

Varredura genética

Compreenda a importância do estudo feito pelos geneticistas da Universidade de Washington na descoberta de doenças ainda no feto:

- Atualmente, a forma mais precisa de se detectar malformação congênita no feto é a amniocentese, o exame do líquido amniótico.

Esse método, no entanto, é considerado invasivo. Ele consiste na inserção de uma agulha através da parede abdominal da mãe até o útero. A agulha é monitorada por uma ecografia para preservar o bebê. A chance de morte do feto nesse tipo de procedimento é de 1%.

- Mas a informação genética do feto não está apenas no líquido amniótico. Sabe-se que de 10% a 13% do DNA livre localizado no plasma do sangue materno originou-se no feto. A concentração da informação genética cresce durante a gestação e desaparece cerca de três semanas depois do parto.

- Em 2010, foi publicado um estudo que deu início ao exame de traços genéticos do feto a partir do exame de sangue da mãe. Mas, na época, foi necessário um exame invasivo de placenta para realizar o mapeamento.

- O exame proposto há dois anos também teve resultados limitados. Só foi capaz de apontar algumas centenas dos distúrbios que o bebê poderia ter e não conseguiu determinar as características genéticas que não foram herdadas de nenhum dos pais.

- Os pesquisadores da Universidade de Washington conseguiram, somente por meio de exames de sangue e saliva, mapear as possibilidades de todas as variantes de nucleotídeos únicos.

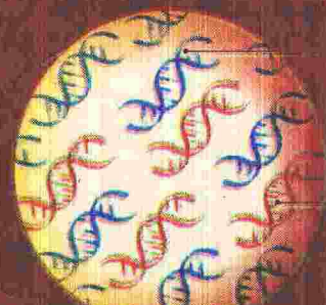
- Elas correspondem à maior parte das variações genéticas, chamadas de distúrbios mendelianos, e representam mais de 3,5 mil distúrbios.

A pesquisa



Amostra de saliva do pai

Amostra de sangue da gravida



DNA materno

DNA fetal

1

Os cientistas retiraram um tubo de sangue de 5ml da mãe quando ela estava na 10ª semana de gestação. O pai só precisou colaborar com uma amostra de menos de 1ml de saliva.

2

Por meio de uma nova técnica que determina uma grande variedade de haplótipos em um genoma em um sequenciamento paralelo em massa, eles conseguiram determinar os haplótipos da mãe. Isto é, a ordem das variações genéticas em cada um de seus cromossomos.

3

Então, foi determinada a sequência do DNA encontrado no plasma, que é resultado de uma mistura dos genomas da mãe e do feto.



Informações genéticas do feto

Sequência do genoma fetal



Informações genéticas dos pais

5

Os resultados foram testados depois do nascimento da criança, quando já era possível fazer um exame de sangue do cordão umbilical do bebê.

4

Com um modelo estatístico, os pesquisadores conseguiram determinar quais variáveis genéticas o feto herdou de cada um dos pais e quais representavam novas mutações.

6

O mesmo procedimento foi testado com uma mãe na 6ª semana de gestação. Mas, devido à concentração de DNA do feto no plasma materno é menor no primeiro semestre de gravidez, a técnica exigiu um exame mais detalhado.



Teste identifica 3,5 mil anomalias em fetos

Exame desenvolvido por cientistas norte-americanos é feito com amostras de sangue da mãe e da saliva do pai. As informações, com 98% de exatidão, podem dar mais segurança aos médicos na hora do parto, mas intensificam a discussão sobre o lado ético do procedimento

» ROBERTA MACHADO

Pesquisadores da Universidade de Washington, nos Estados Unidos, desenvolveram um exame capaz de revelar o mapa genético de um bebê ainda durante a gravidez por meio de uma técnica que usa somente o sangue da mãe e uma amostra de saliva do pai. O método, já testado em fetos, foi descrito em um estudo publicado ontem na *Science Translational*. Atualmente, para avaliar a condição de saúde detalhada de um bebê, é necessária a realização de uma amniocentese, exame que retira parte do líquido amniótico do útero por meio de uma agulha, ou da biópsia de vilosidades coriônicas, substâncias presentes na superfície da bolsa amniótica. O primeiro método resulta na morte da criança em 1% dos casos.

Em 2010, pesquisadores chineses propuseram uma forma de identificar distúrbios no DNA usando apenas o sangue materno, mas o teste ainda exigia um exame de placenta e não descrevia mutações do feto que não fossem herdadas dos pais, as chamadas mutações de novo. Os norte-americanos propuseram, então, uma forma menos invasiva e mais precisa de usar o sangue da mãe na detecção de anomalias genéticas. Assim como esse método, a nova técnica apoia-se na descoberta recente de que as informações genéticas de um feto podem ser encontradas no plasma do sangue da mãe, na forma de DNA livre.

Sabendo que cerca de 10% do DNA presente na corrente sanguínea de uma gestante são originados no feto, os pesquisadores recolheram um pouco de sangue de uma mãe que estava na 18ª semana de gestação e colheram uma pequena

quantidade de saliva do pai do bebê. Usando uma técnica de sequenciamento em massa, eles conseguiram determinar com rapidez os haplótipos do genoma materno e listaram as variações genéticas em cada cromossomo encontrado. A mesma técnica foi aplicada no DNA do pai e do bebê.

Baseados em um modelo estatístico, os geneticistas determinaram quais características genéticas o filho herdou dos pais e quais eram novas. O procedimento, que tem 98% de exatidão, também foi aplicado com sucesso em uma mãe que estava na 8ª semana de gravidez, mas exigiu mais detalhamento. Os responsáveis pelo projeto garantem que a técnica é capaz de detectar qualquer distúrbio de genes únicos, as chamadas características mendelianas. Caso a técnica seja desenvolvida em larga escala, seria possível descobrir, com poucas semanas de gravidez, a existência de mais de 3,5 mil distúrbios, recessivos ou dominantes.

As técnicas disponíveis até o momento são usadas para detectar anomalias cromossômicas graves ou na investigação dirigida de uma mutação específica já conhecida na família, como a síndrome de Down. No entanto, mesmo que a mãe e o pai de um bebê sejam perfeitamente saudáveis, sempre há o risco de que o bebê sofra de mutações, chamadas de novo, que causem problemas como o autismo, a epilepsia ou a esquizofrenia.

No exame proposto pelos pesquisadores norte-americanos, a ideia é fornecer um relatório completo de possíveis doenças, sejam elas suspeitas ou não. "Exames de sangue atuais conseguem detectar apenas um pequeno número de distúrbios. Eles também não checam as causas genéticas subjacentes, o que faz com que, às

vezes, resultem em falsos negativos, isto é, não detectam um distúrbio que existe", comparou Jacob Kitzman, um dos autores do estudo. Com a nova técnica, foi possível descobrir a existência de 39 das 44 mutações de novo de um bebê ainda durante a gravidez.

Os cientistas, no entanto, ainda enfrentam alguns obstáculos na aplicação do método. Os pesquisadores relataram dificuldades em detectar alelos de baixa frequência herdados do genoma parental, assim como em selecionar as variações genéticas vindas da mãe, que se confundem em meio ao plasma materno. Mas o maior impasse apontado por eles é o que fazer com a informação obtida. "Mesmo que possamos prever o genoma de um feto de forma não invasiva, seria difícil traduzir essa sequência e dizer que doença ela representa. O processo também levou várias semanas, mas acreditamos que um aperfeiçoamento o tornaria mais rápido."

Dificuldades

Para especialistas em genética, apesar das limitações do método proposto, ele tem chances de virar um marco nos exames pré-natal. Com maior acesso à detecção de anomalias do feto, os pais podem se preparar para a criação da criança, e a equipe médica ganha mais informações que colaborem com a segurança do parto. "Com a aplicação em um maior número de casos, certamente serão necessários aprimoramentos à medida que surgem questões específicas para cada caso", avaliou Maria Teresa Vieira, geneticista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). "Mas essa é a primeira descrição de um sequenciamento mais completo

do DNA fetal presente na circulação materna, e a primeira detecção de variações genéticas de novo sem um método invasivo para a coleta de amostra fetal", frisou.

No entanto, é grave a questão ética envolvida na previsão de todas as características de uma criança. Em países em que a interrupção da gestação é legalmente aceita, por exemplo, pais podem considerar essa alternativa sempre que uma anormalidade genética for detectada. Segundo o geneticista Salmo Raskin, a obtenção dessas informações em detalhes abre um debate ainda mais grave que o vivido no Brasil sobre a legalização do aborto de anencéfalos. Uma mãe poderia optar por interromper a gravidez baseada em um distúrbio que está presente no código genético do feto, mas que talvez nunca se manifestasse.

"Existe um dilema ético, religioso, moral e filosófico há anos. Já há casais que fazem exames para saber se o filho está afetado. Agora, um casal poderá saber que o filho terá uma doença aos 40 anos de idade. Esse é um problema que não existe hoje, mas já pode ser imaginado em dois ou três anos", alertou Raskin. "Não sou contra esse tipo de teste, mas depende muito do que as pessoas querem fazer com a informação", ressaltou o médico.

O especialista compara o possível cenário com o filme de ficção científica *GAATACA*, em que, por meio de um exame de sangue, os atores são capazes de descobrir todos os defeitos genéticos de um indivíduo, levando pais a planejarem as características dos filhos por meio da seleção de fetos. "O teste está muito próximo daquilo. Pode-se imaginar essa situação em alguns anos, o que não seria exagero."



Exames de sangue atuais conseguem detectar apenas um pequeno número de distúrbios. Eles também não checam as causas genéticas subjacentes, o que faz com que, às vezes, resultem em falsos negativos"

Jacob Kitzman, um dos autores da pesquisa



Agora, um casal poderá saber que o filho terá uma doença aos 40 anos de idade. (...) Não sou contra esse tipo de teste, mas depende muito do que as pessoas querem fazer com a informação"

Salmo Raskin, geneticista