

29994

VARIANTES ESTRUTURAIS DA REGIÃO 15Q11-Q13: IDENTIFICAÇÃO CITOMOLECULAR E CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA POR ARRAY-CGH

Rafaella Mergener, Káren Regina Silva de Souza, Luiza Emy Dorfman, Lilia Maria de Azevedo (UFBA), Mariluce Riegel Brechner

Unidade/Serviço: Centro de Terapia Gênica

Introdução: A região cromossômica 15q11q13, é conhecida por sua instabilidade e suscetibilidade a rearranjos no genoma devido a presença de elementos de DNA repetitivos que levam a formação de variantes cromossômicas estruturais, tais como deleções, duplicações e cromossomos marcadores supranumerários. A maioria dos cromossomos marcadores derivados do cromossomo 15, são formados pela inversão e conseqüente duplicação da região proximal 15q11-q13, resultando em tetrassomia parcial do braço longo do cromossomo 15. **Objetivos:** Identificar variações cromossômicas estruturais envolvendo a região 15q11-q13 pelo método de FISH e definir os pontos de quebra genômicos envolvidos no mecanismo de formação de alterações cromossômicas da região crítica através da análise comparativa de genomas. **Material e métodos:** Foram selecionadas 33 amostras de biorepositório vinculadas ao Projeto de Extensão UFRGS (22866), Projeto CNPq (Edital MCT/CNPq/CT-Saúde 57/2010) e Projeto de Extensão (UFBA 22/2011) com identificação anterior de variações cromossômicas estruturais envolvendo a região 15q11q13. Hibridização in situ por fluorescência e análise microarranjos pelo método de array-CGH (Agilent 4x44K) foram realizadas para a caracterização citomolecular e avaliação da extensão da região de deleção/duplicação a fim de definir a origem de cada rearranjo e determinar os limites das alteração na região crítica. **Resultados e Conclusões:** Das 33 amostras selecionadas, em 28 foi detectada uma deleção na região 15q11-q13 e em 6 amostras observamos a presença de um cromossomo marcador supranumerário originado pela ocorrência de um inversão/duplicação envolvendo a região proximal 15q11-q13. A extensão da região envolvida no mecanismo de formação dos rearranjos identificados foi de 3.7-7.8 Mb. Dois tipos de rearranjos inv dup (15) foram identificados com diferentes conseqüências fenotípicas. Dependendo da sua extensão, estes rearranjos cromossômicos envolveram a região crítica 15q11-q13 levando a uma tetrasomia. Vários mecanismos genéticos têm sido sugerido para explicar a heterogeneidade clínica associada a rearranjos complexos da região crítica PWS/ASCR, incluindo a extensão da duplicação, o efeito da dosagem de gene(s) e o mecanismo de imprinting genômico. O fato de que a tetrasomia da região crítica PWS/ASCR está associada a distúrbios clínicos mais severos do que os observados nas trissomias, sugere que no caso das inversões duplicações ocorre um efeito de dosagem do(s) gene(s) que é bastante variável dependendo do ponto de quebra genômico que dá origem a formação do rearranjo cromossômico. Apoio financeiro FIPE/HCPA 10560 e CNPq 402012/2010-0.