



**Tabela 1 - Principais enfermidades determinadas por expansões de repetições trinucleotídicas.**

Doenças	Gene/Local	Repetição	Normal	Mutado
Síndrome do X frágil <sup>12</sup>	FMR1/Xq27.3	CGG	6-54	230-4000
Doença de Kenedy (SBMA) <sup>13</sup>	AR/Xq11-12	CAG	11-33	40-66
Distrofia Miotônica <sup>14</sup>	MT-PK / 19q13.2	CTG	5-30	50-3000
Doença de Huntington <sup>15</sup>	IT15/4p16.3	CAG	10-30	36-121
Ataxia Espino-Cerebelar <sup>16</sup>	SCA1/6p22-23	CAG	19-36	40-81
Doença de Machado-Joseph <sup>17</sup>	MJD1/14q32.1	CAG	12-37	61-84
Atrofia Dentato-Rubral e Palidolusiana <sup>18</sup>	B37/12p.12	CAG	7-34	49-75
Ataxia de Friedreich <sup>19</sup>	X25/9q13	GAA	7-22	200-900

tam a doença; indivíduos com um número discretamente aumentado dessas repetições, que seriam chamados pré-mutantes ou portadores com grande chance de terem afetados em sua prole; e, por fim, os indivíduos com um número bem maior de repetições que apresentariam o fenótipo afetado.

Um dos aspectos comuns a todas essas enfermidades é o fato de comprometerem invariavelmente o SNC e a tendência ao agravamento da doença ou ao início mais cedo dos sintomas através das sucessivas gerações, fenômeno que se denomina antecipação genética e que é hoje correlacionado ao aumento das repetições.<sup>20,21</sup>

### A antecipação genética e as psicoses funcionais

É importante ressaltar que o conceito de antecipação foi delimitado ainda no começo deste século por F. W. Mott (1911) a partir da observação de 420 pares de pais e filhos afetados por distúrbios psiquiátricos nos asilos de Londres e que mostrava que o início da doença nos filhos sempre ocorria mais cedo.<sup>22</sup>

Esse achado foi posteriormente descartado pelos geneticistas como proveniente de vieses na seleção da amostra, pois não havia mecanismo biológico que respaldasse tal observação clínica.<sup>23</sup> Com a descoberta da expansão de trinucleotídeos repetidos como mecanismo biológico que explica o agravamento do quadro clínico ao longo das gerações de uma família de afetados, desenvolveu-se um renovado interesse na investigação do fenômeno nas famílias de doentes psiquiátricos com um componente genético estabelecido como esquizofrenia e transtorno bipolar.

Nos últimos seis anos, vários relatos de antecipação genéticos têm sido publicados, tanto com famílias de afetados por esquizofrenia como em famílias de bipolares, através da verificação de um início cada vez mais cedo dos sintomas nas sucessivas gerações dessas famílias e/ou do agravamento do fenótipo inferido pela frequência de episódios, número de hospitalizações, taxas de suicídio ou utilização de uma hierarquização diagnóstica que considera quadros do espectro esquizofrênico e bipolar como formas mais leves dessas entidades (por exemplo, ciclotimia, bipolar tipo II, etc.).<sup>24-33</sup>

Os relatos de antecipação genética nas psicoses funcionais têm influenciado substancialmente a pesquisa molecular dessas enfermidades, e novas estratégias têm sido elaboradas na tentativa de averiguação da hipótese de que as psicoses funcionais também seriam causadas pela expansão de repetições trinucleotídicas em determinado locus gênico.

### Investigações moleculares do “DNA instável” nas psicoses

Nesse caminho, investigações realizadas com o RED (Repeat Expansion Detection) – um novo método de detecção de expansões de repetições ao longo do genoma sem necessidade de conhecimento prévio de sua localização cromossômica<sup>34</sup> – já acrescentaram novos dados a essa hipótese.

Usando o RED, vários estudos descreveram a presença de repetições CAG (citosina/adenina/guanina) de maior tamanho no DNA de portadores de esquizofrenia e de transtorno bipolar quando comparados ao conteúdo de repetições CAG no DNA dos controles saudáveis representativos da população geral<sup>35-41</sup>, embora nem todos os estudos observem a mesma associação.<sup>42-45</sup>

Esses resultados chamaram a atenção para os loci com repetições CAG – que são os trinucleotídeos mais encontrados em associação com doenças e que provavelmente estão mais representados nas regiões codificadoras dos genes – como sítios candidatos para as psicoses com determinação genética.

### Estudos moleculares em sítios específicos

As investigações moleculares em loci específicos com repetições CAG ao longo do genoma não conseguiram ainda estabelecer resultados definitivos. Contudo, podemos destacar alguns achados mais recentes.

Dois estudos apontam que cerca de 90% das grandes repetições detectadas pelo RED podem ser explicadas pela expansão de repetições CAG em dois loci<sup>46,47</sup>. O primeiro denomina-se ERDA1 (Expanded Repeat Domain CAG1), localiza-se na região 17q21.3 e suas seqüências flanqueadoras não apresentaram homologia com nenhum gene conhecido até o momento.<sup>48,49</sup> O segundo sítio, o CTG18.1, localiza-se na região 18q21.1 e situa-se especificamente no terceiro íntron do gene SEF2-1b, que codifica um fator de estímulo a transcrição de genes, expresso no cérebro e em outros tecidos.<sup>50</sup>

Uma instabilidade com expansão intergeracional de repetições CAG no locus ERDA1 foi documentada numa única família com fenótipo de depressão com início na infância<sup>51</sup>. Entretanto, outros estudos nesse loci não relacionam expansões com qualquer fenótipo afetado identificável.<sup>49,52</sup>

No locus CTG18.1, uma expansão CAG muito grande (~3.3Kb) foi detectada num único membro afetado de uma família de esquizofrênicos,<sup>53</sup> enquanto Lindblad e colaboradores (1998), investigando famílias de doentes afetivos, relataram uma associação dos alelos expandidos do locus CTG18.1 (acima de 40 repetições CAG) com a ocorrência de doença bipolar na prole.<sup>47</sup> Outros estudos, entretanto, não conseguiram relacionar expansões nesses loci com o transtorno bipolar.<sup>50,52,54</sup>

Os achados mais significativos com relação à esquizofrenia foram encontrados após a clonagem e isolamento de um novo gene que codifica um canal de potássio regulado pelo cálcio, o hSKCa3 (human small conductance calcium-regulated potassium channel gene).<sup>55</sup> Os canais de potássio, por estarem envolvidos na modulação da ativação neuronal, já são candidatos funcionais aos distúrbios psiquiátricos. Além disso, esse

gene especificamente apresenta duas seqüências de repetições CAG no primeiro exon, sendo que um deles apresenta mais variações de comprimento (polimórfica).

Chandy e colaboradores (1998) relataram um excesso dos alelos longos dessa região CAG polimórfica (> 20 repetições CAG) nos doentes esquizofrênicos.<sup>55</sup> Outros estudos replicaram essa associação.<sup>56-59</sup> Contudo, não foram observados os mesmos achados em algumas outras investigações com esquizofrênicos<sup>60-63</sup> nem com portadores de transtorno bipolar.<sup>64,65</sup>

### Buscas por traços de poliglutaminas

Um outro avanço nessa linha de pesquisa foi obtido com a descoberta de um anticorpo monoclonal denominado 1C2, que preferencialmente reage com longas cadeias de poliglutamina que seriam justamente o produto resultante da tradução das repetições CAG expandidas em determinado gene.<sup>66</sup> Nesse caminho, dois grupos independentes relataram recentemente, através de técnica de Western Blot (método para detecção de proteínas), uma banda reativa ao 1C2 que corresponderia a uma cadeia de poliglutamina entre 50-55 kDA em células da linhagem linfoblástica

de alguns pacientes esquizofrênicos por eles investigados<sup>67,68</sup> e ainda em outro membro das famílias de esquizofrênicos, que apresentava um quadro de transtorno afetivo.<sup>68</sup> Uma averiguação recentemente realizada especificamente com doentes bipolares não detectou bandas imunorreativas ao anticorpo 1C2.<sup>69</sup>

### Conclusão

As evidências obtidas a partir dos achados de antecipação genética em famílias de bipolares e esquizofrênicos das investigações com o método RED e das buscas por longas cadeias de poliglutaminas com o anticorpo 1C2, estabelecem até o momento que as regiões de repetições trinucleotídicas CAG no genoma humano são importantes sítios candidatos a serem investigados na busca pelos genes de suscetibilidade às psicoses funcionais e já indicam fortemente que esse mecanismo de instabilidade do DNA está relacionado à vulnerabilidade genética de pelo menos um subgrupo dos doentes esquizofrênicos.

### Agradecimentos

O autor é apoiado pela Fapesp, processo nº 97/12454-1.

### Referências bibliográficas

- Kendler K, Gruenberg AM, Tsuang MT. Psychiatric Illness in First-Degree Relatives of Schizophrenic and Surgical Control Patients. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:776-9.
- Andreasen N, Rice J, Endicott J et al. Familial Rates of Affective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:461-9.
- Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish Twin Study of Manic Depressive Disorders. *Br J Psychiatry* 1977;130:330-51.
- McGuffin P, Farmer A, Gottesman I. Twin Concordance for Operationally Defined Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:541-55.
- Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption Study Supporting Genetic Transmission in Manic-Depressive Illness. *Nature* 1977;268:327-9.
- Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric Disorders in the Biological and Adoptive Families of Adoptive Individuals with Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:923-9.
- Rice J, Reich T, Andreasen N et al. The Familial Transmission of Bipolar Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:441-7.
- Pauls DL, Bailey JN, Carter AS et al. Complex Segregation Analysis of Old Order Amish Families Ascertained Through bipolar I Individuals. *Am J Med Genet* 1995;60(4):290-7.
- Risch N, Botstein D. A Manic Depressive History. *Nat Genet* 1996;12(4):351-3.
- Crow TJ. Current status of linkage for schizophrenia: Polygenes of vanishingly small effect or multiple false positive? *Am J Med Genet* 1997;74:99-103.
- Richards RJ, Sutherland GR. Dynamic Mutations: A New Class of Mutations Causing Human Disease. *Cell* 1992;70:709-12.
- Fu Y, Kuhl DPA, Pizzuti A et al. Variation of the CGG Repeat at the Fragile X Site Results in Genetic Instability: Resolution of the Sherman Paradox. *Cell* 1991;67:1047-58.
- La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB et al. Androgen Receptor Gene Mutations in X-Linked Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Nature* 1991;352:77-9.
- Brook JD, Mc Currach ME, Harley HG et al. Molecular Basis of Myotonic Dystrophy: Expansion of a Trinucleotide (CTG) Repeat at the 3' End of a Transcript Encoding a Protein Kinase Family Member. *Cell* 1992;68:799-808.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat that is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes. *Cell* 1993;72:971-83.
- Orr HT, Chung M, Banfi S et al. Expansion of an Unstable Trinucleotide CAG repeat in Spinocerebellar Ataxia Type 1. *Nat Genet* 1993;4:221-6.
- Kawaguchi Y, Yanagisawa H, Sato K et al. CAG Expansions in a Novel gene for Machado-Joseph Disease at Chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-8.
- Koide R, Ikeuchi T, Onodera O et al. Unstable Expansion of CAG Repeat in Hereditary Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6:9-13.
- Campuzano V, Montermini L, Molto MD et al. Friedreich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion. *Science* 1996;271:1423-7.
- Sutherland GR, Richards RJ. Anticipation Legitimized: Unstable DNA to the Rescue. *Am J Hum Genet* 1992;51:7-9.
- Lindblad K, Schalling M. Clinical implications of unstable DNA repeat sequences. *Acta Paediatr* 1996;85:256-71.
- Mott FW. A Lecture on Heredity and Insanity. *Lancet* 1911;1:1251-9.
- Penrose L. The Problem of Anticipation in Pedigrees of Myotonic Dystrophy. *Ann Eugenics* 1948;14:125-32.
- McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA et al. Anticipation in Bipolar Affective Disorder. *Am J Hum Genet* 1993;53:385-90.
- Basset AS, Honer WG. Evidence for Anticipation in Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1994;54:864-70.
- Nylander PO, Engström C, Chotai J et al. Anticipation in Swedish Families with Bipolar Affective Disorder. *J Med Genet* 1994;31:686-9.
- Thibaut F, Martinez M, Petit M et al. Futher Evidence for Anticipation in Schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995;59:25-33.
- Gorwood P, Leboyer M, Falissard B et al. Anticipation in Schizophrenia: New light on a Controversial Problem. *Am J Psychiatry* 1996;153:1173-7.
- Johnson JE, Cleary J, Ahsan H et al. Anticipation and Schizophrenia: Biology or Bias? *Am J Med Genet* 1997;74:275-80.
- Serbanescu-Grigoriu M, Wickramatne PJ, Hodge S et al. Genetic Anticipation and Imprinting in Bipolar I Illness. *Br J Psychiatry* 1997;170:162-6.

31. Ohara K, Suzuki Y, Yoshida K et al. Anticipation and Imprinting in Japanese Familial Mood Disorders. *Psychiatry Res* 1998;79(3):191-8.
32. Valero J, Martorell L, Marine J et al. Anticipation and imprinting in Spanish Families with Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(5):343-50.
33. Heiden A, Willinger U, Scharfetter J et al. Anticipation in Schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35(1):25-32.
34. Schalling M, Hudson TJ, Bustow KH et al. Direct Detection of Novel Expanded Trinucleotide Repeat in the Human Genome. *Nat Genet* 1993;4:135-9.
35. O'Donovan MC, Guy C, Craddock N et al. Expanded CAG Repeats in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Nat Genet* 1995;10:380-1.
36. Lindblad K, Nylander PO, De Bruyn A et al. Detection of Expanded CAG Repeats in Bipolar Affective Disorder Using the Repeat Expansion Detection (RED) Method. *Neurobiol Dis* 1995;2:55-62.
37. Morris AG, Gaitonde E, McKenna PJ et al. CAG Repeat Expansions and Schizophrenia - Association with Disease in Females and Early Age-at-onset. *Hum Mol Genet* 1995;4:1957-61.
38. O'Donovan MC, Guy C, Craddock N et al. Confirmation of Association Between Expanded CAG/CTG Repeats and Both Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Psychol Med* 1996;26:1145-53.
39. Oruc L, Lindblad K, Verheyen GR et al. CAG Repeat Expansions in Bipolar and Unipolar Disorder. *Am J Hum Genet* 1997;60:730-2.
40. Mendlewicz J, Lindblad K, Souery D et al. Expanded trinucleotide CAG repeats in families with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997;42(12):1115-22.
41. Burgess CE, Lindblad K, Sidransky E et al. Large CAG/CTG repeats are associated with childhood-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998;3(4):321-7.
42. Vincent JB, Klempan T, Parikh SS et al. Frequency Analysis of Large CAG/CTG Trinucleotide Repeats in Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1(2):141-8.
43. Li, T, Vallada HP, Liu X et al. Analysis of CAG/CTG repeat size in Chinese subjects with schizophrenia and bipolar affective disorder using the repeat expansion detection method. *Biol Psychiatry* 1998;44(11):1160-5.
44. Zander C, Schurhoff F, Laurent C et al. CAG repeat sequences in bipolar affective disorder: no evidence for association in a French population. *Am J Med Genet* 1998;81(4):338-41.
45. Martorell L, Pujana MA, Valero J et al. Anticipation is not associated with CAG repeat expansion in parent-offspring pairs of patients affected with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88(1):50-6.
46. Sidransky E, Burgess C, Ikeuchi T et al. A Triplet Repeat on 17q Accounts for Most Expansions Detected by the Repeat-Expansion Detection Technique. *Am J Hum Genet* 1998;62:1148-51.
47. Lindblad K, Nylander P-O, Zander C et al. Two commonly expanded CAG/CTG repeat loci: involvement in affective disorders? *Mol Psychiatry* 1998;3(5):405-10.
48. Nakamoto M, Takebayashi H, Kawaguchi Y et al. A CAG/CTG Expansion in the Normal Population. *Nat Genet* 1997;17:385-6.
49. Ikeuchi T, Sanpei K, Takano H et al. A Novel Long and Unstable CAG/CTG Trinucleotide Repeat on Chromosome 17q. *Genomics* 1998;49:321-6.
50. Breschel TS, McInnis M, Margolis R et al. A novel, heritable, expanding CTG repeat in an intron of the SEF2-1 gene on chromosome 18q21.1. *Hum Mol Genet* 1997;6(11):1855-63.
51. Vincent JB, Kovacs M, Krol R et al. Intergenerational CAG repeat expansion at ERDA1 in a family with childhood-onset depression, schizoaffective disorder, and recurrent major depression. *Am J Med Genet* 1999a;88(1):79-82.
52. Guy CA, Bowen T, Jones I et al. CTG18.1 and ERDA-1 CAG/CTG Repeat Size in Bipolar Disorder. *Neurobiol Dis* 1999;6(4):302-7.
53. Sirugo G, Pakstis AJ, Kidd K et al. Detection of a large CTG/CAG trinucleotide repeat expansion in a Danish schizophrenia kindred. *Am J Med Genet* 1997;74(5):546-8.
54. Vincent JB, Petronis A, Strong E et al. Analysis of genome-wide CAG/CTG repeats, and at SEF2-1B and ERDA1 in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1999b;4(3):229-34.
55. Chandy KG, Fantino E, Wittekindt O et al. Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat: a candidate for schizophrenia and bipolar disorder? *Mol Psychiatry* 1998;3(1):32-7.
56. Bowen T, Guy C, Craddock N et al. Further support for an association between a polymorphic CAG repeat in the hKCa3 gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998;3(3):266-9.
57. Wittekindt O, Jauch A, Burgert E et al. The Human Small Conductance Calcium-Regulated Potassium Channel Gene (hSKCa3) Contains Two CAG Repeats in Exon 1, is on Chromosome 1q21.3, and Shows a Possible Association with Schizophrenia. *Neurogenetics* 1998;1:259-65.
58. Cardno AG, Bowen T, Guy CA et al. CAG repeat length in the hKCa3 gene and symptom dimensions in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45(12):1592-6.
59. Dror V, Shamir E, Ghanshani S et al. hKCa3/KCNN3 potassium channel gene: association of longer CAG repeats with schizophrenia in Israeli Ashkenazi Jews, expression in human tissues and localization to chromosome 1q21. *Mol Psychiatry* 1999;4(3):254-60.
60. Li T, Hu X, Chandy KG et al. Transmission disequilibrium analysis of a triplet repeat within the hKCa3 gene using family trios with schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(2):662-5.
61. Stober G, Jatzke S, Meyer J et al. Short CAG repeats within the hSKCa3 gene associated with schizophrenia: results of a family-based study. *Neuroreport* 1998;9(16):3595-9.
62. Antonarakis SE, Blouin JL, Lasseter VK et al. Lack of linkage or association between schizophrenia and the polymorphic trinucleotide repeat within the KCNN3 gene on chromosome 1q21. *Am J Med Genet* 1999;88(4):348-51.
63. Joobar R, Benkelfat C, Brusebois K et al. Lack of association between the hSKCa3 channel gene CAG polymorphism and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88(2):154-7.
64. Guy CA, Bowen T, Williams N et al. No association between a polymorphic CAG repeat in the human potassium channel gene hKCa3 and bipolar disorder. *Am J Med Genet* 1999;88(1):57-60.
65. McInnis MG, Breschel T, Margolis R, et al. Family-Based Association Analysis of the hSKCa3 Potassium Channel Gene in Bipolar Disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4(3):217-9.
66. Ross CA. Schizophrenia genetics: expansion of knowledge? *Mol Psychiatry* 1999;4(1):4-5.
67. Moriniere S, Saada C, Holbrt S et al. Detection of polyglutamine expansion in a new acidic protein: a candidate for childhood onset schizophrenia? *Mol Psychiatry* 1999;4(1):58-63.
68. Joobar R, Benkelfat C, Jannatipour M et al. Polyglutamine-containing proteins in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999;4(1):53-7.
69. Turecki G, Alda M, Grof P et al. Polyglutamine Tracts: No Evidence of a Major Role in Bipolar Disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4(3):220-1.

**Correspondência:** Ivanor Velloso Meira Lima

Departamento de Psiquiatria - Escola Paulista de Medicina Rua Botucatu, 740 - 3º andar  
Vila Clementino São Paulo - SP 04023-900 Email: Ivanorlima@psiquiatria.epm.br