

ATTAGCC

GCTTA

CGCA

ESTUDO MOLECULAR DOS GENES NA GAGUEIRA

Dayse Alencar
Me. Genética e Biologia Molecular

dayse@dle.com.br



"Gagueira não tem graça. Tem tratamento".

DLE[®]
Medicina Laboratorial

A disfemia ou gagueira é um distúrbio da fala em que uma pessoa repete ou prolonga sons, sílabas ou palavras, interrompendo o fluxo normal da fala.

- 1% da população adulta mundial;
- Mais prevalente entre indivíduos do sexo masculino;
- Cerca de 15% das crianças entre 4 e 5 anos desenvolvem algum episódio de disfemia.

Qual é a causa da gagueira?

“Por centenas de anos, a causa da gagueira tem permanecido um mistério para os pesquisadores e profissionais de saúde afins, para não mencionar as pessoas que gaguejam e seus familiares”

James F. Battey, JR., MD, Ph.D., 2010

*Diretor do Instituto Nacional de Surdez e nas outras
Desordens de uma Comunicação - NIDCD*

Um modelo hereditário de transmissão

– A disfemia tende a ocorrer em famílias

- Parentes de primeiro e/ou segundo grau

Yairi et al., 1996; Alm et al., 2004

– Estudos com gêmeos

- 75 a 89% Monozigóticos (MZ)
- 30 % Dizigóticos (DZ)
- 18% irmãos do mesmo sexo

Andrews et al., 1983; Felsenfeld et al., 2000

Modo de Transmissão Complexo

- **Multifatorial e poligênica**

- Vários genes com um efeito menor agindo com fatores ambientais.

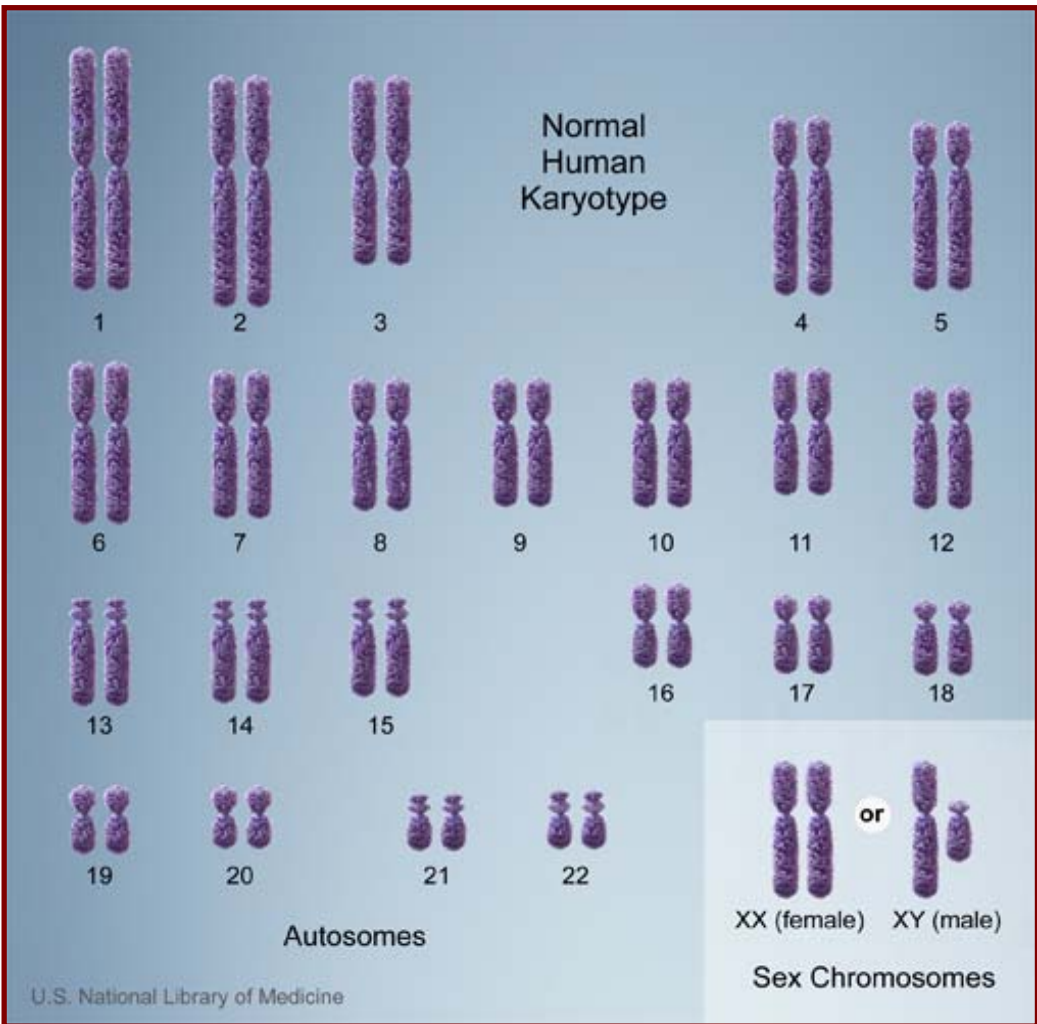
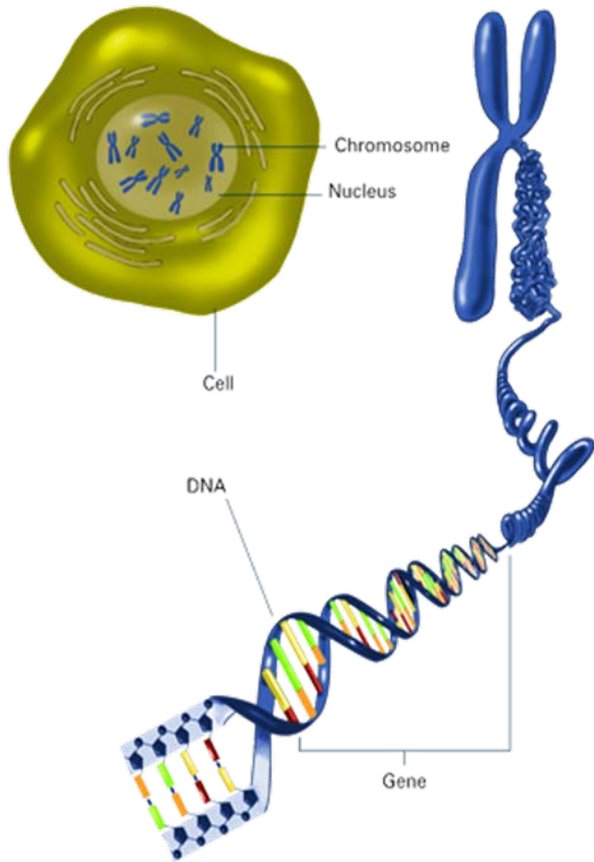
Kidd et la., 1977

- **Único *locus* como modelo genético**

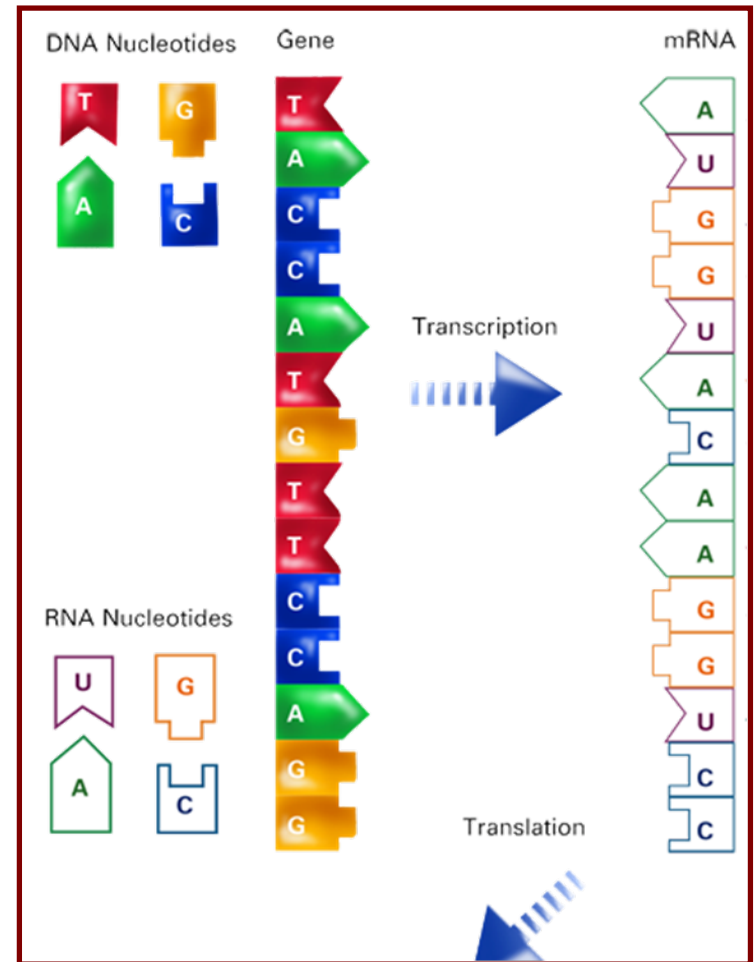
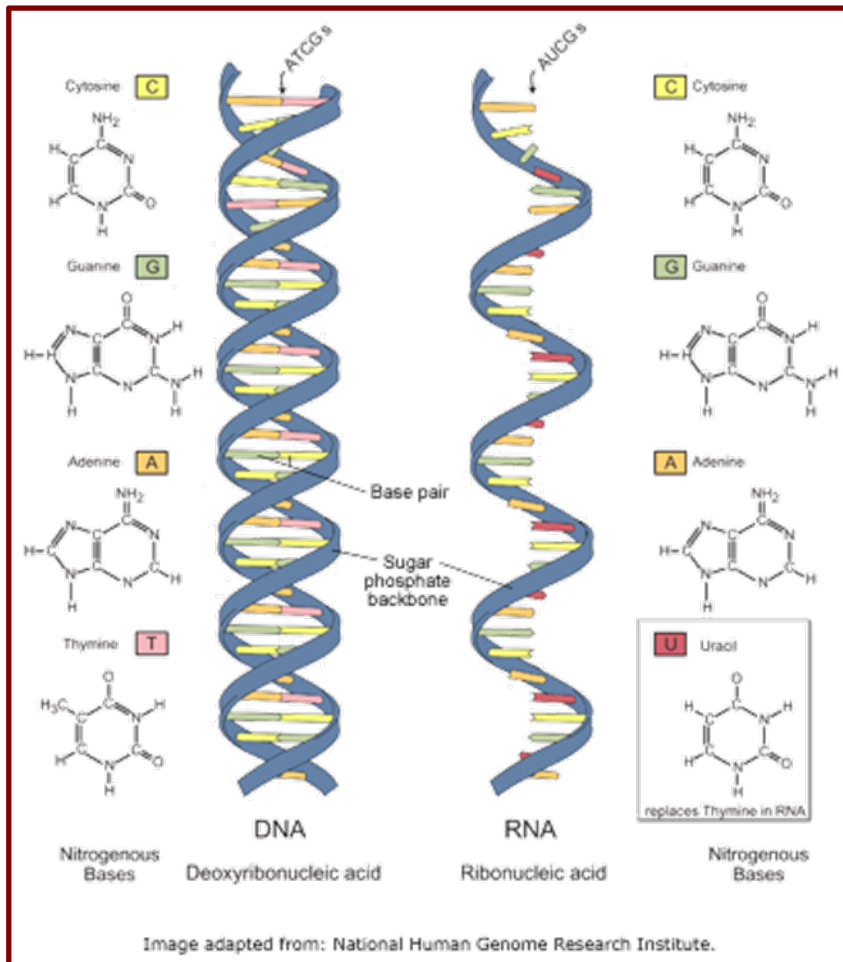
- Um gene com grande efeito em conjunto com genes de pequenos efeitos somado a fatores ambientais.

Kidd et la., 1977

Estratégias de Investigação



Estratégias de Investigação



Estratégias de Investigação

Med J Aust. 1964 Dec 5;2:919-24.

THE NATURE OF STUTTERING.

ANDREWS JG.

Am J Hum Genet. 2005 Apr;76(4):847-51. Epub 2005 Feb 15.

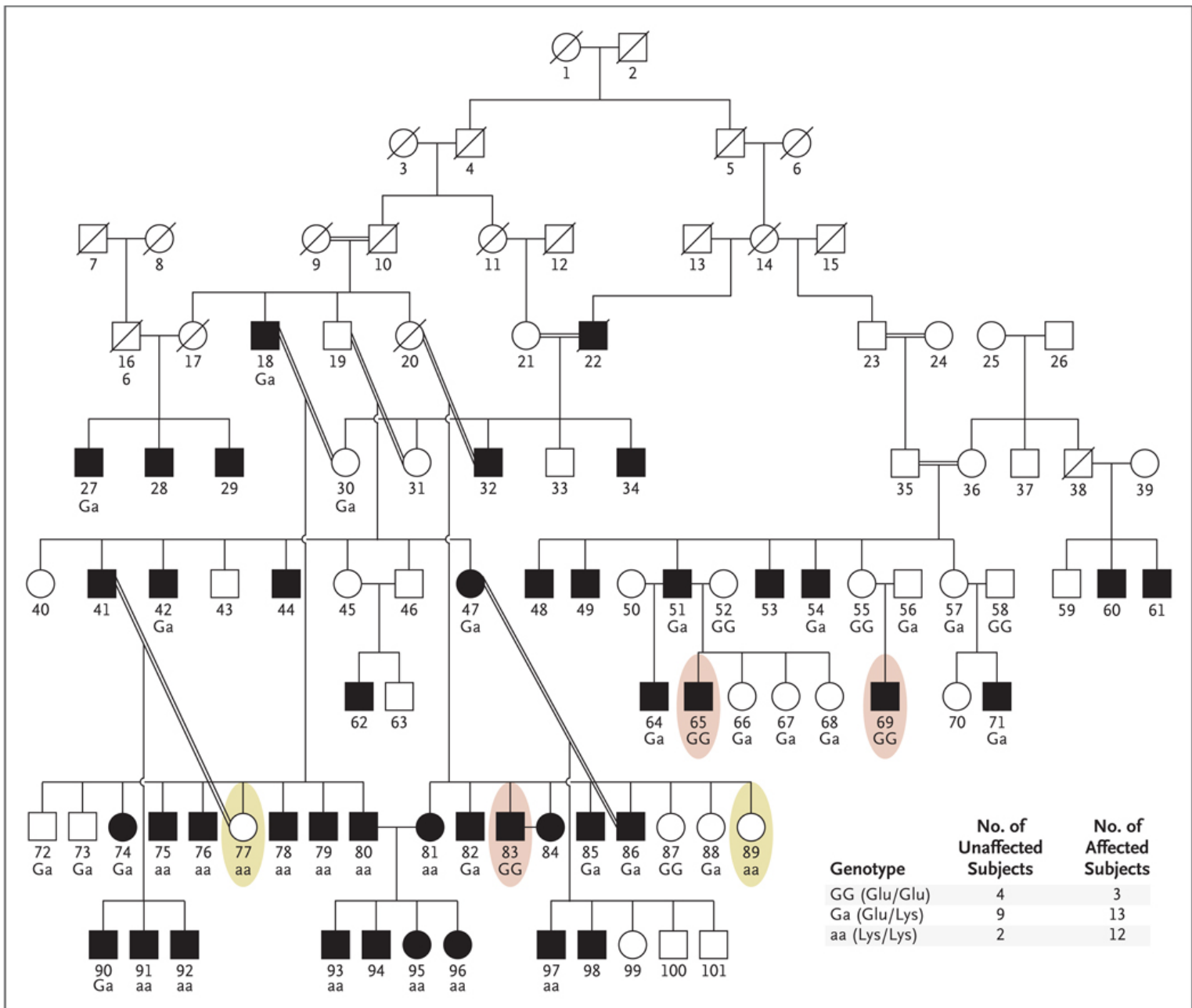
Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12.

Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, Drayna D.

National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, Rockville, MD, USA.

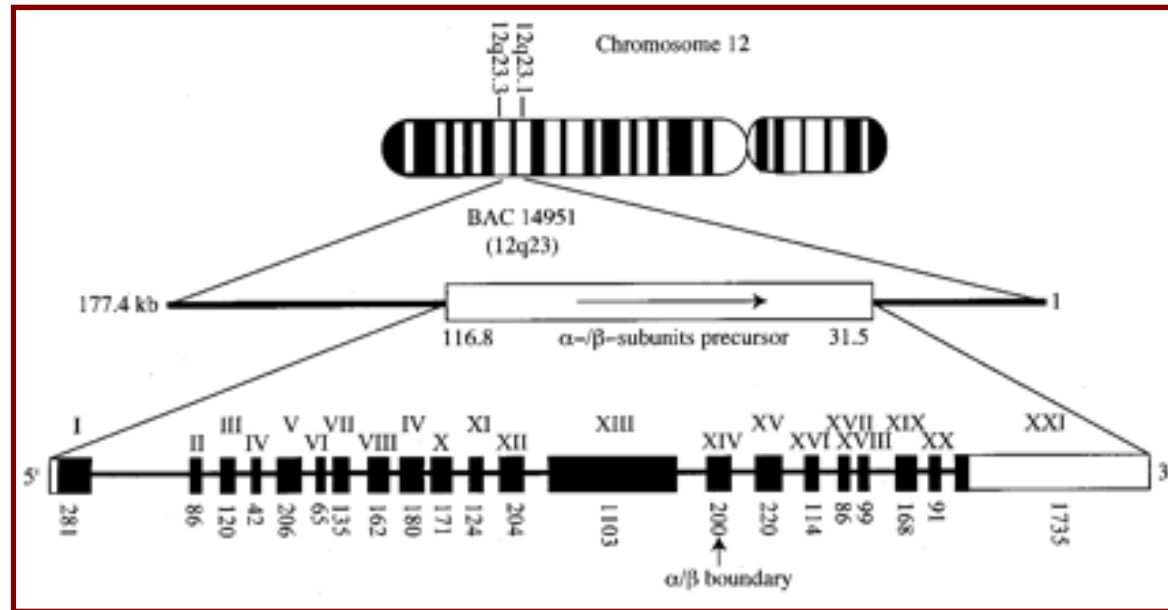
Estratégias de Investigação

- **Investigação genética em famílias com casos de disfemia.**
- **Instituto Nacional de Surdez e Outros Distúrbios de Comunicação (NIDCD)**
 - Famílias Paquistanesas: casamentos consaguíneos (primos).
 - Uma única família com vários casos de disfemia.

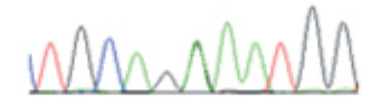


Estratégias de Investigação

– Gene GNPTAB



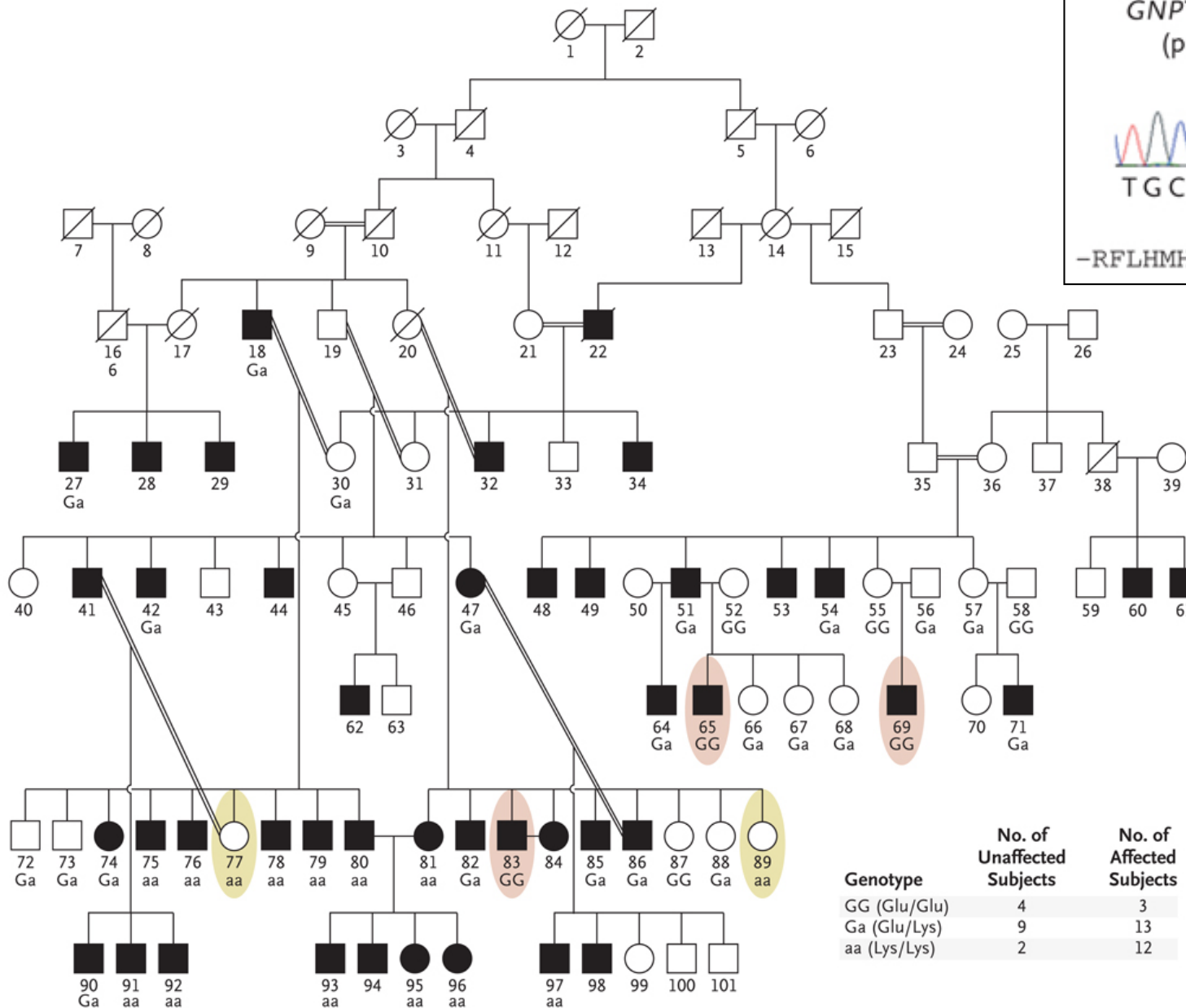
GNPTAB c.3598G→A
(p.Glu1200Lys)



TGCAGNAATGG

1200

-RFLMHMHELQEWRAAYRDKLKF

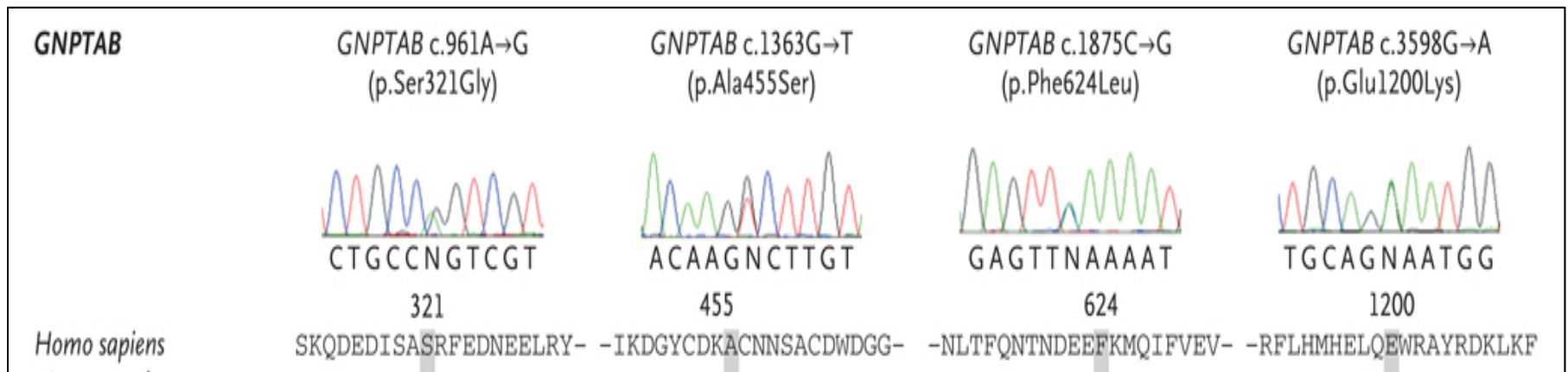


Estratégias de Investigação

- 123 indivíduos paquistaneses
 - 46 *famílias originais*
 - 77 *indivíduos não relacionados*
 - 99 *indivíduos da população controle*

Estratégias de Investigação

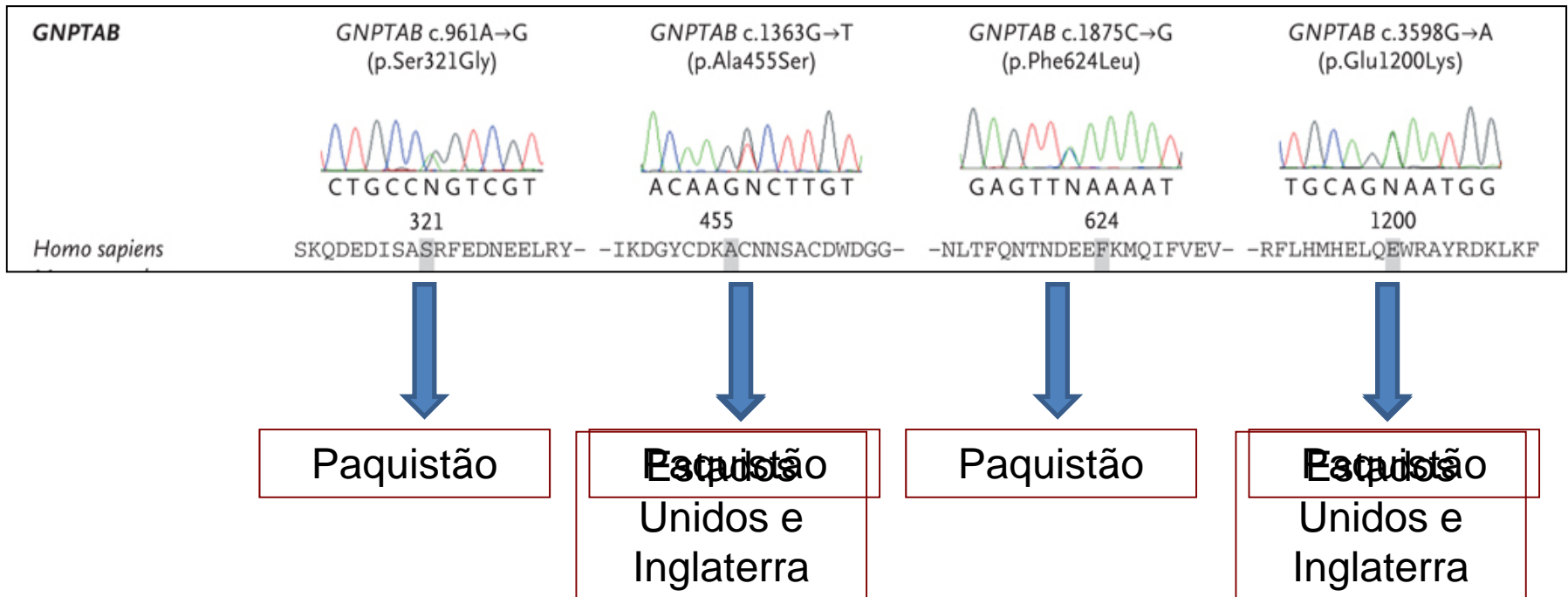
- Glu1200Lys – família paquistanesa
- Indivíduos não relacionados apresentaram 3 novas mutações.
- População controle não apresentou nenhuma mutação.



Estratégias de Investigação

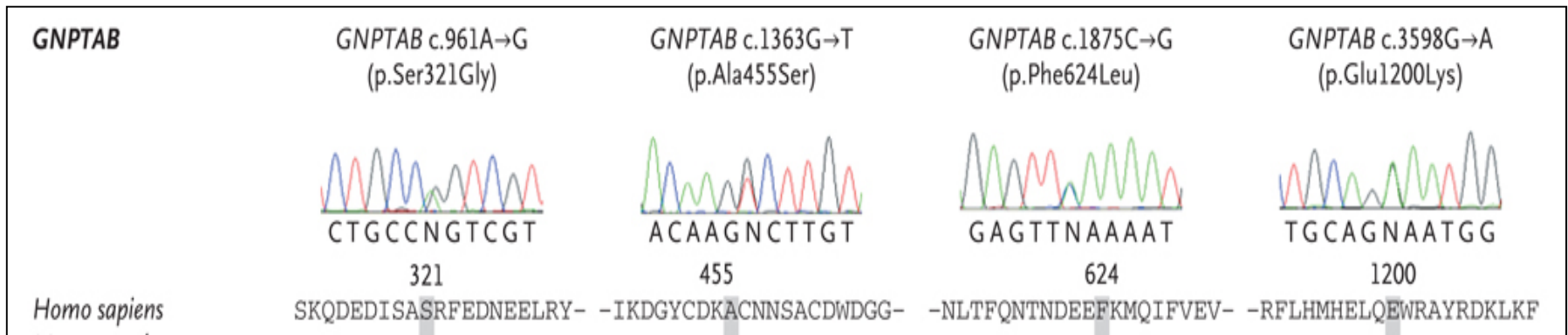
– Estados Unidos e Inglaterra

- 270 indivíduos com disfemia não aparentados
- 276 controles



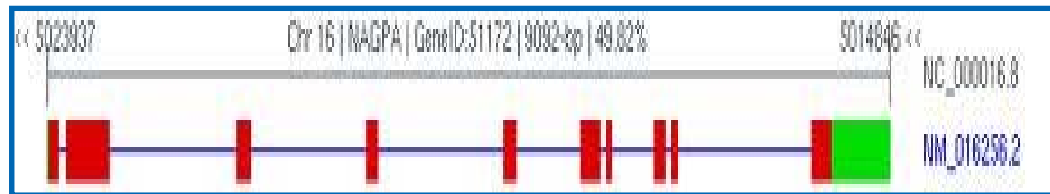
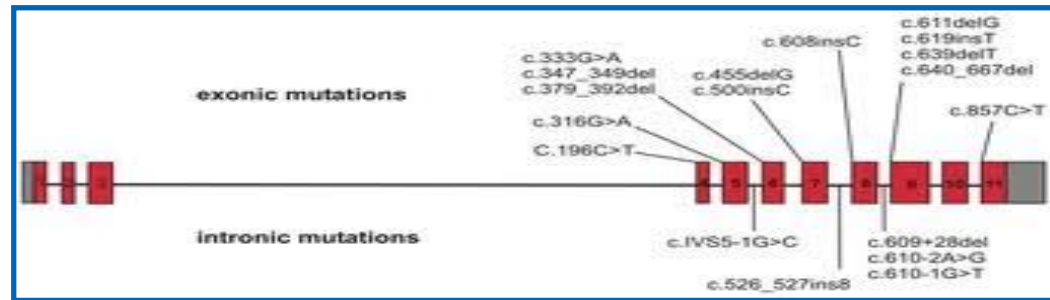
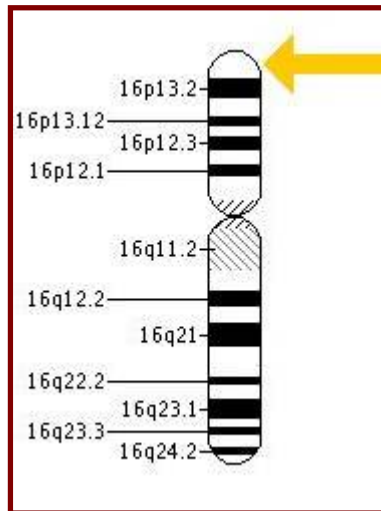
Estratégias de Investigação

- Caracterização Molecular do gene GNPTAB
- População Mundial



Estratégias de Investigação

– Genes GNPTG e NAGPA



Estratégias de Investigação

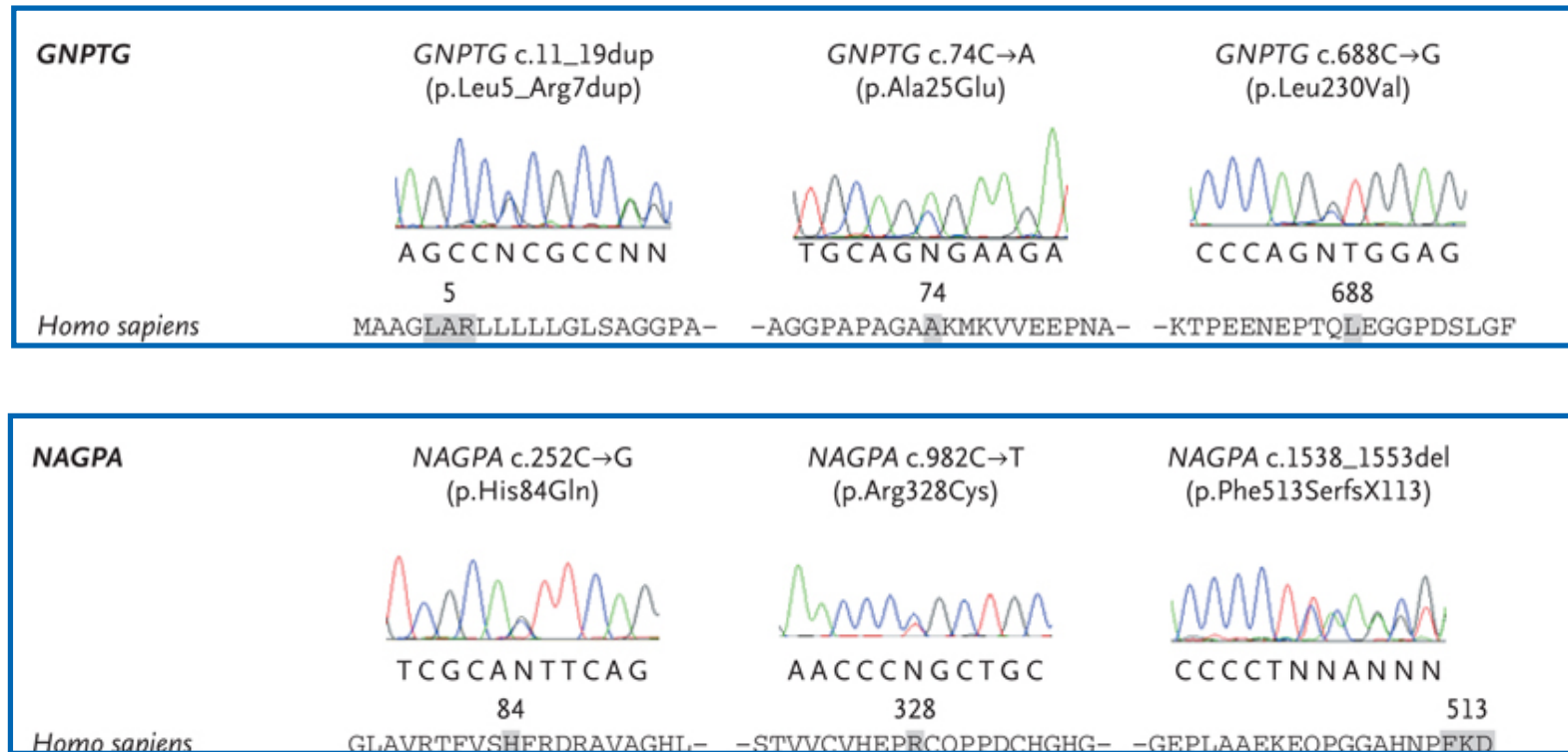
– Genes candidatos – Cromossomo 16

– *GNPTG* e *NAGPA*

- A análise destes genes revelou a presença de mutações em indivíduos com disfemia.
- Mutações não encontradas em populações controles.

Estratégias de Investigação

– NIDCD - Genes candidatos *GNPTG* e *NAGPA*



Estratégias de Investigação

N Engl J Med. 2010 Feb 25;362(8):877-85. Epub 2010 Feb 10.

Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering.

Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin JC, Drayna D.

National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

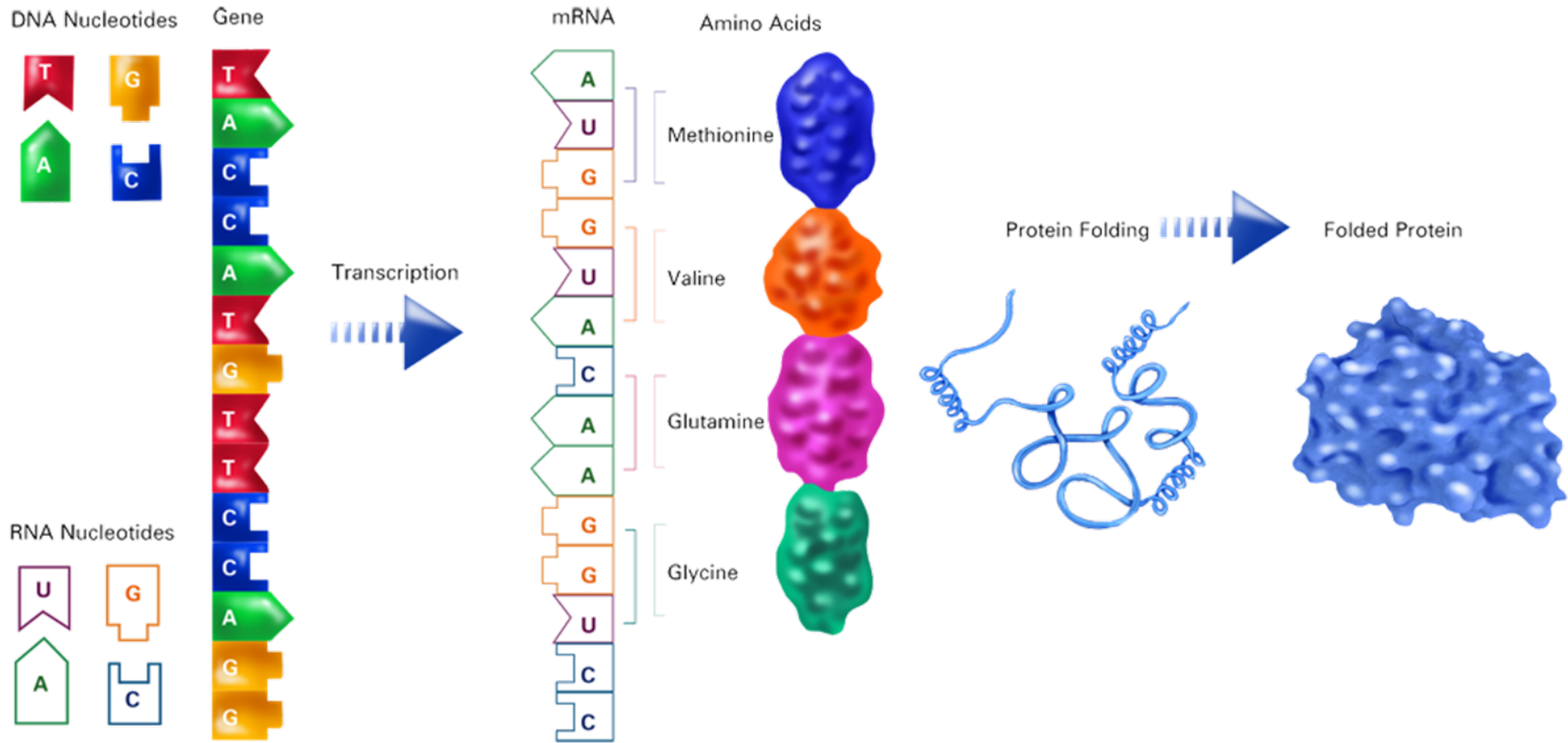
Hum Genet. 2012 Feb;131(2):311-3. doi: 10.1007/s00439-011-1134-2. Epub 2011 Dec 29.

Studies in a consanguineous family reveal a novel locus for stuttering on chromosome 16q.

Raza MH, Amjad R, Riazuddin S, Drayna D.

National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Estratégias de Investigação

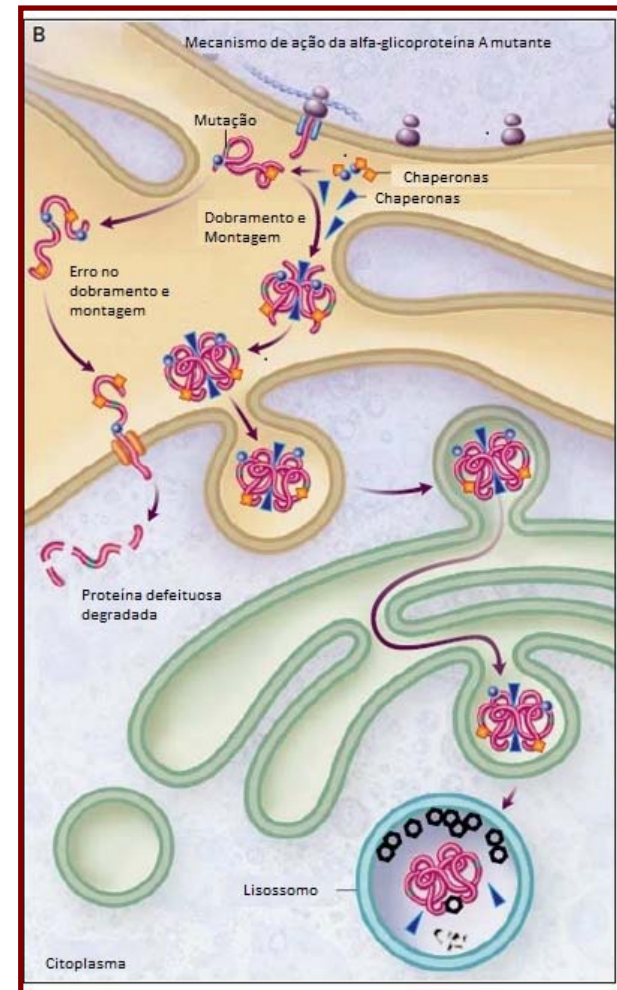
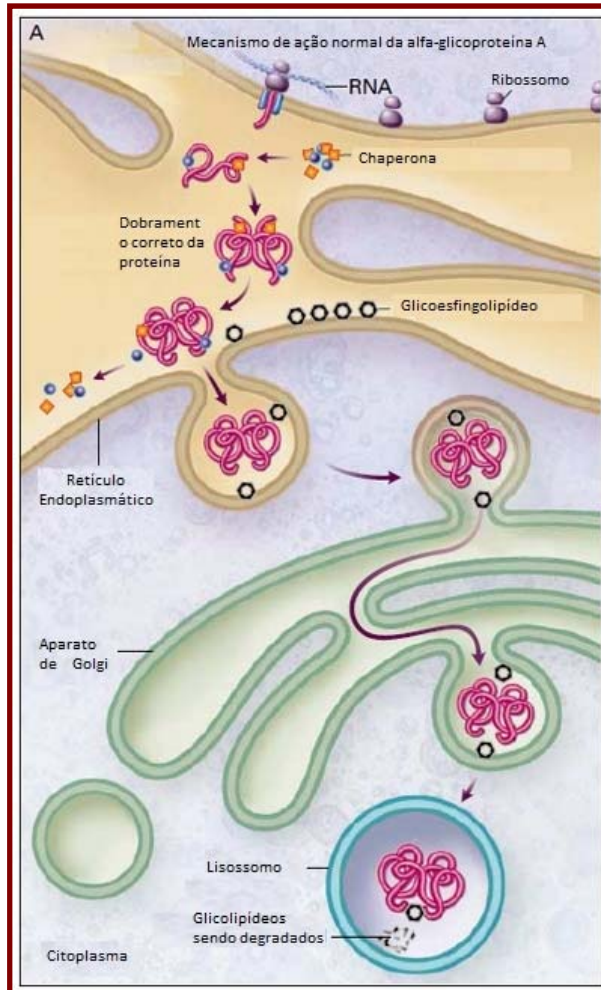


Atividade de Enzimas Lisossomais

GNPTAB – Cromossomo 12
GNPTG e NAGPA – Cromossomo 16

Juntos eles codificam um mecanismo de sinalização celular utilizado pelas células para dirigir uma variedade de enzimas lisossomais.

Atividade de Enzimas Lisossomais

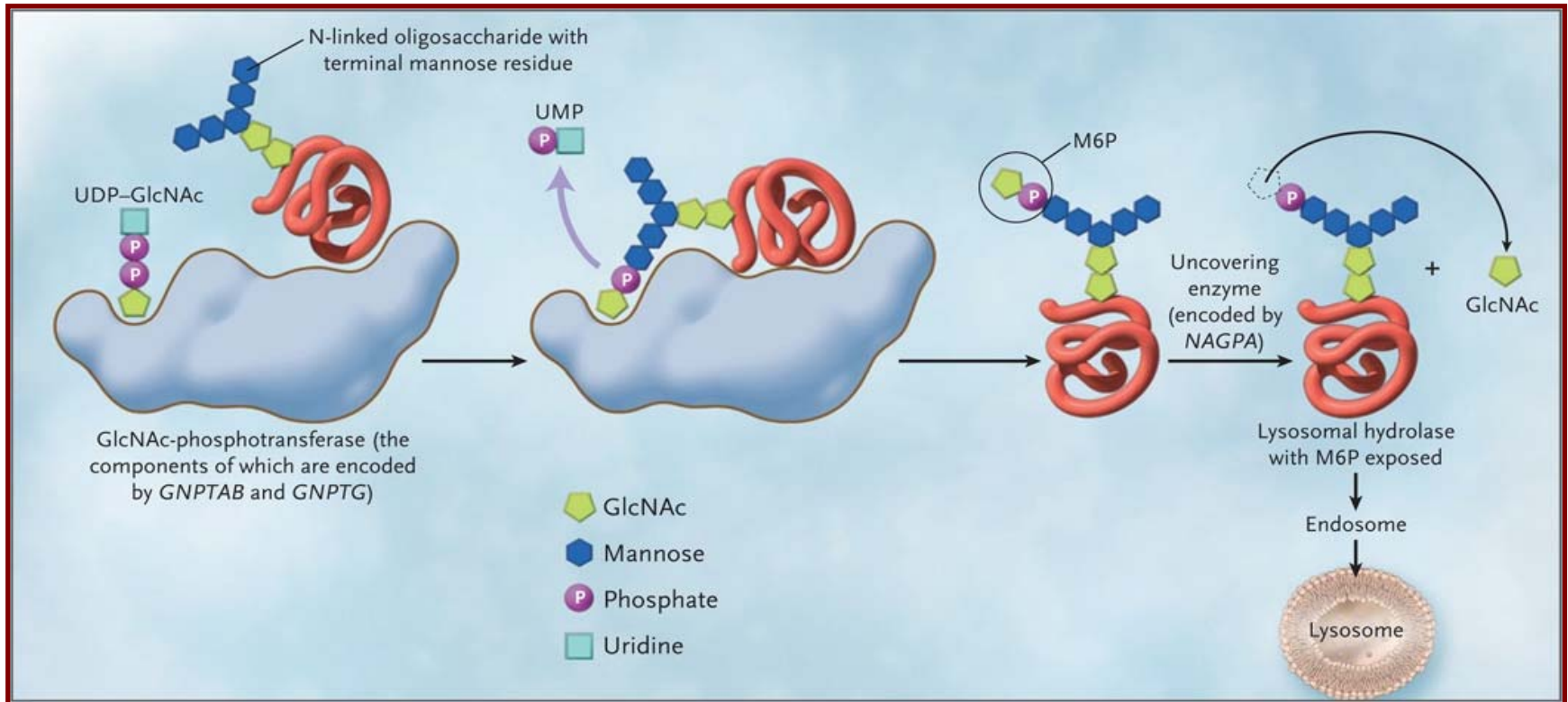


Atividade de Enzimas Lisossomais

– Genes candidatos

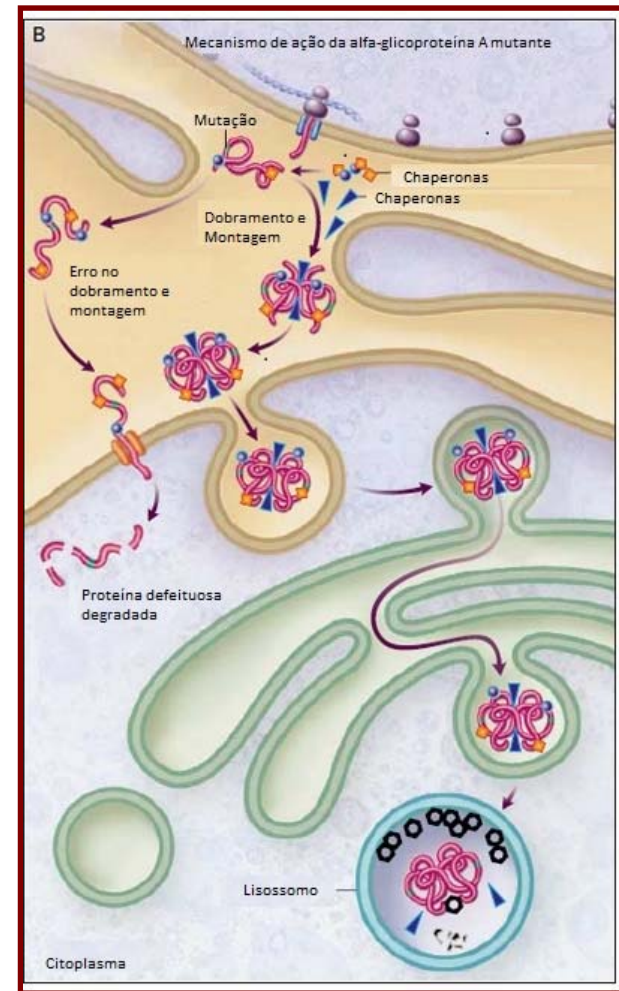
- **GNPTAB** codifica a subunidade α e β da
 - N-acetilglicosamina-1-fosfato transferase.
- **GNPTG** codifica a subunidade γ da
 - N-acetilglicosamina-1-fosfato transferase
- **NAGPA**

Atividade de Enzimas Lisossomais



Atividade de Enzimas Lisossomais

- Os genes **GNPTAB** , **GNPTG** e **NAGPA**
 - Associados a Mucopolidose II e III
 - Distúrbio de armazenamento lisossômico
 - Músculo esquelético, fígado, coração, cérebro dentre outros



Porque as pessoas com as mutações relacionadas à gagueira não desenvolvem complicações mais graves como Mucopolidose?

Atividade de Enzimas Lisossomais

- Padrão de herança autossômico recessiva.
- Duas cópias do gene defeituoso.
- Os indivíduos não aparentados que manifestaram disfemia só apresentaram uma cópia alterada do gene.
 - **Padrão de herança autossômico dominante?**
- As mutações encontradas não afetam o desenvolvimento e atividade da proteína.

Atividade de Enzimas Lisossomais

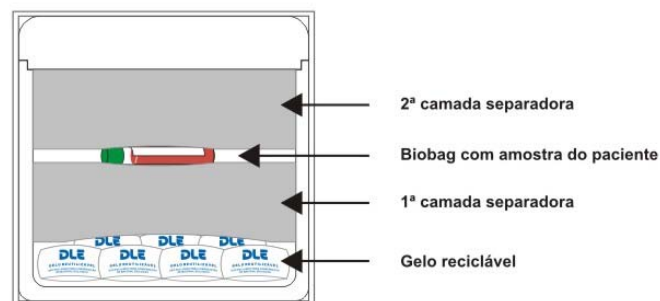
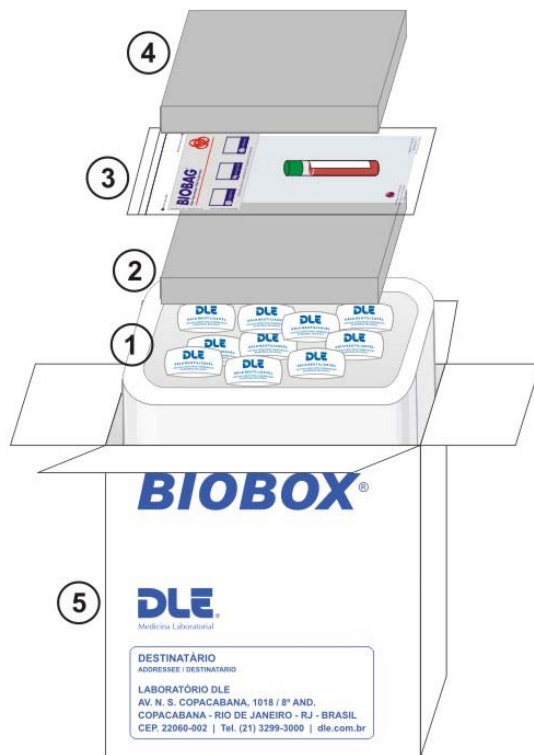
- Estudos bioquímicos para determinar especificamente como as mutações afetam a atividade das enzimas.
- No cérebro, esse defeito genético afeta as estruturas metabólicas das enzimas lisossomais que são essenciais para a fala fluente?

Genética de Populações

- Estima-se que cerca de 9% das pessoas que gaguejam possuem mutações em pelo menos um dos três genes.
- Estudo epidemiológico mundial para determinar o melhor percentual de pessoas que carregam uma ou mais destas mutações.

Material para Análise - DNA

- Sangue

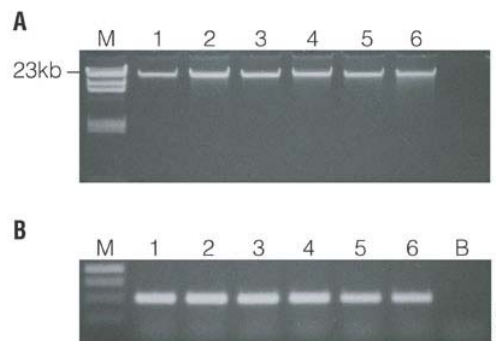
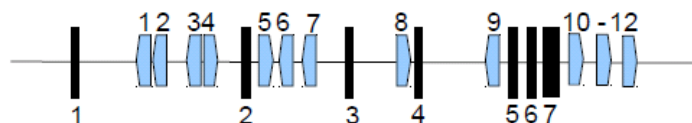


Material para Análise - DNA

- Células da Mucosa Oral - Swab



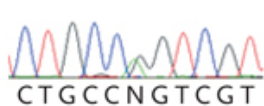
Análise Laboratorial



TAACGTCATTATTTAATAAGTCATCGGTGATTGGTCCGCCCTGAGGTTAATCTTAAAAGCCCAGGTTAC
CCGCGGAAATTTATGCTGTCCGGTCACCGTGACAATGCAGCTGAGGAACCCAGAACTACATCTGGGCTGC

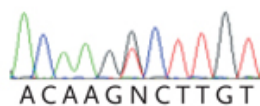
GNPTAB

GNPTAB c.961A→G
(p.Ser321Gly)



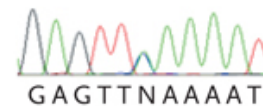
321

GNPTAB c.1363G→T
(p.Ala455Ser)



455

GNPTAB c.1875C→G
(p.Phe624Leu)



624

GNPTAB c.3598G→A
(p.Glu1200Lys)



1200

Homo sapiens

SKQDEDISARFEDNEELRY- -IKDGYCDKACNNSACDWDGG- -NLTFQNTNDEEFKMQIFVEV- -RFLHMHELQEWRAAYRDKLKF

CGCA

ATTAGCC

GCTTA

Obrigada.

Dayse Alencar

dayse@dle.com.br

(11) 2114-6440 | (21) 3299-3044



"Gagueira não tem graça. Tem tratamento".

