

A EVOLUÇÃO DA CITOGENÉTICA



Citogenética é o estudo da morfologia, estrutura, patologia, função e comportamento dos cromossomos, que foram vistos pela primeira vez em 1879; Walter Flemming foi então quem introduziu as designações "cromatina" e "mitose" (Flemming, 1879).

A Citogenética estuda a relação entre alterações cromossômicas e doenças genéticas em seres humanos. Dentro da citogenética clínica, são realizadas técnicas para investigar alterações cromossômicas numéricas (aneuploidias) e/ou estruturais (deleções, duplicações, translocações e inversões) nos cromossomos autosômicos ou sexuais. Cada célula humana contém 23 pares de cromossomos, totalizando 46 cromossomos, sendo 22 pares autossomos (não ligados ao sexo) e um par sexual, XX (sexo feminino) e XY (sexo masculino), cada par é formado por um cromossomo herdado da mãe e outro do pai.

A análise citogenética vai além da simples descrição do status cromossômico de um genoma. Permite o estudo de questões biológicas fundamentais, como a natureza das síndromes hereditárias, as alterações genômicas envolvidas na gênese do tumor e a organização tridimensional do genoma humano.

Citogenética Clássica

O cariótipo convencional em bandas (Exame Cariótipo de Banda G) é reconhecido como o padrão-ouro para o diagnóstico e prognóstico genético. Ele tem sido usado para escanear alterações que envolvem ganhos e perdas de porções do genoma, bem como rearranjos dentro e entre os cromossomos. Esta análise de cariotipagem tem sido usada para provar a associação causal entre anormalidades cromossômicas específicas e síndromes clínicas, como anomalias congênitas, atraso no desenvolvimento e retardo mental. Na genética do tumor, a citogenética de célula única e metáfase convencional é essencial para o monitoramento da doença, estadiamento do tumor e fins de pesquisa para identificar regiões cromossômicas que abrigam genes supressores de tumor e proto-oncogenes, que são genes responsáveis pela proliferação celular que quando mutados permanecem ativados permanentemente, fazendo com que a célula cresça fora de controle.

Citogenética Molecular

Para superar as limitações da análise de bandas, técnicas de citogenética molecular como hibridização in situ por fluorescência (FISH) e a de hibridação genômica comparativa baseada em microarranjos (CGH – array) surgiram como ferramentas de diagnóstico bem-sucedidas. Essas técnicas são amplamente utilizadas como adjuvantes da citogenética tradicional para identificar alterações cromossômicas.

O FISH é baseado no uso de sondas de DNA marcadas com fluorescência e específicas da região do cromossomo. Essas sondas são pedaços clonados de DNA genômico que podem detectar suas sequências de DNA complementares e produzir um sinal fluorescente contra cromossomos corados de fundo que podem ser facilmente detectados, tornando o teste FISH ideal para avaliar alterações cromossômicas (microdeleções e rearranjos complexos) não detectadas pela citogenética convencional. O FISH permite a detecção de pequenas alterações genômicas de 50 Kb a 100 Kb, e permite a visualização direta dessas alterações em células não cultivadas. O FISH tem sido usado para triagem de aneuploidias em amostras pré-natais e certas malignidades suspeitas, avaliação de rearranjos gênicos em leucemias e linfomas, microdeleções em síndromes genéticas.

O CGH – array representa uma variação da tecnologia FISH com a vantagem de revelar desequilíbrios em todo o genoma. Ele combina técnicas de fluorescência com plataforma de microarray e permite a comparação do conteúdo de DNA em dois genomas marcados diferencialmente: um genoma de teste e um genoma de referência. Consequentemente, a plataforma microarray permite o uso de milhares de sequências de DNA individuais em todo o genoma e fornece informações precisas sobre a localização de quaisquer alterações identificadas por meio de um teste somente. Esse exame é recomendado para investigação de deficiência intelectual, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, síndromes genéticas não reconhecíveis clinicamente, cariótipo normal ou inconclusivo, cariótipo com cromossomo marcador ou translocações, análise de material de abortos, genitália ambígua, transtorno do espectro autista (TEA), malformações congênicas e epilepsia.

Comparação de detalhes técnicos entre a citogenética convencional e os principais métodos da citogenética moleculares:

TÉCNICAS	MÉTODO	CARACTERÍSTICAS	FINALIDADE	VANTAGENS	CÓDIGO/ MNEMÔNICO
Citogenética convencional (banda G, banda R)	Cultivo de células	Corante especial gera padrão de bandas para cada cromossomo	Deteção de anomalias cromossômicas numéricas e estruturais	Triagem ampla do genoma para anormalidades no nível dos cromossomos	BAND e BAND3
FISH convencional	Técnica molecular	O DNA marcado é usado como uma sonda para procurar sequências-alvo no cromossomo	Detectar todos os tipos de rearranjos cromossômicos balanceados ou não balanceados	Citogenética de fase da mitose (interfase) Procedimentos simples	A determinação de sequências específicas do DNA relacionado a doenças está disponível mediante consulta
CGH-Array	Técnica molecular	Identificação de sequências de DNA por proteínas específicas de ligação de DNA em células	Identificação de rearranjos crípticos (aneuploidia, deleções, duplicações ou amplificações)	Deteção específica de alvo de alta resolução de amplificação de genes, informações submicroscópicas sobre desequilíbrios	ARRAY

Abreviaturas: FISH - hibridização in situ por fluorescência; CGH - hibridação genômica comparativa.

Os exames que compõem a Citogenética Clássica e a Citogenética Molecular, que atualmente podem ser chamados de Citogenômica (termo geral que abrange técnicas convencionais e citogenéticas moleculares), têm aplicabilidade para doenças tratadas por várias especialidades médicas como a Medicina Fetal, Pediatria, Genética, Hematologia, Oncologia Clínica, Reprodução Humana, entre outras, e podem ser utilizados de acordo com a finalidade diagnóstica ou terapêutica, onde promovem, além da descoberta de genes específicos relacionados às doenças, a contribuição do conhecimento de fatores hereditários no desenvolvimento dessas doenças.

Ao longo dos anos, a análise citogenética evoluiu muito e tornou-se parte dos testes laboratoriais de rotina; a análise fornece resultados diagnósticos e prognósticos significativos para doenças humanas. Microarray em conjunto com outros métodos da citogenética molecular e análise cromossômica convencional transformaram os resultados da citogenética clínica.

REFERÊNCIAS:

1. Molecular Cytogenetics in the Era of Chromosomics and Cytogenomic Approaches

Front. Genet., 13 October 2021, Sec. Human and Medical Genomics

<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.720507>

2. Overview of Cytogenetic Technologies

Korean J Clin Lab Sci 2018;50:375-381

<https://doi.org/10.15324/kjcls.2018.50.4.375>

Published on December 31, 2018

Copyright © 2018 Korean Society for Clinical Laboratory Science.

SOBRE O BRASIL APOIO

Idealizado para oferecer um serviço de excelência em apoio laboratorial, o **Brasil Apoio** integra a **AFIP – Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa**, que atua há **mais de 45 anos** na área da saúde. A instituição oferece serviços especializados que têm como princípios a aplicação do conhecimento científico, o rigor técnico e a busca pela inovação. Referência em medicina diagnóstica, é Acreditada com Excelência pela ONA e PALC.



BRASIL
APOIO
MEDICINA DIAGNÓSTICA

Contato:

✉ comercial@brasilapoio.com.br

🌐 brasilapoio.com.br

📷 [/brasilapoio](https://www.instagram.com/brasilapoio)

Responsável Técnico: Débora Ramadan | CRBM 10.016 • **Coordenadora Médica:** Dra. Cláudia D. Partel | CRM 61.362

Gerente Médica: Dra. Soraya S. Andrade | CRM 96.091