uva destacada do cacho. e) alho picado em pedaços pequenos, e f) cebola picada.

Fonte: Autor (2021).

2.2.2 Enumerando Os Copos

Utilizar uma caneta de retroprojctor para enumerar os copinhos como constam no quadro abaixo:

Primeiro grupo de copos	Segundo grupo de copos	Fruta/Alimento
1a	1b	Tomate
2a	2b	Mamão
3a	3b	Banana
4a	4b	Uva
5a	5b	Cebola
6a	6b	Alho

Tabela 1. Numeração dos copos com as frutas e alimentos para extração de DNA.

Fonte: Autor (2021).

2.2.3 *Macerando as Frutas e os Alimentos:*

O tomate, o mamão, as uvas e a banana devem ser colocados cada um, em um saquinho do tipo zip lock e lacrados pela parte do feixo de plástico da superfície do mesmo. Nessa parte devemos macerar as frutas pressionando-as dentro do saquinho com as mãos contra a mesa até a obtenção de uma pasta homogênea. Explicar aos alunos que essa etapa é de grande importância pois permite o aumento da superfície de área de contato da fruta com os agentes que irão retirar o DNA no interior das células. Outro ponto a ser problematizado é perguntar aos alunos se seria mais interessante utilizarmos um liquidificador ou processador de alimentos para macerar as frutas. Aqui como resposta, o professor deve alertar aos alunos que o uso desses eletroportáteis podem danificar a integridade do DNA, não sendo recomendado o seu uso. A cebola e o alho não necessitam serem macerados com saquinho zip lock pois são mais duros, assim, cortando-os em partes bem pequenas com o auxílio da faca sem ponta já é suficiente para o procedimento inicial de extração de DNA.

2.2.4 *Extraindo O DNA das Frutas, do Alho e da Cebola*

O protocolo de extração utilizado nesta atividade foi em parte baseado no trabalho de Dessen e Oyakawa (2012). No protocolo aqui proposto foram adaptadas algumas partes afim de facilitar a condução do mesmo pelo professor aos alunos, além de incluirmos outras frutas e alimentos, pois o original foi proposto para a extração de DNA em morango.

Após maceradas as frutas dentro dos saquinhos e a cebola e o alho picados em pequenos pedaços devemos transferir seu conteúdo para dentro dos copos enumerados como constam na primeira coluna da tabela 1. Após isso, deverá ser colocado em cada um dos copos, 50 ml de água (medido com auxílio de um copo graduado). Em cada um dos copos, adicionar 1 colher de sopa de detergente e uma colher de chá de sal, mexer vagarosamente evitando que formem bolhas. Nesta etapa, é importante ressaltar aos alunos que o detergente irá atuar como agente desnaturante das membranas lipídicas da célula (membrana plasmática e membrana nuclear), rompendo o conteúdo celular,

extravasando-se assim as proteínas e o DNA. Já o sal de cozinha (NaCl) irá atuar como agente fornecedor de íons que é importante para permitir a precipitação do DNA.

Na continuidade do experimento, deixar os copos em repouso em temperatura ambiente por 30 minutos (contados por meio do cronômetro). Mexer de vez em quando vagarosamente cada um dos copinhos com o auxílio de colheres individuais (não misturar as colheres). Outro aspecto de grande interesse que pode ser abordado nessa parte da aula é revisar com os alunos a respeito da estrutura molecular química da membrana plasmática, ressaltando aos alunos sua constituição lipoproteica, bem como sua função de delimitação celular e seletividade no transporte de substâncias para dentro e para fora da célula.

Depois de passado 30 minutos, pegar os copos enumerados conforme a coluna b, e com o auxílio de um coador, filtrar as soluções por meio de um coador em cada um dos copos novos. Nessa etapa, ressaltar aos alunos que para cada uma das frutas e dos alimentos deverá ser lavado o coador, para não haver contaminação. Assim, os filtrados serão obtidos evitando-se grumos e pedaços maiores. Agora, é a etapa de precipitação do DNA, despejar delicadamente na parede do copo, sobre a solução, 50 ml de Álcool 70% gelado. Não misturar o álcool com a solução. Aguardar cerca de 3 minutos para a precipitação do DNA se iniciar. Pedir aos alunos que anotem os resultados que ocorreram em cada um dos copos.

3 I RESULTADOS ESPERADOS E ABORDAGENS DA AULA PRÁTICA PROPOSTA

Após a finalização da etapa de precipitação do DNA, o professor deve explicar aos alunos que o álcool 70% permite a ocorrência da precipitação da molécula de DNA, segundo Rodrigues et al. (2008), o álcool gelado diminui a solubilidade do DNA com a ajuda do sal adicionado inicialmente. O DNA, menos solúvel em álcool, formará um aglomerado que precipitará junto com outras moléculas, assim, ao adicionarmos o álcool gelado lentamente irá auxiliar na eficiência de precipitação do DNA. Nessa parte da aula prática, além da precipitação do DNA, pode ocorrer a precipitação de outra molécula, muito semelhante ao ácido nucleico. Essa molécula é denominada de pectina, que é caracterizada como um carboidrato complexo sendo amplamente utilizada na indústria para promover a liga na estrutura de doces e compotas. Na figura 2, está disposto o resultado da extração do DNA das frutas, do alho e da cebola. Notar em alguns copos a presença exacerbada de pectina extraída conjuntamente com o DNA nas frutas. Já no alho e na cebola notar sua ausência e presença apenas de DNA.

Segundo Furlan et al. (2010), no fim do protocolo de extração de DNA é verificada uma grande dificuldade dos professores em identificar a camada formada por DNA, apontando muitas vezes a região contendo pectinas. Essa dificuldade na interpretação dos

resultados e a identificação da pectina como sendo DNA não se limita aos professores da educação básica, pois tal equívoco parece ocorrer inclusive entre pesquisadores que têm o DNA como objeto de estudo e docentes que lecionam em instituições de nível superior.

Dessa maneira, logo após colocar o álcool gelado nos copos e aguardar o tempo de 3 minutos para precipitação do DNA, o professor deverá chamar a atenção dos alunos que junto das moléculas de DNA poderá surgir a pectina, sendo muito semelhante ao ácido nucleico. Para diferenciarmos essas duas moléculas, chamar a atenção dos alunos para observarem o DNA precipitado como uma nuvem esbranquiçada muito fina no fundo da fase alcoólica sem bolhas de ar.

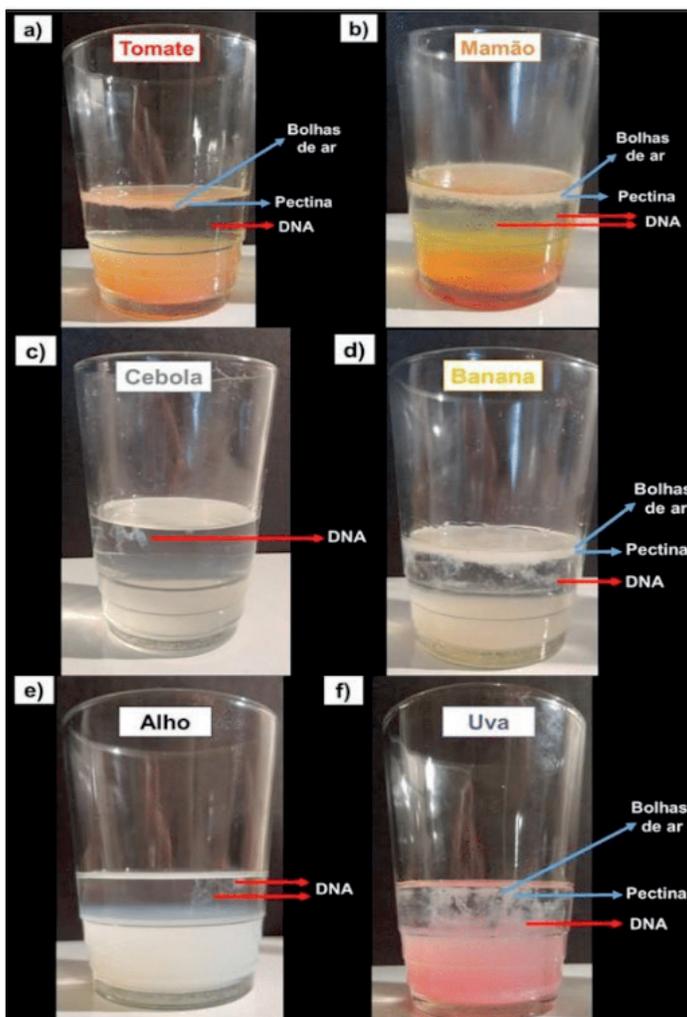


Figura 2. Resultados da extração de DNA. a) Tomate, b) Mamão, c) Cebola, d) Banana, e) Alho e f) Uva.

Fonte: Autor (2021).

Além disso, a pectina apresenta consistência de geléia quando retirada com um bastão de vidro, pipeta Pasteur ou palito de dente. (RODRIGUES et al. 2008). Para visualizar esses eventos, observar a figura 2. Na figura abaixo temos a presença da pectina de tomate e de mamão retirada do copo por meio de um lápis de madeira, apresentando um aspecto gelatinoso e com a presença de bolhas.

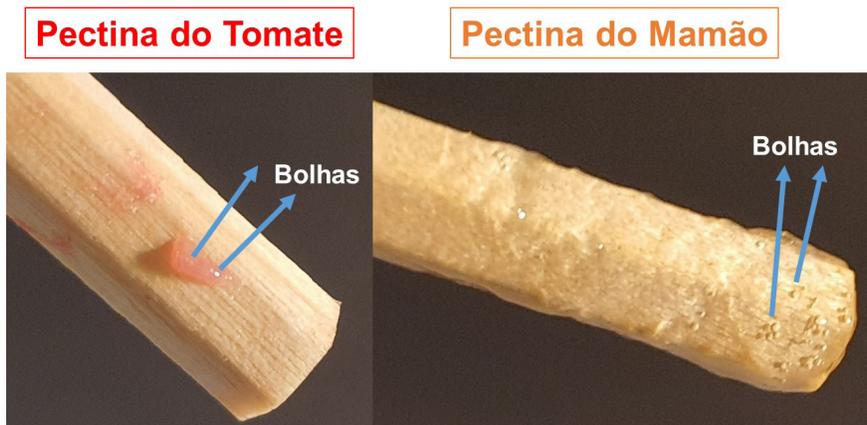


Figura 3. Aspecto da Pectina do tomate e do mamão. Observar a presença de bolhas e o aspecto gelatinoso.

Fonte: Autor (2021).

Outro ponto que pode ser destacado é que o uso da cebola ou do alho garantem resultados mais efetivos quando relacionado a extração do DNA, pois como observado na figura 2c e 2e, não apresentaram pectina, sendo fortemente recomendado o seu uso para a realização dessa aula prática. No entanto, as frutas utilizadas nessa aula prática possuem resultados satisfatórios, desde que alertado aos alunos sobre a presença da pectina e como diferenciá-la do DNA.

Ao final da aula prática, o professor pode revisar com os alunos sobre a estrutura tridimensional da molécula de DNA, ressaltando o grupo fosfato, a pentose (desoxirribose) e as bases nitrogenadas (adenina, timina, citosina e guanina). Comentar também, o importante papel de fluxo de informação genética que o DNA desempenha nas células, sendo o grande responsável por armazenar a informação genética e permitir sua transmissão hereditária aos descendentes.

É interessante ressaltar aos alunos que mesmo vendo uma nuvem, não conseguimos enxergar a dupla hélice de DNA, assim, segundo Dessen e Oyakawa (2012), a molécula de DNA pode ser extremamente longa, mas seu diâmetro é de apenas 2 nanômetros, visível apenas em microscopia eletrônica. Assim sendo, o que se vê após a precipitação com adição do álcool gelado 70% é um emaranhado formado por milhares de moléculas de DNA. Além disso, enxergamos junto a este emaranhado, as proteínas denominadas

histonas, que estão ligadas no DNA, auxiliando no processo de compactação do material genético.

Para enriquecer a atividade e possibilitar a apreensão do conhecimento pelos alunos, abaixo está disposto um questionário que deverá ser respondido e entregue ao professor ao final da realização desta aula prática.

4 | QUESTIONÁRIO

1. O que você observa em cada um dos copos? Você é capaz de distinguir o que é pectina e o que é DNA? Sugestão: organize sua resposta em uma tabela.

2. Após colocarmos o álcool 70%, porque não conseguimos observar a dupla hélice de DNA dentro da fase alcoólica?

3. Qual o papel da maceração e dos seguintes reagentes utilizados nesta aula prática:

- Detergente: _____

- Sal de Cozinha: _____

- Álcool gelado: _____

4. Se você utilizar um liquidificador ou um processador de alimentos para macerar as frutas e os alimentos, o resultado seria o mesmo quando comparado a maceração mecânica utilizada nessa aula prática? Justifique sua resposta.

5. Rosalind Franklin e Raymond Gosling, conseguiram obter uma fotomicrografia da molécula de DNA por meio da técnica de cristalografia e difração de raio X (FRANKLIN e GOSLING, 1953). Qual outro equipamento ou método podemos utilizar para visualizarmos a estrutura da dupla hélice de DNA?

6. A molécula de DNA é uma _____, e é formada por grupamentos _____, açúcar denominado de _____

e bases _____, sendo A (_____), T (Timina), C (_____), e G (_____). Sua principal função é de armazenar _____.

5 | CONCLUSÕES

A abordagem de aulas práticas na área de Genética no ensino médio constitui uma valiosa metodologia, pois permite aplicar na prática o que foi aprendido na teoria, facilitando o processo norteador do ensino e da aprendizagem. Além de instigar o lado científico experimental nos alunos.

6 I RESPOSTAS ESPERADAS DO QUESTIONÁRIO PROPOSTO:

1.

Copos	Fruta/Alimento	Pectina	DNA
1b	Tomate	+	+
2b	Mamão	+	+
3b	Banana	+	+
4b	Uva	+	+
5b	Cebola	-	+
6b	Alho	-	+

Distinguimos o DNA da pectina da seguinte maneira: O DNA fica na fase inferior alcoólica, já a pectina se agrupa na parte superior a essa fase. A pectina é dotada de bolhas, já o DNA não possui bolhas. A pectina é gelatinosa e esbranquiçada. O DNA é muito fino, dotado de filamentos que se assemelham a nuvens.

2. O que observamos é um emaranhado de filamentos que corresponde ao DNA e as histonas complexadas a ele. O DNA não pode ser visto como uma dupla hélice desta maneira, pois ela é muito diminuta (cerca de 2 nanômetros de tamanho, o que corresponde a 2×10^{-9} do metro). Assim, para visualizarmos o formato tridimensional da dupla hélice seria necessário o uso de uma tecnologia muito sofisticada como é o caso da microscopia eletrônica.

3. A maceração auxilia na quebra do material em partes menores, aumentando a área de contato, permitindo que os reagentes atuem de maneira mais efetiva na extração do DNA. O detergente: possui a capacidade de romper os lipídeos das membranas (celular e do núcleo), expondo as proteínas e o DNA das células. Já, o sal de cozinha: têm como função de atuar como agente fornecedor de íons que é importante para permitir a precipitação do DNA. O Álcool gelado: o álcool gelado diminui a solubilidade do DNA com a ajuda do sal adicionado inicialmente. O DNA, menos solúvel em álcool, formará um aglomerado que precipitará junto com outras moléculas, assim, ao adicionarmos o álcool gelado lentamente auxilia na eficiência de precipitação do DNA.

4. Não seria o mesmo pois o DNA ficará todo quebrado, degradado pela ação das hélices do aparelho eletroportátil como o liquidificador ou o processador de alimentos.

5. Microscópio eletrônico.

6. A molécula de DNA é uma dupla hélice, e é formada por grupamentos fosfato, açúcar denominado de desoxirribose e bases nitrogenadas, sendo A (Adenina), T (Timina), C (Citosina), e G (Guanina). Sua principal função é de armazenar e transmitir a informação genética.

REFERÊNCIAS

BORGES, C. K. G. D.; SILVA, C. C.; REIS, A. R. H. As dificuldades e os desafios sobre a aprendizagem das leis de Mendel enfrentados por alunos do ensino médio. **Experiências em Ensino de Ciências**, v. 12, n. 6, 2017.

CHAVES, J. M. F.; HUNSCHE, S. **Atividades experimentais demonstrativas no ensino de Física: panorama a partir de eventos da área**. TCC. Universidade Federal do Pampa. Rio Grande do Sul, 2014.

FURLAN, C. M.; ALMEIDA, A. C.; RODRIGUES, C. D. N.; TANIGUSHI, D. G.; SANTOS, D. Y. A. C.; MOTTA, L. B.; CHOW, F. Extração de DNA Vegetal: O que Estamos Realmente Ensinando em Sala de Aula? **Química Nova na Escola**, v. 33, n. 1, 2011.

FRANKLIN, R. E.; GOSLING, R. G. Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate. **Nature**. v. 171, p. 740-741, 1953. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/171740a0> Acesso em: 16 de jan. 2021.

DESSEN, E. M. B.; OYAKAWA, J. 2012. **Extração caseira de DNA de morango**. Disponível em: https://upload.wikimedia.org/wikiversity/pt/d/de/Extracao_DNA_Morango_web.pdf Acesso em 16 de jan. de 2021

GONÇALVES, T. M. A guerra imunológica das células contra os patógenos: a proposta de um modelo didático tridimensional de baixo custo para simulação da resposta imune celular mediada por linfócitos T CD8+. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.1, p. p.4854-4860, 2021a. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/23099/18554> Acesso em: 16 de jan. de 2021.

GONÇALVES, T. M. Ensinando Biologia em tempos de pandemia: um laboratório caseiro com materiais simples e de baixo custo para a simulação da digestão de proteínas. **Revista Educação Pública**, v. 21, n. 5, 2021b. Disponível em: <https://educacaopublica.cecierj.edu.br/artigos/21/5/ensinando-biologia-em-tempos-de-pandemia-um-laboratorio-caseiro-com-materiais-simples-e-debaixo-custo-para-a-simulacao-da-digestao-de-proteinas> Acesso: 16 de jan. 2021.

GONÇALVES, T. M. Extraindo o DNA de vegetais: uma proposta de aula prática para facilitar a aprendizagem de Genética no Ensino Médio. **Revista Educação Pública**, v. 21, nº 15, 2021c. Disponível em: <https://educacaopublica.cecierj.edu.br/artigos/21/15/extraindo-o-dna-de-vegetais-uma-proposta-de-aula-pratica-para-facilitar-a-aprendizagem-de-genetica-no-ensino-medio> Acesso: 09 de jun. 2021.

INTERAMINENSE, B. K. S. A Importância das aulas práticas no ensino da Biologia: Uma Metodologia Interativa. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 45, s. 1, p. 342-354, 2019. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1842> Acesso em: 16 de jan. de 2020.

REECE, J. B.; URRY, L. A.; CAIN, M. L.; WASSERMAN, S. A.; MINORSKY, P. V.; JACKSON, R. B. **Biologia de Campbell**. 10ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2015, 1442p.

RODRIGUES, C. N.; ALMEIDA, A. C.; FURLAN, C. M.; TANIGUSHI, D. G.; SANTOS, D. Y. A. C.; CHOW, F. e MOTTA, L. B. **DNA vegetal na sala de aula**. São Paulo: Departamento de Botânica – IBUSP, 2008. 8p. Disponível em: <http://botanicaonline.com.br/geral/arquivos/bmaterial6.pdf> Acesso em: 16 de jan. de 2020.

MARANDINO, M. SELLES, S. E.; FERREIRA, M. S. **Ensino de Biologia: histórias e práticas em diferentes espaços educativos**. 1ª ed. São Paulo: Cortez Editora, 2009, 215p.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de Genética**, 6ª ed. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2013, 739p.

SINDROME DE LI-FRAUMENI, TESTES GENÉTICOS E PERFIL GENÉTICO NO BRASIL.

Data de aceite: 21/06/2021

Data de submissão: 05/05/2021

Deborah Ribeiro Nascimento

Faculdade de Medicina de Barbacena
Barbacena – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/3337656478790886>

Gabriel de Sousa Andrade

Faculdade de Medicina de Barbacena
Barbacena – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1206630833201283>

Fernanda Meneses Monteiro

Faculdade de Medicina de Barbacena
Barbacena – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8811129855685386>

Isabella Gonçalves Oliveira

Faculdade de Medicina de Barbacena
Barbacena – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8412834480209533>

Ana Clara Martins Quirino

Faculdade de Medicina de Barbacena
Barbacena – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1767932673481365>

Igor Ribeiro Nascimento

Hospital Municipal de Parelheiros
Samu Osasco
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6485902545130503>

Liane de Rosso Giuliani

Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7413808875128732>

RESUMO: Introdução: A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) (OMIM 151623) é uma doença hereditária de predisposição ao câncer. É uma doença genética autossômica dominante rara, clínica e geneticamente heterogênea, herdada por meio de mutações no gene *TP53*. No Brasil, a mutação *TP53* p.R337H foi inicialmente identificada em crianças com carcinoma adrenocortical. O objetivo desse trabalho é avaliar o estado atual dos achados de testes genéticos e o perfil genético da síndrome de Li-Fraumeni no Brasil. Materiais e métodos: Realizou-se uma revisão de literatura na base de dados “PubMed”. As buscas foram realizadas de maneira combinada utilizando os descritores: “Li-Fraumeni syndrome AND genetic testing AND Brazil”, e “Li-Fraumeni syndrome AND genetic profile AND Brazil”. Utilizou-se o filtro para data da publicação “ten years”. Foram incluídos os artigos que correspondiam aos descritores pesquisados. Selecionou-se nove (9) artigos. Desenvolvimento: A avaliação de variantes de significado incerto (VUS) no *TP53* destacou os desafios e o impacto da interpretação da variante *TP53*, podendo resultar em modificação de manejo para o probando e parentes, especialmente quando não há um fenótipo LFS. Há a observação de que em famílias LFS, não portadoras de mutações *TP53*, a predisposição ao câncer pode ser causada por alterações genéticas que afetam múltiplos loci, tornando necessário determinar como as variações do número de cópias (CNVs) e outros modificadores genéticos modulam as atividades supressoras de tumor do *TP53*. Os estudos corroboram que conhecer esses mecanismos pode representar o

desenvolvimento de estratégias baseadas em evidências. Considerações finais: A população brasileira é heterogênea e, por isso, é necessário conhecer o perfil mutacional de genes relacionados à LFS. O conhecimento da abrangência da mutação *TP53* p.R377H, das VUS e CNVs, envolvidas na LFS pode contribuir para a definição de estratégias mais custo-efetivas de prevenção, identificação e tratamento dos diversos tipos de tumores que fazem parte da LFS.

PALAVRAS - CHAVE: *TP53* p.377H. Perfil genético. Neoplasias.

LI-FRAUMENI SYNDROME, GENETIC TESTS AND GENETIC PROFILE IN BRAZIL

ABSTRACT: Introduction: Li-Fraumeni syndrome (LFS) (OMIM 151623) is an inherited cancer disease predisposed. It is a rare autosomal dominant genetic disease, clinically and genetically heterogeneous, inherited through mutations in the *TP53* germline. In Brazil, the *TP53* p.R337H mutation was initially identified in children with adrenocortical carcinoma. The objective of this study is to evaluate the current state of the findings of genetic tests and the genetic profile of Li-Fraumeni syndrome in Brazil. Materials and methods: A literature review was conducted in the “PubMed” database. The searches were performed in a combined manner using the descriptors: “Li-Fraumeni syndrome AND genetic testing AND Brazil”, and “Li-Fraumeni syndrome AND genetic profile AND Brazil”. For the publication date the filter “ten years” was used. Articles that corresponded to the searched descriptors were included. Nine (9) articles were selected. Development: The evaluation of variants of uncertain significance (VUS) in *TP53* highlighted the challenges and the impact of the interpretation of the *TP53* variant, which may result in management changes for the proband and relatives, especially when there is no LFS phenotype. There is an observation that in LFS families, without *TP53* mutations, the predisposition to cancer can be caused by genetic alterations that affect multiple loci, making it necessary to determine how copy number variations (CNVs) and other genetic modifiers modulate activities tumor suppressors of *TP53*. Studies corroborate that knowing these mechanisms can represent the development of evidence-based strategies. Final considerations: The Brazilian population is heterogeneous and, therefore, it is necessary to know the mutational profile of genes related to LFS. Knowledge of the extent of the *TP53* p.R377H mutation, of the VUS and CNVs involved in LFS can contribute to the definition of more cost-effective strategies for the prevention, identification and treatment of the different types of tumors that are part of the LFS.

KEYWORDS: *TP53* p.377H. Genetic profile. Neoplasms.

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) (OMIM 151623) é uma doença de predisposição ao câncer hereditária. É uma doença genética autossômica dominante rara, clínica e geneticamente heterogênea, herdada por meio de mutações na linha germinativa de *TP53* (gene supressor tumoral), com uma grande variabilidade clínica. Normalmente é rastreada e identificada em pacientes com histórico positivo de câncer prévio e familiar, mas considerando a migração global aponta-se que os médicos precisam ter alta suspeição

clínica quando confrontados com idade anormal para apresentações de câncer (CHEN *et al.*, 2019).

O genoma humano está sujeito a variações estruturais substanciais, incluindo variação do número de cópias (CNVs). Essas CNVs constitucionais podem representar variantes benignas ou malignas quando se associam a doenças, incluindo aumento de predisposição ao câncer. Considerando a importância das CNVs em distúrbios genômicos e tumores esporádicos, seu papel ainda é pouco explorado (SHLIEN *et al.*, 2008; KUIPER *et al.*, 2010).

A frequência de CNVs na população com LFS é significativamente maior quando comparada à população saudável. Foi observado também que os membros da família LFS podem conter grandes exclusões ou duplicações cromossômicas somáticas e esse dinamismo estrutural constitucional pode atuar como a base genética que leva ao desenvolvimento do câncer. Esses achados destacam a importância das CNVs constitucionais como modificadoras da predisposição ao câncer em pacientes com síndrome de Li-Fraumeni, e podem justificar a variabilidade clínica (SHLIEN *et al.*, 2008; GARGALO *et al.*, 2020).

No Brasil, estima-se que 300.000 brasileiros tenham LFS e essa alta prevalência está presente devido a uma mutação de efeito fundador. A mutação germinativa *TP53* (c.1010G> A; p.R337H) está presente em 0,3% dos indivíduos das regiões Sul e Sudeste (KRATZ *et al.*, 2017). Essa mutação foi inicialmente identificada em crianças com carcinoma adrenocortical (ACC). Ribeiro e colaboradores (2001), ao observarem a alta incidência desse tipo de câncer na infância no sul do país, identificaram essa mutação ao examinarem todas as regiões codificadoras dos genes *p53*. Essa mutação já foi observada, entretanto em outros tipos de tumores, como por exemplo, o Carcinoma do Plexo Coróide (CPC), rabdmiossarcoma embrionário pediátrico, câncer de mama de início precoce (KRATZ *et al.*, 2017; FEITOSA *et al.*, 2020).

O objetivo desse trabalho é avaliar o estado atual dos achados de testes genéticos e o perfil genético da síndrome de Li-Fraumeni no Brasil.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão de literatura na base de dados “PubMed”. As buscas foram realizadas de maneira combinada utilizando os descritores: “Li-Fraumeni syndrome and genetic testing and Brazil”, e “Li-Fraumeni syndrome and genetic profile and Brazil”. Utilizou-se o filtro para data da publicação “ten years”. Foram incluídos todos os artigos que correspondiam aos descritores pesquisados. Foi excluído um artigo que tratava sobre síndrome tipo Li-Fraumeni sem mutação do *TP53* e um artigo que tratava sobre mutações associadas ao osteossarcoma. Selecionou-se para o desenvolvimento do trabalho nove (9) artigos.

3 | DESENVOLVIMENTO

Foram selecionados nove (9) artigos para o desenvolvimento desse trabalho (Tabela 1). A pesquisa realizada encontrou poucos resultados – 11 artigos – nos últimos dez anos, possivelmente por se tratar de uma doença rara.

Autor	Revista	Título	Ano
Giacomazzi <i>et al.</i>	Cancer	Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil.	2013a
Bittar <i>et al.</i>	Familial Cancer	TP53 variants of uncertain significance: increasing challenges in variant interpretation and genetic counseling.	2019
Andrade <i>et al.</i>	Familial Cancer	TP53 germline and somatic mutations in a patient with fibrolamellar hepatocellular carcinoma.	2018
Cury <i>et al.</i>	Hereditary Cancer in Clinical Practice	TP53 p.R337H prevalence in a series of Brazilian hereditary breast cancer families.	2014
Gomes <i>et al.</i>	Hereditary Cancer in Clinical Practice	The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil.	2012
Andrade <i>et al.</i>	Genetics and Molecular Biology	Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the TP53 p.R337H mutation.	2016
Giacomazzi <i>et al.</i>	BMC Cancer	TP53 p.R337H is a conditional cancer-predisposing mutation: further evidence from a homozygous patient.	2013b
Silva <i>et al.</i>	Orphanet Journal of Rare Diseases	The profile and contribution of rare germline copy number variants to cancer risk in Li-Fraumeni patients negative for TP53 mutations.	2014
Cipriano <i>et al.</i>	Breast Cancer	Mutation screening of TP53, CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil.	2019

Tabela 1 – Artigos selecionados para desenvolvimento do trabalho na ordem em que foram dispostos pelo PubMed na pesquisa.

Fonte: Autores.

Considerando que pacientes com síndrome de Li-Fraumeni apresentam taxas de câncer de mama acima do normal, foi realizado um estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil, que avaliou a frequência da mutação *R337H* no câncer de mama. Esse estudo observou uma frequência de 0,5% e concluiu que, embora a frequência da mutação *BRCA* seja substancialmente maior em comparação com a mutação *R337H* observando a alta frequência populacional da mutação *R337H* no sul do Brasil, deve-se considerar que essa

mutação desempenha um papel importante no que diz respeito ao rastreamento genético de genes predisponentes ao câncer de mama (GOMES *et al.*, 2012). Em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, um estudo mostrou que a prevalência da mutação *TP53* p.R337H em pacientes com câncer de mama, com suspeita de síndrome de Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC) negativas para mutações patogênicas *BRCA1* e *BRCA2*, foi alta (7,1%), podendo desempenhar um papel importante na predisposição ao câncer de mama nesta população (CURY *et al.*, 2014). Em Minas Gerais, um estudo descreveu a mutação p.R337H no gene *TP53* em uma paciente com diagnóstico clínico de síndrome de Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC) e sem critérios clínicos para síndrome de Li-Fraumeni (CIPRIANO *et al.*, 2019). Os estudos sugerem que o rastreamento genético de pacientes jovens com câncer de mama, ou com os critérios HBOC que tenham uma história familiar que inclui outros tumores do espectro LFS, deve-se incluir o teste para a mutação *TP53* p.R337H.

Andrade e colaboradores (2016) sugerem que o teste genético de *TP53* p.R337H deve ser oferecido para mulheres afetadas por câncer de mama antes dos 45 anos, independentemente da história familiar, particularmente no Sul e Sudeste do Brasil, evitando o subdiagnóstico de LFS e o aconselhamento genético inadequado (ANDRADE *et al.*, 2016).

Para melhor compreender a contribuição das mutações germinativas do *TP53* no Brasil, foi realizada uma avaliação aprofundada da região sul do país entre indivíduos com diagnóstico de tumores no espectro LFS e síndrome semelhante a Li-Fraumeni (LFL). Esse estudo descreveu, pela primeira vez, a frequência da mutação *TP53* p.R337H em uma série de crianças com diagnóstico de tumores no espectro LFS/LFL no sul do Brasil, que foram recrutadas independentemente de seu histórico familiar de câncer. A frequência, embora baixa (<5%), permitiu confirmar a forte associação entre ACC e CPC bem como relatado em outras regiões do país. O estudo demonstrou ainda que em todas as famílias p.R337H-positivas disponíveis a mutação estava presente na linhagem germinativa de pelo menos um dos pais e observou que todos os pais portadores não foram afetados pelo câncer, confirmando que a penetrância parcial é uma característica importante dessa mutação. O estudo concluiu que o aconselhamento genético e o teste de *TP53* p.R337H devem ser oferecidos como a primeira abordagem diagnóstica para todas as crianças brasileiras com diagnóstico de ACC e CPC e, quando negativo, o teste deve ser expandido para linha germinativa abrangente *TP53* (GIACOMAZZI *et al.*, 2013a).

Um relato de caso sobre o diagnóstico, acompanhamento e monitoramento da capacidade de exercício em um paciente jovem homocigoto para a linhagem germinativa *TP53* p.R337H refutou a hipótese de que a herança de dois alelos *TP53* mutantes pode levar a um fenótipo composto com risco aumentado de câncer de início precoce. O estudo considerou que a ausência de efeitos cumulativos seja possivelmente devida às propriedades estruturais particulares da proteína mutante p.R337H. O estudo especulou

ainda que as proteínas codificadas pelos dois alelos mutantes podem formar dímeros em condições de pH neutro, e que em um pequeno aumento de pH seria esperado que as ligações de hidrogênio entre os monômeros que formam o homodímero, que consiste nas duas proteínas mutantes, se quebrassem. Esse estudo concluiu que seus resultados suportam a hipótese de que *TP53* p.R337H, “a mutação *TP53* mais comum já descrita em qualquer população, é um mutante condicional”, e não apoiou a hipótese de que os homozigotos p.R337H tenham um fenótipo de doença mais grave do que os portadores heterozigotos (GIACOMAZZI *et al.*, 2013b).

A avaliação de doze variantes de significado incerto (VUS) identificadas no *TP53*, mostrou que duas foram classificadas como prováveis patogênicos e duas foram classificadas como provavelmente benignos depois de reavaliadas, destacando os desafios e o impacto da interpretação da variante *TP53*, especialmente quando não há um fenótipo LFS/LFL claro. A interpretação incorreta de uma provável variante patogênica pode resultar em vigilância frequente e desnecessária, além dos riscos, procedimentos e ansiedade, enquanto a interpretação incorreta de uma provável variante benigna tem o potencial de deixar um paciente e sua família sem assistência, resultando em uma oportunidade perdida de redução do risco de câncer ou detecção precoce. Esse estudo pontuou que a revisão da classificação de variantes está muitas vezes além do treinamento da maioria dos médicos, destacando a importância do encaminhamento para um profissional de genética treinado, e pontuou ainda que a identificação de VUS em *TP53* faz parte de um aconselhamento complexo que ainda necessita de mais pesquisas para melhorar a tomada de decisão no atendimento ao paciente orientando, e que uma contribuição importante para esses esforços seria o compartilhamento dos resultados do sequenciamento em um banco de dados aberto (BITTAR *et al.*, 2019). Essa avaliação de VUS no *TP53* destacou os desafios e o impacto da interpretação da variante *TP53*, podendo resultar em modificação de manejo para o probando e parentes, especialmente quando não há um fenótipo LFS.

Um dos estudos observou que variantes somáticas patogênicas na linha germinativa *TP53* podem resultar em instabilidade genômica e desenvolvimento de tumor. Esse estudo chamou atenção para duas questões relacionadas aos testes genéticos de *TP53*, primeiro sobre o espectro crescente de tumores associados a mutações neste gene, e segundo sobre a influência de fatores ainda pouco conhecidos que afetam a penetrância das mutações *TP53*, gerando fenótipos não clássicos. Observando que o carcinoma hepatocelular de subtipo fibrolamelar pode fazer parte do amplo espectro de tumores associados ao fenótipo Li-Fraumeni, o estudo sugeriu que o rastreamento da mutação *TP53* deve ser uma opção para indivíduos com história desse tipo de câncer em associação com história familiar de outros cânceres centrais LFS (ANDRADE *et al.*, 2018).

Apesar da extensa pesquisa por outros genes subjacentes a LFS/LFL, não houve nenhum outro gene, além do *TP53*, consistentemente associado a essa síndrome. Através da teoria de que um aumento de CNVs raras poderia resultar de seleção ineficiente contra

CNVs patogênicas, foi observado que em famílias LFS não portadoras de mutações *TP53* a predisposição ao câncer pode ser causada por alterações genéticas que afetam múltiplos loci, tornando necessário determinar como os CNVs e outros modificadores genéticos modulam as atividades supressoras de tumor do *TP53* (SILVA *et al.*, 2014).

Os estudos corroboram que conhecer esses mecanismos pode representar o desenvolvimento de estratégias baseadas em evidências.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população brasileira é heterogênea e, por isso, é necessário conhecer o perfil das mutações em genes relacionados à LFS. Nesse cenário de heterogeneidade, os médicos precisam ter alta suspeição clínica quando confrontados com idade anormal para apresentações de câncer. O conhecimento da abrangência da mutação *TP53* p.R377H, das VUS e CNVs, envolvidas na LFS pode contribuir para a definição de estratégias mais custo-efetivas de prevenção, identificação e tratamento dos diversos tipos de tumores que fazem parte da LFS.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, K. C. *et al.* **Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the *TP53* p.R337H mutation.** *Genetics and Molecular Biology*, v. 39, n. 2, p. 199-202, 2016.
- ANDRADE, R. C. *et al.* ***TP53* germline and somatic mutations in a patient with fibrolamellar hepatocellular carcinoma.** *Familial Cancer* v. 17 n. 1, p. 119-122, 2018.
- BITTAR, C. M. *et al.* ***TP53* variants of uncertain significance: increasing challenges in variant interpretation and genetic counseling.** *Familial Cancer*, v. 18, n. 4, p. 451-456, 2019.
- CHEN, J. H. *et al.* **Li-Fraumeni Syndrome: Adopting a Diagnosis with an Unknown Family History.** *American Journal of Cancer Case Reports*, v.7, n.1, p. 40-44, 2019.
- CIPRIANO, N. M. *et al.* **Mutation screening of *TP53*, *CHEK2* and *BRCA* genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil.** *Breast Cancer*, v. 26, n. 3, p. 397-405, 2019.
- CURY, N. M. *et al.* ***P53* p.R337H prevalence in a series of Brazilian hereditary breast cancer families.** *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, v. 12, n. 1, p. 8, 2014.
- FEITOSA, J. A. S. *et al.* **Frequency of the *TP53* p.R337H mutation in a Brazilian cohort of pediatric patients with solid tumors.** *Molecular Biology Reports*, v. 47, n. 8, p. 6439-6443, 2020.
- GARGALLO, P. *et al.* **Li-Fraumeni syndrome heterogeneity.** *Clinical and Translational Oncology*, v. 22, n. 7, p. 978-988, 2020.

GIACOMAZZI, J. *et al.* **TP53 p.R337H is a conditional cancer-predisposing mutation: further evidence from a homozygous patient.** BMC Cancer, v. 13, n. 187, 2013b.

GIACOMAZZI, J. *et al.* **Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil.** Cancer, v. 119, n. 24, p. 4341–4349, 2013a.

GOMES, M. C. *et al.* **The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil.** Hereditary Cancer in Clinical Practice, v. 10, n. 1, p. 3, 2012.

KRATZ, C. P. *et al.* **Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome.** Clinical Cancer Research, v. 23, n. 11, p. 38-45, 2017.

KUIPER, R. P. *et al.* **Germline copy number variation and cancer risk.** Current Opinion in Genetics & Development, v. 20, n. 3, p. 282–289, 2010.

OMIM: LI-FRAUMENI SYNDROME; LFS. Disponível em: <https://omim.org/entry/151623> . Acesso em: 3 de maio de 2021.

RIBEIRO, R. C. *et al.* **An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 98, n. 16, p. 9330-9335, 2001.

SHLIEN, A. *et al.* **Excessive genomic DNA copy number variation in the Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 105, n. 32, p. 11264-11269, 2008.

SILVA, A. G. *et al.* **The profile and contribution of rare germline copy number variants to cancer risk in Li-Fraumeni patients negative for TP53 mutations.** Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 9, n. 1, p. 63, 2014.

CAPÍTULO 6

A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 21/06/2021

Data de submissão: 04/05/2021

Ítalo Caio Lopes Jucá

Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG)
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/3904767189390329>

José Hélder da Costa Vasconcelos

Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG)
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/8192729624889759>

Lara Maria Alves de Carvalho

Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG)
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/3497646273844496>

Maria Cecília Queiroga dos Santos

Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG)
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/0678343231995840>

Sara da Rocha Silva

Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG)
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/4161277471658506>

Ana Janaina Jeanine Martins de Lemos Jordão

Unidade Acadêmica de Medicina do Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde da UFCG
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/0635203069009582>

Cristina Ruan Ferreira de Araújo

Unidade Acadêmica de Enfermagem do Centro
de Ciências Biológicas e da Saúde da UFCG
Campina Grande - PB
<http://lattes.cnpq.br/8945038343363957>

RESUMO: A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) consiste em uma patologia endocrinológica que se caracteriza por resistência insulínica periférica, hiperinsulinemia e hiperglicemia constante. As consequências da DM tipo 2 são diversas, como o acúmulo de glicose no sangue, desarranjos no processo de cicatrização e hipertensão arterial. Embora se trate de uma condição multifatorial, a patogênese dessa disfunção metabólica apoia-se fortemente no fator genético. Dessa forma, o presente trabalho visa realizar uma revisão de literatura acerca dos principais pontos que envolvem a predisposição genética à Diabetes Mellitus Tipo 2, por meio de uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa a respeito das principais informações que relacionam o fator genético à DM tipo 2. Foram consultados os bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed, com seleção de trabalhos publicados entre 2019 e 2021, o que resultou na seleção de 20 artigos, os quais obedeceram aos critérios estabelecidos para a abordagem temática. Os estudos apontam que pequenas alterações genéticas na forma de polimorfismos de nucleotídeo único (PNU) podem influenciar em fatores patogênicos da DM tipo 2. Além disso, também foi possível observar uma relação significativa entre PNU e aspectos socioambientais, como hábitos não saudáveis,

corroborando em conjunto para a ocorrência de DM tipo 2. A análise dos trabalhos pôde contribuir para que fossem extraídos os principais pontos por eles divulgados, levando ao compêndio dos dados pesquisados.

PALAVRAS - CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 2, Predisposição genética, Polimorfismos de Nucleotídeo Único.

GENETIC PREDISPOSITION TO TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM) consists in an endocrinology pathology characterized by peripheral insulin resistance, hyperinsulinemia and hyperglycemia. The consequences of Type 2 DM are many, such as accumulation of blood glucose, disarrangement of the cicatrization process and arterial hypertension. Although it is a multifactorial condition, the pathogenesis of this metabolic dysfunction heavily relies on the genetic factor. Thus, the present article aims to realize a review of literature of the main points which involve the genetic predisposition to Type 2 Diabetes Mellitus, per an integrative review of literature with a qualitative approach on the main information that relate the genetic factor to type 2 DM. The databases of “Biblioteca Virtual de Saúde” (BVS) and Pubmed were consulted, with the selection of papers published between 2019 and 2021, which resulted in the selection of 20 articles. These articles met the criteria established for the thematic approach. The studies point to how small genetic alterations in the form of single nucleotide polymorphism (SNP) can influentiate the pathogenics factors of Type 2 DM. Moreover, it was also possible to identify a significant relation between SNP and socioambiental aspects, such as unhealthy habits, corroborating together for the occurrence of Type 2 DM. The analysis of the papers helped the attainment of the main points published by them, leading to the compendium of the research data.

KEYWORDS: Type 2 Diabetes Mellitus, Genetic predisposition, Single Nucleotide Polymorphisms.

1 | INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM tipo 2) é uma disfunção metabólica que se instaura quando o indivíduo apresenta uma resistência à insulina pelos órgãos que são dependentes desse hormônio. Isso é compensado por um aumento na quantidade de insulina secretada pelas células beta pancreáticas, mas se o quadro perdurar por tempo suficiente, essas células não poderão mais liberar insulina abundantemente, causando a DM tipo 2 (GARCIA et al., 2020). Como consequência desses fatores, o paciente passa a apresentar uma constante hiperglicemia, pois a insulina é o hormônio responsável pela entrada de glicose em órgãos como o tecido hepático, tecido adiposo e o músculo esquelético.

Embora a etiologia da DM tipo 2 não esteja claramente definida, a literatura aponta que alterações genéticas podem estar relacionadas à resistência à insulina que é apresentada por pessoas com essa patologia. Estudos demonstraram que muitas variantes genéticas garantem uma certa predisposição ao surgimento de DM tipo 2 (GRARUP et al.,

2014; SCOTT et al., 2017). Além disso, a literatura também aponta que a epigenética pode ter um papel importante no que diz respeito à influência de hábitos de vida (sedentarismo, má alimentação) na alteração de bases nitrogenadas que podem então influenciar na resistência insulínica (RONN, LING, 2015).

Dessa maneira, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca dos principais pontos que envolvem a predisposição genética à Diabetes Mellitus Tipo 2.

2 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), com abordagem qualitativa. Segundo Crossetti (2012), esse tipo de pesquisa permite a sintetização de resultados de pesquisas realizadas por diversos autores, feitas anteriormente, mostrando as conclusões da literatura com base em fenômenos específicos.

Lanzoni e Meirelles (2011), definem aspectos importantes e relevantes para a realização de tal pesquisa, como a coleta de dados e a análise dos resultados, abrangendo-os e sistematizando determinados assuntos a partir de outros estudos. Tendo como finalidade sintetizar, resumir e reunir o conhecimento científico já existente, de forma que venha permitir comparar e avaliar as publicações científicas sobre a referida temática (BUBLITZ et al., 2012).

A coleta de dados ocorreu entre o período de março a abril de 2021, a partir de artigos contidos nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed, através da combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Os descritores utilizados foram “Predisposição genética”; “Diabetes Mellitus tipo 2” nos idiomas português, inglês e espanhol, com a utilização do descritor Booleano AND.

Para subsidiar o trabalho, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: Artigos de estudo de caso controle, estudos laboratoriais, ensaios clínicos, que foram publicados entre os anos de 2019 e 2021, em quaisquer idiomas, disponibilizados na íntegra, e que tivessem como temática principal as predisposições genéticas à DM tipo 2. Foram excluídos da pesquisa estudos que apresentaram duplicidade, teses, dissertações, revisões bibliográficas, metanálises, estudos epidemiológicos, transversais ou que abordassem genes atrelados a outras patologias correlacionadas ao DM tipo 2 ou suas complicações, assim como outros tipos de diabetes.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação metodológica, a pesquisa resultou em uma amostra de 20 artigos. Os dados resultantes da pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão estão demonstrados no fluxograma da Figura 1.

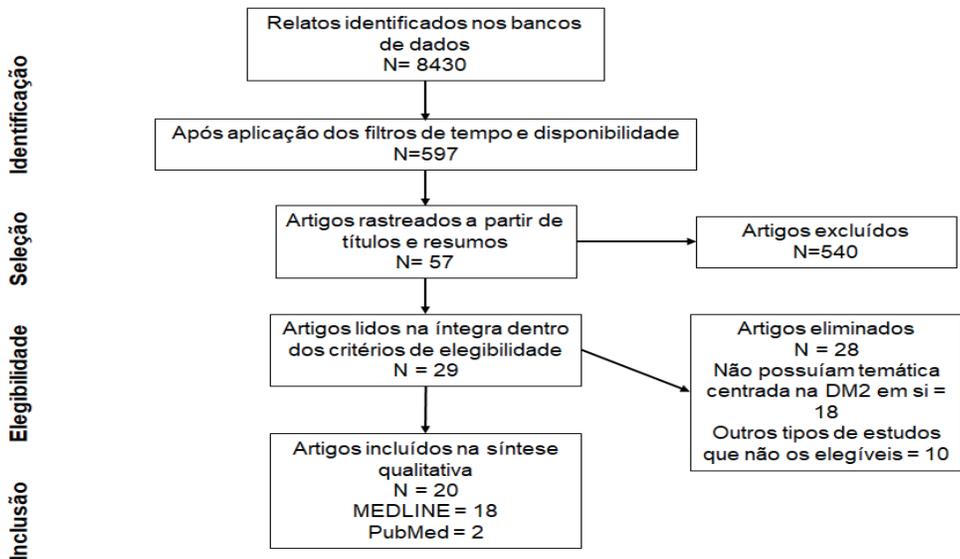


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos. Campina Grande, PB, Brasil, 2021.

Fonte: Dados próprios da Pesquisa, 2021

Foram encontrados 20 artigos, com todos os estudos realizados em humanos. Dentre os artigos, 16 são de caso-controle, 2 estudos laboratoriais, 1 estudo randomizado e 1 estudo de incidência, cujas informações estão expostas na Tabela 1, identificando os dados mais relevantes de acordo com a temática.

Autores e ano de publicação	Base de Dados	Periódico	Tipo de Estudo	Fator genético (PNU) estudado/ possível fator de risco
Haghnazari, Sabzi, 2021	MEDLINE	Journal of Medicine and Life	Estudo de Caso-Controle	rs1042522-G em TP53
Kochetova et.al., 2020	MEDLINE	Molecular Biology Report	Estudo de Caso-Controle	rs6293 em GRIN1/ Alimentação compulsiva relacionada ao sobrepeso como fator de risco
Mel'nikova et.al., 2020	MEDLINE	Ter Arkh	Estudo de Caso-Controle	rs7903146-CC em TCF7L2
Sull, Kim, Jee, 2020	MEDLINE	BCM Medical genetics	Estudo Randomizado	rs17782313-T/C-C em MC4R
Liu et.al. 2020	MEDLINE	Scientific Reports	Estudo de Caso-Controle	rs805296-T/C-C em ApoM/ Obesidade como fator de risco

Azarova et.al. 2020	MEDLINE	Bulletin of Experimental Biology and Medicine	Estudo de Caso-Controle	rs11927381 em IGF2BP2/ Tabagismo como fator de risco
Elfaki et.al. 2020	MEDLINE	Current Diabetes Reviews	Estudo de Caso-Controle	rs104886003-A e rs121913281-T em Glu545Lys*
Li et.al. 2020	PubMed	BMC Public Health	Estudo de Incidência	rs5805 em SLC12A3 rs12654264 em HMGCR rs2065412 e rs414936 em ABCA1 rs96418 em ZPR1/ Sedentarismo, circunferência abdominal>90cm e ingestão exagerada de carne vermelha como fatores de risco
Kong et.al. 2019	MEDLINE	Diabetes Metabolism Research and Review	Estudo de Caso-Controle	48 PNU estudados em diferentes genes relacionados a função de células β-pancreáticas/ Resistência insulínica como fator de risco
Chumachenko, Harbuzova, Ataman, 2019	MEDLINE	Journal of Diabetes Research	Estudo de Caso-Controle	rs1800247 em BGLAP HindIII *
Huang, Y et.al. 2019	MEDLINE	Genes (Basel)	Estudo de Caso-Controle	rs4783961-A em genes associados à expressão de CETP/ Dislipidemia, sobrepeso e resistência insulínica como fatores de risco. OBS: a análise determinou que maior expressão de CETP diminui risco para DM tipo 2
Wunsch et.al. 2019	MEDLINE	Endocrine Regulations	Estudo de Caso-Controle	rs12255372 em TCF7L2/ Doença cardiovascular como fator de risco*
Kuo et.al. 2019	MEDLINE	Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America	Estudo laboratorial	rs7172432 como principal PNU e outras alterações genéticas em C2CD4A/ Resistência insulínica e beta-oxidação excessiva de lipídios como fatores de risco
Rizvi et.al. 2019	MEDLINE	Molecular Biology Reports	Estudo de Caso-Controle	rs5569 em G1287A (NET)
Albegali et.al. 2019	MEDLINE	Molecular Biology Reports	Estudo de Caso-Controle	rs1801278 em IRS-1/ Resistência insulínica como fator de risco
Huang, Z et.al., 2019	MEDLINE	Journal of International Medical Research	Estudo de Caso-Controle	rs2073547-AG em NPC1L1/ Hipertensão arterial e Dislipidemia como fatores de risco
Makhzoom, Kabalan, Al-Quobaili 2019	MEDLINE	BMC Medical Genetics	Estudo de Caso-Controle	rs5219-KK em KCNJ11/ Resistência insulínica como fator de risco

Khajeniazi et.al. 2019	MEDLINE	Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets	Estudo Laboratorial	793C-C em sPLA2/ Inflamação tecidual como fator de risco
Good et.al. 2019	MEDLINE	Twin Research and Human Genetics	Estudo de Caso-Controle	rs3845724, rs4668106 e rs529002 em CERS6/ Acúmulo de ceramida intramuscular como fator de risco
Banerjee, Vats, Kushwah, Srivastava, 2019	PubMed	British Journal of Biomedical Science	Estudo de Caso-Controle	Diversos PNU que dificultavam a expressão de GSTM1del, GST1del e CAT-21A/T/ Diminuição do nível de antioxidantes no organismo como fator de risco

Tabela 1. Descrição das informações dos artigos analisados para revisão integrativa com objetivo de sintetizar os principais dados obtidos pelos autores em relação à predisposição genética para Diabetes Mellitus tipo 2.

*Artigos que estudaram PNU possivelmente atreladas à DM tipo 2, mas cujos resultados não demonstraram associação significativa ($P > 0,05$) entre essas variáveis.

A partir das informações coletadas, foi constatado que a Diabetes Mellitus tipo 2 é uma patologia de cunho multifatorial que possui como importante fator patogênico o aspecto genético, a exemplo de polimorfismos de nucleotídeo único (PNU), que foi o foco observacional de todos os 20 artigos que compõem a atual revisão de literatura. Além disso, 14 dos 20 artigos estudaram não somente o fator genético, mas conseguiram também correlacionar PNU com o estabelecimento de fatores de risco pré-existentes para o desenvolvimento do quadro diabético. Entre esses fatores de risco, destaca-se a resistência insulínica (5 artigos), obesidade (3 artigos), dislipidemia (2 artigos) e hipertensão arterial, sedentarismo, tabagismo, doença cardiovascular, circunferência abdominal elevada, inflamação tecidual, baixo nível de antioxidantes, alimentação compulsiva, ingestão exagerada de carne vermelha e acúmulo de ceramidas intramusculares (1 artigo).

Tais resultados, consolidados pela atual pesquisa, corroboram com os achados de Lima, Orlandelli e Pamphile (2017) que revisaram artigos acerca de marcadores genéticos para Diabetes Mellitus e concluíram que o uso de ferramentas que detectem alterações genéticas em pessoas com fatores de risco para DM tipo 2, como obesidade, inflamação tecidual e resistência insulínica, pode auxiliar no diagnóstico dessa patologia. A confirmação de achados semelhantes aqueles da presente revisão de literatura auxilia no estabelecimento de dados fidedignos que apontam a predisposição genética à Diabetes Mellitus tipo 2, o que foi o objetivo desse trabalho.

Partindo dessa temática, Haghazari e Sabzi (2021) estudaram a interferência de PNU nos genes TP53 e IL-6 em 100 indivíduos com DM tipo 2 e 95 do grupo controle. Os testes indicaram que a ocorrência do alelo G no códon 72 do gene TP53 (rs1042522)

estava significativamente ligada ($P < 0,001$) ao desenvolvimento de DM tipo 2.

Outro trabalho com foco em PNU em genes foi feito por Mel'nikova et al., (2020) com 443 pessoas com DM tipo 2 e 532 pessoas do grupo controle sem DM tipo 2 foram testadas por PCR para alterações genéticas em alguns genes. O resultado mostrou que o PNU rs7903146 do gene TCF7L2 com o genótipo CC mostrava relação significativa ($P < 0,001$) com o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2.

Também em 2020, Sull, Kim e Jee analisaram como o PNU rs17782313 do gene MC4R poderia estar relacionado à ocorrência de DM tipo 2 e de doença cardiovascular em 4.294 pacientes. A análise genética determinou que a apresentação dos genótipos TC ou CC nesse PNU aumentava em até 29% a chance de o indivíduo desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 ($P < 0,05$ após correção).

Com um intuito diferente, Liu et al., (2020) estudaram não só como a ocorrência de uma PNU pode influenciar no desenvolvimento de DM tipo 2, bem como consideraram a obesidade como um fator de risco adicional. 681 pacientes com DM tipo 2 sem outras comorbidades e um grupo controle saudável equivalente foram testados para alterações genéticas no gene ApoM. Os resultados mostraram que a PNU rs805296 com genótipo de alelo-C (CC ou TC) em pacientes obesos era um fator de alto risco para DM tipo 2 ($P < 0,001$). A PNU rs805297-C e rs9404941-C também se mostraram como fatores de risco para DM tipo 2 ($P < 0,001$). Esse estudo pôde demonstrar que fatores genéticos podem se associar a hábitos de vida para o desenvolvimento da patologia em questão.

Li et al., (2020) identificaram em um grupo de 2.113 pessoas diversos PNU (rs5805 no SLC12A3, rs12654264 no HMGCR, rs2065412 e rs414936 no ABCA1, rs96418 no gene ZPR1) que, quando relacionados a fatores ambientais como ingestão exagerada de carne, baixa frequência de exercícios e circunferência abdominal elevada aumentavam a probabilidade de se desenvolver DM tipo 2. Os pesquisadores puderam observar que o indivíduo que possuía pelo menos duas das variáveis apresentava maior risco de DM tipo 2 que aqueles que apresentavam apenas uma ou nenhuma.

Outro artigo reforçou a tese de que fatores ambientais pode associar-se a alterações genéticas e garantir uma susceptibilidade à DM tipo 2 foi publicado por Azarova et al., (2020) que encontraram uma ligação entre o PNU rs11927381 do gene IGF2BP2 (relacionado à biossíntese de corpos cetônicos) e risco para DM tipo 2. Entretanto, essa relação foi observada apenas em pacientes fumantes. Com isso, os pesquisadores concluíram que o tabagismo provavelmente funciona como um gatilho para a influência desse PNU no quadro diabético.

Também é válido destacar a importância de estudos que demonstrem a ausência de relação entre determinadas alterações genéticas e DM tipo 2. Seguindo esse raciocínio, Elfaki et al., (2020) demonstraram que o PNU rs104886003-A e o PNU rs121913281-T do gene Glu545Lys, um gene atrelado à sinalização da insulina, não estavam significativamente associados ao desenvolvimento de DM tipo 2. Sob a mesma ótica, Chumachenko,

Harbuzova e Ataman (2019) demonstraram que o PNU rs1800247 do gene BGLAP HindIII não está atrelado à ocorrência de DM tipo 2. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Wunsch et al., (2019) onde pacientes com risco de Doença Cardiovascular foram testados para avaliar se o PNU rs12255372 do gene TCF7L2 poderia estar relacionado ao desenvolvimento de DM tipo 2. Os testes demonstraram que não haviam relações significativas ($P=0,77$) entre essas duas variáveis.

Ao contrário dos estudos acima, Kong et al., (2019) demonstraram a ocorrência de DM tipo 2 em crianças (early-onset diabetes) estava significativamente relacionada ($P<0,05$) a disfunções em genes que regulam as funções de células β -pancreáticas. Em adição, Kuo et al., (2019) e Makhzoom, Kaban e Al-Quobaili (2020) identificaram alterações genéticas que produziam disfunções em células β -pancreáticas.

Outro estudo que evidenciou o papel do PNU na DM tipo 2 foi um artigo publicado em 2019 por Rizvi et al., onde a associação entre o PNU rs5569 de um gene associado ao transporte de Norepinefrina (NET) foi positiva para o desenvolvimento de DM tipo 2 ($P<0,05$). Tal descoberta pode basear tratamentos que tenham como princípio a identificação de alterações genéticas.

Dentre os fatores que colaboram com o desenvolvimento de DM tipo 2, a resistência à insulina desempenha um importante fator patogênico (GARCIA et al., 2020). Considerando isso, Albegali et al., (2019) decidiram avaliar se alterações no gene IRS-1 (relacionado com a sensibilidade insulínica das células) poderiam acarretar em um quadro diabético em uma população do Paquistão. Os resultados mostraram que o PNU rs1801278 desse gene está significativamente ($P<0,001$) ligado à ocorrência de DM tipo 2.

Huang et al., (2019) estipularam que o PNU rs2073547 do gene NPC1L1 pode estar relacionado à susceptibilidade à DM tipo 2 na população chinesa, a partir de testes realizados em 490 pacientes com DM2 e 490 controles compatíveis de Guangxi, na China. Os pesquisadores também concluíram que o genótipo AG-rs2073547 aumentava o risco de DM tipo 2 em pacientes com pressão arterial e níveis de triglicerídeos elevados. Com isso, observa-se mais uma vez que a associação entre fatores genéticos e condições pré-existentes relacionam-se entre si para o desenvolvimento de DM tipo 2.

Buscando analisar a relação da DM tipo 2 e a genética sob outro aspecto, Khajeniazi et al., (2019), estudaram como o PNU 793C>G do gene sPLA2 (relacionado com processos inflamatórios) poderia estar associado à DM tipo 2. Os resultados indicaram que esse PNU estava significativamente atrelado a uma maior expressão gênica de sPLA2, o que garantia um aumento do número de inflamações no organismo em pessoas com DM tipo 2. Os resultados servem de base para futuros estudos que visem determinar como inflamação exagerada no tecido adiposo (gerando lipólise e aumento da resistência à insulina nos tecidos corporais) pode agir como fator de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2.

Já Good et al., (2019) analisaram como alterações no gene CERS6 (síntese de ceramidas) poderiam estar relacionadas ao quadro diabético. O estudo encontrou

evidências que os PNU rs3845724, rs4668106 e rs529002 estavam significativamente associados ao desenvolvimento de DM tipo 2. Isso pode corroborar terapias gênicas que visem regular o nível de lipídios no organismo, diminuindo assim a resistência à insulina, importante fator patogênico para Diabetes Mellitus tipo 2. De maneira complementar, um estudo divulgado em agosto do mesmo ano relatou as maneiras a partir das quais o acúmulo de ceramidas intramusculares poderia corroborar com a resistência insulínica (SOKOLOWSKA; BLACHNIO-ZABIELSKA, 2019.).

De forma semelhante ao estudo acima, Banerjee e colaboradores publicaram um trabalho em 2019 acerca da relação entre DM tipo 2 e alterações em genes relacionados à síntese de compostos antioxidantes. Os resultados determinaram que a presença de vários PNU que dificultavam a expressão gênica em genes como GSTM1del, GST1 del e CAT-21A/T (atrelados à síntese de antioxidantes), estavam significativamente associados à ocorrência de DM tipo 2. Tais resultados são importantes, pois podem conduzir a futuros estudos a respeito do papel de antioxidantes no tratamento de DM tipo 2.

Todos os estudos aqui discutidos abordaram exaustivamente como pequenas alterações genéticas na forma de polimorfismos de nucleotídeo único (PNU) podem influenciar em aspectos patogênicos da DM tipo 2, como resistência à insulina, inflamação tecidual, dislipidemia, alimentação inadequada, obesidade, entre outros. A análise desses trabalhos pôde contribuir para a extrair os principais pontos por eles divulgados, permitindo assim a síntese de todos os dados pesquisados.

4 | CONCLUSÃO

O presente estudo constatou grande interesse por parte da comunidade científica em desenvolver estudos focados na predisposição genética do Diabetes Mellitus Tipo 2 e em correlacionar as alterações genéticas com fatores socioambientais. Esse fato é corroborado pelos 20 artigos utilizados para o desenvolvimento dessa revisão de literatura integrativa.

Foi possível concluir que a DM tipo 2 é uma disfunção com diversos fatores etiológicos, cujo aspecto genético na forma de polimorfismos de nucleotídeo único (PNU) associa-se significativamente a fatores socioambientais, como obesidade, inflamação tecidual e sedentarismo, corroborando assim a ocorrência de Diabetes Mellitus tipo 2.

No entanto, tendo em vista o caráter multifatorial da DM tipo 2, torna-se necessário ampliar ainda mais o compêndio das informações que existem a respeito de sua etiologia, objetivando firmar o aspecto genético como um importante fator patogênico para a ocorrência de Diabetes Mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS

ADEYEMO, A. A.; et al. **ZRANB3 is an African-specific type 2 diabetes locus associated with beta-cell mass and insulin response**. *Comunicações da natureza*, v. 10, n. 1, pág. 1-12, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-019-10967-7>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

ALBEGALI, A. A.; et al.; **Genetic association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population**. *Molecular biology reports*, v. 46, n. 6, p. 6065-6070, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11033-019-05041-w>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

AZAROVA, I. E.; et al.; **rs11927381 Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus: Contribution of Smoking to the Realization of Susceptibility to the Disease**. *Bulletin of experimental biology and medicine*, v. 168, n. 3, p. 313-316, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10517-020-04698-9>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

BANERJEE, M et al. **Interaction of antioxidant genes variants and susceptibility to type 2 diabetes mellitus**. *British Journal of Biomedical Science*, v. 76:4, p. 166-171, 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09674845.2019.1595869?journalCode=tbbs20>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

BUBLITZ, Susan et al. **Estresse em estudantes de enfermagem: uma revisão integrativa**. *Revista de Enfermagem da UFSM*, v. 2, n. 3, p. 530-538, 2012. Acesso em 22 abril 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5902/217976923485>.. Acesso em: 03 abr. 2021.

CROSSETTI, M.G.O. **Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido**. *Rev. Gaúcha Enferm.* vol.33 no.2 Porto Alegre June 2012. Acesso em 22 abril 2021. Disponível em : http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid=1983-1447&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 mar. 2021.

CHUMACHENKO, Y. D.; HARBUZOVA, V. Yu; ATAMAN, A. V.; **Association Study between BGLAP Gene HindIII Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Development in Ukrainian Population**. *Journal of diabetes research*, v. 2019, 2019. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2019/9302636/>>. Acesso em: 03 abr. 2021.

ELFAKI, I.; et al.; **Phosphatidylinositol 3-kinase glu545lys and his1047tyr mutations are not associated with t2d**. *Current Diabetes Reviews*, v. 16, n. 8, p. 881-888, 2020. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/175693/article>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

GARCIA, U. et al. **Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus**. *International Journal of Molecular Sciences*, Suíça. v. 21, 6275, Agosto de 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503727/>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

GRARUP, N. et al. **Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond**. *Diabetologia*, v. 57, p. 1528-1531, Maio de 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-014-3270-4>>. Acesso em: 29 mar. 2021.

GOOD, D.A.; et al. **Noncoding variations in the gene encoding ceramide synthase 6 are associated with type 2 diabetes in a large Indigenous Australian pedigree**. *Twin Research and Human Genetics*, v. 22, n. 2, p. 79-87, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/thg.2019.13>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

HAGHNAZARI, L.; SABZI, R.; **Relationship between TP53 and interleukin-6 gene variants and the risk of types 1 and 2 diabetes mellitus development in the Kermanshah province.** Journal of Medicine and Life, v. 14, n. 1, p. 37, 2021. Disponível em: <<https://medandlife.org/wp-content/uploads/7.-jml-2019-0150.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

HUANG, Y.-C.; et al.; **Cholesteryl ester transfer protein genetic variants associated with risk for type 2 diabetes and diabetic kidney disease in Taiwanese population.** Genes, v. 10, n. 10, p. 782, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/10/10/782>>. Acesso em: 29 mar. 2021.

HUANG, Z.; et al.; **The Niemann–Pick C1-like 1 rs2073547 polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population.** Journal of International Medical Research, v. 47, n. 9, p. 4260-4271, 2019. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060519862099>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

KHAJENIAZI, S.; et al. **Polymorphism of Secretary PLA2G2A Gene Associated with Its Serum Level in Type2 Diabetes Mellitus Patients in Northern Iran.** Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), v. 19, n. 8, p. 1192-1197, 2019. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/172307/article>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

KOCHETOVA, O.V.; et al. **The association between eating behavior and polymorphisms in GRIN2B, GRIK3, GRIA1 and GRIN1 genes in people with type 2 diabetes mellitus.** Molecular biology reports, v. 47, n. 3, p. 2035-2046, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11033-020-05304-x>>. Acesso em: 29 mar. 2021.

KONG, X.; et al. **Early-onset type 2 diabetes is associated with genetic variants of β -cell function in the Chinese Han population.** Pesquisa e revisões sobre diabetes / metabolismo , v. 36, n. 2, pág. e3214, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.3214>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

KUO, T.; et al.; **Identification of C2CD4A as a human diabetes susceptibility gene with a role in β cell insulin secretion.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 116, n. 40, p. 20033-20042, 2019. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/116/40/20033>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

LANZONI, G. M. M. MEIRELLES, B. H. S. **Liderança do enfermeiro: uma revisão integrativa da literatura.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 19, n. 3, p. 651-658, 2011. Acesso em 22 abril 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692011000300026>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

LI, Z.; et al. **Model of genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han population.** BMC public health, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2020. Disponível em: <<https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-09130-5>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

LIMA, P, ORLANDELLI, R, PAMPHILE J. Marcadores genéticos como ferramentas para o diagnóstico de Diabetes Mellitus: uma revisão. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 18, n.1, p. 85-92, 2017. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170304_070535.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2021.

LIU, D. et al. **Interaction Between Apolipoprotein M Gene Single-Nucleotide Polymorphisms and Obesity and its Effect on Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility.** Scientific Reports, v. 10, 7859, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-64467-6>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

MAKHZOOM, O.; KABALAN, Y.; FAIZEH, AL-Q.; **Association of KCNJ11 rs5219 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a population of Syria: a case-control study.** BMC medical genetics, v. 20, n. 1, p. 1-6, 2019. Disponível em: <<https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-019-0846-3>>. Acesso em: 04 abr. 2021.

MEL'NIKOVA, E. S.; et al. **Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus.** Terapevticheskiy arkhiv, v. 92, n. 10, p. 40-47, 2020. Disponível em: <<https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/50975>>. Acesso em: 04 abr. 2021.

RIZVI, S.; et al.; **Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and norepinephrine transporter (NET) genes polymorphism with type 2 diabetes mellitus.** Molecular biology reports, v. 46, n. 5, p. 5433-5441, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11033-019-04998-y>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

RONN, T, LING C. **DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes.** Epigenomics, v. 7, p. 451-460, Junho de 2015. Disponível em: <<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/epi.15.7>>. Acesso em: 04 abr. 2021.

SCOTT, R. et al. **An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans.** Diabetes, v. 66, p. 2888-2902, Novembro de 2017. Disponível em: <<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/66/11/2888>>. Acesso em: 02 abr. 2021.

SOKOLOWSKA, E, BLACHNIO-ZABIELSKA, A. **The Role of Ceramides in Insulin Resistance.** Frontiers in Endocrinology, v. 10, n. 577. Disponível em: <<https://www.readcube.com/articles/10.3389/fendo.2019.00577>>. Acesso em: 01 abr. 2021.

SULL, J. W.; KIM, G.; JEE, S.H.; **Association of MC4R (rs17782313) with diabetes and cardiovascular disease in Korean men and women.** BMC Medical Genetics, v. 21, n. 1, p. 1-6, 2020. Disponível em: <<https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-020-01100-3>>. Acesso em: 04 abr. 2021.

WUNSCH, C.; et al. **Lack of association between TCF7L2 gene variants and type 2 diabetes mellitus in a Brazilian sample of patients with the risk for cardiovascular disease.** Endocrine regulations, v. 53, n. 1, p. 1-7, 2019. Disponível em: <<https://www.sciendo.com/article/10.2478/enr-2019-0001>>. Acesso em: 02 abr. 2021.

CAPÍTULO 7

EDITH REBECCA SAUNDERS E A HEREDITARIEDADE NO FINAL DO SÉCULO XIX

Data de aceite: 21/06/2021

Luiz Augusto Salles das Neves

Universidade Federal de Santa Maria -
Departamento de Biologia

Raquel Stefanello

Universidade Federal de Santa Maria -
Departamento de Biologia

Renata Smith Avinio

Universidade Federal de Santa Maria -
Mestranda do Curso de Engenharia Florestal

Kelen Haygert Lencina

Universidade Federal de Santa Catarina -
Departamento de Agricultura e Diversidade de
Florestas

RESUMO: O presente artigo trata das Mulheres em Ciências e se refere ao trabalho desenvolvido no século XIX, por uma pesquisadora da área da Botânica chamada Edith Rebecca Saunders, da *Newham College*, Inglaterra que foi convidada pelo Professor William Bateson, de Cambridge, para desenvolver trabalhos de hibridação em plantas, com a finalidade de estudar a descontinuidade das espécies. Edith Saunders não só desenvolveu o trabalho como se destacou dos demais membros do grupo pela sua capacidade de condução de experimentos controlados. Mesmo que o trabalho de Mendel não fosse ainda conhecido pelo grupo e por Edith Saunders, essa pesquisadora conduziu seus cruzamentos que levaram a conclusões semelhantes as

de Mendel. Quando seu grupo, dirigido por William Bateson, tomou ciência dos resultados mendelianos, os trabalhos desenvolvidos por Edith Saunders agregaram respostas mais precisas na pesquisa da hereditariedade. Além disso, descobriu, juntamente com Punnet, outra interação genética que até então não havia sido relatada. Seu reconhecimento como pesquisadora abriu espaço para que outras mulheres, posteriormente, pudessem constituir grupos de pesquisa e trabalhar em ciência.

PALAVRAS - CHAVE: Becky Saunders; Bateson; Genética

EDITH REBECCA SAUNDERS AND THE HEREDITARY AT THE END OF THE 19TH CENTURY

ABSTRACT: This article deals with Women in Sciences and refers to the work developed in the 19th century by a botanist researcher named Edith Rebecca Saunders, of Newham College, England, who was invited by Professor William Bateson of Cambridge to develop hybridization works in plants to study the species discontinuity. Edith Saunders not only developed the work but also emphasized the other members of the group by their ability to conduct controlled experiments. Even though Mendel's work was not yet known by the group and by Edith Saunders, this researcher conducted her crosses which led to conclusions similar to Mendel's. When his group, led by William Bateson, becomes aware of Mendelian results, the works developed by Edith Saunders add more precise answers in the research of heredity. In addition, he discovers, along with Punnet, another genetic interaction that hitherto

had not been reported. Her recognition as a researcher made room for other women to be able to form research groups and work on science.

KEYWORDS: Becky Saunders; Bateson; Genetics

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos estudos referentes a hereditariedade no final do século XIX, após o trabalho de Johann Gregor Mendel (1822 – 1884), tiveram a contribuição não só de pesquisadores como Hugo Marie De Vries (1848 – 1935), Carl Correns (1864 – 1933) e Holmut Erich Von Tschermak-Seysenegg (1871 – 1962) como também de grupos de pesquisa formados pelo Professor Willian Bateson (1861 – 1926). Esses grupos foram constituídos por mulheres, na sua maioria, que estudavam no *Newham College*, na Inglaterra. Era a oportunidade que muitas mulheres graduadas, e agora em cursos de pós-graduação, esperavam que ocorresse.

A situação das mulheres na ciência, na Grã-Bretanha era semelhante a de outros países na mesma época. As mulheres da classe média na Inglaterra frequentavam as universidades a fim de que, quando formadas, pudessem trabalhar em ciências, no entanto as oportunidades eram limitadíssimas.¹

O Professor Bateson quando se interessou pela área da herança das características percebeu que o trabalho seria grande demais para uma só pessoa desenvolver. Por isso, procurou a referida escola e convidou as estudantes dos cursos de pós-graduação para formarem grupos de pesquisa em torno do tema da hereditariedade. E no final da década de 1880, o Professor Bateson aproveitou a disponibilidade dessas estudantes e as contratou para formarem os grupos de pesquisa, com a finalidade de estudarem a descontinuidade das espécies e a herança das características.

Edith Saunders, uma das convidadas, já era graduada em Ciências Naturais e obtivera honrarias pela sua dedicação à Ciência. Professora do *Newham College* aceita o convite do Professor Bateson e inicia o trabalho com plantas, pois havia se destacado na área da Botânica.

Mesmo desconhecendo o trabalho *Experiments of plant hybridization*² publicado em 1865 por Mendel, deu início ao programa de cruzamentos entre plantas para estudar o que o Professor Bateson houvera verificado anteriormente que foi a descontinuidade das espécies como fator evolutivo.

O trabalho de Edith Saunders comprovou não só a descontinuidade das espécies como também a herança das características quando tomou conhecimento da publicação de Mendel. A partir dessa época os resultados das pesquisas de Edith Saunders somam-se aos resultados de Mendel e de outros investigadores, nascendo com isso a Genética clássica.

1 Richmond, Marsha, "Women as mendelians and geneticists. *Science & Education* 24, nº1-2 (2015):125-150.

2 Mendel, Gregor, *Experiments in plant hybridization*. Translated from German by Willian Bateson (1865). <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf>. (acessado em 02 de março de 2018).

Além disso, conjuntamente com Reginald Crundell Punnett (1875 – 1967) descobre outra interação genética que era desconhecida naquela época, a ligação gênica.

O presente trabalho tem como objetivo relatar a contribuição de Edith Saunders para a pesquisa da herança das características e o trabalho da mulher voltado para a Ciência.

EDITH SAUNDERS COMO INVESTIGADORA

Edith Rebecca Saunders (1865 – 1945) foi uma das grandes investigadoras na área da Botânica no final do século XIX e início do século XX.

Edith Saunders nasceu em Brighthon, na Inglaterra, no dia 14 de outubro de 1865 e recebeu suas primeiras aulas no *Hands Worth Ladie's College*, próximo a cidade de Birmingham. Sua atenção às disciplinas e notas obtidas fizeram com que se tornasse merecedora de uma bolsa de estudos, além do que sua aplicação aos estudos lhe rendeu vários prêmios³.

Nos anos de 1884 a 1888 graduou-se em Ciências Naturais pelo *Newham College*, uma escola só para mulheres na cidade de Cambridge. Após concluir seus estudos de graduação ingressou no pós-graduação e, por fim, obteve o grau de Professora de Botânica, vindo a dar aulas nessa mesma escola. Em 1890, assumiu como vice-Diretora do *Balfour Biological Laboratory for Women*, tornando-se Diretora a partir de 1899 até 1914 quando houve o encerramento de suas atividades. Esse laboratório se tornou um local onde as mulheres podiam estudar e desenvolver suas atividades de pesquisa^{4 5}. Edith Saunders também foi Diretora da Seção de Estudos de Ciências Naturais do *Newham College*, até 1925.

Como professora e pesquisadora desenvolveu trabalhos de anatomia e morfologia vegetal, obtendo bons resultados em plantas da espécie *Kniphofia*⁶. Foi durante esse período que o Professor Willian Bateson lhe convidou para ingressar no grupo de pesquisas genéticas que estava se formando⁷. O Professor Bateson também convidou várias outras estudantes para participarem dessas pesquisas, entretanto foi com Edith Saunders que obteve os melhores resultados. Nessa época Edith Saunders já obtivera as honras da segunda classe no Natural Sciences Tripos - NST (exames de honra da Universidade de Cambridge) e ganhou distinção na parte dois do NST, que se referia aos exames para o pós-graduação em Botânica, no ano de 1888⁸. Edith Saunders sempre despontou no campo das Ciências aplicadas e com toda essa titulação, além de uma sólida carreira de pesquisa, seria uma excelente colega de Willian Bateson para desenvolver a proposta da

3 Carolina M. Pulido, "Edith Rebecca Saunders: geneticista precursora. <https://mujeresconciencia.com> . (acessado em janeiro 2018).

4 Ibid.; e Richmond, "Women in the early History of Genetics Willian Bateson and the Newham College Mendelians, 1900 - 1910", *Isis* 92, nº1 (2001): 55-90

5 Richmond, "Women in the Early History of Genetic", 62.

6 Luiz A. S. Neves, *Da antiguidade à redescoberta das leis de Mendel*, (Santa Maria: Ed. da UFSM, 2016): 173

7 Richmond, "Women in the Early History of Genetic", 59.

8 Neves, 172.

herança das características.

O Professor Bateson já havia estudado várias espécies de plantas, insetos, animais sob o ponto de vista evolutivo, baseado na obra *Origin of species* de Charles Darwin. Esses estudos, que eram descrições dos organismos, lhe rendeu algumas publicações, entre elas o livro intitulado *Materials for the study of variation treated with special regard to discontinuity in the origin of species*⁹.

Após a publicação desse livro o Professor Bateson percebeu que as espécies apresentavam características descontínuas, além de algumas variações repentinas, como no caso dos pessegueiros, que não podiam ser explicadas somente pelas descrições. Algo mais havia. Devido a isso Bateson entra em contato com Francis Galton (1822 – 1911) da *Royal Society of London* que, depois de longa conversa, é convencido a criar uma comissão de pesquisa com a finalidade de investigar as diferentes características já observadas pelo Professor Bateson. A comissão foi praticamente formada e o seu diretor era o próprio Professor Bateson, a convite de Galton¹⁰.

Após a formação oficial da comissão que o Professor Bateson forma seus grupos de pesquisa. Esses grupos contavam com sete mulheres, todas do *Newham College* e isso causou grande impacto, pois até então não se tinha a participação de mulheres na pesquisa científica em Cambridge. A decisão de Bateson em aceitar as estudantes mulheres dos cursos avançados proporcionou uma oportunidade ímpar para os próprios cursos da área da Biologia.¹¹ E é com a Professora Edith Saunders que consegue dar início ao planejamento e a execução dos cruzamentos entre plantas com o objetivo de entender como as características dos pais persistiam na descendência ou se “misturavam”, de acordo com o conceito da época.

A espécie que deu início ao trabalho de Edith Saunders foi a *Biscutella laevigata*, uma planta que apresentava características contrastantes. Uma das variedades possuía folhas peludas, que dão aparência de prateada e a outra variedade tinha folhas glabras. Essas duas variedades vegetavam lado a lado nos Alpes e como eram contrastantes o resultado do cruzamento poderia levar a alguma conclusão sobre a transmissão das características entre as gerações paternas e filiais, o que se concretizou. Edith Saunders teve a perspicácia de fazer algo que somente havia sido feito por Kölreuter (1733 – 1806), os cruzamentos recíprocos. Edith Saunders cruzou plantas com folhas glabras (usada como macho – doadora de pólen) com plantas com folhas peludas (usada como fêmea – receptora do pólen) e obteve plantas todas peludas. Após realizou outro cruzamento, agora cruzou plantas com folhas glabras (como fêmea) com plantas com folhas peludas (como macho) e obteve plantas com folhas peludas. Por fim, cruzou as plantas descendentes do

9 Ibid.; 173

10 Richmond, “Women in the Early History of Genetic”, 56.

11 Willian Bateson, “Mendel’s principles of heredity. A defence”. (Cambridge: Cambridge University Press, 1902): 170., e Marsha Richmond, “Women in the early History of Genetics Willian Bateson and the Newham College Mendelians, 1900 - 1910”, *Isis* 92, nº1 (2001): 56.

primeiro cruzamento com as do segundo cruzamento, portanto, ambas com folhas peludas e encontrou uma segregação entre peludas e glabras^{12 13}.

Incentivada pelos resultados Edith Saunders expandiu seu trabalho para outras espécies, mantendo sempre o mesmo programa de cruzamentos. Esse novo projeto incluía as espécies *Matthiola incana* e *Lychnis* que possuíam também folhas glabras e peludas. Trabalhou também com espécies do gênero *Atropa*, pois, essas plantas apresentavam cores contrastantes de flores e frutos e trabalhou também com espécies do gênero *Datura* cujos frutos eram lisos ou espinhosos^{14 15}.

Com todas essas espécies trabalhadas, Edith Saunders obteve uma grande quantidade de dados que indicavam a proposta inicial do projeto que era provar a herança descontínua. Com os resultados dos cruzamentos em mãos Edith Saunders, juntamente com Willian Bateson, enviou os resultados para serem publicados pela *Royal Society of London* em julho de 1889 e maio de 1900.

Ao mesmo tempo em que Edith Saunders realizava cruzamentos entre plantas, Willian Bateson cruzava borboletas, aves, obtendo resultados não conclusivos. O trabalho de ambos os pesquisadores levou cinco anos e com todos os resultados obtidos não estabeleceram um padrão geral para todos os cruzamentos. Isso se prolongou até 1900 quando Willian Bateson toma conhecimento do trabalho de Mendel^{16 17}.

Percebe-se que o projeto de Bateson e de Saunders tinha como princípio cruzar duas formas diferentes da mesma variedade de plantas ou animais para estudar o fenômeno da herança. Esperavam obter uma luz importante sobre a origem distinta das variedades usadas como genitores no cruzamento e as causas que provocavam a distinção de cada um deles (genitores). Esse projeto prenunciava uma revolução na História Natural, não só na Inglaterra, mas em todo o mundo. Além disso, o projeto previa a utilização de cálculos estatísticos para embasar os princípios hereditários dos organismos que eram objetos de estudo. Esses cálculos só foram usados após Bateson e Saunders tomarem conhecimento do trabalho de Mendel.

Suas ideias eram brilhantes no sentido de entender a herança. Nessa época, no ano de 1900, quando já estavam com o projeto e andamento, o Professor Willian Bateson recebeu de Hugo De Vries (1848 – 1935) o artigo publicado no *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences*, em cujas referências não estava o artigo de Mendel (1822 – 1884), mas que mostrava resultados importantes de cruzamentos de plantas com características contrastantes. Entretanto, quando se preparava para viajar para Londres

12 Pulido, "Edith Rebecca Saunders; e Richmond, "Women in the early History of Genetics",62.

13 Neves, 63, e Robert Olby, "William Bateson's Introduction of Mendelism to England: A Reassessment" Brit. J. Hist. Science 20 (1987):399-420.

14 Neves, 175.

15 Richmond, "The Domestication of Heredity: the Familial Organization of Geneticists at Cambridge University, 1895 – 1910", *Journal of History of Biology*, 39 (2006): 565-605.

16 Richmond, "Women in the Early", 63.

17 Ibid., 66; e Edith R. Saunders, "Experiments with Plants - Part I," Reports to the Evolution Committee of the Royal Society 1, n° 15 (1902): 13-87.

a fim de apresentar resultados de sua pesquisa na *Horticultural Society*, sua esposa lhe entregou uma correspondência cujo conteúdo era o artigo que Mendel havia publicado. Durante a viagem, Bateson leu esse artigo e o incluiu em sua exposição. Na sua volta para Cambridge, após palestra de Londres, Bateson descobriu outro artigo de Hugo De Vries, publicado na revista alemã no ano de 1865. Nesse artigo, De Vries faz referência às Leis de Mendel¹⁸. O conhecimento dos dados de Mendel e a confrontação com os de seus grupos de pesquisa levou-o, e a Edith Saunders, tornarem-se defensores das leis mendelianas e terem seus resultados mais referenciados. Agora o projeto inicial de Saunders precisava de uma revisão¹⁹ com a finalidade de expansão dos cruzamentos para acompanhar o trabalho de Mendel. Willian Bateson relata que: “se a lei do desenvolvimento foi descoberta em *Pisum*, aplica-se também aos híbridos de outras espécies”²⁰.

A revisão basicamente não foi nos projetos em andamento, mas sim nos relatórios que seriam enviados ao Comitê de Evolução da *Royal Society*. Esses relatórios, em número de cinco, foram publicados por essa Sociedade desde 1902 até 1909. Em seu relatório escreveu que os resultados obtidos em *Lychnis*, *Atropa* e *Datura* seguiam fielmente os resultados obtidos por Mendel, embora as espécies de *Matthiola* tenham desviado no contexto geral, pois algumas características seguiam as leis de Mendel e outras não^{21 22}.

Os resultados dos experimentos com plantas da Edith Saunders foram relevantes, pois contribuíram para os estudos da hereditariedade. Além disso, das quatro espécies trabalhadas por Edith Saunders, três foram também estudadas pelos chamados “redescobridores” das leis de Mendel. *Lychnis* e *Datura* por Hugo Marie De Vries e *Matthiola* por Carl Correns²³.

Esses resultados que não apresentavam o padrão mendeliano foram objetos de reestudo de Edith Saunders e seu grupo de pesquisa, para que pudessem entender o(s) fenômeno(s) que estivessem ligados a tais resultados. Nessa nova investigação ingressou no grupo o estudante do pós-graduação em Zoologia, Reginald Crundell Punnett. Punnett iniciou o trabalho com aves, seguindo o de Willian Bateson, mas concomitantemente trabalhou com Edith Saunders. Em 1905 examinavam a cor das flores e a forma dos grãos de pólen em plantas de ervilha doce²⁴, realizando cruzamentos de acordo com a proposta inicial do projeto de Edith Saunders.

Inicialmente cruzaram plantas homocigotas que tinham flores roxas e grãos de pólen compridos com outras plantas, também homocigotas, com flores vermelhas e grãos de

18 Neves, 133 e 159.

19 Willian Bateson, Edith R. Saunders, & Reginald C. Punnett, “Experimental Studies in the Physiology of Heredity,” Reports to the Evolution Committee of the Royall Society 2 (1905): 80-99.

20 Ingrid Lobo & K. Shaw, “Discovery and Types of Genetic Linkage,” Nature Education 1, nº 1 (2008): 139-145.

21 Saunders, “On Certain Features of Floral Construction and Arrangement in the Malvaceae,” Annals of Botany 1 (1936): 247-282.

22 Saunders, “Radial Organization and Rhythmic Development in the Flower,” Journal of the Linnean Society 50 (1936): 291-322.

23 R. Clapham, M. R. Gilson, & H. Godwin, “Miss E. R. Saunders,” The New Phytologist 45 (1946): 1.

24 Willian Bateson; Edith R. Saunders; Reginald C. Punnett, “Experimental studies in the physiology of heredity”. Reports to the Evolution Committee of the Royall Society 2 (1905):80-99.

pólen redondo. Modelo esse de cruzamento retirado do trabalho de Mendel. A geração filial (F_1) era composta de plantas com flores roxas e grãos de pólen compridos, demonstrando dominância da roxa sobre a vermelha e a forma comprida sobre a forma redonda.

O cruzamento seguinte era de plantas da geração F_1 entre si para constituir a F_2 , proposto por Mendel. O resultado deveria ter sido um número de plantas com todas as combinações que se aproximasse da proporção 9:3:3:1. Entretanto, apareceu um número de plantas que não se coadunava com a proporção esperada. Edith Saunders e Punnett perceberam uma quantidade significativa dos tipos parentais. Com isso concluíram sobre a possibilidade de um acoplamento dos fatores cor das flores e forma dos grãos de pólen nos paternos. O grupo de pesquisa chefiado por Edith Saunders, nesse momento, não pode avançar mais e concluir acertadamente sobre esses resultados, até que Thomas Hunt Morgan (1866 – 1945), professor da Universidade de Colúmbia, nos Estados Unidos, trabalhando com moscas das frutas em 1910, chegou a resultados semelhantes aos de Edith Saunders, Punnett e Bateson. Morgan evidencia a ligação entre genes. Os genes trabalhados pelo grupo de investigação de Edith Saunders eram ligados e estavam no mesmo cromossomo, diferente dos genes estudados por Mendel que estavam em cromossomos independentes²⁵.

Após concluir sobre a descontinuidade das espécies, sobre a herança das características e sobre a nova interação descoberta junto com Punnett, Edith Saunders reinicia os estudos de Botânica, para os quais havia se formado. Pelas décadas seguintes se dedica ao estudo da morfologia e anatomia vegetais onde detectou anormalidades florais que não podia explicar no momento. Seus trabalhos foram publicados nas revistas *Annals of Botany*²⁶, *The Linnean Society*.²⁷

Os trabalhos de Edith Saunders em ambas as áreas de pesquisa, Genética e Botânica, alcançaram grande respeito aos colegas contemporâneos, de forma que, em 1905, tornou-se a primeira mulher eleita como membro da *Linnean Society of London*. Entre 1912 e 1913 tornou-se Vice-presidente dessa sociedade. Em 1920 foi nomeada Presidente da Seção Botânica da *The British Science Association* e, por fim, em 1936 foi Presidente da *The Genetics Society* até 1938. Suas pesquisas foram interrompidas no período da IIª Guerra Mundial, mas assim que o conflito se encerrou, retornou ao trabalho científico, porém em junho de 1945 veio a falecer num acidente de bicicleta.

A MORTE DE EDITH REBECCA SAUNDERS

A voz dos ex-alunos da Universidade de Cambridge, na Inglaterra dá uma ideia do desempenho de Edith Rebecca Saunders e sua contribuição para o desenvolvimento e

25 Ingrid Lobo & K. Shaw, "Discovery and types of genetic linkage". *Nature Education* 1, nº1 (2008):139-145.

26 Saunders, Edith R. "On certain features of floral construction and arrangement in the *Malvaceae*". *Annals of Botany* 1 (1936):247-282.

27 Saunders, Edith R. "Radial organization and rhythmic development in the flower". *Journal of the Linnean Society* 50 (1936):291-322.

entendimento da Genética nascente.

Embora seu aspecto sisudo, vestindo um terno feito sob medida, com uma camisa branca e gravata sob uma saia longa, com os cabelos presos na forma de um “coque”, a sua habilidade em trabalhar no campo da hereditariedade deixou grande legado para os investigadores contemporâneos e posteriores.

Em seu obituário Clapham e colaboradores, em 1946, após a morte de Edith Saunders assim se expressaram:

“O seu retorno ao trabalho científico ativo, no pós guerra, com quase 80 anos indica muito claramente a resiliência da Srta. Saunders: sua devoção à Ciência, seu vigor, sua meticulosidade e capacidade intelectual levava a pensar que era intolerável, para ela, sentir que não tinha completado seus objetivos até o último detalhe. Aqueles que a conheceram se lembrarão de sua bondade, tranquilidade e seu humor e sentirão que, com sua morte, o mundo da Botânica perdeu uma figura notável que foi considerada com grande respeito e afeição.”²⁸

O presente artigo procurou desenvolver, de forma sucinta, o início das atividades femininas no campo dos cruzamentos em plantas e animais com vistas a hereditariedade, mesmo sem conhecimento do trabalho que Mendel havia publicado. No grupo que o Professor Willian Bateson a Professora de Botânica Edith Rebecca Saunders se destacou dos demais pela sua criatividade e persistência na realização dos cruzamentos, deixando grande legado para a Ciência e mostrando que as mulheres também possuíam lugar no campo da pesquisa no qual os homens investigadores dominavam.

28 Clapham, R.; M. R. Gilson & H. Godwin, “Miss E. R. Saunders”. *The New Phytologist* 45 (1946):1

CAPÍTULO 8

JOGO DE CARTAS COMO INSTRUMENTO FACILITADOR DA APRENDIZAGEM EM GENÉTICA

Data de aceite: 21/06/2021

Data de submissão: 26/05/2021

Elisene Gonçalves Rocha

Mestre em Ensino de Biologia (PROFBIO).
Professora na E. E. E. Médio Waldemar
Lindermayer-SEDUC-PA.
Novo Progresso-PA
<https://orcid.org/0000-0001-7524-2002>

Diones Krinski

Professor Doutor no Programa de Mestrado
Profissional em
Ensino de Biologia (PROFBIO) da
Universidade do
Estado de Mato Grosso (UNEMAT)
Campus, Tangará da Serra.
<https://orcid.org/0000-0002-4719-5314>

Clarice Spies

Graduada em Letras.
Professora na E.E.E. Médio Waldemar
Lindermayer-SEDUC-PA
Novo Progresso-PA
<http://lattes.cnpq.br/7517199716939552>

RESUMO: Este artigo relata os resultados de uma atividade de investigação, realizada com alunos de duas turmas de terceiras séries do Ensino Médio, cujo objetivo foi de facilitar aos alunos a aprendizagem dos conceitos básicos em genética utilizando como instrumento, jogos didáticos de cartas. Aplicou-se um questionário pré-teste para identificar os conhecimentos prévios dos envolvidos e outro pós-teste, para

verificar seus níveis de aprendizagem após a utilização dos jogos de cartas propostos. Os alunos tiveram a oportunidade de pesquisarem, discutirem e levantarem hipóteses sobre a temática. De acordo com os resultados observados, a maioria dos alunos constituíram uma aprendizagem significativa, alcançando os objetivos propostos, pois mais de 95% acertaram as perguntas propostas após a realização da atividade lúdica. Os índices elevados de acertos no pós-teste, a interação, curiosidade e motivação dos alunos justifica o uso de jogos de cartas como instrumento facilitador de uma aprendizagem significativa.

PALAVRAS - CHAVE: Jogos didático; Conceitos básicos; Genética; Atividade lúdica.

CARDS GAMES AS A FACILITATES WAY FOR LEANING IN GENETICS

ABSTRACT: This article reports the result of the research, carried out with two classes of the 3th grade of High School, whose was to facilitate students to learn basic concepts in genetics, using cards game as instrument. A pre-test questionnaire was applied to identify the preliminary knowledge of those involved, after the students play the game, was applied a post-test, to check our learning level. The students had the opportunity to research, discuss and raise hypothesis about the subject matter. According to the result checked, most of the students rump up significant learning, throughout the process of researching the proposed goals, more than 95% answered correctly the asks about genetics, after they play the cards game The high success rates

in the post-test, justifies the using of the Cards game because of the students' motivation, interaction and curiosity was a fundamental prove of this propose to use cards game like a facilitating way of a significant learning.

KEYWORDS: Educational games; Basic concepts; Genetics; Playful activity.

INTRODUÇÃO

A Biologia é uma ciência abrangente com diversas subdivisões, constituindo grandes desafios para os educadores no que tange ao desenvolvimento de estratégias didáticas que envolvam os temas dentro das disciplinas em questão. Segundo Freitas (1980), os objetivos dessas disciplinas, incluem, entre outros, valor educativo, formativo e cultural, relacionado com o desenvolvimento do educando.

Apesar das inúmeros ferramentas, entre elas as tecnológicas digitais inovadoras disponíveis hoje para uso na educação, os professores ainda encontram muitas dificuldades em distanciar-se do ensino tradicional, com aula apenas expositiva e alunos desmotivados e desinteressados com a aprendizagem. Ensino este que não desperta o protagonismo juvenil para uma aprendizagem que significa ao aluno. O ensino deve ser conduzido pelo despertar do interesse dos alunos o que leva a transformação do sentindo do que é material pedagógico (MORATORI, 2003; RIBEIRO, 2001). Nessa contribuição, Carvalho (1994) alerta que a consequência mais desastrosa, talvez seja a passividade com que os alunos se colocam perante qualquer aula, esperando que o professor o “explique” o que devem “compreender” e lhes diga “como” fazer.

A Base Nacional Comum Curricular (2018), no que se refere ao Ensino Médio, traz em uma de suas competências para área de Ciências da Natureza que o aluno construa e utiliza interpretações sobre a dinâmica da Vida, da Terra e do Cosmos para elaborar argumentos, realizar previsões sobre o funcionamento e a evolução dos seres vivos e do Universo, e fundamentar decisões éticas e responsáveis.

A Genética, uma das subdivisões da Biologia cujo conteúdo é um dos mais difíceis na descrição dos alunos, se constitui também um dos conteúdos essenciais para sua formação enquanto cidadão. A compreensão dos conceitos básicos é fundamental para que os alunos entendam qualquer processo seguinte à essa disciplina. Alguns autores como Carboni; Soares (2001) e Santos *et al.* (2010) evidenciam que a Genética é vista pelos alunos como um dos conteúdos mais difíceis de Biologia, enquanto Kreuzer; Massey (2002) trazem que a Genética é central para a Biologia, pois várias linhas do pensamento podem ser colocadas no âmbito de um todo coerente com essa disciplina.

Percebe-se em sala de aula que as dificuldades dos alunos, vai além da compreensão dos termos em Genética. Nery e Rodriguez (1998) chamam a atenção para a grande dificuldade de compreensão, pelos alunos de todos os níveis, dos mecanismos que ocorrem dentro da célula

O ensino da Genética é desafiador para os professores na busca de estratégias que facilitam a aprendizagem dos alunos. São várias as dificuldades que os profissionais da educação enfrentam com essa disciplina como, despertar o interesse do aluno, fazê-lo entender processos que envolvam conceitos abstratos e descobrir formas de ajudá-lo a perceber a relação que existe entre os conhecimentos científicos e o cotidiano (AGAMME, 2010).

Tendo em vista as dificuldades em ministrar a disciplina de Genética, os jogos didáticos surgem como instrumento pedagógico de ensino facilitador de uma aprendizagem significativa para o aluno. Schneider (2012), descreve que o jogo vem sendo utilizado como recurso para a aprendizagem já há duas décadas com o objetivo de permitir que o aluno consiga estabelecer o conteúdo escolar estudado com o mundo que vivencia. Este autor traz ainda que o jogo possibilita ao aluno aprender conteúdos que de forma abstrata fica difícil de compreender. Dessa forma, esta atividade tem como objetivo, facilitar aos alunos a aprendizagem dos conceitos básicos de genética utilizando como instrumento, jogos didáticos de cartas.

METODOLOGIA

A escola

Esta atividade foi realizada em Fevereiro de 2020 com 74 alunos de duas turmas de terceiras séries do período matutino de uma Escola Estadual de Ensino Médio no Município de Novo Progresso-Pará. Turma na qual esse conteúdo de genética é fundamental nessa etapa de ensino. Esta escola atende toda comunidade local oriunda dos diversos ambientes (rurais, indígenas, urbanos). Possui suas dificuldades, assim como muitas de nosso país no entanto, as dificuldades são superadas quando a aprendizagem dos alunos é alcançada.

Materiais utilizados

Os materiais utilizados na realização desta foram 5 jogos de cartas, construídos e aplicados em uma atividade didática por alunos de terceiras séries do ano de 2019, que doaram para o professor da disciplina utilizar com outras turmas. Para jogar os alunos precisam ter conhecimentos do conteúdo de conceitos básicos em genética e das regras dos jogos.

Um dos jogos selecionados para uso nesta atividade foi o pife de Mendel (Figura 1), baseado no pife de cartas do baralho.

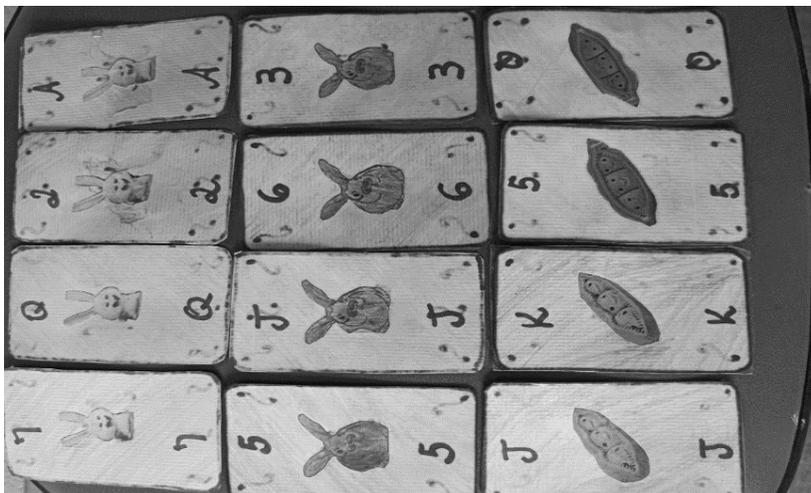


Figura 1- modelo jogo de pife de Mendel utilizado na atividade

Fonte: Os autores

Regras do pife de Mendel

O jogo possui 52 cartas e deve ser jogado de 4 a 6 jogadores que decidiram quem começa jogando.

Cada jogador precisa ter sempre 9 cartas nas mãos e as outras deixadas na mesa para posterior compra.

Toda vez que o jogador comprar uma das cartas da mesa, precisa descartar outra.

O jogo termina quando um dos jogadores completar três pares de cartas correspondente às informações do conteúdo. Quando for números iguais, os naipes precisam ser diferentes e quando os números forem diferentes os naipes precisam ser iguais.

Exemplo:

Números iguais: A.A.A. Todos os coelhinhos ou ervilhas diferentes.

Números diferentes: Q.J.K. Todos os coelhinhos ou ervilhas iguais.

É necessário ganhar 3 partidas para fechar uma rodada e a próxima equipe entra.

Momentos pedagógicos

Os alunos das turmas envolvidos, foram avisados previamente da sequência de atividades a ser realizada, pois de acordo com Zabala (1998), as sequências didáticas são planejadas e desenvolvidas para a realização de determinados objetivos educacionais, com início e fim conhecidos tanto pelos professores, quanto pelos alunos.

Esta Sequência didática pedagógica sobre conceitos básicos em genética foi elaborada por uma série de atividades e propostas metodológicas ordenadas e articuladas de acordo com as etapas de planejamento, aplicação e avaliação em Zabala (1998),

realizada em 4 momentos pedagógicos de ensino:

Primeiro momento

O primeiro momento tencionou resgatar e avaliar os conhecimentos prévios dos alunos a respeito dos conceitos básicos da genética, pois de acordo com Carvalho e Bossolan (2009), o professor deve se atentar aos conhecimentos prévios dos alunos para promover uma educação construtivista. Para isso, utilizou-se um questionário (pré-teste), com quatro perguntas sobre o tema: O que é genética? O que são genes? Qual a importância da genética para a humanidade? Como se chama a constituição genética de um organismo?

Segundo momento

A partir dos questionamentos lançados no questionário de diagnósticos, este foi o momento em que os alunos em grupo, sobre a orientação do professor, discutiram sobre as respostas sugeridas e levantaram hipóteses, pesquisaram utilizando os livros didáticos e socializaram informações com os demais colegas da turma, sendo protagonistas de sua própria aprendizagem.

Terceiro momento

Este momento foi de aula expositiva sobre os conceitos básicos da genética com auxílio de projetor de slide, evidenciando a história e a compreensão dos principais termos dos conceitos básicos.

Quarto momento

Momento em que os alunos novamente em grupos, foram apresentados aos jogos de cartas e orientados de acordo com as regras a jogarem com os colegas da sala (Figura 2 e 3).



Figura 2- Alunos jogando com os colegas os jogos de cartas sobre genética

Fonte: Os autores



Figura 3- Alunos jogando com os colegas os jogos de cartas sobre genética

Fonte: Os autores

Na sequência, os alunos foram convidados a responderem o questionário (pós-teste), com intuito de avaliar o desempenho quanto a aprendizagem. O pós-teste possuía as mesmas quatro perguntas do pré-teste. Os resultados das respostas dos questionários foram coletados e representados em forma de gráficos. As respostas foram reproduzidas em corretas e incorretas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conhecimentos pré-teste

Os 74 alunos responderam o questionário pré-teste, sobre os conceitos básicos em Genética e, com base em suas respostas, verificou-se que estes, pouco sabiam sobre o assunto, demonstrando que chegam ao ensino médio com o conhecimento bastante limitado para esta disciplina. Rosa (2000), alerta para a importância da Genética no ensino médio ao influenciar nas futuras escolhas profissionais da área da saúde.

Ao responderem inicialmente o questionário pré-teste, percebeu-se nos alunos uma inquietação e desconforto, além dos comentários de que não sabiam responder, também comentaram sobre a curiosidade em saber sobre os próximos passos da atividade a ser realizada.

Os dados coletados no questionário pré-teste, apontam que a maioria dos alunos não sabem o conceito de genética, como também o conceito de genes e o nome do termo usado para a constituição genética de um organismo. Percebe-se que os alunos não fazem ligação do conhecimento científico ao seu cotidiano. Mello et al.(1997), apontam para a necessidade de considerar os saberes do cotidiano do aluno e dos debates acerca da relação entre ética, ciência e novas tecnologias.

O dado que chama mais atenção é a falta de conhecimento da maioria dos

alunos sobre a importância desta área da Biologia em nossas vidas, evidenciando uma aprendizagem não contextualizada baseada apenas em memorização, sem relacionar o conteúdo ao seu cotidiano. Muitos alunos consideram que a Biologia é uma disciplina meramente decorativa. Os Planos Nacionais Curriculares (BRASIL, 2000) discorrem que a contextualização dos conteúdos a serem trabalhados em sala de aula é um importante recurso para retirar o aluno da condição de expectador passivo e tornar a aprendizagem significativa ao associá-la com experiências da vida cotidiana ou com os conhecimentos adquiridos espontaneamente. Os dados relevantes às informações citadas encontram-se demonstradas no gráfico 1.

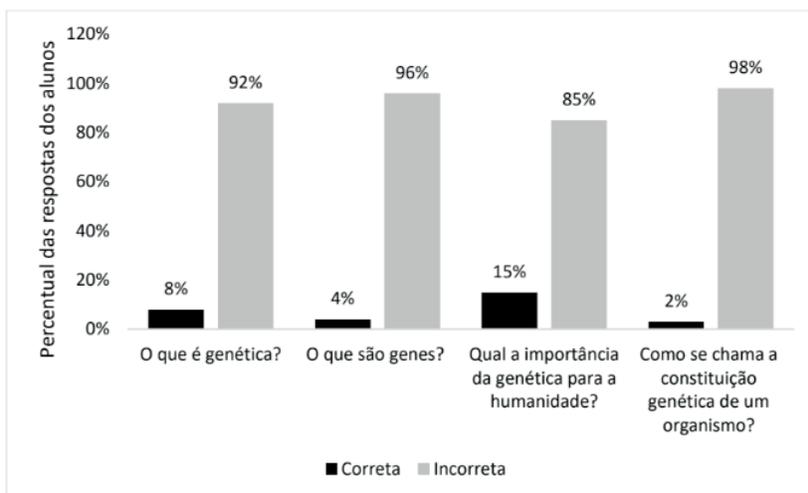


Gráfico 1-Percentual das respostas corretas (barra preta) e incorretas (barra cinza), Obtidas no questionário pré-teste.

Conhecimentos pós-teste

Observou-se que os alunos encontravam-se ansiosos e animados para responderem o questionário pós-teste.

Tomando como base as respostas do questionário pós-teste, observa-se que a maioria dos alunos responderam corretamente à todas as perguntas. Verificou-se que a realização de atividades diferentes, mais lúdicas como jogos, que incentivam os alunos a participar ativamente da construção do seu conhecimento, podem vencer as dificuldades no ensino aprendizagem quanto ao conteúdo da genética. Percebe-se que mais de 95% dos alunos responderam corretamente em todos os quatros questionamentos propostos após a atividade com jogos. Campos *et al.* (2003) afirmam que os jogos didáticos constituem-se como uma alternativa para otimizar a aprendizagem de conteúdos de difícil aprendizagem, melhorando o desempenho dos estudantes frente às novas informações e às situações de

ensino que as envolvam. Miranda (2001), discorre que os jogos didáticos são ferramentas que apresentam amplo alcance relacionado ao desenvolvimento da cognição, da afeição, da afetividade, da socialização, da motivação e da criatividade. Nessa perspectiva, o jogo é uma ferramenta para experimentar êxitos e perdas como fatos naturais, de expressar medos, desejos e necessidades, de não perder a esperança (WEBER, 2005). Resultados estes, apontados no gráfico 02.

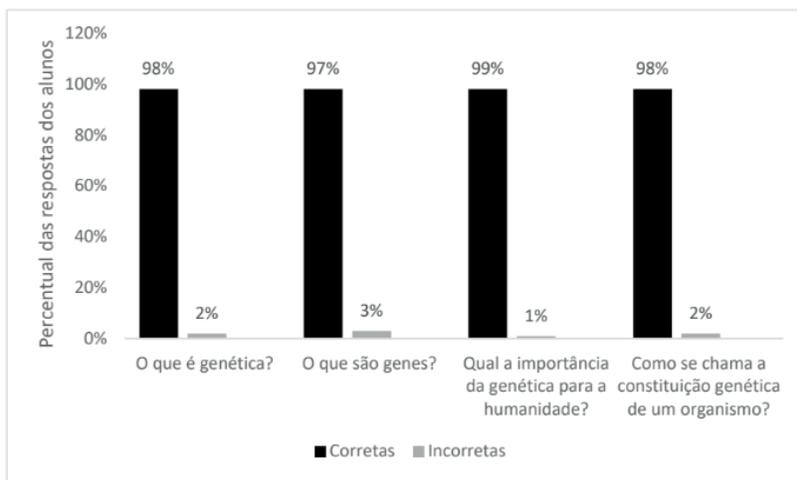


Gráfico 2- Percentual das respostas corretas (barra preto) e incorretas (cinza) obtidas no questionário pós-teste.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta proposta de ensino se constituiu com um recurso didático lúdico (jogos de cartas), que facilitou uma aprendizagem significativa aos alunos participantes e que pode ser aplicada como modelo por outros professores em vários conteúdos.

Observou-se que os alunos ao participarem da atividade envolvendo jogos de cartas, se mostraram estimulados e motivados, construindo seu próprio conhecimento ao longo do processo. Os alunos mesmo tendo apresentados dificuldades na construção de conceitos dentro do conteúdo, mostraram-se curiosos e animados, o que contribuiu para elevar seus níveis de aprendizagem.

Verificou-se que a realização de atividades lúdicas, que incentivam os alunos a participar ativamente da construção do seu conhecimento, são importantes para estes vencerem as dificuldades na sistematização de conceitos como os da genética. Apesar dos jogos ainda serem poucos utilizados nas atividades didáticas de sala de aula, demonstram-se como instrumento facilitador no processo de ensino e aprendizagem.

Por fim, durante o percurso nesta sequência didática com a utilização de jogos, os

alunos mostraram-se engajados e participativos, dando sentido ao que foi proposto. Esta ainda, proporcionou um ambiente de troca de conhecimentos e de diversão, superando a prática tradicional de ensino praticado por muitos professores ao alcançar os objetivos esperados.

REFERÊNCIAS

AGAMME, A. L. D. A. **O lúdico no ensino de genética: a utilização de um jogo para entender a meiose**. 2010 80f. Monografia (Graduação) Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2010.

BRASIL. **Base nacional comum curricular**. 3ª versão revisada, Brasília: MEC, 2018. Disponível em: <http://basenacionalcomum.mec.gov.br/> Acesso em: 04/ 03/2020.

BRASIL. **Parâmetros Curriculares Nacionais. Ensino Médio**: orientações educacionais complementares aos Parâmetros Curriculares Nacionais – Bases Legais. Brasília: Ministério da Educação (MEC), Secretaria de Educação Média e Tecnológica (Semtec), 2000.

CAMPOS, L. M. L.; BORTOLOTO, T. M.; FELICIO, A. K. C. **A produção de jogos didáticos para o ensino de Ciências e Biologia**: uma proposta para favorecer a aprendizagem. *Caderno dos Núcleos de Ensino*, p.35-48, 2003.

CARBONI, P. B.; SOARES, M. A. **Genética Molecular no Ensino Médio**. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste, 2001.

CARVALHO, J. C. Q.; BOSSOLAN, N. R. S. Algumas concepções dos alunos do ensino médio a respeito das proteínas. In: **Anais do VII Encontro Nacional de Pesquisa em Ensino de Ciência**. Florianópolis: VII ENPEC, 2009.

FREITAS, O. M. **Didática da História Natural**. Brasil. MEC, 1980.

KREUZER, H; MASSEY, A. **Engenharia genética e biotecnologia**. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2002.

SANTOS, C. R. M.; PACINI, D. B.; GRISOLIA, M. N. K. G.; SILVA, P. R. Q. Ensino do Conteúdo de Genética no Ensino Médio por Meio de Modelos Lúdicos. **Revista da SBEnBio**. 2010.

MELLO, C. M.; MOTOKANE, M. T.; TRIVELATO, S. L. F. Ensino de genética: uma proposta inovadora. **Coletânea do VI Encontro “Perspectivas do Ensino de Biologia”**. FEUSP. São Paulo. 1997. P. 376-377.

MORATORI, Patrick Barbosa. **Por Que Utilizar Jogos Educativos no Processo de Ensino Aprendizagem?** UFRJ. Rio de Janeiro, 2003. Disponível em <http://www.nce.ufrj.br/ginape/publicacoes/trabalhos/PatrickMaterial/TrabfinalPatrick2003.pdf>. Acesso em 05/03/2020.

MIRANDA, S. **No Fascínio do jogo, a alegria de aprender**. In: *Ciência Hoje*, v.28, p. 64-66. 2001.

NERY, F. C.; RODRIGUEZ, M. B. Modelos didáticos em genética: uma abordagem concreta. **Genetics and Molecular Biology**, 21 (3).1998. p.394.

ROSA, V. L. **Genética humana e sociedade: conhecimentos, significados e atitudes sobre a ciência da hereditariedade na formação de profissionais da saúde**. Tese de doutorado, Universidade federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2000.

SCHNEIDER, Maria Victoria; JIMENEZ, Rafael C. Teaching the Fundamentals of Biological Data Integration Using Classroom Games. **PLoS Computational Biology**, v. 8, n. 12, p. 1–8, dez. 2012. ISSN: 1545-7885.

ZABALA, Antoni. **A prática educativa: como ensinar**. Trad. Ernani F. Da F.Rosa. Porto Alegre: Artmed, 1998. p.53-87

WEBER, L. N. D. **Eduque com carinho**. Curitiba: Juruá, 2005.

Data de aceite: 21/06/2021

Barbara Novais Prado Machado

<http://lattes.cnpq.br/8096358949739622>

RESUMO: A doença de LAFORA é uma doença neurogenética, um tipo raro de epilepsia generalizadas sintomáticas, de difícil diagnóstico-necessário fazer uma biópsia da glândula sudorípara, fígado ou cérebro. Sendo que epilepsias genéticas representam 30 % de todo o montim de epilepsias. Essa é extremamente agressiva, pois depois do diagnóstico o tempo médio de vida é 10 anos e é uma síndrome que acomete principalmente adolescentes de 12 a 18 anos. Ela é genética autossômica recessiva tendo motivo de mutações genéticas e de principal causa casamentos consanguíneos(80% dos casos), contribui para a raridade da LAFORA e o principal gene responsável por essa síndrome é o gene EMP2A no cromossomo 6q24. A doença de LAFORA não tem cura, mas uma das principais formas de tratamento é a dieta cetogênica e o uso de anticonvulsivantes, evitando o máximo o uso do medicamento fenitoina.

PALAVRAS - CHAVE: Epilepsia; LAFORA; gene; epilepsia mioclonica progressiva

LAFORA DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: The LAFORA is a neurogenetic disease which is a rare type of symptomatic

generalized epilepsy with difficult diagnosis. It needs a biopsy from the sweat gland, liver or brain. Being that, genetic epilepsies represent 30% of all sorts of seizures. This one is extremely aggressive, because after the diagnosis the average life-time is 10 years. It also is a syndrome that affects especially teenagers from 12 to 18 years. As LAFORA is a recessive autosomal genetic disease caused by genetic mutations and, mostly, marriages within blood relations (80% of cases), it contributes to the rarity of it and the central gene responsible for this syndrome is EMP2A gene in the 6q24 chromosome. LAFORA disease has no cure but one of the main ways of treatment is the ketogenic diet and the usage of anticonvulsivants avoiding as much the phenytoin drug.

KEYWORDS: Epilepsy; LAFORA; gene; progressive myoclonic epilepsy

1 | INTRODUÇÃO

Epilepsia é um tipo de disfunção cerebral caracterizada clinicamente por alterações comportamentais súbitas (crises epiléticas). Esta é um distúrbio neurológico mais comum, afetando cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, sem distinção de raça ou nível social. Um correto diagnóstico e a classificação das crises epiléticas é o ponto crucial para a escolha terapêutica apropriada, o que influencia o prognóstico do paciente, pois quando estas são tratadas 70% delas conseguem controlar as crises.

As crises epilépticas ocorrem por um aumento de excitabilidade de uma população de neurónios, que é uma hiper sincronização da atividade neuronal e ocorrem de forma súbita e transitória, com padrão estereotipado com sinais e sintomas específicos. Dentre os importantes estudos no campo da epileptologia, destaca-se a identificação de genes associados a certos tipos de epilepsia.

As Epilepsias Mioclonicas Progressivas (EMPs) são um grupo bastante heterogêneo e incomum de epilepsias, com forte componente genético e evolução desfavorável. A deterioração neurológica é variável a depender da etiologia e pode levar a manifestações que alteram drasticamente as atividades de vida dia rua e qualidade de vida do paciente .

A doença de LaFora(DL) é uma epilepsia mioclonica progressiva causada por mutações genéticas em que a maioria dos pacientes morrem após 10 anos do início dos sintomas.

A medicina da era pós genômica permite a compreensão de como os fatores genéticos influenciam, determinam ou causam suscetibilidade em diferentes patologias. Características estruturais do genoma humano predisõem para rearranjos que resultam em características de doenças humanas .As epilepsias genéticas constituem cerca de 30% de todas as epilepsias

O nascimento de uma criança com epilepsia, pode ser devido ao resultado do cruzamento genético entre genitores portadores sadios ou assintomáticos, que carrega uma alteração genética (BRICARELLI, 2008; ZARA et al 2013).

Nos últimos anos têm sido identificadas mutações responsáveis por diversos tipos de epilepsias, assim como de outros fatores que cause predisposição hereditária a ela. Os resultados destas investigações vêm fazendo que as epilepsias sejam mais bem compreendidas e, a partir daí, diversas estratégias para diagnosticar, tratar e acompanhar pessoas com epilepsia vem sendo disponibilizado para os médicos

Estudar a história familiar de indivíduos com epilepsia possibilita a geração de indicadores que servem para tomadas de políticas públicas em benefício destes pacientes. Desta maneira, um caráter genético pode ser interpretado como uma manifestação dos efeitos do ambiente juntamente com a distribuição populacional (BEIGUELMAN, 2008).

A revolução da genética molecular permitiu uma nova compreensão das epilepsias idiopáticas humanas e a partir desta revelou que mais de 80% dos pacientes com a doença de Lafora tem uma mutação no gene EMP2A no cromossomo 6q24.

Os resultados das triagens laboratoriais demonstram que os métodos atuais de investigação genética oferecem vantagens adicionais para detectar alterações genéticas em pessoas com epilepsia.

2 | DESENVOLVIMENTO

Epilepsia é um tipo de disfunção cerebral caracterizada clinicamente por alterações

comportamentais súbitas (crises epiléticas) que tendem a se repetir ao longo da vida do paciente. Essas crises refletem atividade elétrica anormal, acometendo preferencialmente uma ou várias áreas do córtex cerebral, que podem ser causadas por inúmeras patologias estruturais e químicas. O estabelecimento da condição epilética é um processo complexo e multifatorial, dependente de interações entre fatores epileptogênicos e o componente genético do indivíduo. A epilepsia presume a existência de uma anormalidade epileptogênica intrínseca, endógena ao próprio cérebro e que está presente mesmo entre as crises, independentemente de qualquer condição ou insulto agudo. A atividade epilética cerebral pode ser desencadeada por diversos fatores, e por isso a epilepsia é considerada uma disfunção complexa e multifatorial.

As encefalopatias epiléticas (EE) de idade evolutiva são condições nas quais as epilepsias causam ou participam das causas ou agravamento da deterioração cognitivo e/ou comportamental do indivíduo. E a fenitoina, que é um fármaco, pode ainda agravar a ataxia e as EE, inclusive se estas forem mioclonias.

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo bastante heterogêneo e incomum de epilepsias com forte componente genético, progressão de imitante e prognóstico ruim. O diagnóstico de EMP, como o de toda síndrome epilética, deve ser feito através de dados clínicos e estudos de eletroencefalografia (EEG). Essas são um grupo raro, mas extremamente severo de epilepsia que pode comprometer de maneira muito importante a sobrevivência do paciente e a qualidade de vida do paciente e de sua família. Dentro deste contexto, é extremamente importante oferecer um diagnóstico definitivo e seguro, permitindo elaborar um prognóstico adequado e permitindo a procura de possíveis vias terapêuticas.

Uma síndrome epilética é reconhecida quando é possível identificar uma entidade clínica específica dentro do grande grupo das epilepsias, através de suas características clínicas (tipos de crises, idade de início, evolução, manifestações neurológicas e psicológicas), padrão encefalográfico, exames de neuroimagem, mecanismos fisiopatológicos e bases genéticas

O nascimento de uma criança com epilepsia, primariamente considerado como um evento isolado, como de fato é na grande maioria das vezes, pode, ao contrário, ser devido ao resultado do cruzamento genético entre genitores portadores saudáveis ou assintomáticos, que carregam uma alteração genética, assim como acontece para tantas outras doenças hereditárias. O parentesco genético entre dois indivíduos tem uma das medidas fazer a probabilidade de eles terem genes idênticos, que ambos herdaram de um ancestral comum. Vale à pena ressaltar que uma investigação familiar se faz necessária, mesmo nos casos aparentemente esporádicos. Pois, na era pós-genômica, com os avanços tecnológicos e as possibilidades diagnósticas das causas genéticas que envolvem as diversas patologias, uma história familiar detalhada é para o prontuário de um paciente uma informação tão crítica quanto os sinais vitais.

No modelo de transmissão autossômica recessiva existe uma alta frequência de casamentos consanguíneos entre os genitores de indivíduos afetados. Quanto mais próximo for o grau de parentesco entre os genitores e quanto mais raro for o gene, a frequência deste aumenta na família com relação à população.

Na década de 1980, a genética molecular se consolidou como uma ferramenta importante no diagnóstico das patologias neurológicas e também da epilepsia. A partir daí, loci cromossômicos foram identificados em diversas formas de epilepsia idiopática; de fato, é neste grupo que vêm sendo encontradas muitas alterações genéticas associadas à epilepsia.

Características estruturais do genoma humano predisõem para rearranjos que resultam em características de doenças humanas. As epilepsias genéticas constituem cerca de 30% de todas as epilepsias. Vários genes responsáveis por malformações cerebrais já foram mapeados e clonados em diferentes cromossomos, revelando que a maioria deles quando não causa direta epilepsia, são candidatos a estudos de polimorfismos para verificar a suscetibilidade.

Os fatores genéticos estão relacionados com o DNA, seja ele na forma de gene ou como cromossomo. O DNA é o material que determina as nossas características, o nosso patrimônio genético. Funciona como uma “carteira de identidade biológica” onde pode ser lida as informações a respeito da nossa constituição, nossa origem materna e paterna, nossa raça e pode revelar se nós ou nossos familiares (mesmo aqueles mais distantes) temos ou podemos ter algum tipo de doença genética e/ou hereditária. Por este motivo, para saber o tipo de epilepsia idiopática que uma pessoa tem, muitas vezes, é necessário analisar o DNA e isso é feito através de exames de genética molecular.

A síndrome que acarreta em mais de 80% do cromossomo 6q24 no gene EMP2A é uma epilepsia generalizada mioclônica do tipo Lafora, que deve ser sempre incluída entre as causas de ataxia lentamente progressiva associada a epilepsia. O gene EPM2A codifica uma proteína ácida de 331 aminoácidos denominada laforina. A função desta é desconhecida, mas especula-se que um envolvimento na regulação da tradução e dobragem de algumas proteínas, além da hiperfunção da glicogênio-sintase com consequente deposição de poliglicanos próximos ao retículo endoplasmático das células, poderiam ser as bases moleculares da doença.

Recentemente, um novo locus para a Doença de Lafora (DL) foi mapeado, o NHLRC1 (antes EPM2B), no cromossomo 6p22. Esta região codifica várias proteínas, incluindo cinesinas, que desempenham um papel importante no transporte axonal e dendrítico em neurônios.

Estudos “post mortem” mostram perda neuronal significativa sem desmielinização ou inflamação. Todas as regiões do sistema nervoso central são envolvidas, inclusive nos córtices cerebral e cerebelar. Outras regiões acometidas incluem núcleos da base, tálamo, hipocampo e retina, além dos cornos anterior e posterior da medula espinhal. Na biópsia de

cérebro, nota-se pequena perda neuronal desde fases mais precoces da doença, apesar da ausência de sintomatologia clínica significativa.

Em estudos recentes foi observado a presença de deficiência da tirosina fosfatase, uma enzima relacionada ao metabolismo do glicogênio e por isso esta é denominada de “doença de depósito de glicogênio”. Também, a subunidade gama do receptor GABA, envolvido na mediação de sinapses inibitórias, é associado à epilepsia generalizada idiopática.

Além disso, uma crise epiléptica poderia ser desencadeada por uma sensibilidade específica de um dado sistema neuronal. Dessa forma, mostra que esta doença apresenta a ideia de “epilepsia dos sistemas”. Este conceito poderia explicar a ativação de diferentes subsistemas envolvidos com a manutenção de consciência, como ocorre nas crises de ausência nas epilepsias generalizadas ou sistemas neuronais mais localizados observados nas epilepsias focais idade-dependente.

Algumas drogas antiepilépticas podem ser selecionadas ou excluídas em algumas síndromes, principalmente a fenitoina que pode agravar a ataxia e as mioclônias. E o objetivo do tratamento é o controle das crises epilépticas .

Define-se como epilepsia farmacorresistente quando existe ausência de controle das crises com dois esquemas terapêuticos(monoterapia ou em associação), com drogas indicadas especificamente para o tipo de crise ou epilepsia em doses adequadas .Além das drogas antiepilépticas, alguns tratamentos não farmacológicos são utilizados em pacientes refratários. Um exemplo é a dieta cetogênica, a estimulação do nervo vago e o tratamento cirúrgico

Descrita desde o início do século XX, a DL é caracterizada pela presença de epilepsia precoce, a maioria mioclônias tônico-clônicas, demência progressiva, *startle*(fenômeno do susto exagerado) e o achado patognomônico de corpúsculos de inclusão (de Lafora -que são inclusão de poliglicanos intracelulares que se coram positivamente pelo Shiff ou acúmulo anormal de polissacarídeos em diferentes tecidos- inclusões intraneuronais de LaFora), poliglicanos PAS (periodic acid Shiff) positivos que podem ser encontrados em neurônios, coração, músculo esquelético, fígado e ductos das glândulas sebáceas. Dentre os vários tipos de crises epilépticas presentes na DL, deve-se destacar as occipitais com cegueira transitória ou alucinações visuais, além de crises mioclônicas, ausências atípicas, crises atônicas e parciais complexas. Esta doença é uma epilepsia generalizada mioclônica idiopática (causada por mutações genéticas) de herança autossômica recessiva e na maioria dos pacientes é observado ao início das crises epilépticas entre os 12 e os 17 anos de idade.

O desafio da Doença de Lafora reside na dificuldade do diagnóstico etiológico e na ausência de um tratamento específico para cada entidade. As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo bastante heterogêneo e incomum de epilepsias, com forte componente genético e prognóstico ruim. Caracteriza-se por mioclônias, crises

generalizadas tônico-clônicas e demência progressiva. A doença manifesta-se dos 6 aos 20 anos e o óbito ocorre de 2 a 10 da instalação da doença. O diagnóstico de EMP, como o de toda síndrome epiléptica, deve ser feito através de dados clínicos e estudos de eletroencefalografia (EEG). E se não for encontradas alterações, pode ser estabelecido pela presença dos corpos de Lafora na biópsia de pele axilar, do fígado ou no tecido nervoso. Nas manifestações incomuns da doença, é necessário fazer diagnóstico diferencial com várias outras doenças como ataxias espinocerebelares hereditárias, epilepsias mioclonais progressivas atípicas e outras doenças neurodegenerativas pode ser um desafio para o neurologista. A Doença de Lafora deve sempre ser incluída entre as causas de ataxia lentamente progressiva associada com epilepsia. Esta está incluída no grupo das epilepsias generalizadas sintomáticas, síndromes neurológicas e doença metabólica com transmissão genética autossômica recessiva. O aparecimento da doença (cerca de 85% dos casos) está fortemente relacionado a casamentos consanguíneos.

Existe um consenso no reconhecimento de que estudos de genes localizados nesses cromossomos possam melhor esclarecer os aspectos sobre as respostas terapêuticas evolutivas nas crises epiléticas, contribuindo para a planificação de tratamentos mais racionais, além de possibilitar o aconselhamento genético .

Avanços como este são importantes não somente para melhorar o conhecimento em um universo ainda muito desconhecido das patogêneses das epileptogênese em geral, mas, sobretudo, pelas implicações da relevância no diagnóstico, na gestão clínica; na cura dos pacientes com epilepsia; na investigação familiar e no aconselhamento genético, os quais possibilitam, através de identificação precoce de novos casos, a diminuição dos impactos econômicos e psicológicos para a família, oferecendo ainda, através da informação precisa, a possibilidade da família escolher o seu próprio futuro reprodutivo, nos casos comprovados de herança, principalmente das formas graves e intratáveis .

Os genes ocupam posições fixas nos cromossomos, essas posições não variam de uma célula para outra ou de um indivíduo para o outro, elas são uma característica comum a todos os indivíduos de uma espécie. Características estruturais do genoma humano predispõem para rearranjos que resultam em características de doenças humanas. As epilepsias genéticas constituem cerca de 30% de todas as epilepsias. As anomalias cromossômicas são a causa de disfunção anatomofuncional do sistema nervoso central, principalmente por falta de uma correta maturação na época de embriogênese. Estes genes estão envolvidos no processo epileptogênico sendo a causa primária deles, determinando o limiar de suscetibilidade ou respondendo por expressões diferenciais a insultos epileptogênicos. Geralmente, os polimorfismos analisados são snps(variação na sequência de DNA que afeta somente uma base nitrogenada) e a maioria dos estudos de associação têm focalizado nos polimorfismos presentes em determinados genes que com base na sua função são fortes candidatos a influenciar o limiar de suscetibilidade . Também se tem observado que as síndromes nas quais a epilepsia é um aspecto importante do

quadro clínico podem ser provocadas por genes envolvidos em diferentes vias celulares, tais como: migração neuronal, metabolismo de glicogênio e atividade na cadeia respiratória

O conceito de epilepsia geneticamente complexa reside na ideia de que muitos genes e fatores ambientais contribuem, por meio de uma ação sinérgica, para a sua etiologia. Nesse caso, nenhum fator, isoladamente, teria efeito dominante para o estabelecimento das crises epilépticas recorrentes .O componente genético nas epilepsias complexas apenas determina um limiar genético de susceptibilidade e portanto, a história familiar dos pacientes é inconsistente com o padrão de herança mendeliano .A natureza poligênica e multifatorial dessas desordens ocasiona uma série de restrições metodológicas. Nesse tipo de epilepsia , como efeito da alteração em um gene contribui muito discretamente para o fenótipo final, o poder estatístico para a detecção de ligação entre o gene e o traço epilético fica comprometido .Estudos buscam detectar alelos que contribuem para a predisposição ou proteção à epilepsia por meio da investigação de diferenças significativas na frequência de polimorfismos entre indivíduos epiléticos e indivíduos normais de uma mesma população

As recomendações internacionais indicam alguns sinais e sintomas que devem ser particularmente observados em pacientes com epilepsia a fim de se estabelecer um diagnóstico genético:

- Sinais e sintomas que permitem definir uma específica síndrome epilética;
- Dismorfismos faciais ou sintomáticos;
- Anomalias congênitas;
- Parada, regressão ou retardo do desenvolvimento psicomotor;
- Padrão específico de EEG;
- Retardo Mental peculiar
- Resistência ao tratamento
- Observação de recorrência familiar (ZUPANC, 2010; MASTRANGELO et al., 2011; MASTRANGELO e LEUZZI, 2012; GÜRISOY e ERÇAL, 2015)

A terapia gênica é adequada não só para o controle das crises epiléticas, bem como para a cura, por tratar a doença subjacente. Estudos conduzidos em protótipo de formas graves de epilepsia mioclônica progressiva, desencadeada por uma mutação genica que impede a síntese de cistatina b demonstrou que a substituição do gene mutado por um gene ativo pode ser uma abordagem real para curar a doença . Os genes ocupam posições fixas nos cromossomos, essas posições não variam de uma célula para outra ou de um indivíduo para o outro, elas são uma característica comum a todos os indivíduos de uma espécie .Se para um determinado locus a sequência de nucleotídeos que formam os genes presentes no cromossomo materno for igual a que ocorre no cromossomo paterno, o indivíduo será chamado de monozigoto . Se as informações contidas nos cromossomos

materno e paterno forem diferentes, o indivíduo é heterozigoto. As diferentes sequências de nucleotídeos que podem ser encontradas no mesmo locus são chamadas de formas alélicas- surgem através do processo de mutação e frequentemente as mutações são fontes de doenças .Por ser resultado de uma ou mais rupturas do dna, as alterações estruturais do genoma podem derivar, seja de defeito do sistema de recombinação, seja de erros no processo de reparação

Rearranjos são realizados pela recombinação genética e envolvem alinhamento de sequências similares, com formação de zona de cruzamento; quebra e reparo do DNA a fim de proporcionar uma troca de material entre as cadeias desta molécula. Este é um processo natural que ocorre nos organismos e é denominado recombinação homóloga. Defeitos no processo de recombinação constituem um dos principais mecanismos responsáveis por alterações estruturais dos cromossomos

O emparelhamento pode acontecer entre os lcrs em cromossomos homólogos, em cromátides irmãs ou no interior de uma única cromátide . Com base no mecanismo de emparelhamento, a orientação e a complexidade das lcrs, a nahr pode resultar em deleção, duplicação, inversão ou outros rearranjos mais complexos. A quebra da dupla hélice é considerada a lesão mais grave para a instabilidade genômica .Se não forem reparadas ou se forem reparadas de maneira inadequadas, as duplas hélices causam múltiplas alterações genéticas como deleções, translocações e até mesmo perda inteira de cromossomos

Nos últimos anos têm sido identificadas mutações responsáveis por diversos tipos de epilepsias, assim como de outros fatores que cause predisposição hereditária a ela. Os resultados destas investigações vêm fazendo que as epilepsias sejam mais bem compreendidas e, a partir daí, diversas estratégias para diagnosticar, tratar e acompanhar pessoas com epilepsia vem sendo disponibilizado para os médicos

Para muitas morbidades, antes ditas crônicas e incuráveis, abrem-se possibilidades terapêuticas por meio da genômica com isto e alguns tipos de epilepsia vem se beneficiando. Os avanços recentes em terapia genica e o conhecimento do defeito enzimatico primario na lafora trazem novas esperanças de tratamento para a doença

A biopsia muscular possibilita o diagnóstico através de procedimento de fácil execução e menos agressivo que a biopsia hepática ou cerebral. Apresenta ainda como vantagem adicional, a possibilidade de realizar o diagnóstico diferencial com outras enfermidades que também cursam com epilepsia mioclônica, como as citopatias mitocondriais, glicogenoses / lipidose.

A doença de Lafora é uma doença genética cujo defeito enzimático permanece obscuro apesar dos achados que acabamos de expor. O diagnóstico ainda depende da biopsia. A biopsia cerebral e hepática, apesar de diagnósticas, são altamente invasivas, com índices de complicações e dificuldades técnicas que não podem deixar de ser consideradas

Carpenter et al. afirmam que, nas fases precoces da doença, os achados no músculo esquelético podem ser duvidosos. O diagnostico é confirmado pela identificação de corpos

de inclusão, PAS positivo, na biópsia de pele de todos os casos

Em relação as características clínicas, apesar de seu amplo espectro de manifestações, as EMP compartilham alguns achados, como a presença de mioclônias, multiplicidade de crises epiléticas, atraso e/ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor (sobretudo cognitivo) e presença de sinais cerebelares.

Quando aos tipos de crises epiléticas, nota-se que mais frequentemente ocorrem creia-se tônico-clônicas generalizadas (TCG), embora também possam ocorrer crises parciais, ausências, tônicas, atômicas e inclusive, mioclônicas.

Após o diagnóstico sindrômico de EMP, os pacientes devem ser amplamente investigados em busca de sinais clínicos que possam indicar uma provável etiologia. Embora não tenhamos ainda tratamento específico voltado para a doença de base, seu conhecimento permitirá ao clínico o estabelecimento da história natural da doença e prognóstico do paciente em questão, além de possibilitar a realização do aconselhamento genético dos familiares.

3 | CONCLUSÕES

Assim, sem um diagnóstico eficiente e preciso não há como o tratamento ser eficaz, já que o uso de fenitoina é extremamente prejudicial ao epilético com síndrome de LAFORA. Mesmo que esse diagnóstico não seja de fácil acesso é necessário que tenha uma investigação familiar, já que esta é uma doença neurogenética, com o intuito de descartar diagnósticos falhos e já iniciar o uso de outros anticonvulsivantes e terapias eficazes para o paciente, como a dieta cetogênica.

Há um grande empecilho em relação ao diagnóstico, já que o tipo de biópsia é difícil. Contudo, ao analisar um EEG um neurologista consegue afunilar o diagnóstico, permitindo uma eficiência e rapidez no início das terapias.

Por ser uma doença genética ainda há muitas incertezas e dificuldades nas possibilidades de tratamento, mas o avanço da ciência está contribuindo para a identificação efetiva dos causadores, como o gene 6q24.

REFERÊNCIAS

ALVES, R. M. Investigações genéticas e familiares em pacientes com epilepsia no Estado da Bahia. p. 1–170, 2015.

ANDRADE, B. M. A. Estudo molecular da epilepsia mioclônica progressiva de Unverricht-Lundborg (emp1) na população brasileira Estudo molecular da epilepsia mioclônica progressiva de Unverricht-Lundborg (emp1) na população brasileira Ribeirão Preto, 2018.

DE QUADROS, A. et al. Doença de Lafora e distúrbios do movimento: relato de dois casos. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 58, n. 3 A, p. 720–723, 2000.

DE SIQUEIRA, L. F. M. Epilepsias mioclônicas progressivas: Revisão de aspectos clínicos e moleculares. *Revista Neurociencias*, v. 18, n. 4, p. 561–571, 2010.

GITAÍ, D. L. G. et al. Genes e epilepsia I: Epilepsia e alterações genéticas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 3, p. 272–278, 2008.

LIBERALESSO, P. B. N. Síndromes epilépticas na infância. Uma abordagem prática. *Sociedade Brasileira de Pediatria*, v. 8, n. supl 1, p. 56–63, 2018.

LOPES-CENDES, I. The genetics of epilepsies. *Jornal de Pediatria*, v. 84, n. 4 SUPPL., p. 33–39, 2008.

SAÚDE, M. DA. *Epilepsia*. v. 8, n. 1, p. 2–25, 2015

CAPÍTULO 10

CONVULSÕES FEBRIS: PERSPECTIVAS HISTÓRICA E FUTURA À LUZ DA GENÉTICA

Data de aceite: 21/06/2021

Marcos Manoel Honorato

Universidade do Estado do Pará e UNIFESP
<http://lattes.cnpq.br/0792186586827782>

Adrielle Feitosa Ribeiro

Universidade do Estado do Pará
<http://lattes.cnpq.br/4262155611734748>

Susan Karolayne Silva Pimentel

Universidade do Estado do Pará
<http://lattes.cnpq.br/0144727287532934>

Sandro Murilo Moreira de Lima

Universidade do Estado do Pará
<http://lattes.cnpq.br/1902485766328630>

Jonata Ribeiro de Sousa

Universidade de Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/0144727287532934>

Renata de Carvalho Cremaschi

UNIFES
<http://lattes.cnpq.br/6725581772426235>

Fernando Morgadinho Coelho

UNIFESP
<http://lattes.cnpq.br/4520146294812879>

RESUMO: Crise febril é definida como crise ocorrendo entre seis meses e cinco anos de idade associada à hipertermia, porém, sem evidências de infecção do Sistema Nervoso Central ou outra causa identificada. As crises convulsivas febris são uma enfermidade benigna da infância e a maioria das crianças acometidas terá apenas um episódio na vida. Porém, elas geram grande apreensão nos familiares e há grande

discordância entre autores e pesquisadores a respeito de quando estes pacientes devem ser tratados e qual a melhor opção terapêutica. Este estudo traz um enfoque acerca de como a identificação de mutações genéticas influencia no aparecimento de crises epilêpticas específicas e também convulsões febris, visando no futuro aplicar estas descobertas ao manejo e à prevenção das crises convulsivas febris.

PALAVRAS - CHAVE: Convulsões febris, genética.

ABSTRACT: Febrile seizure is defined as a crisis occurring between six months and five years of age associated with hyperthermia, however, without evidence of infection of the Central Nervous System or other identified cause. Febrile seizures are a benign childhood illness and most affected children will have only one episode in their lives. However, they generate great apprehension in family members and there were great disagreement between authors and researchers as to when these patients should be treated and what is the best therapeutic option. This study focuses on how the identification of genetic mutations influences the appearance of specific epileptic seizures and also febrile seizures, aiming in the future to apply these findings to the management and prevention of febrile seizures.

KEYWORDS: Febrile seizures, genetics.

INTRODUÇÃO

As crises febris (CF) são o tipo mais comum de convulsão em indivíduos entre

6 meses e 5 anos (SCOTT, 2014; SAJUM, 2014) sendo definida como uma síndrome convulsiva especial idade-específica associada a uma temperatura maior ou igual a 38° C não provocada por trauma, infecção de sistema nervoso central ou alterações metabólicas. Ocorre em 2 a 5% da população pediátrica da Europa e Estados Unidos, tem pico de incidência no segundo ano de vida (SEINFELD et al., 2016; CANTALUPO et al., 2013). Dados epidemiológicos são diversos quando comparadas populações diferentes. Por exemplo, na China a taxa de incidência é em torno de 0,5-1,5%, na Suíça de 4,1%, no Japão de 6-9%, na Índia de 5-10%, em Guam de 14% e na Grécia 2,9% (PAVLIDOU et al., 2013). Em estudos na América do Sul podemos citar que no Chile foi encontrado um percentual de 4% (SIQUEIRA, 2010), enquanto no Brasil a prevalência foi de 6.4/1000 habitantes (PREUX et al., 2015).

O motivo pelo qual existe tal variação populacional não está bem esclarecido, cogita-se que possa ser devido à predisposição genética, bem como fatores ecossistêmicos envolvidos (PAVLIDOU et al., 2013). De certo, a CF tem uma herança multifatorial, sugerindo ser causada por fatores genéticos e ambientais (SAJUM, 2014), embora já tenha sido relatada herança autossômica dominante (KIMIA et al., 2015).

A CF pode ser dividida em duas categorias: (1) Simples (CFS); quando breve, generalizada e com duração menor que 15 minutos (KIMIA et al., 2015; SCOTT, 2014) ou (2) Complexa (CFC); quando há início focal, duração maior que 10 a 15 minutos e ocorre mais vezes do que durante uma doença febril e/ou remitências em 24 horas, e ou associada com anormalidades neurológicas pós-ictais (SEINFELD et al., 2016; CANTALUPO et al., 2013; KIMIA et al., 2015).

Nessa Revisão de Literatura buscou-se a compreensão dos aspectos das Convulsões Febris em seu caráter histórico, assim como diagnóstico e manejo atuais e suas perspectivas no campo da genética, assim com possibilidade de mudanças futuras na abordagem terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão não sistemática de literatura, onde extraiu-se as informações da literatura médica brasileira e internacional por intermédio das bases de dados: 1) PubMed 2) Lilacs e 3) Google Scholar. Realizou-se revisão não sistemática de artigos originais, descritivos e/ou experimentais, bem como artigos de opinião e relatos de casos. Utilizou-se como palavras-chave: “Febrile Seizures” AND “genetics”. Encontrou-se 15.200 artigos referentes ao período de 2013-2020, sendo que 22 foram incluídos na pesquisa, baseando-se na discussão dos aspectos históricos, clínicos, de conduta, genéticos e epidemiológicos das Convulsões Febris.

HISTÓRICO

A definição de convulsões febris (CF) passou por várias mudanças com o decorrer do tempo desde a sua primeira descrição há mais de dois mil anos por Sócrates (KIMIA et al., 2015). Naquela época, segundo os primeiros escritos médicos, apenas três tipos de distúrbios neurológicos eram reconhecidos: convulsões, paralisia e hidrocefalia. A datar do início dos gregos, convulsões passaram a ser associadas a uma doença febril. Com o passar dos anos, essa correlação foi mais bem definida, culminando na distinção de uma forma de convulsão chamada convulsão febril. Em 1684 Thomas Willis, Descreveu a convulsão febril em seu trabalho intitulado como *“Of convulsive disease”* (SAJUM, 2014). Desde a era hipocrática as CF apresentam como características: acontecer na infância, ter alta predisposição de ocorrer no segundo e terceiro ano de vida, bem como serem acompanhadas de febre (WHELAN et al., 2017).

Mais recentemente, na década de 1950, começou a se cogitar uma associação de convulsões febris a doenças infecciosas. Por conseguinte, nesse período as enfermidades vinculadas eram a Shigelose e outras patologias intestinais causadas pela Shiguella. Atualmente já se sabe que não só as bactérias, mas também vírus e demais agentes etiológicos podem ocasionar convulsões febris. Vale ressaltar que a partir de meados do século XIX a idade e, principalmente, herança genética têm sido fatores apontados com relevante influência em suscitar tal afecção. Atualmente pesquisas estão sendo feitas para validar essa conexão (WHELAN et al., 2017).

Após tais descobertas a despeito da não associação imperiosa entre as infecções de sistema nervoso central (SNC) e as convulsões febris o Instituto Nacional de Saúde, em 1980, definiu convulsão febril da seguinte forma: um evento que ocorre na infância, geralmente entre 3 meses e 5 anos de idade, associada a febre, mas sem evidência de infecção intracraniana (KIMIA et al., 2015).

Em 1993, o conceito de convulsões febris proposto pela International League Against Epilepsy-Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) referia que a CF ocorre na infância após o primeiro mês de nascimento estando associada a uma doença febril sem causa infecciosa do SNC, sem episódios prévios ou convulsões anteriores não provocadas, e não atendendo aos critérios para outras convulsões sintomáticas agudas (PATEL et al., 2015).

SINAIS E SINTOMAS

A crise febril é considerada uma doença benigna da infância, que ocorre em crianças sem evidência de infecção ou inflamação do SNC, alteração metabólica e sem história prévia de crise convulsiva afebril (SIQUEIRA, 2010). Tem um pico de incidência aos 18 meses e é mais comum entre os 6 meses a 6 anos. As crianças são mais suscetíveis às crises febris devido a imaturidade cerebral (PATEL et al., 2015). Guerreiro corrobora afirmando que o baixo limiar do córtex cerebral em desenvolvimento, a suscetibilidade

da criança a infecções, a propensão a ter febre alta e o componente genético afetando o limiar convulsígeno são fatores que se combinam e justificam porque as crises febris são frequentes na infância e o fenômeno é sobrepujado com o crescimento.

A crise febril deve ser distinguida de epilepsia, que se caracteriza por quadro clínico de crises epilépticas, manifestando transitoriamente sinais e sintomas devido à atividade neuronal excessiva ou síncrona de neurônios cerebrais, sem fator desencadeante, com tendência a ocorrer de forma recorrente (GUERREIRO, 2002; ALENCAR, 2015).

O comitê da Liga internacional Contra Epilepsia (ILAE) define a crise febril como uma crise epiléptica que ocorre após um mês de idade, associada à doença febril, não causada por infecção do SNC, sendo excluídas as crianças que apresentaram crises neonatais ou crises não provocadas, ou ainda as que se encaixam nos critérios de uma outra crise sintomática. Além disso, a crise febril também pode ocorrer em virtude da febre por imunizações, sobretudo DPT e tríplice viral (SIQUEIRA, 2010).

A febre é um sintoma comum na infância. Caracteriza-se febre quando a temperatura axilar está acima de 37,5°C, apresentando etiologia viral ou bacteriana, sendo diferenciada pelo tempo de duração (SOUZA, 2012).

A febre é considerada uma reação do organismo na vigência de um agente estranho. A febre leve a moderada está associada a uma resposta imunológica mais intensa e desempenha papel essencial na resposta anti-inflamatória. Já a febre alta só apresentará risco em crianças muito debilitadas, cardiopatas ou com insuficiência respiratória. Por outro lado, pode provocar lesões ao sistema nervoso em níveis próximos de 42,5°C e em crianças suscetíveis pode causar convulsões (SOUZA, 2012).

As crises geralmente são do tipo tônico-clônica generalizada, hipotônica ou clônica, de curta duração e com manifestação pós-ictais discreta (GUERREIRO, 2002; SIQUEIRA, 2010).

As crises febris podem ser classificadas em dois tipos, as simples ou típica e as atípicas ou complexas (KIMIA et al., 2015; ALENCAR, 2015). Essa classificação é baseada na duração, recorrência e na presença de características focais (PATEL et al., 2015).

As crises febris simples são bem mais comuns, representando 80% dos casos e costumam ser generalizadas e únicas, durando menos de 15 minutos, geralmente são do tipo tônico-clônica, sem características focais e sem recorrência nas 24 horas. Já as crises febris complicadas são caracterizadas por duração acima de 15 minutos, apresentam características focais e têm grande chance de recorrência (KIMIA et al., 2015).

Classificação das crises febris		
	Crises febris simples	Crises febris complicadas
Semiologia	Generalizada	Focal
Duração	Menos de 15 minutos	Mais de 15 minutos

Recorrência nas primeiras 24 hs.	Não recorre	Recorre
Sinais neurológicos focais pós ictais	Ausentes	Presentes

(PATEL et al, 2015; SIQUEIRA, 2010).

Dentre os diagnósticos diferenciais, o principal é a infecção do SNC. Outras situações que podem ser confundidas são: epilepsia, crises sintomáticas agudas, delírios febris, tremores, síncope e crise anóxica (SOUZA, 2012).

FATORES DE RISCO E CHANCE DE RECORRÊNCIA

O principal fator predisponente para crise febril é a história familiar em parentes de primeiro grau (SIQUEIRA, 2010). Os filhos de pais que foram acometidos por crises febris têm um risco 4,4 vezes maior do que a população geral de apresentar crise febril, e esse risco pode ser ainda maior (8 vezes) quando a mãe é acometida (ALENCAR, 2015).

O risco de recorrência da crise febril varia em torno de 30% a 40%, sendo mais comum entre seis meses e três anos de idade (SIQUEIRA, 2010; ALENCAR, 2015). O risco é de 50% no primeiro ano depois da primeira crise febril, enquanto é de 90% no segundo ano (MASTRANGELO et al., 2014). Os principais fatores são: idade precoce da primeira crise (abaixo de 18 meses), sexo masculino, história familiar de crise febril, anormalidade do desenvolvimento neuropsicomotor, crise em temperatura não muito elevada e curta duração da febre antes da convulsão, assim como ocorrência de múltiplas convulsões durante a crise febril (PATEL et al., 2015).

Vale ressaltar que a chance de desenvolver epilepsia nessas crianças é maior que na população em geral, variando de 2 a 7% (SIQUEIRA, 2010). Os três maiores fatores de risco para desenvolver epilepsia são: história familiar de epilepsia, crise convulsiva complexa e desenvolvimento neurológico prejudicado (PATEL et al., 2015).

INVESTIGAÇÃO

O diagnóstico é essencialmente clínico, portanto, deve-se em primeiro lugar avaliar o quadro clínico do paciente e investigar a origem da febre. Quanto a isso, na anamnese é preciso questionar a forma de manifestação da crise observada pelo acompanhante, o histórico pessoal e familiar de convulsões febris ou epilepsia, estado de imunização, uso recente de antibióticos e a duração da convulsão. Em seguida, realiza-se o exame físico, atentando para a presença ou não de sinais meníngeos e o nível de consciência (SAJUM, 2014; PAUL et al., 2015).

Nesse sentido, uma boa história e avaliação física assim como, uma rápida e completa recuperação pós-ictal podem definir a natureza da convulsão. Nesse interim, a maioria dos casos são autolimitados, o que dispensa a necessidade de testes adicionais (BERGEY, 2016). Com isso, conclui-se que os exames a serem solicitados dependem de

cada cenário clínico. Diante disso, as investigações são desnecessárias em situações como: criança totalmente imunizada, com história prévia de convulsão febril simples e com um foco claro para a doença febril (PAUL et al., 2015). Porém, alguns autores como Pavlidou discordam e defendem que nos casos de CFC é indicado detalhada investigação clínica e laboratorial (PAVLIDOU et al., 2013).

Pode haver necessidade de solicitar-se exames a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais (ALENCAR, 2015), como convulsão sintomática aguda secundária a infecções do sistema nervoso central ou convulsão que fora provocada por febre em uma criança já diagnosticada com epilepsia. Contudo, na maioria das vezes trata-se de infecções virais autolimitadas.

A solicitação de punção lombar não tem grande valor como rotina em casos de convulsões febris simples e complexas. Contudo, esta pode ser indicada quando há estado mental alterado, crianças em estado geral grave e quando cogita-se infecção no SNC (SAJUM, 2014; CARAPETRAM et al., 2015; HOFERT e BURKE, 2014).

O Eletroencefalograma (EEG) tem valor limitado na avaliação de crianças com CF, pois apesar de poder encontrar anormalidades nesses casos, ainda não há evidências consistentes de que o EEG de rotina e anormalidades no exame após a primeira CF são preditivos ou aumentem o risco de recorrência da CF ou de desenvolver epilepsia. Desse modo, não se recomenda que seja solicitado rotineiramente para investigação de CFS (SAJUM, 2014; CARAPETRAM et al., 2015). Porém, o EEG pode ser necessário nos casos de crianças com Convulsão febril complexa (MASTRANGELO et al., 2014).

Além destes, a neuroimagem também não é indicada caso não haja suspeita de condições clínicas neurológicas aguda ou histórico de hemiconvulsão focal sugerindo anormalidade estrutural (SOUZA, 2013).

Em relação ao exame de sangue, de acordo com evidências e consensos, não é recomendado que seja realizado para identificar a causa de uma CFS (SAJUM, 2014; HOFERT e BURKE, 2014). Tais exames, como: hemograma, dosagem de eletrólitos são usados para avaliação da febre e complicações clínicas outras (SAJUM, 2014).

CONDUTA

De acordo com MASTRANGELO geralmente, as crises febris simples e complicadas de 2 a 3 minutos se resolvem de maneira espontânea. As crises que duram mais de cinco minutos geralmente não se resolvem de maneira espontânea, necessitando, assim de uma intervenção terapêutica ativa (MASTRANGELO et al., 2014).

O manejo da crise febril é baseado em três passos: benzodiazepínicos para crises longas durando menos de 30 minutos; fenobarbital, valproato, fenitoína/fosfenitoína para crise durando 30 – 90 minutos; e anestesia para crises refratárias durando mais de 90 minutos (MASTRANGELO et al., 2014).

O tratamento da crise febril engloba fase aguda, profilática e orientações aos familiares (SIQUEIRA, 2010). Em termos de medicação para cessar a crise, os benzodiazepínicos são preferíveis, como o diazepam endovenoso ou retal na dose de 0,2 a 0,3 mg/kg/dose ou o midazolam, na dose de 0,2 a 0,7 mg/kg, que pode ser administrado por via intramuscular, retal ou intranasal (ALENCAR, 2015).

Existe uma grande controvérsia de âmbito internacional, em relação a necessidade ou não do tratamento profilático, pois vários autores não acreditam no tratamento profilático para crise febril, sob o argumento de que o quadro é benigno, o tratamento não alteraria o prognóstico e as crianças podem apresentar os efeitos colaterais da medicação, mesmo usada de forma intermitente (SIQUEIRA, 2010).

Acredita-se que não há necessidade de tratamento profilático nas crises febris simples, mas alguns autores propõem tratamento para as crises febris complicadas. Por outro lado, a Academia Americana de Pediatria não recomenda em ambas as crises o tratamento profilático, afirmando que existem mais riscos do que benefícios. No entanto, quando o tratamento profilático é realizado, opta-se pelo tratamento intermitente limitado, não sendo recomendável o tratamento contínuo⁶. A profilaxia contínua é utilizada apenas em casos em que a elevação de temperatura ocorra tão rápido que a mãe ou o cuidador não perceba seu surgimento, e só a detecte após a ocorrência da crise (GUERREIRO, 2002).

Os pais administram antipiréticos para controlar a febre, como a dipirona e o paracetamol, sem usar anticonvulsivante, obtendo melhora do estado geral do paciente ao diminuir a febre, além de aliviar a sensação de angústia dos pais. Já que, por mais eficazes que sejam, eles não previnem a recorrência das crises (PATEL et al., 2015; SILVA et al., 2018).

Durante o estado febril, pode-se usar dipirona 10 a 25 mg/kg/dose em até quatro doses (máximo de 100 mg/kg/dia), paracetamol 10 a 15 mg/kg/dose em até quatro doses (máximo de 2,6 gramas por dia) e, em crianças maiores de seis meses, ibuprofeno 5 a 10 mg/kg/dose de três a quatro vezes ao dia (dose máxima de 40 mg/kg em menores de 30 kg e 1200 mg acima deste peso) (SIQUEIRA, 2010).

Em relação ao tratamento profilático, não se recomenda mais uso do fenobarbital (dose 3 a 5 mg/kg/dia dividido em duas doses), devido aos seus efeitos colaterais, como sonolência, irritabilidade, hiperatividade, leve ataxia, dificuldade de aprendizagem, e muito raramente, depressão respiratória, bradicardia ou hipotensão¹⁴. O ácido valproico (15 a 60 mg/kg/dia dividido em duas ou três doses) mostrou-se tão eficaz quanto o fenobarbital, mas com efeitos menos deletérios (ALENCAR, 2015).

Atualmente, a profilaxia intermitente mais aceita é com os benzodiazepínicos, por ter baixo custo, boa adesão e ótimos resultados na prevenção das crises, além de efeitos colaterais leves (GUERREIRO, 2002). Pode ser utilizado o diazepam via oral na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, dividido em duas tomadas a qualquer sinal de adoecimento, mas

deve ser imediatamente suspenso por 24 horas pós o último pico febril. Também podem ser usados o midazolan intranasal ou clobazam oral em dose aproximada de 1 mg/kg/dia dividida em duas tomadas, podendo ser utilizado: 5 mg/dia em crianças até 5 kg; 10 mg/dia em crianças com peso entre 5 e 10 kg; 15 mg/dia, de 11 a 15 kg; e 20 mg/dia se o peso ultrapassar 15 kg (SIQUEIRA, 2010).

A orientação familiar também é de suma importância, pois os pais ou os responsáveis ficam extremamente preocupados quando ocorre um episódio de crise nas crianças, devendo alertar quanto à benignidade do quadro, a possibilidade de recorrência e o risco aumentado de desenvolver epilepsia no futuro, e que não irá impedir a criança de ter uma vida normal. Além de orientar quanto aos cuidados durante as crises, como proteger contra traumas, impedir que se coloque algum objeto na boca da criança, prevenir aspiração de saliva, posicionando-o lateralmente, e monitorar o tempo de crise (SIQUEIRA, 2010).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Genética

A importância dos fatores genéticos na CF é reconhecida há muito tempo, por isso estudos são feitos para delimitar qual o gene responsável por essa enfermidade, bem como em qual locus do cromossomo ele se encontra. Estudos populacionais demonstraram que a CF ocorre em uma incidência muito maior do que o esperado em parentes de primeiro e segundo grau de crianças com CF. O histórico familiar é bastante relevante na determinação se as crianças têm recorrências de CF e subsequentemente desenvolvem convulsões afebris. Vinte e cinco a 40% dos pacientes apresentaram história familiar positiva para CF; a incidência de CF sendo 20,7% entre irmãos, 10,9% entre pais e 14,1% entre parentes de primeiro grau de probandos. Em um estudo feito para comparar essas taxas com as dos controles, a incidência foi de 8,4% nos irmãos, 1,6% nos pais e 3,8% nos parentes de primeiro grau dos controles. Esses dados sugerem que há um modo multifatorial de herança para convulsões febris, mas pode existir um subgrupo de crianças com herança autossômica dominante (SAJUM, 2014).

Cinco áreas do genoma mostraram estar ligadas à convulsão febril de alguma forma. Duas delas, FEB1 e FEB2, encontrados nos cromossomos 8 e 19p, estão envolvidos apenas na CF. Três outras envolvem a síndrome de “Generalized Epilepsy with Febrile Seizure plus” (GEFS +) (SAJUM, 2014).

É importante frisar que as “convulsões febris plus” são distintas da CF porque ocorrem fora da faixa etária usual de 6 meses a 6 anos e freqüentemente são misturadas com convulsões afebris. Famílias com mutações GEFS + foram identificadas como tendo mutações em genes de subunidades de canais de sódio, mais comumente SCN1A, mas também SCN9A e SCN1B, bem como a subunidade do receptor GABA chamada GABRG2 e a pré-sináptica sintaxina de proteína 1B (STX1B) (HILDEBRAND et al., 2015).

Sabe-se que esses genes são responsáveis pelas convulsões febris, apesar disso não há um padrão de manifestação convulsiva febril ainda que os genes afetados sejam os mesmos. Portanto, a síndrome de GEFS + pode surgir de uma variedade de mutações diferentes. Embora predominem mutações no SCN1A, o locus gênico em muitas famílias atualmente permanece desconhecida. A proporção exata de famílias com GEFS + sem uma mutação conhecida não é facilmente estudada, particularmente porque o diagnóstico de GEFS + em famílias pequenas é difícil (CAMFIELD e CAMFIELD, 2015).

De acordo com Hildebrand vários estudos apoiam a ideia de que níveis baixos de zinco (Zn^{2+}) aumentam a suscetibilidade a convulsões. Por exemplo, a alteração da ingestão dietética de Zn^{2+} pode alterar a suscetibilidade a convulsões em um modelo genético de epilepsia em ratos com baixa e alta concentração de Zn^{2+} indicando, respectivamente sensibilidade crescente e fator de proteção a despeito da convulsão febril. Além disso, a administração por via intraperitoneal das injeções em ratos do dietiliditiocarbamato sódico quelante de Zn^{2+} desenvolvem convulsões. Ressalta-se que alguns autores já demonstraram que os níveis de Zn^{2+} são significativamente menores no sangue e / ou líquido cefalorraquidiano de crianças que sofrem de CF; ambos quando comparados a controles saudáveis e quando comparados a crianças que apresentam apenas febre ou convulsões não associadas à febre. Estes estudos enfatizam a disfunção da homeostase do Zn^{2+} como mecanismo potencial de maior suscetibilidade a CF (HILDEBRAND et al., 2015).

Nos ensaios de Hildebrand, foi identificada a variante ZNT3 (R298C) e mostraram que ela é mais frequente em populações humanas com CF. Essa descoberta é considerável, pois o transportador de Zn^{2+} 3 (ZNT3) é o principal responsável pelo transporte de Zn^{2+} para as vesículas sinápticas onde é localizado o glutamato e liberado de maneira dependente da atividade. Concentrações elevadas de Zn^{2+} podem ocorrer no espaço extracelular que potencialmente regulam a excitabilidade da membrana pré e pós-sináptica, modulando uma variedade de canais iônicos, receptores e transportadores. Os Zn^{2+} liberado durante períodos curtos de atividade inibe os receptores NMDA e, portanto, atua como um importante inibidor do circuito neuronal excitatório do hipocampo. Assim, a redução do Zn^{2+} sináptico pode aumentar a excitabilidade neuronal e, conseqüentemente, amplia a suscetibilidade a convulsões. Fundamentado no papel central do Zn^{2+} sináptico na modulação da excitabilidade do hipocampo e evidência clínica implicando baixo nível deste elemento no LCR e sangue em pacientes com CF, hipotizaram que a variação no ZNT3 contribuiria para a suscetibilidade da convulsão febril. Para consolidar essa suposição, fizeram a abordagem genética em um candidato, rastream o SLC30A3, gene que codificada o transportador de zinco, e validaram funcionalmente uma variante enriquecida em pacientes com CF (HILDEBRAND et al., 2015).

É interessante especular sobre a importância biológica das convulsões febris, sobretudo em decorrência de elas possuírem muitas etiologias, incluindo múltiplas

mutações gênicas ou polimorfismos, mas também representam uma interação complexa entre genes e meio ambiente. Campfield sugere que devido a complexidade dos cérebros humanos, qualquer um seria capaz de desenvolver uma convulsão febril a depender da combinação de todos esses fatores genéticos e ambientais (CAMFIELD e CAMFIELD, 2015).

CONCLUSÕES

As crises convulsivas febris são uma forma bem prevalente de evento neurológico na população mundial e deve ser abordada de forma individualizada em cada paciente, levando em consideração fatores como tipo de crise (se simples ou complicada), a idade e o risco de recorrência, sendo a história clínica o elemento investigativo mais importante ainda em nossos dias.

Na grande maioria dos casos não há dúvida diagnóstica e qualquer exame complementar mostra-se completamente desnecessário, inclusive o eletroencefalograma.

Em relação ao tratamento profilático, é quase consenso que só deve ser indicada em casos selecionados, dando preferência aos benzodiazepínicos para uso intermitente e ao valproato quando necessário uso continuado, já que décadas de uso indiscriminado de fenobarbital mostraram frequentes e importantes efeitos colaterais.

Quanto aos avançados testes genéticos, recentemente cada vez mais utilizados nas investigações das epilepsias, revelam que realmente há uma herança multifatorial e alguns loci já foram identificados como predisponentes ou causadores de convulsões febris e síndromes epilêpticas relacionadas, tais como a GEFS+, mas ainda não abrangem nem explicam a ocorrência na maioria dos pacientes.

Quanto a isso, esperamos que a descoberta de novos genes continue progressivamente, dando a todos nós uma perspectiva empolgante quanto à identificação de mutações entre grandes grupos de indivíduos com síndromes epilêpticas específicas e também em convulsões febris, vislumbrando depois aplicar estas descobertas ao campo mais amplo da terapêutica e da prevenção deste evento que ainda acomete nossas crianças (PODURI e LOWENSTEIN, 2011).

REFERÊNCIAS

Alencar, SP de. **Convulsão febril: aspectos clínicos e terapêuticos**. Artigo de revisão. Revista de Medicina da UFC 2015; 55:38-42.

Bergey GK. **Management of a first seizure**. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2016; 22:38-50.

Camfield P, Camfield C. **Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)**. Epileptic Disorders 2015; 17:124-133.

Carapetian S, Hageman J, Lyons E, et al. **Emergency department evaluation and management of children with simple febrile seizures.** Clinical pediatrics 2015; 54:992-998.

Cantalupo G, Meletti S, Miduri A, et al. **Facial emotion recognition in childhood: the effects of febrile seizures in the developing brain.** Epilepsy & Behavior 2013; 29:211-216.

Guerreiro MM. **Tratamento das crises febris.** Jornal de Pediatria 2002.

Hildebrand MS, Phillips AM, Mullen SA, et al. **Loss of synaptic Zn 2+ transporter function increases risk of febrile seizures.** Scientific reports 2015; 5:17816.

Hofert SM, Burke MG. **Nothing is simple about a complex febrile seizure: looking beyond fever as a cause for seizures in children.** Hospital pediatrics 2014; 4:181-187.

Kimia AA, Bachur RG, Torres A, Harper MB. **Febrile seizures: emergency medicine perspective.** Current opinion in pediatrics 2015; 27:292-297.

Mastrangelo M; Midulla F; Moretti C. **Actual insights into the clinical management of febrile seizures.** European journal of pediatrics 2014; 173:977-982.

Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. **Febrile seizures: recent developments and unanswered questions.** Child's Nervous System 2013; 29:2011-2017.

Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. **Febrile seizures.** bmj 2015;351:h4240.

Paul SP; Kirkham EN; Shirt B. **Recognition and management of febrile convulsion in children.** Nursing Standard (2014+) 2015; 29:36.

Poduri A, Lowenstein D. **Epilepsy genetics—past, present, and future.** Current opinion in genetics & development 2011; 21:325-332.

Preux P-M, Ratsimbazafy V, Jost J. **Epidemiology of febrile seizures and epilepsy: a call for action.** Jornal de pediatria 2015; 91:512-514.

Sajun Chung M. **Febrile seizures Korean.** J Pediatr 2014; 57:384-395.

Scott RC. **Consequences of febrile seizures in childhood.** Current opinion in pediatrics 2014; 26:662-667.

Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO, Corey LA. **Epilepsy after Febrile Seizures: twins suggest genetic influence.** Pediatric neurology 2016; 55:14-16.

Silva RM, Capanema FD, Gonçalves LAO, Rocha RL. **Febre Infantil e seu Manejo pelos Pais: Análise Quantitativa.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde 2018; 22:117-124.

Siqueira LFMD. **Atualização no diagnóstico e tratamento das crises epilépticas febris.** Rev Assoc Med Bras 2010; 56:489-492.

Souza, Maia Filho H. de. **Abordagem das crises epilépticas na emergência pediátrica.** Revista de pediatria SOPERJ 2012; 13:29-34.

Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. **Complex febrile seizures—a systematic review.** Disease-a-Month 2017; 63:5-23.

SOBRE O ORGANIZADOR

RENAN MONTEIRO DO NASCIMENTO - Possui Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado da Bahia - UNEB (2013). É Especialista em Gestão do Trabalho Pedagógico pela Faculdade Vale do Cricaré - FVC (2013); Especialista em Meio Ambiente e Sustentabilidade pela Faculdade Vale do Cricaré - FVC (2014); Possui Especialização em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Candido Mendes - UCAM (2016); Obteve seu Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Estadual de Santa Cruz - UESC (2016). Em 2012 foi Pesquisador do Laboratório de Biologia da UNEB; De 2014 a 2016 atuou como Pesquisador no Laboratório de Citogenética e Biologia Molecular do Centro de Biotecnologia e Genética (CBG) da UESC. Desenvolveu pesquisas na área de Microbiologia, Genética Molecular e Biologia Evolutiva, atuando principalmente nas seguintes linhas: microrganismos patogênicos presentes na água; citogenética animal de himenópteros; filogenia e evolução molecular de meliponíneos. Foi Docente no Ensino Fundamental no Colégio Alfa da Rede Pitágoras lecionando a disciplina de Ciências (2013-2014). Possui experiência no Ensino Médio ministrando a disciplina de Biologia no Colégio Polivalente de Caravelas (2017). De 2017 a 2020 foi professor no Centro Territorial de Educação Profissional do Extremo Sul (CETEPES) nas seguintes disciplinas: Biologia; Química; Anatomia e Fisiologia Humana; Bioquímica Básica; Imunologia Básica; Histologia; Hematologia; Bacteriologia; Microbiologia; Parasitologia; Biossegurança; Políticas Públicas em Saúde; Físico-Química; Metodologia do Trabalho Científico; Gestão de Qualidade, Saúde e Meio Ambiente; Monitoramento, Controle e Manutenção Ambiental; Aspectos e Impactos Ambientais. Foi Professor Substituto na Universidade Federal do Sul da Bahia - UFSB (2018-2020) atuando como Professor Tutor no Colegiado de Medicina da UFSB e lecionando as seguintes disciplinas: Biologia Celular; Genética Básica; Histologia e Embriologia; Concepção e Formação Humana; Sistemas de Controle Homeostáticos e Alostáticos; Bases Morfofuncionais Humanas. Atualmente cursa o Doutorado em Patologia Molecular na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e é Pesquisador no Laboratório de Bioquímica e Química de Proteínas do Departamento de Biologia Celular e no Laboratório de Biologia e Conservação de Morcegos do Departamento de Zoologia no Instituto de Ciências Biológicas (IB) da UnB. O autor tem se dedicado a desenvolver estudos na linha de pesquisa "Bioquímica e Biologia Molecular de Microrganismos" realizando um estudo do viroma de morcegos para futuras publicações em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aprendizagem 6, 7, 16, 35, 36, 37, 43, 45, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 101

Atividade lúdica 75

B

Bateson 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74

Becky Saunders 67

Biologia 5, 35, 36, 45, 46, 70, 75, 76, 81, 83, 106

Biológicas 5, 23, 55, 106

C

Cancer 6, 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 48, 50, 53, 54

Conceitos básicos 75, 76, 77, 78, 79, 80

D

Diabetes Mellitus Tipo 2 7, 55, 56, 57, 63

Diagnóstico 5, 6, 1, 3, 8, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 23, 51, 60, 65, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 99, 103, 105

DNA 6, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 54, 66, 88, 90, 92

E

Ensino 35, 36, 37, 43, 45, 46, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 106

Epilepsia 16, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 102, 103

Epilepsia Mioclonica Progressiva 85, 86

Experimentação 35, 36

G

Gene 2, 5, 6, 7, 6, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 26, 27, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 102, 103, 106

Genética Humana 5, 84

Genética Médica 5

Genética Molecular 5, 83, 86, 88, 106

H

Herança 6, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 51, 68, 69, 71, 73, 89, 90, 91, 96, 97, 102, 104

Hereditariedade 5, 7, 28, 29, 34, 67, 68, 72, 73, 74, 84

Horticultura 27, 32, 33

J

Jogos didático 75

L

Lafora 7, 85, 86, 88, 89, 90, 92, 93

M

Mendel 6, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 45, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 77, 78

MS-HRM 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23

N

Nanomedicina 6, 1, 2, 3, 4, 5, 12

Nanopartículas 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Napp 27, 29

Neoplasias 2, 9, 48

O

Oncologia 1, 2, 3, 4, 12

P

Pacientes 6, 1, 2, 3, 5, 10, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 48, 49, 50, 51, 61, 62, 86, 89, 90, 91, 93, 95, 102, 103, 104

Perfil genético 6, 47, 48, 49

Polimorfismos de Nucleotídeo Único 14, 55, 56, 60, 63

Predisposição genética 7, 55, 56, 57, 60, 63, 96

S

Saúde 5, 1, 2, 3, 9, 12, 14, 17, 22, 55, 56, 57, 80, 84, 94, 97, 105, 106

Síndrome de Angelman 14

Síndrome de Prader-Willi 14

Síndromes 6, 14, 16, 17, 21, 22, 23, 89, 90, 94, 104

T

Testes Genéticos 6, 47, 49, 52, 104

TP53 p.377H 48

Tratamento 5, 6, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22, 23, 48, 53, 63, 85, 89, 91, 92, 93, 100, 101, 104, 105

U

Ünger 27, 29

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br



GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br

