



NOVOS ACHADOS GENÉTICOS

Mutação que
mitiga a distrofia
muscular em cães
é descoberta e genes
humanos associados
a doenças raras
são identificados

Marcos Pivetta

D

Desde 2004, os pesquisadores do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco (CEGH-CEL), ligado ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP), desconfiavam que o *golden retriever* Ringo tinha algum

mecanismo molecular que mitigava o aparecimento dos sintomas mais severos da distrofia muscular, como dificuldade para andar e deglutir. O cão, a exemplo do que ocorreria posteriormente com seu filhote Suflair, nunca produziu distrofina, proteína essencial para a manutenção da integridade dos músculos, e deveria ter sucumbido à degeneração progressiva da doença. Ambos, no entanto, sempre se mantiveram praticamente normais. Ringo morreu no ano passado aos 11 anos, tendo atingido uma expectativa de vida normal para cães, e Suflair continua bem, aos 9 anos e meio. Neste mês, o grupo da USP, em parceria com colegas da Escola Médica de Harvard e do Instituto Broad, dos Estados Unidos, publicou um artigo na revista científica *Cell* com a explicação do fenômeno: os dois *golden retriever* apresentam aumento na expres-



1

Músculos afetados por distrofia e os cães Ringo e Suflair: mutação no gene *Jagged1* minora quadro da doença



2

são (ativação) de um gene, o *Jagged1*, que os protege de desenvolver um quadro grave de distrofia muscular. O achado é promissor, pois, na opinião dos cientistas, sinaliza a possibilidade de explorar uma nova abordagem terapêutica, com o intuito de ao menos mitigar os sintomas da doença em seres humanos, por meio do controle do funcionamento desse gene.

A alteração genética descoberta faz com que o *Jagged1* seja duas vezes mais expresso em Ringo e Suflair do que em cães severamente afetados pela doença. Ou seja, o gene é ativado de forma mais intensa e produz o dobro de sua respectiva proteína nos cachorros da USP do que nos animais doentes. Segundo o estudo, a anomalia no *Jagged1* compensa o efeito deletério da ausência de distrofina, causada por mutações no gene responsável por produzir essa proteína. Isso porque uma

das funções do *Jagged1* é atuar sobre uma via de sinalização intracelular denominada Notch, envolvida na produção e reparação de células musculares.

“Pela primeira vez, mostramos que um animal de grande porte, sem distrofina, pode ter um músculo funcional”, diz Mayana Zatz, coordenadora do trabalho agora publicado e do CEGH-CEL, um dos 17 Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) financiados pela FAPESP. “O *paper* abre caminho para testarmos novos tratamentos contra as distrofias musculares mais frequentes no homem, como as de Duchenne e de Becker, por meio de uma maior ativação do gene *Jagged1*.” As atuais tentativas de terapia contra as distrofias musculares, por ora com resultados modestos, concentram-se em tentar restaurar o funcionamento normal do gene da

distrofina, no qual ocorrem as mutações que interrompem a produção dessa proteína e levam ao surgimento da doença.

Conhecer as bases moleculares das patologias é um passo importante para desenvolver tratamentos mais personalizados, uma tendência da medicina do século XXI. “No futuro próximo, os médicos vão olhar as informações genéticas e de funcionamento do metabolismo das pessoas e receitar o remédio mais adequado em uma dose individualizada”, afirma Mayana. As pesquisas contra o câncer caminham nessa direção (*ver reportagem na página 64*), e uma iniciativa que envolve cinco Cepids, a Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed), criou uma plataforma computacional para integrar dados genéticos e clínicos de doenças e, assim, gerar tratamentos talhados para cada paciente (*ver reportagem na página 33*).

Ambas as distrofias musculares, a de Duchenne, mais severa, e a de Becker, mais branda, são doenças recessivas que acometem essencialmente indivíduos do sexo masculino. A explicação para esse padrão de ocorrência é simples. O gene da distrofia fica no cromossomo X, do qual os homens têm uma cópia e as mulheres duas. Por isso, eles desenvolvem a doença ao herdar uma única cópia do gene com a mutação, ao passo que elas precisam de duas cópias com a alteração para manifestar a distrofia, algo muito raro de ocorrer. Quando portam uma cópia mutada, as mulheres, na maioria dos casos, são assintomáticas, mas têm, em cada gestação, 50% de risco de transmiti-la para seus descendentes. A distrofia de Duchenne afeta um a cada 3.500 recém-nascidos do sexo masculino, índice 10 vezes maior do que o de Becker.

A bióloga Natássia Vieira, que fez doutorado no IB-USP e permaneceu quase quatro anos nos Estados Unidos procurando a mutação protetora de Ringo e Sufclair, foi uma das principais responsáveis pela descoberta. Ela passou uma temporada no laboratório de Louis M. Kunkel, da Escola Médica de Harvard, que identificara na segunda metade dos anos 1980 as mutações do gene da distrofina associadas à doença, e convenceu a geneticista sueca Kerstin Lindblad-Toh, diretora científica da área de Biologia do Genoma de Vertebrados do Instituto Broad, mantido por Harvard e pelo Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), a participar do projeto. Por isso, Kunkel e Lindblad-

-Toh são, ao lado de Mayana, os coautores seniores do estudo da *Cell*.

Como pista inicial de onde procurar a hipotética mutação protetora, Natássia contava com os dados de um experimento feito cinco anos atrás em colaboração com o laboratório de Sergio Verjovski-Almeida, do Instituto de Química (IQ) da USP. “Vimos, com o emprego de um *chip* de DNA, que 66 genes tinham um perfil de expressão alterado nos cães assintomáticos em relação aos animais com o quadro de distrofia”, afirma Verjovski-Almeida, que também contribuiu com o novo trabalho. No laboratório de Lindblad-Toh, Natássia sequenciou todo o genoma de Ringo e Sufclair e de um terceiro *golden retriever* com um quadro severo de distrofia muscular. Descobriu que havia uma pequena mutação em um dos 66 genes que haviam chamado a atenção no trabalho com o IQ-USP: a troca de uma única base nitrogenada (a unidade química que compõe todo o DNA) na região que regula o funcionamento do gene *Jagged1*, localizado no cromossomo 24 do cachorro, era a mutação que procuravam há anos.

Em seguida, a bióloga voltou ao laboratório de Kunkel e fez experimentos com RNA mensageiro em peixes paulistinha (ou *zebrafish*), um dos modelos biológicos mais usados para simular doenças humanas em animais. A ideia era ver se, ao estimular a ativação do gene *Jagged1*, como ocorre com os cachorros, os peixes apresentariam menor prevalência de um quadro equivalente à distrofia muscular humana. Deu certo. “A incidência da doença caiu dos esperados 25% para 6%”, afirma Natássia. Dessa forma, os pesquisadores colheram fortes evidências de que a mutação no gene *Jagged1*, que no ser humano se encontra no cromossomo 20, é capaz de atenuar a manifestação clínica das distrofias musculares.

NOVOS ESTUDOS DEVERÃO TESTAR SE A MANIPULAÇÃO DO GENE QUE REDUZ OS SINTOMAS DA DISTROFIA PODE SER VIÁVEL COMO TERAPIA

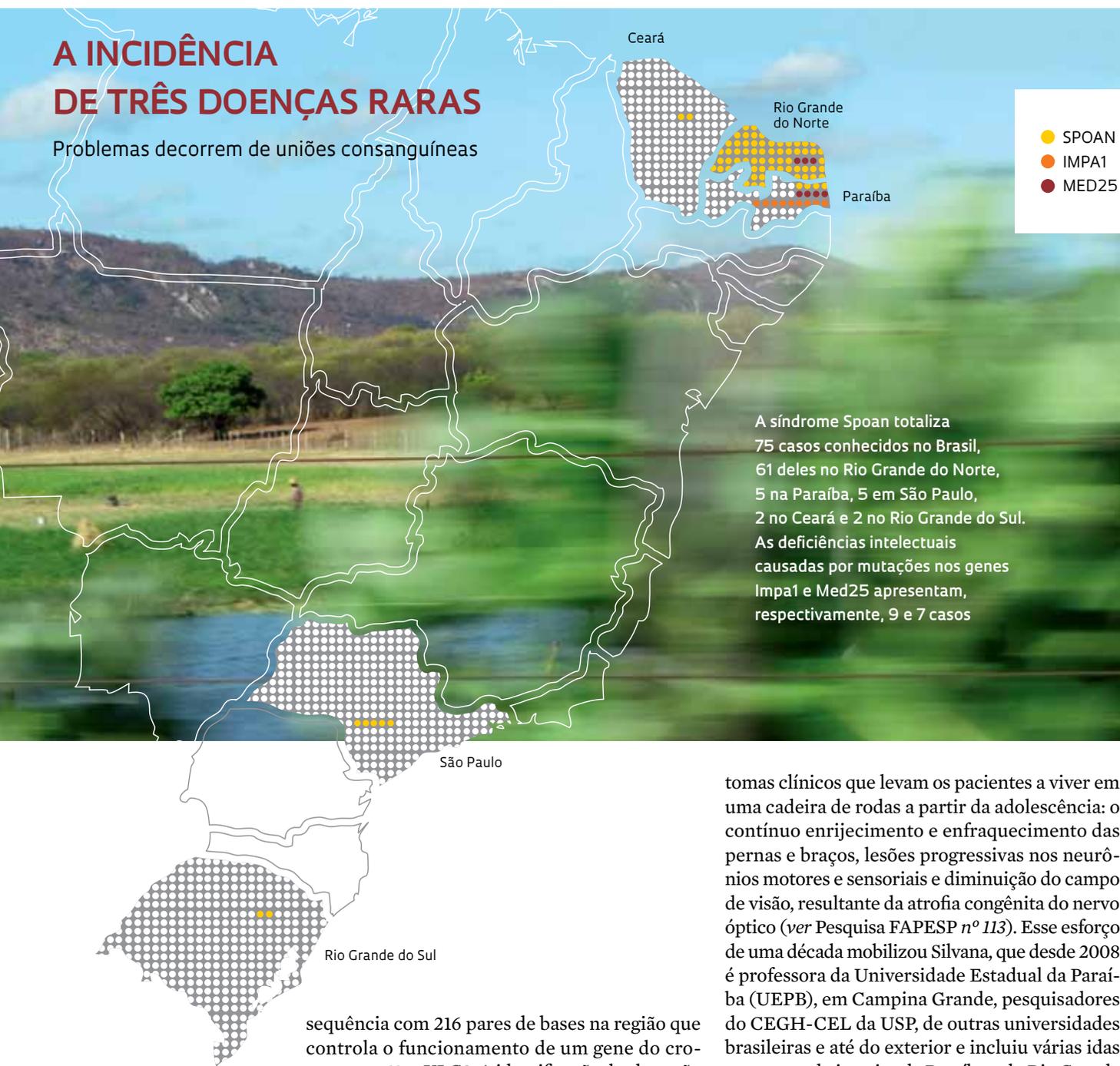
AVANÇOS NAS DOENÇAS RARAS

A identificação de um provável mecanismo molecular que mitiga o desenvolvimento das distrofias não foi o único trabalho recente do CEGH-CEL a produzir resultados substanciais no entendimento de doenças genéticas. Em artigo publicado *on-line* em 29 de setembro na revista científica *Human Molecular Genetics*, outro grupo de pesquisadores ligados ao centro da USP mostrou que pacientes com uma rara síndrome hereditária neurodegenerativa não apresentam uma



A INCIDÊNCIA DE TRÊS DOENÇAS RARAS

Problemas decorrem de uniões consanguíneas



A síndrome SPOAN totaliza 75 casos conhecidos no Brasil, 61 deles no Rio Grande do Norte, 5 na Paraíba, 5 em São Paulo, 2 no Ceará e 2 no Rio Grande do Sul. As deficiências intelectuais causadas por mutações nos genes Impa1 e Med25 apresentam, respectivamente, 9 e 7 casos

sequência com 216 pares de bases na região que controla o funcionamento de um gene do cromossomo 11, o KLC2. A identificação da alteração genética demorou 10 anos. Em 2005, enquanto fazia estágio de pós-doutorado no CEGH-CEL, a bióloga paulista Silvana Santos foi a principal responsável pela descoberta da doença em um município de 5 mil habitantes do interior do Rio Grande do Norte, Serrinha dos Pintos, onde um terço dos casamentos era consanguíneo, entre primos de primeiro ou segundo grau. “Foi muito difícil encontrar a mutação. Apenas com as novas técnicas de sequenciamento conseguimos ter sucesso”, comenta Mayana Zatz.

Denominada síndrome SPOAN, sigla que, em inglês, significa Spastic Paraplegia, Optic Atrophy and Neuropathy, a doença causa uma série de sin-

tomas clínicas que levam os pacientes a viver em uma cadeira de rodas a partir da adolescência: o contínuo enrijecimento e enfraquecimento das pernas e braços, lesões progressivas nos neurônios motores e sensoriais e diminuição do campo de visão, resultante da atrofia congênita do nervo óptico (ver Pesquisa FAPESP nº 113). Esse esforço de uma década mobilizou Silvana, que desde 2008 é professora da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), em Campina Grande, pesquisadores do CEGH-CEL da USP, de outras universidades brasileiras e até do exterior e incluiu várias idas a campo pelo interior da Paraíba e do Rio Grande do Norte. Durante as viagens, além de informações sobre a SPOAN, os pesquisadores descobriram dois novos distúrbios neurológicos, e o mecanismo genético que os ocasiona, em comunidades relativamente isoladas do Nordeste. Essas novas doenças, igualmente raras, foram apresentadas à comunidade científica em dois trabalhos recém-publicados. “Da mesma forma que a SPOAN, essas duas doenças se originam em famílias com muitas uniões consanguíneas”, afirma Silvana.

Como os estudos iniciais já indicavam na década passada, a alteração genética responsável por provocar a SPOAN se encontra em uma região do cromossomo 11 com mais de 140 genes. Essa pis-

ta sempre esteve correta. O que os pesquisadores não tinham como saber era que a mutação estava em um trecho de DNA pouco estudado até alguns anos atrás. A mutação associada à síndrome não está na chamada região codificadora, a parte da sequência que contém as instruções específicas para a produção da proteína associada a cada gene de um organismo. Tal região é o lugar de ocorrência mais comum de mutações associadas ao aparecimento de patologias. Por isso, tradicionalmente é o primeiro alvo da busca por alterações genéticas com repercussões clínicas. Mas a mutação ligada à síndrome de Serrinha dos Pintos se encontra em uma área regulatória do gene *KLC2*.

A perda de um trecho de 216 pares de base na região que controla o gene faz com que ele funcione em excesso. O *KLC2* é mais ativado do que o normal nos doentes e produz uma quantidade extra de cinesina, membro de uma classe de proteínas motoras que transportam organelas do corpo celular até o axônio, a parte do neurônio que conduz os impulsos elétricos. Ou seja, a mutação na região regulatória não leva à produção de uma forma alterada da proteína nem impede sua fabricação, como ocorre na maior parte das doenças genéticas, mas desregula a quantidade produzida da proteína. “Essa é a primeira doença autossômica recessiva descrita como resultado de uma mutação que faz um gene ganhar, em vez de perder, uma função”, diz Silvana.

Os pacientes que desenvolvem Spooan herdaram as duas cópias do gene *KLC2*, uma do pai e outra da mãe, com a alteração que causa a doença. É por isso que a síndrome é denominada recessiva. Pessoas com apenas uma cópia alterada são portadoras da mutação, que pode ser transmitida aos filhos, mas são clinicamente normais. Se a doença fosse dominante, bastaria ter uma cópia do gene

com a mutação para desenvolver o problema de saúde. “O defeito que causa a Spooan estava em um gene que havíamos investigado em 2006”, conta a bióloga Lúcia Inês Macedo de Souza, que se dedicou entre 2005 e 2013 a procurar a alteração genética responsável pela síndrome, durante seu doutorado e pós-doutorado no IB-USP. “Mas, na época, não tínhamos no mundo tecnologia para sequenciar todo o genoma a um custo baixo. Só conseguimos fazer isso em dezembro de 2012.”

NA CAUDA DO ZEBRAFISH

Natural de Campina Grande, o biólogo Uirá Souto Melo, que faz doutorado sobre a Spooan sob a supervisão de pesquisadores do CEGH-CEL, realizou um experimento que reforçou a ligação do gene *KLC2* com a síndrome. Ele permaneceu três meses na equipe de Nora Calcaterra, da Universidade Nacional de Rosário (Argentina), antiga parceira do centro da USP, onde usou o *zebrafish* para estudos sobre a função do gene. Melo injetou doses extras de RNA mensageiro (a receita química para a produção de uma proteína) extraído do *KLC2* em embriões de paulistinha. Conforme a dose de RNA era aumentada, a cauda do peixe entortava mais, um fenótipo que pode ser interpretado como a manifestação de uma doença neurodegenerativa. “No momento estou tentando

CASAMENTOS CONSANGUÍNEOS VARIAM DE 6% A 41% EM CIDADES DO INTERIOR DA PARAÍBA



Rua dos Judeus, em Recife, no século XVII: mutação que causa síndrome Spooan deve ter entrado no Nordeste na época do Brasil holandês com os judeus sefarditas

Serrinha dos Pintos: doença Spoan foi descoberta em 2005 no município do interior do Rio Grande do Norte



desenvolver um camundongo transgênico com a mutação da Spoan”, afirma Melo, que passa uma temporada na Universidade da Califórnia em Berkeley. “Dessa forma, ficaria mais fácil fazer um modelo biológico da doença em um animal geneticamente mais parecido com o ser humano.”

Na década passada, por questões de custo e de limitações da tecnologia, os sequenciamentos se concentravam na região codificadora do genoma humano, que representa de 2% a 3% da sequência total. O restante do genoma, cerca de 97% da sequência, chegou até a ser denominado “DNA lixo” nos primeiros anos após o término do projeto de sequenciamento de todos os genes do ser humano, em 2003. Achava-se que não servia para nada. Mas essa visão mudou radicalmente com o passar do tempo e a criação e a disseminação de novas técnicas de sequenciamento. Hoje, conhecer a composição química de todo o material genético do homem, inclusive das áreas não codificadoras, tornou-se uma tarefa muito mais rápida, barata e, como mostra o estudo com a Spoan, importante. Segundo levantamento feito pelo National Human Genome Research Institute (NHGRI), dos Estados Unidos, o custo de sequenciar todo o genoma de uma pessoa era, em setembro de 2001, de US\$ 95 milhões. Em julho deste ano, a mesma empreitada custava US\$ 1,3 mil.

A descoberta da mutação no gene não abre caminho, em um primeiro momento, para a cura da Spoan, cujos afetados não têm prejuízo cognitivo nem sentem dor, mas veem sua qualidade de vida se deteriorar rapidamente. No entanto, possibilita desenvolver um teste capaz de prever a ocorrência da doença em filhos de pais portadores da mutação. Dez anos atrás, quando foi descoberta,

a Spoan tinha acometido 26 moradores (17 mulheres e 9 homens) de Serrinha dos Pintos, todos descendentes de casais aparentados, de 19 uniões consanguíneas. Agora o número de afetados chega a 61 no Rio Grande do Norte, distribuídos por oito cidades (dois terços deles em Serrinha e São Miguel), e 14 em outros quatro estados (5 em São Paulo, 5 na Paraíba, 2 no Ceará e 2 no Rio Grande do Sul). “Tivemos contato com dois casos no Egito, nos quais também confirmamos a mutação na região regulatória do gene KLC2”, diz Silvana.

MUTAÇÃO E JUDEUS SEFARDITAS

Um detalhe sempre chamou a atenção dos pesquisadores quando identificaram os primeiros afetados pela Spoan em Serrinha dos Pintos. Todos os pacientes tinham nascido naquela região, eram caucasianos, descendentes distantes de portugueses ou de holandeses que dominaram parte do Nordeste no século XVII. Essa situação levou-os a formular a hipótese de que a mutação pode ter sido introduzida na região pelos europeus na época do Brasil holandês. O DNA de 68 afetados pela síndrome e de 85 familiares que carregam a mutação (mas não têm a doença) está sendo analisado para tentar determinar quando a alteração genética surgiu. Com sorte, também será possível determinar se a mutação apareceu em solo brasileiro ou foi trazida por imigrantes. “Os dados preliminares sugerem que a mutação pode ter chegado ao Nordeste com os judeus sefarditas, originários da comunidade judaica de Portugal e da Espanha, no tempo do Brasil holandês”, diz Silvana.

Os estudos que levaram à descoberta da Spoan começaram na primeira metade dos anos 2000.

Silvana ainda morava em São Paulo e ficou intrigada com a história de uma vizinha com um tipo de paraplegia que ninguém sabia dizer exatamente o que era. Essa moça dizia ser de uma família de Serrinha dos Pintos com muitos membros afetados pelo mesmo problema de saúde. Silvana foi ao pequeno município do interior potiguar e viu que a incidência da doença e de outros distúrbios neuromotores era grande em toda aquela região. A Spoan, descrita na literatura científica em 2005, foi sua primeira descoberta, quando ainda fazia parte da equipe do CEGH-CEL na USP. Em 2008, ela foi contratada pela UEPB e deu continuidade aos estudos com doenças ligadas à consanguinidade. “Desde então, ela tem sido uma ótima parceira do nosso centro, mandando alunos para cá e fazendo estudos conjuntos”, diz Mayana Zatz.

Em 2009, Silvana e seus alunos da UEPB firmaram uma parceria com 39 municípios do sertão paraibano e, com o apoio de agentes comunitários de saúde, entrevistaram 20.462 casais para tentar estabelecer a frequência de uniões consanguíneas em diferentes localidades. O resultado do estudo apontou números elevados: a taxa variou de 6% a 41%, dependendo da cidade. Em 2012, o grupo da UEPB e uma equipe de neurologistas da USP examinaram 109 indivíduos com algum tipo de deficiência física ou mental oriundos de seis municípios paraibanos com elevados índices de consanguinidade (Bom Sucesso, Brejo dos Santos, Catolé do Rocha, Belém do Brejo do Cruz, São José do Brejo do Cruz e Brejo do Cruz). Essas incursões por lugares com muitos casamentos

DOIS NOVOS TIPOS DE DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL FORAM DESCOBERTOS EM CIDADES DA PARAÍBA

entre parentes facilitaram a descoberta de mais casos de Spoan e também de novas doenças raras, como os dois problemas neurológicos agora divulgados em periódicos científicos. “Fizemos um livro eletrônico gratuito, intitulado *Tem alguma pessoa com deficiência na sua família?*, e o disponibilizamos no site da UEPB”, afirma Silvana.

Uma das novas doenças é um tipo de deficiência intelectual (antigamente chamado de retardo mental) que provoca sexualidade exacerbada e alterações anatômicas na face (prognatismo, queixo proeminente e nariz muito grande), encontrada em sete indivíduos de uma mesma família originária do município de Catolé do Rocha, Paraíba. Hoje três dos afetados vivem em Mossoró, no Rio Grande do Norte, mas o núcleo original do clã é o município paraibano. Em artigo publicado em dezembro do ano passado no *Journal of Medical Genetics*, os cientistas descreveram a doença e a mutação no gene MED25, do cromossomo 19, que a causa. “Tivemos sorte”, comenta a bióloga Thalita Figueiredo, que fez doutorado na UEPB

MUTAÇÕES EM DOIS NOVOS GENES CAUSAM A SÍNDROME DE NOONAN

Estudo amplia base molecular da doença e eleva para 11 o número de genes implicados na condição clínica

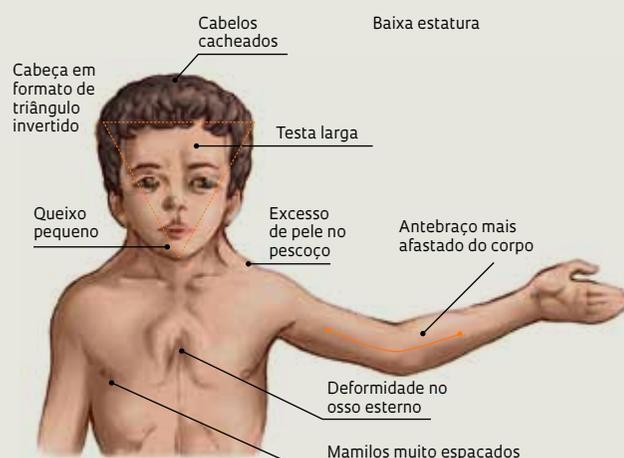
Pesquisadores do CEGH-CEL descobriram dois novos genes associados à síndrome de Noonan, doença de prevalência quase tão elevada quanto a síndrome de Down. De acordo com artigo publicado em junho no *Journal of Medical Genetics*, mutações nos genes SOS2 e LZTR1 são responsáveis por 3% dos casos da doença. O primeiro gene está no cromossomo 2; o segundo, no 22.

Um a cada 2,5 mil recém-nascidos, segundo algumas estimativas, ou um a cada mil, de acordo com outras, é acometido pela síndrome, que pode afetar diferentes áreas do corpo (ver figura ao lado). “As anomalias mais

importantes que levam os pais a procurar o serviço médico são as cardíacas e a baixa estatura”, afirma a geneticista Débora Bertola, do CEGH-CEL e médica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas (HC) da USP, principal autora do estudo. “As características clínicas da síndrome são muito variáveis. É provável que muitos indivíduos afetados nem saibam que a têm.” Em geral, a doença não afeta a expectativa de vida dos pacientes.

A síndrome de Noonan é classificada como uma doença monogênica autossômica dominante. Basta herdar uma única cópia de um

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE CRIANÇA COM A SÍNDROME



FONTE: AMERICAN FAMILY PHYSICIAN (AAFP)



Embrião de zebrafish: (da esq. para a dir.) normal, pouco afetado e muito alterado pela mutação da Spooan

sob a orientação de Silvana e é a primeira autora do estudo. “Três meses depois do nosso trabalho, um grupo internacional descreveu famílias com outra mutação nesse mesmo gene.” O MED25 faz parte de uma grande família de genes, associada a diversas formas de deficiência intelectual.

O segundo distúrbio neurológico, ainda sem nome, ocorre em razão de uma mutação identificada no gene Inositol monophosphatase 1 (*Impa1*), localizado no cromossomo 8. Trata-se de uma doença que causa deficiência intelectual e alterações comportamentais, como agitação e agressividade. Ela foi descoberta em uma família de Brejo dos Santos com nove afetados. “Esse trabalho abre uma perspectiva interessante para novas pesquisas”, afirma o neurologista Fernando Kok, pesquisador do CEGH-CEL e diretor médico da Mendelics, laboratório privado dedicado à análise genômica, que participou do sequenciamento das três doenças. “O lítio dado aos pacientes com transtorno bipolar inibe a ação do gene.” No entanto, antes da publicação do estudo dos pesquisadores brasileiros, que saiu em 2 de outubro na revista *Molecular Psychiatry*, nenhum problema mental havia sido associado ao *Impa1*.

Os trabalhos sobre novas e velhas doenças genéticas raras no Nordeste estão longe de ter fim.

No caso da Spooan, o desafio agora é entender o mecanismo fisiológico, a cadeia de eventos, que a mutação provoca nos afetados pela síndrome e os empurra progressivamente para uma vida em uma cadeira de rodas. A alta prevalência de distúrbios e síndromes ocasionados por casamentos entre cônjuges aparentados é um indício de que ainda há muito a ser pesquisado nessa seara. Um levantamento nacional divulgado no ano passado aponta que existem cerca de 4 mil pessoas de mais de 80 municípios, a maioria do Nordeste, que apresentam doenças genéticas de baixa incidência em comunidades relativamente isoladas do país. “Vários países dão bastante atenção às populações com alta taxa de consanguinidade ou baixa diversidade genética, como os Amish nos Estados Unidos, os franco-canadenses no Canadá, os árabe-israelenses em Israel e os finlandeses”, comenta Kok. “Ainda sabemos muito pouco sobre as doenças genéticas no Brasil.” Os avanços dos estudos genéticos, impulsionados por novas tecnologias e por uma melhor capacidade de analisar vastas quantidades de dados, estão permitindo, no entanto, conhecer um pouco mais as raízes de patologias raras, como a Spooan, e também de condições bem mais comuns, como as distrofias musculares. ■

único gene com uma mutação patogênica para desenvolvê-la. Antes do trabalho do CEGH-CEL, mutações em nove genes estavam associadas a 80% dos casos da doença. Em geral, os afetados têm alguma mutação deletéria em apenas um dos genes que podem causar a síndrome.

Com o estudo dos brasileiros, o número de genes ligados à síndrome aumentou para 11. “A dificuldade hoje é encontrar genes que respondam por uma porcentagem muito pequena dos casos da doença”, explica Débora. “A descoberta das mutações nesses dois genes melhora a eficiência do diagnóstico molecular

da síndrome”, afirma Maria Rita Passos-Bueno, coordenadora da área de Transferência de Tecnologia do CEGH-CEL. Com exceção do LZTR1, todos os demais genes responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome estão associados à via de sinalização RAS/MAPK, cuja desregulação parece ser crucial para a origem da doença. Para descobrir a associação dos dois genes com a síndrome, foi sequenciada a parte codificante do genoma de 50 pacientes do HC que tinham a doença, mas não apresentavam mutações nos nove genes até então sabidamente ligados à patologia.

Projetos

1. CEGH-CEL – Centro de Estudos do Genoma Humano e de Células-Tronco (nº 2013/08028-1); **Modalidade** Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid); **Pesquisadora responsável** Mayana Zatz (IB-USP); **Investimento** R\$ 9.609.746,03 e US\$ 4.676.005,00 para todo o projeto. 2. Programa de Pesquisa do Núcleo de Estudos em Genética e Educação da Universidade Estadual da Paraíba (NEGE-UEPB); **Pesquisadora responsável** Silvana Santos (UEPB); **Investimento** R\$ 200.000,00 (Propesq/UEPB, Fapesq/CNPq, Biomarin).

Artigos científicos

VIEIRA, N. M. *et al.* Jagged1 mitigates the Duchenne muscular dystrophy phenotype. *Cell*. 12 nov. 2015.
MELO, U. S. *et al.* Overexpression of KLC2 due to a homozygous deletion in the non-coding region causes Spooan syndrome. *Human Molecular Genetics*. 18 set. 2015.
FIGUEIREDO, T. *et al.* A homozygous loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (*Impa1*) causes severe intellectual disability. *Molecular Psychiatry*. 29 set. 2015.
FIGUEIREDO, T. *et al.* Homozygous missense mutation in MED25 segregates with syndromic intellectual disability in a large consanguineous family. *Journal of Medical Genetics*. 19 dez. 2014
YAMAMOTO, G. L. *et al.* Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. v. 52, n. 6, p. 413-21. jun. 2015.