

Como a inativação do X afeta a mim ou as minhas filhas?

Os efeitos da inativação do X dependem se um dos cromossomos X é portador de uma alteração genética de significado clínico. Para quase todas as variantes genéticas patogênicas do cromossomo X identificadas até hoje (2019), espera-se que todos os meninos e homens, que herdarem tal variante, sejam afetados pela alteração genética. O número e a gravidade dos sintomas para meninas e mulheres com a mesma variante, entretanto, pode variar consideravelmente dependendo de seu próprio padrão único/pessoal de inativação do X. Algumas meninas e mulheres podem não apresentar sintomas, ou sintomas leves, enquanto outras podem ser mais gravemente afetadas.

Uma menina ou mulher com uma variante no cromossomo X que não apresenta sintomas pode ser classificada como portadora. Ela pode ter uma inativação do X com desvio que favorece a inativação do cromossomo X portador da variante. Se ela passar essa variante para seu filho, ele será afetado. Se a variante for passada para uma filha, os sintomas da criança dependerão de seu próprio padrão único/pessoal de inativação do X, ela mesma poderá ser portadora, ou ter sintomas leves, moderados ou graves.

Aneuploidia do cromossomo X: Algumas pessoas, homens ou mulheres, têm um ou mais cromossomos X adicionais. Pesquisas mostraram que quando isto acontece, todos os cromossomos X, exceto um, são inativados. Pensa-se que a inativação do X com desvio extremo pode contribuir para os sintomas expressos por pessoas com cromossomos X adicionais. O número e o tipo de genes que permanecem ativos nos cromossomos X inativados também podem ter um efeito sobre os sintomas expressos.

Translocação do cromossomo X: Para algumas pessoas, parte de um cromossomo X se quebrou e se juntou a um autossomo (cromossomos 1-22). Isto é conhecido como uma translocação cromossomo X: autossomo e os sintomas podem variar dependendo se a translocação é equilibrada (quando nenhum material genético foi perdido e/ou duplicado) ou **não** equilibrada (quando algum material genético foi perdido e/ou duplicado), bem como se o centro de inativação do X (XIC) está silenciando o cromossomo autossomo, e quanto cromossomo X foi perdido ou não está mais sendo silenciado.

Por exemplo, algumas meninas e mulheres com uma translocação X:autossomo desequilibrada podem ter uma duplicação muito grande do autossomo, mas como ele está localizado no mesmo cromossomo que o XIC, os genes adicionais são silenciados e os sintomas podem ser muito mais brandos do que se esperaria de alguém com apenas a duplicação. Da mesma forma, algumas mulheres com translocações balanceadas X:autossomo podem ser afetadas, embora nenhum material genético tenha sido perdido ou ganho, uma vez que o XIC está silenciando os genes no autossomo. Vários guias de informação sobre translocação estão disponíveis gratuitamente no site da Unique www.rarechromo.org.

Teste de Inativação do X

O teste mais comumente utilizado para investigar os padrões de inativação do X é conhecido como análise de metilação (adição de grupos químicos). O DNA é extraído de uma amostra de sangue e o status de metilação de um gene ou genes no cromossomo X é analisado. A metilação de genes tipicamente reprime (diminui ou para) a sua atividade portanto pode ser usada como indicativo de qual cromossomo X foi inativado.

Os testes de inativação do X normalmente são feitos com material genético de amostras de sangue. Já que a inativação do X varia entre tecidos, um resultado de inativação sem desvio na amostra de sangue não necessariamente significa que não há um desvio dessa inativação em outros órgãos, como o cérebro, onde os genes ligados ao X são altamente expressos. Um padrão de inativação entre 2 cromossomos entre 50:50 e 79:21 é indicativo de inativação do X aleatória, enquanto um padrão entre 80:20 e 100:0 é indicativo de desvio de inativação do X.

Rede de apoio



Rare Chromosome Disorder Support Group,
Grupo de Apoio a Doenças Cromossômicas Raras,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.
Tel +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Junte-se a Unique para links entre famílias, informações e suporte. Unique é uma caridade financiada pelo governo, existindo apenas por via de doações e subsídios. Se você puder, por favor faça uma doação pelo nosso website www.rarechromo.org/donate Por favor ajude-nos a te ajudá!

Esse panfleto não é um substituto para assistência médica. Famílias devem consultar um médico qualificado em todos os assuntos envolvendo o diagnóstico genético, manutenção. Informações sobre as mudanças genéticas é um campo que muda muito rápido e enquanto as informações nesse guia são acreditadas de serem as melhores disponíveis no momento da publicação, alguns fatos podem mudar eventualmente. Unique faz o seu melhor para se manter a par de novas informações e realizar revisões de ser guias quando necessário. Esse guia foi compilado pela Unique (AP) e revisado pela Dr Jessica Radley, MSc, MRCP (UK), especialista em Genética Clínica, Birmingham Women's NHS Foundation Trust, UK. Este guia foi traduzido por Ana Krepischi, professora assistente do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva da Universidade de São Paulo, Brasil e Luíza Dias, mestrandia do programa de aconselhamento genético.

Versão 1 (AP) (2018) Copyright © Unique 2021

Grupo de apoio a doenças cromossômicas raras número de caridade 1110661
Registado em Inglaterra e País de Gales número da companhia 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Inativação do X

rarechromo.org

O que são cromossomos ?

Nossos corpos são compostos por muitos tipos diferentes de células, a maioria das quais contém nossos cromossomos. Os cromossomos são feitos de DNA e contêm genes. Eles geralmente vêm em pares, com um membro de cada par de cromossomos sendo herdado de um dos genitores. A maioria das células tem 23 pares de cromossomos (um total de 46). As células de óvulos e espermatozoides, entretanto, têm uma única cópia de cada par de cromossomos, de modo que quando estas células se juntam na concepção, os cromossomos são pareados e formam um total de 46.

Geralmente temos 22 cromossomos (chamados autossomos), numerados de 1-22 de acordo com seu tamanho decrescente, e dois cromossomos sexuais, que determinam as características associadas ao sexo biológico. Os homens geralmente têm um cromossomo X e um Y (XY), e as mulheres geralmente têm dois cromossomos X (XX).

Os cromossomos não podem ser vistos a olho nu, mas se as células são preparadas de uma forma específica, os cromossomos podem ser tingidos e vistos sob um microscópio. Esta imagem mostra os cromossomos presentes em uma típica célula masculina.



Pares de cromossomos 1-22, X e Y

O que é a inativação do X ?

A inativação do X é um processo que ocorre naturalmente, inativando todos os cromossomos X exceto um em cada célula do nosso corpo. O cromossomo é 'silenciado' ao ser envolto em uma estrutura densa que só permite que alguns poucos genes seletos permaneçam ativos. A inativação do X é uma mudança epigenética, o que significa que não ocorre uma mudança na sequência de DNA.

Por que cromossomos X são inativados?

Acredita-se que nossas células deveriam ter apenas um único cromossomo X ativo. Este é normalmente o caso de meninos e homens, já que eles normalmente têm apenas um cromossomo X em cada célula. As meninas e mulheres, entretanto, geralmente têm dois cromossomos X, de modo que um é "automaticamente" inativado. Pensa-se que isto ocorre naturalmente para impedir que muitos genes dos cromossomos X fiquem ativos. Isto significa que a maioria das pessoas, independentemente do sexo, terá atividade similar de seus genes mapeados no cromossomo X.

Qual cromossomo X é inativado ?

Pensa-se que a escolha inicial de qual cromossomo X é inativado ocorre durante o início do desenvolvimento embrionário. Acredita-se que o processo é comumente aleatório.

Acredita-se que cada célula inativa independentemente uma cópia do cromossomo X. Em meninas e mulheres, esta pode ser a cópia que foi passada pelo pai ou pela mãe. Meninos e homens geralmente têm um único cromossomo X passado pela mãe; ele não é inativado.

Quando um cromossomo X é inativado, presume-se que ele permaneça inativo, e quando essa célula se divide para fazer mais células à medida que crescemos e nos desenvolvemos, qualquer célula que seja produzida a partir dessa célula também terá o mesmo cromossomo X inativado.

Isto significa que novas células que se originam de uma célula em particular são ditas como tendo um desvio da inativação do X. Algumas partes do corpo podem ter a inativação do X em mosaico, isto significa que em uma fêmea típica XX, algumas células terão o cromossomo X materno inativado, e algumas terão o cromossomo X paterno inativado.

Qual cromossomo X é inativado normalmente não seria motivo para preocupação, a menos que um dos cromossomos X carregue uma variante genética, como uma variante da sequência genética, deleção ou duplicação que possa afetar a saúde, o crescimento e o desenvolvimento (tais variantes são chamadas patogênicas).

A inativação do X é aleatória?

Embora se acredite que normalmente a inativação do X seja aleatória, talvez nem sempre este seja o caso. Se fosse um evento aleatório, poderíamos esperar que metade das meninas e mulheres que herdaram uma variante patogênica do cromossomo X fosse afetada. Entretanto, para a maioria (mas não todas) das variantes patogênicas do cromossomo X identificadas até hoje (2019), menos mulheres são identificadas com sintomas de gravidade semelhante aos dos homens que têm uma variante do mesmo gene.

Há várias teorias simples (e mais complexas) por trás da inativação não aleatória do X. É possível que cromossomos X com certas variações/alterações sejam portadores de uma característica física que os torna mais propensos a serem preferencialmente inativados. Isto resultaria em um desvio da inativação do cromossomo X portador da variante. Alternativamente, é possível que células contendo uma variante específica do cromossomo X não se reproduzam bem (não fazendo cópias de si mesmas à medida que crescemos) para que mais células com o cromossomo X não afetado seriam usadas para formar nossos corpos.

Como a inativação do X funciona?

Há um "centro de controle" localizado em cada cromossomo X que contém as informações necessárias para a inativação do X. Este é chamado de centro de inativação X (XIC). Se XIC estiver faltando (deletado), o cromossomo não será inativado. Se XIC for movido (translocado) para um cromossomo diferente, todo ou parte desse cromossomo será inativado em seu lugar.

XIC contém quatro genes importantes envolvidos na inativação do X. Estes genes não codificam para proteínas, mas sim um produto similar ao DNA conhecido como RNA. Os genes são conhecidos como Xist, Tsix, Jpx e Ftx. O gene Xist é o mais importante, ele produz o RNA Xist que 'reveste' o cromossomo X inativo. O cromossomo X inativo também é modificado de muitas outras maneiras diferentes a nível molecular para manter o silenciamento do gene.

Todos os genes do "cromossomo X inativo" estão inativados?

Nem todos os genes do cromossomo X 'inativado' estão realmente inativados. Muitos genes escapam da inativação; foi estimado que até um quarto dos genes no cromossomo X inativo pode escapar da inativação. Também é possível que um número diferente de genes escape da inativação no mesmo órgão em pessoas diferentes, e que o número de genes que escapam da inativação em tecidos ou órgãos diferentes pode variar.

Alguns genes que não estão inativados podem ter o mesmo nível de atividade que o mesmo gene no cromossomo X ativo, mas outros podem ter um nível de atividade menor.

Muitos dos genes que escapam a inativação também estão presentes no cromossomo Y. Estas regiões 'correspondentes' dos cromossomos X e Y são chamadas de regiões pseudoautossômicas (PAR). Isto porque estes genes estão presentes em duas cópias em homens e mulheres, assim como outros genes estão em cromossomos autossômicos (1-22). Outros genes que podem escapar da inativação estão espalhados por todo o cromossomo.

