

POLIMORFISMO DO CROMOSSOMO 15 EM DEFICIENTES MENTAIS E CONTROLES NORMAIS.

Lilia Maria de Azevedo Moraes
Prof. Adjunto do Departamento de
Biologia Geral da UFBA

Iris Ferrari
Prof. Titular do Departamento de
Genética e Matemática Aplicada à
Biologia — Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto — USP.

RESUMO

São feitas considerações sobre os efeitos fenotípicos de acrocêntricos variantes e suas associações com o retardo mental. Os dados apresentados mostram maior frequência de variantes 15p em indivíduos deficientes mentais. De acordo com estas observações é discutida a singularidade das regiões variáveis do cromossomo 15, em abordagem conjunta da citogenética e biologia molecular.

1 - INTRODUÇÃO

As alterações cromossômicas estruturais compreendem, além das aberrações maiores, pequenos desvios da estrutura cromossômica normal que são as aberrações mínimas, variantes ou polimorfismos. Com o advento das técnicas para a formação de bandas cromossômicas, foram definidos novos polimorfismos heterocromáticos, onde ocorrem diferenças em coloração ou intensidade 2,16,15,1,14 e estabelecidas variantes em cromossomos individuais.

Os cromossomos acrocêntricos humanos são altamente polimórficos quanto ao tamanho dos braços curtos, número e tamanho de satélites e das regiões organizadoras de nucléolo. Estes polimorfismos caracterizam-se por apresentarem DNA repetitivo, serem herdados de forma mendeliana e ocorrem em deficientes mentais além de serem observados na população geral. Ainda não está bem estabelecida a relação que os polimorfismos teriam com o retardo mental, em parte por falta de um levantamento maior da frequência e casuística, quer na população normal, quer entre os deficientes mentais.

No que se refere às variações de braço curto de cromossomos do grupo D, estão subrepresentadas as relativas ao nº

Universitas. Ciência. Salvador (36): 65-74, abr./jun. 1986

15, de acordo com Werner e Hermann,²¹ Entretanto, Mikelsaar et alii¹¹ relatam maior frequência de 15p + em deficientes mentais idopáticos e 15pss em Síndrome de Down. O cromossomo 15 difere dos demais acrocêntricos, por suas propriedades especiais de coloração — é o único que cora positivamente com o DA / DAPI, ¹⁸ técnica específica para a 5-metilcitosina, embora a heterocromatina 15p seja rica em AT.¹³ Schendl et alii,¹⁷ e Wachtler e Musil,²⁰ utilizando diferentes fluorocromos, verificam seis diferentes bandas fluorescentes no braço curto do cromossomo 15 que se mostrou altamente polimórfico.

2 – MATERIAL E MÉTODOS

A ocorrência de variantes do cromossomo 15, foi analisada comparativamente em 49 deficientes mentais e em número igual de controles normais. O estudo cromossômico foi realizado pela técnica usual de cultura de linfócitos.¹² Os cromossomos foram corados diferencialmente, identificados pela técnica de bandamento G¹⁹ e analisados ao microscópio. Os cariogramas foram montados a partir de fotografias obtidas em Fotomicroscópio Zeiss.

3 – RESULTADOS

Foram verificadas variantes do cromossomo 15 em 6,12% dos deficientes mentais cariotipados e em 2,04% dos controles normais. Os cariogramas dos portadores de polimorfismos são apresentados nas figuras 1 a 4.

4 – DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As principais hipóteses para explicar o mecanismo de formação das variantes de cromossomos acrocêntricos, referem-se a: alterações no grau de enrolamento e condensação de material cromossômico ^{4,9,10}; pequenos rearranjos estruturais — inversão pericêntrica ^{3,9}; duplicação do braço curto ou satélite;^{22,10} translocação insercional.²² A análise de polimorfismo com as técnicas de formação de bandas, favorece a idéia de duplicação, em grande parte dos casos. No entanto, nenhum dos mecanismos propostos parece ser exclusivo.

Werner e Hermann²¹ observaram que variantes 15p+ e 15s+ tem sido ocasionalmente classificadas como translocações Y / 15. Os autores referem que poucas variantes do cromossomo 15, tem sido encontradas nos diversos estudos populacionais.

Universitas. Ciência. Salvador (36): 65–74, abr./jun. 1986

O presente estudo contesta esta observação uma vez que o cromossomo 15 foi o acrocêntrico mais polimórficos nos dois grupos estudados. Este resultado concorda com Ferguson — Smith,⁵ e Mikelsaar et alii¹¹ que relatam a maior representatividade de variantes do cromossomo 15, em seus levantamentos.

Em relação à composição do cromossomo 15 humano, é sabido que este hibridiza na heterocromatina centromérica com componentes críticos de DNA satélite.^{7,6} Recentemente Higgins et alii⁸ isolaram e clonaram fragmento de DNA (D1571) composto de sequências 5' AATGG' 3, semelhante às do satélite III. O fragmento D1571 mostrou hibridização *in situ* com regiões cromossômicas coradas positivamente com DA / DAPI¹⁸ evidenciando ser específico para o cromossomo 15.

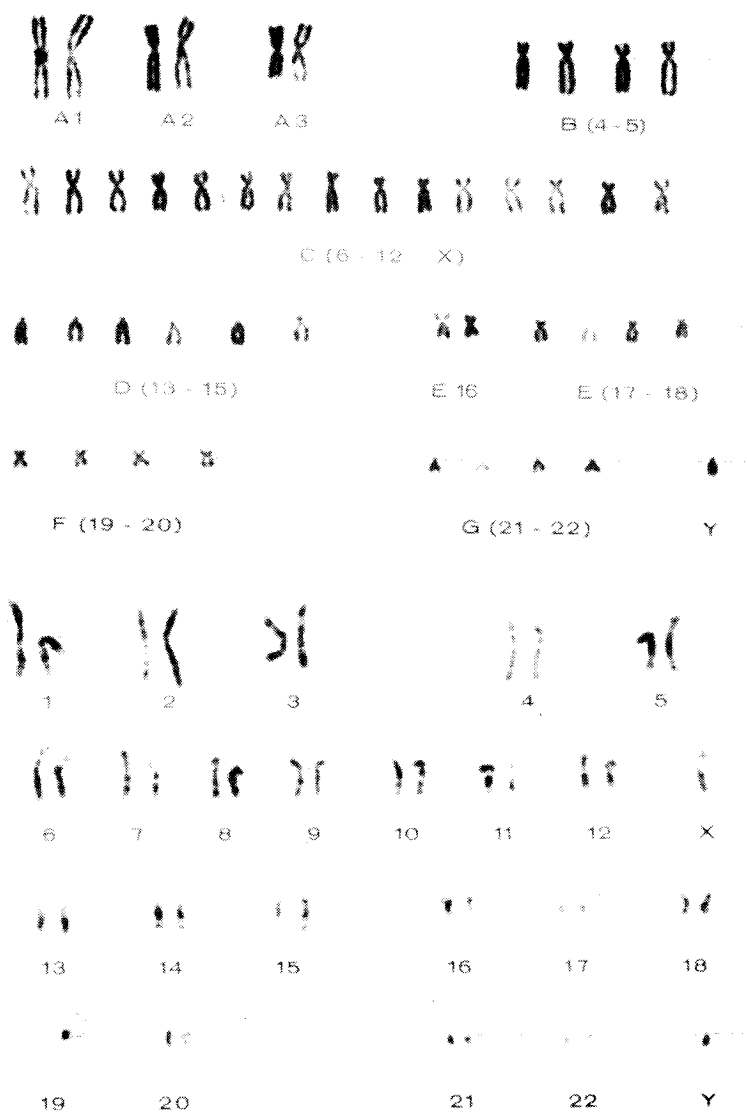


Figura 1 — Cariograma de deficiente mental com constituição 46X XY,15p+.
 I. Coloração pela orceína acética
 II. Bandas G.

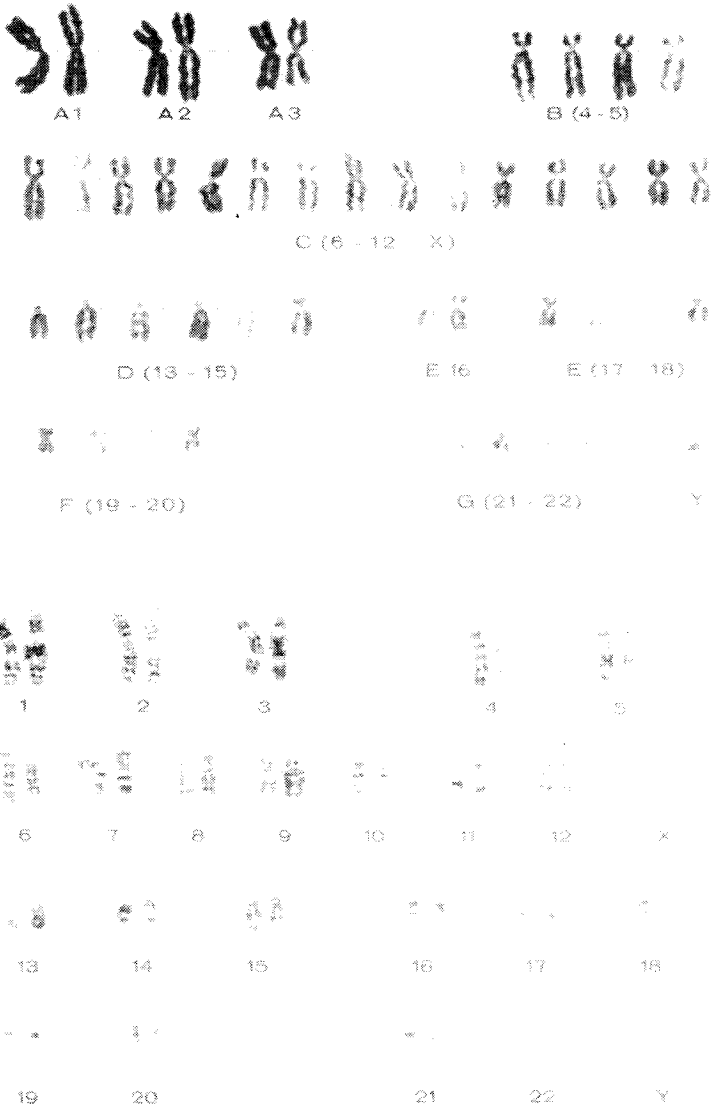


Figura 2 — Carlograma de deficiente mental com constituição 46,XY,15p+.
I. Coloração pela orceína acética.
II. Bandas G.

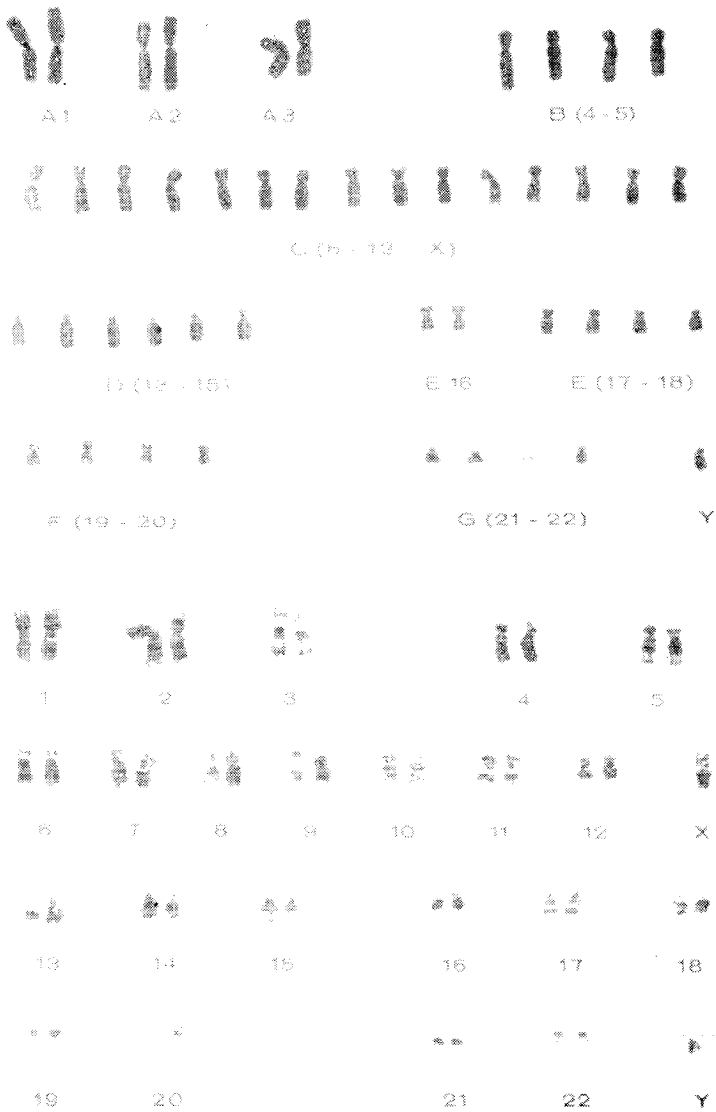


Figura 3 — Cariograma de deficiente mental com constituição 46, X XYq+,
 15 ph+
 I. Coloração pela orceina acética
 II. Bandas G

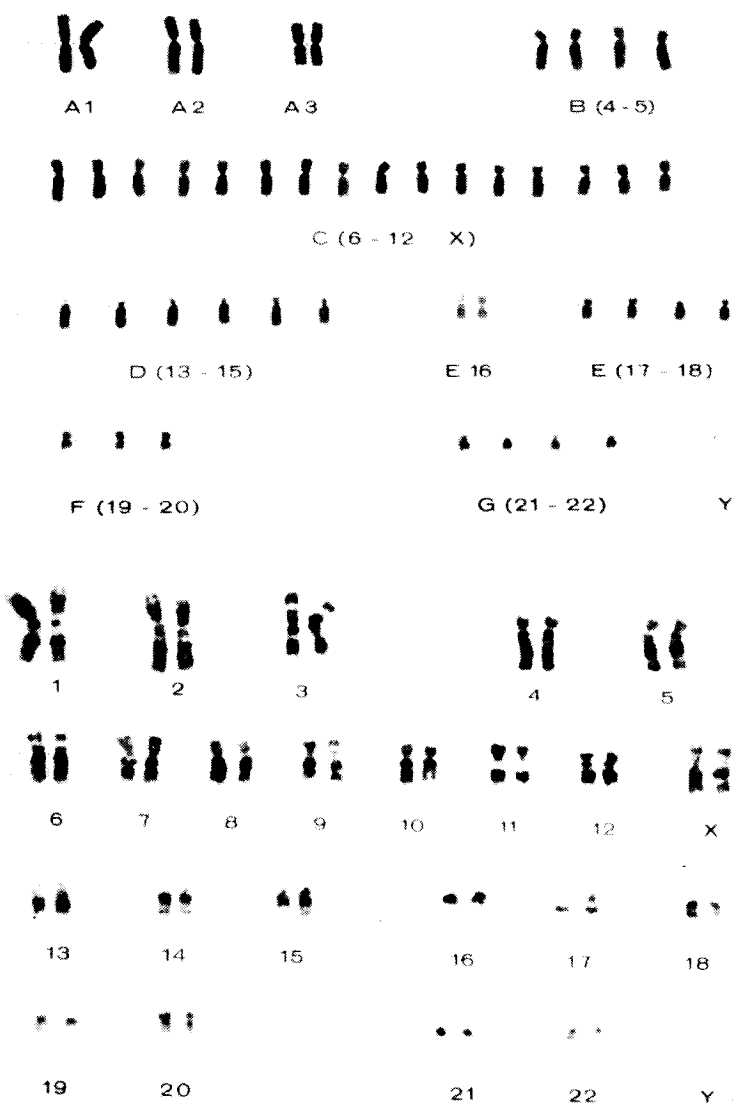


Figura 4 – Cariograma de indivíduo normal com constituição 46, XX, 15p+
 I. Coloração pela orceína acética
 II. Bandas G.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — AULA, E & SAKSELA, E. T. Banding characteristics of paracentric marker constriction in human chromosomes. **Hereditas**, **70**: 309 - 10, 1972.
- 2 — CASPERSSON, T.; LOMAKKA, G.; ZECH, L. The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes - distinguishing characters and variability. **Hereditas**, **67**: 89 - 102, 1971.
- 3 — CHANDRA, H.S. & HUNGERFORD, D.A. An aberrant autosome (13-15) in a human female and her father both apparently normal. **Cytogenet.**, **2**: 34-41, 1963.
- 4 — COOPER, H.L. & HIRSCHHORN, K. Enlarged satellites as a familial chromosome marker. **Amer. J. Hum. Genet.**, **14**: 107 - 24, 1962.
- 5 — FERGUNSON — SMITH, M.A. Autosomal polymorphism. In: Rimoin, D.L. & Schimke, R.N.S., eds. **Medical Genetics Today**. New York, The National Foundation, 1974.
- 6 — GOSDEN, J.R.; LAWRIE, S. S.; GOSDEN, C.M. Satellite DNA sequences in human acrocentric chromosomes: information from translocation and heteromorphisms. **Amer. J. Hum. Genet.**, **33**: 243 - 51, 1981.
- 7 — GOSDEN, J.R.; MITCHELL, A.R.; BUCKLAND, R.A.; CLAYTON, R.P.; EVANS, H.J. The location of four human satellite DNAs on human chromosomes. **Exp. Cell. Res.**, **92** : 148 - 58, 1975.
- 8 — HIGGINS, M.J.; WANG, H.; SHTROMAS, I.; HALIOTIS, T.; RODER, J.C.; HOLDEN, J.J.A.; WHITE, B.N. Organization of a repetitive human 1.8kb Kpn I Sequence localized chromosome 15. **Chromosome (Berl)**, **93**: 77 - 86, 1985.
- 9 — JACOBS, P.A.; BRUNTON, M.; CURT - BROWN, W.H. Cytogenetics studies in leucocytes on the general population: subjects of 65 years and more. **Ann. Hum. Genet.**, **27**: 353 - 62, 1964.
- 10 — MAKINO, S.; MURAMOTO, J. - I.; TABATAS, S. A survey of a familial transmission of an anomalous autosome in group 13-15. **Chromosome (Berl)**, **18**: 371 - 9, 1966.
- 11 — MIKELSAAR, A.V.M.; KAOSAAR, M.E.; TUUR, S.V.; VIIK — MAA, M.H.; TALVIK, F.A.; LAATS, J. Human karyotype polymorphism III. Routine and Fluorescence microscopic investigation of chromosomes in normal adults and mentally retarded children. **Hum Genet.**, **26**: 1 - 23, 1975.

- 12 – MOOHREAD, P.S.; NORWELL, P.C.; MELLMAN, W.J.; BATTIPS D.M.; HUNGERFORD; D.A. Chromosomes preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood, **Exp. Cell Res.**, **20**: 613 - 6, 1960.
- 13 – OKAMOTO, E.; MILLER, D.A.; ERLANGER, B.F.; MILLER, O.J.; Polymorphism of 5 - methylcytosine - rich DNA in human acrocentric chromosomes. **Hum. Genet.**, **58**: 255 - 9, 1981.
- 14 – OSZITOVICS, M.; BÜHLER, E.M.; MÜLLER, H.; STALDER, G.R. Banding techniques in the evaluation of human chromosome variants. **Hum Genet.**, **18**: 123 - 8, 1973.
- 15 – SCHNEDL, W. Fluorescenzuntersuchung über die Langer variability des Y- Chromosoms beim Menschen. **Hum. Genet.**, **12**: 188 - 94, 1971.
- 16 – SCHNEDL, W. Unterschiedliche Fluorescenz der beiden homologen Chromosome Nr. 3 beim Menschen. **Hum. Genet.**, **12** : 59-63, 1971.
- 17 – SCHNEDL, W.; WACHTLER, F.; MUSIL, R., SIGMUND, J.; HUBER, H. Polymorphismus des Chromosoms Nr. 15 beim Menschen. **Wien Klin. Wochenschr.**, **92**: 761 - 4, 1980.
- 18 – SCHWEIZER, D.; AMBROS, P.; ANDRELE, M. Modification of DAPI banding on human chromosomes by pre-staining with a DNA - binding oligopeptide antibiotic, Distamycin A. **Exp. Cell Res.**, **111**: 327 - 32, 1978.
- 19 – SHERES, J.M.J.C. Human chromosome banding. **Lancet**, **1**: 849, 1972.
- 20 – WACHTLER, E & MUSIL, R. On the structure and polymorphism of the human chromosome n° 15. **Hum Genet.**, **56** : 115 - 8, 1980.
- 21 – WERNER, W. & HERMANN, F. H. Analysis of a familial 15 polymorphism: exclusion of Y / 15 translocation. **Clin. Genet.**, **26**: 204 - 8, 1984.
- 22 – WOLF, V.; BAITSCH, H.; KÜNZER, W.; REINWEIN, H. Familiäres Auftreten eines anomalen D - Chromosoms. **Cytogenet.**, **3**: 112 - 23, 1964.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem à Professora Lucy Magalhães Freitas pela cuidadosa leitura e sugestões na relação final deste manuscrito.

Universitas. Ciência. Salvador (36): 65-74, abr./jun. 1986

SUMMARY

In this paper are made considerations on the phenotypics effects of the variant acrocentric chromosomos and their association with mental retardation. On basis of more high frequency of 15p variant on mental retardation individuals is discussed the special character of the heterochromatic polymorphism of 15 chromosome in the view of cytogenetics and molecular biology.