

Neurofibromatose (Síndrome de Von Recklinghausen)

3. Genética e NF2

MAURO GELLER

Membro do Board of Directors of the international Neurofibromatosis Foundation. Professor titular de Microbiologia e Imunologia da FMT, FET "Fellow" do American College of Physicians.

AGUINALDO BONALUMI FILHO

FABRÍCIO CORREA DE FRANÇA

FÁBIO PEREIRA NUNES

Monitores da Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

Resumo

Neste terceiro capítulo da revisão bibliográfica sobre a síndrome de Von Recklinghausen (neurofibromatose), uma desordem genética que acomete um em cerca de 3 mil nascimentos quando do tipo 1 e uma em cada 50 mil pessoas no tipo 2, a temática será sobre genética e NF2.

Unitermos: Neurofibromatose; genética; NF2.

Os capítulos desta revisão ficaram assim divididos:

- 1- Histórico, diagnósticos, exames clínicos e laboratoriais.
- 2- Desordens do aprendizado e comunicação, aspectos neurológicos e clínicos.
- 3- Genética e NF2.
- 4- Gravidez e revisão de relatos clínicos, reprodução.
- 5- Orientação, tratamento, prognóstico, neoplasias.

Genética

A neurofibromatose comumente ocorre em uma ou duas gerações. Em algumas famílias ocorre de quatro a seis gerações (1, 2).

O termo expressividade refere-se à variabilidade de sinais físicos ou clínicos associados a um dado gene. A NF é uma das desordens que melhor exemplifica tal fenômeno, pois expressa alta variabilidade, mesmo intrafamiliar: um paciente gravemente afetado pode ter descendentes levemente afetados ou vice-versa (6).

O gene da NF1 está localizado precisamente em 17q 12-22, o que facilitou seu isolamento, clonagem e caracterização por Cawthon et al. (3), Viskochil et al. (4) e Wallace et al. (5), em 1990. O gene é constituído por 51 exons e apresenta 350Kb de comprimento, o que justifica a elevada taxa de mutação espontânea (6).

A penetrância do gene NF1 é completa, ou seja, a medida da capacidade do gene de se expressar sempre que esteja presente tem sido estimada em 100% (7, 8).

A alteração genética que produz a NF é considerada a mutação autossômica dominante mais comum na espécie humana (9, 10), com taxa de mutação de 10^{-4} e cerca de 50% dos pacientes apresentando nova mutação genética (11).

As múltiplas malformações são resultantes de fatores displásicos de origem genética e de caráter pleiotropo, capazes de afetar vários órgãos ou tecidos (12). A sua ação ocorre antes do 30º dia de vida intrauterina, período durante o qual se elabora a diferenciação dos esboços viscerais (12).

A sede e a intensidade das malformações estão relacionadas ao estado de desenvolvimento embrionário, durante o qual ocorre ação do gene, com afinidade eletiva deste para certos esboços embrionários. Estas malformações nos fenômenos de indução determinam perturbações dos centros organizadores, podendo acarretar malformações mesodérmicas (viscerais, ósseas), por mecanismo indireto de caráter regional ou difuso (12).

O gene NF1 é expresso em grande variedade de tecidos no adulto e codifica uma proteína de aproximadamente 2.900 aminoácidos (13).

Uma porção do gene NF1 contém o código de informação para a sequência de aminoácidos encontrados em numerosas proteínas comuns. Este achado identifica a proteína NF1 com a família de proteínas GAP e isso sugere uma possível função para NF1 na célula. Proteínas GAP surgem para fazer parte de um complexo mecanismo por onde o crescimento e diferenciação das células é regulado. GAP interagindo com outro tipo de família de proteínas, chamado proteínas "RAS" (primeiramente identificadas em estudos de cânceres malignos), foi evidenciada em alguns desses tumores, uma das proteínas RAS alterada na qual o nível de sua atividade estava aumentado. Isto parece estar relacionado com o aumento de crescimento típico de células malignas.

Na sua forma ativa, a proteína RAS é complexada com uma molécula de GTP; a conversão de GTP para GDP estimulada pela proteína GAP aparece para inativar a proteína RAS. A alteração na proteína RAS pode levar a uma alteração na habilidade de controle das atividades dessas proteínas e permitir crescimento exagerado de células (13).

Investigadores têm demonstrado que o *GAP-like*, atividade da proteína NK1, realmente apresenta atividade funcional do GAP. Isso tem sido demonstrado pela inserção de porções de gene NF1, incluindo atividade GAP, em células para as quais proteínas GAP normais haviam sido destruídas por mutação genética.

O gene NF1 pode ser mostrado como um substituto para atividade de crescimento natural do GAP neste sistema. Estudos das consequências funcionais das mutações do gene NF1 na atividade GAP e da importância de regiões do gene NF1 fora dos domínios do GAP continuarão a existir (13).

Indivíduos com NF1 tem a doença devido a uma mutação genética na qual a estrutura do código do gene NF1 está alterada. A identificação dos sítios de mutação pode prover importantes pistas para se entender a função de produção do gene. Assim sendo, estudos em desenvolvimento de um diagnóstico direto para NF1 seriam especialmente úteis no estabelecimento do diagnóstico em casos duvidosos, assim como em crianças apenas com manchas "café-com-leite". Vários tipos de mutações do gene têm sido achados, incluindo deleções, inserções e pontos de mutação (substituição de uma base de DNA por outra).

Entretanto têm sido localizadas apenas 10% de mutações em pacientes NF1 estudados (13).

Transmissão genética da NF

A NF1 e a NF2 têm desordens geneticamente determinantes. Isso significa que pessoas com NF têm 50% de chance de passar a desordem para qualquer criança. A mutação genética causando NF ocorre espontaneamente em 50% de todos os casos. Esta é uma alta taxa de mutações espontâneas para uma condição genética (14).

Embora a gestação de mulheres acima de 40 anos apresente relativamente alta taxa de anormalidades cromossômicas (por exemplo, alto índice de síndrome de Down), não existe aumento aparente na taxa de mutações genéticas com idades maternas avançadas (14). Por outro lado, geralmente ocorre um alto índice de mutações genéticas em espermas de homens mais velhos. Não há evidência concreta indicando que complicações de NF são mais severas quando comparadas à idade (14).

Não existe informação que indique especificamente efeitos do tratamento por estrogênio na menopausa em NF1. Qualquer risco é teórico e os médicos não podem prever se o tratamento pode exacerbar as NFs ou fazer o oposto (14).

Geralmente, quando as mulheres são aconselhadas por seus médicos a tomarem estrogênio devem ser alertadas sobre a existência de indicações médicas e sobre a importância de tais riscos teóricos. Nestes casos deve ser feito um exame periódico e minucioso diante de qualquer sinal de progressão de NF (14).

NF1 e neurofibromina

Pesquisas apresentadas expandiram o entendimento da biologia da neurofibromatose.

O Dr. A. Guha (University of Toronto, Canadá) apresentou um teste melhorado para análise indireta da função da neurofibromina em células tumorais. Seu grupo demonstrou que neurofibrossarcomas malignos continham menos neurofibromina funcionando que a maioria dos neurofibromas malignos (15).

A relação entre a expressão do gene NF1 e a maturação de células foi demonstrada pelos Drs. D. Huynh (UCLA) e L. Metheny (University of Rochester). Esses experimentos sugeriram que as neurofibrominas podem ser importantes no desenvolvimento de células cerebrais maduras (15).

O trabalho desenvolvido pelo Dr. D. Gutmann (Washington University) sugeriu que a neurofibromina pode ser importante para as células da glia. Estudos futuros sobre a neurofibromina em células da glia poderão permitir a compreensão do desenvolvimento desses tumores comuns em NF1 (15).

Dr. A. Silva (Cold Spring Harbor Laboratory) apresentou interessantes resultados de seus estudos com modelos de dificuldade de aprendizado em ratos com NF1. Esse modelo de rato com NF1 indubitavelmente irá permitir relevantes esclarecimentos sobre a dificuldade de aprendizado em crianças afetadas pela NF1 (15).

Modelos animais em NF1

Foi desenvolvido um modelo de NF1 em *Drosophila* no qual o gene NF1 foi partido (15).

Em uma série de outras pesquisas foi explorado o potencial do modelo de NF1 em ratos, para demonstrar que as células de Schwann (a maioria das células em neurofibromas) destes ratos com neurofibromina deficientes possuem tendência a crescer mais rápido que as células de Schwann normais (Dr. H. Kim, University of Cincinnati) e que outras células envolvidas na formação de neurofibromas são também anormais (Dr. T. Rosenbaum, University of Cincinnati). Além disso, tumores que se assemelham a neurofibroma em alguns parâmetros poderiam ser achados em ratos com NF1 mutantes em certas condições (Dr. S. Shih, Massachusetts Institute of Technology). Esses resultados sugerem que estes modelos para neurofibromas possam ser usados para avaliar futuras terapias em humanos (15).

NF2

A NF2 é o tipo mais raro de NF e suas manifestações clínicas são mais severas do que as da NF1. É caracterizada pela ocorrência de tumores do oitavo nervo craniano, os neuromas acústicos bilaterais (16).

O gene responsável pela NF2, assim como o código para a sua produção, foram descobertos devido ao patrocínio da National Neurofibromatosis Foundation, EUA. As duas descobertas foram anunciadas pelo Dr. James F. Gusella, em 11 de março de 1993. A NF2 tem sua localização mapeada em 22q 12 (6, 16, 17). Em 1986 o Dr. Gusella começou a trabalhar no que resultaria no mapeamento do gene NF2 para o cromossomo 22. O gene é um novo tipo de tumor gene supressor que tem sido associado com formas hereditárias e não-hereditárias de câncer. A neurofibromatose 2 ocorre quando o gene está inativado. O mesmo gene está associado a 30% de tumores cerebrais que ocorrem esporadicamente na população (18).

As células saudáveis possuem muitas proteções congênitas que, quando funcionando adequadamente, previnem as células do crescimento desordenado e descontrolado, formando massas tumorais. Esses são os genes supressores de tumor, que trabalham em número muito grande, de diversas maneiras e diversos estágios no processo de crescimento (18).

O gene NF2 aparentemente se comporta diferentemente de outros genes supressores de tumor, conhecidos por estarem conectados com o processo que controla o movimento e a forma da célula. O gene NF2 produz uma proteína chamada MERLIN (moesina-ezrin-radaxin-proteína), que age entre proteínas nas membranas celulares (18).

Os cientistas acreditam que as proteínas MERLIN podem ter importância crucial em qualquer cadeia extensa de atividades celulares, assim como determinam o formato da célula, movimento, divisão, ancoradouro e comunicação célula-célula (18).

Além de corrigir falhas que causam NF2, o clone do gene NF2 tem aberto novas portas para pesquisas do câncer em geral (18).

A descoberta do Dr. Gusella tem nos direcionado a um tratamento para controlar as desordens clínicas decorrentes (18).

Uma das implicações imediatas da descoberta são testes para diagnóstico, pois, com o gene podendo ser identificado, o diagnóstico acurado pode estar próximo de 100% (precisão de quase 100%). E pela sequência de genes, um teste diagnóstico poderia ser estendido aqueles casos em que nenhum outro membro da família tenha sido afetado, viabilizando o teste, e para novas mutações de NF2 sem histórias prévias nas famílias (18).

Crítérios diagnósticos para a NF2

O diagnóstico para a NF2 é feito quando o paciente apresenta um dos seguintes critérios (19):

1. Neuroma acústico bilateral :
2. História familiar de NF2 associado com um dos seguintes sinais:
 - neurofibroma;
 - schwannoma;
 - meningioma,
 - glioma;
 - catarata posterior pré-senil.

Modelo animal em NF2

Um trabalho interessante foi desenvolvido em modelos animais com NF2. O modelo animal com NF2 desenvolvido em ratos pelo Dr. A. McClatchey (Massachusetts Institute of Technology) representa um avanço na habilidade em determinar a expressão de NF2, resultando em desenvolvimento tumoral (15).

Camundongos carregando uma cópia normal e uma mutação de gene NF2 desenvolveram tumores assim como os correspondentes em humanos, embora os tumores sejam diferentes nos ratos (15).

Agradecimento

A National Neurofibromatosis Foundation, pelo apoio para a elaboração deste trabalho de pesquisa (95 Pine Street, 16 th Floor, New York, NY 10005, USA).

Summary

At this chapter we review Von Recklinghausen syndrome (neurofibromatosis), focusing genetic progress that occurs in the proportion of 1:3.000 borns when type 1 and 1:50.000 when type 2, we discuss genetics and NF2.

Key words: Neurofibromatosis; genetics; NF2.

Referências

- 1-WAARDENBURG, Apud KOCH, G - Generic aspects of the phakomatosis. In: HandboobK – Clinical Neurology. Amsterdam, Holland Publishing Company, 1972. p. 488-93 v 14
- 2- KOCH, Apud KOCH, G - Genetic aspects of the phakomatosis. In: Handbook of Clinic Neurology. Amsterdam, Holland Publishing Company, 1972 p 488-93. v 14
- 3-CAWTHON.R.M.; WEISS, R. et al - A major neurofibromatosis type 1 gene: cDN sequence, genomic structure and point mutations, Cell. 62.193-201. 1990.
- 4- VISKOCHIL.D .BUCHBERG, A M et al - Deletions and a translocation interrupt a clone gene at the neurofibromatosis type-1 locus, Cell, 62:187-92. 1990.
- 5- WALLACE, M.R.; MARCHUK, D.A. et al – Type 1 neurofibromatosis gene: identification of large transcript disrupted in three NF 1 patients. Science 249:181-6,1990.
- 6- GOLONI-BERTOLLO. E.M.; ANTONIO, J.R & VARELLA-GARCIA, M –Avaliação genética-clinica em neurofibromatose. An Bras.Dermatol.. 69(4): 311-20,1994.
- 7- SAMUELSSON, B. & AXELSSON, R - Neurofibromatosis: a clinical and genetic study of 9 cases in Gothenburg. Sweden Acta Dermatovener. 95(Suppl.): 67-71, 1981.
- 8- RICCARDI, V.M. & LEWIS, R A. - Penetrance of Von Recklinghausen neurofibromatosis distinction between predecessors and descendants, Am J.Hurn.Genet, 42: 284-9,1988.
- 9- MCKUSICK. V.A – Mendelian inheritance in man, 10, ed., Baltimore, The Johns Hopkms Uni-Press, 1992. 1741p.
- 10- NORA, J.J. & FRASER, F.C. - Genética médica.3.ed, Rio do Janeiro, Guanabara Kooga 1991. 301 p
- 11- HUSON. S M: HARPER, P.S &COMPSTON.A.S –Von Recklinghausen neurofibromatosis a clinical and population study in southeast wales. Bran, 111-1355-81, 1988.
- 12- PITANGUY.I & ARAUJO.M T M – Neurofibromatose – doença de Von Recklinghausen Rev Bras Cir, 73(1): 55-72, 1983.
- 13- KORF.B.R - Neufofibromatosis The National Neurofibromatosis Foundation, Inc. 12(4): 1 - 2.1991.
- 14- KORF.B.R - Neufofibromatosis The National Neurofibromatosis Foundation, Inc. 16(2): 2-8.1995.
- 15- GUTMANN, D - NF international, Newsletter of the International Neurofibromatosis Association, 3(2): 1-2 1995.
- 16- TROFATTER. J A ; MACCOLLIN. et al - A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor supressor. Cell, 72. 791-800. 1993.
- 17- ROULEAU.G.A.MEREL.P et al – Alteration a new gene encoding a putative membrane -organizing protein causes neurofibromatosis type 2 ,Nature, 363 515-21. 1993.
- 18- NEUROFIBROMATOSIS The National Neurofibromatosis Foundation, Inc. 11(3) 1,7,8,1993.
- 19- GUTMANN, D.H: AYLSWORTH, A et al - The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 JAMA.278(1) 51.7. 1993.

Endereço para correspondência:

PROF. MAURO GELLER

Microbiologia/Imunologia

Av Alberto Torres, 111 - Alto

25964-000 - Teresópolis-RJ