

a sua amostra seja usada para esse fim. Tal com todas as amostras clínicas armazenadas, o ADN é parte do processo clínico do paciente, e está sujeito ao sigilo médico. Isto significa que o acesso é apenas possível a profissional de saúde habilitado.

Algumas pessoas ficam preocupadas com o possível uso do seu ADN pela polícia. A solicitação neste sentido é extremamente rara; se a polícia desejar o acesso a uma amostra de ADN existente num laboratório de genética (assim como com qualquer outra parte do processo médico do paciente), isso só será possível mediante uma ordem judicial. Em Portugal, a privacidade e confidencialidade da informação pessoal, clínica e genética e o uso e conservação das amostras biológicas são protegidos pelas Lei de Protecção de Dados Pessoais (Lei 67/98) e a Lei da Informação de Saúde e Informação Genética (Lei 12/2005).

Este folheto foi desenvolvido com a ajuda do Dr. Ian M. Frayling, Institute of Medical Genetics, University Hospital of Wales, Cardiff, Reino Unido; do Dr. Domenico Coviello, Laboratory of Medical Genetics, Fondazione IRCCS, Milan, Itália, e do Genetic Interest Group.

Tradução de Hugo Sousa, UnIPSa, CESPU.

Revisão de Jorge Sequeiros, CGGP, IBMC.

Novembro 2009

Este trabalho foi apoiado por EuroGentest - Genetic Testing in Europe, uma rede de excelência do 6.º Programa Quadro da União Europeia (FP6 NoE, contract number 512148).

Ilustrações de Rebecca J Kent

www.rebeccajkent.com

rebecca@rebeccajkent.com



O que acontece num Laboratório de Genética?



**Informação para
Doentes e Familiares**

O que acontece num Laboratório de Genética?

A informação que se segue descreve o que acontece com uma amostra quando é enviada a um laboratório de genética médica. Os pontos que serão aqui discutidos são:

- os diversos métodos usados no laboratório para realização de um teste genético;
- por que é que alguns testes têm um processo tão longo, ao passo que outros são realizados rapidamente;
- por que é que, em alguns casos, o laboratório não consegue encontrar um resultado.

Para informações mais detalhadas sobre por que motivo pode querer realizar um teste genético, por favor consulte o folheto de nome “O que é um Teste Genético?”

O que é um teste genético?

A maioria dos testes genéticos examinam o **ADN**, o químico nas nossas células que dá ao corpo instruções sobre como crescer, desenvolver-se e funcionar. O ADN é um cordão de mensagens codificadas, que se encontram organizadas em instruções específicas, chamadas genes. Os seres humanos têm cerca de 30.000 genes organizados em estruturas, os cromossomas. Herdamos dos pais os nossos cromossomas, 23 da mãe e 23 do pai, e por isso temos dois conjuntos de 23 cromossomas, ou 23 pares. Se pensar na genética como um livro, então o ADN será as letras, os genes as palavras, e os cromossomas os capítulos.



peessoa e seus familiares (e geralmente se faz apenas uma vez na vida), o procedimento tem de ser muito cuidadoso. Vários passos são dados para assegurar que são fornecidos os resultados correctos. Se é encontrada uma mutação, verifica-se uma segunda vez para assegurar o resultado (apesar de serem utilizados aparelhos para várias partes do processo, o geneticista irá ainda assim verificar sempre os resultados). Frequentemente, o geneticista realiza ainda outro teste para confirmar o primeiro. São usados diversos procedimentos para que as amostras não se misturem ou sejam trocadas. Além disso, muitos laboratórios participam em programas de Garantia Externa de Qualidade, o que ajuda a assegurar que estão a realizar testes genéticos de boa qualidade e com alta fiabilidade.

O que acontece à minha amostra depois do teste estar concluído?

A menos que o doente solicite que a sua amostra seja destruída após o teste, os laboratórios normalmente armazenam o ADN, e podem também fazer o mesmo para as análises de cromossomas. Os laboratórios terão o maior prazer em informá-lo sobre as suas amostras, e todas as pessoas podem pedir a qualquer altura o acesso à sua amostra de ADN ou a sua destruição. Investigação ou a realização de outros testes para outras doenças não podem ser efectuadas sem o consentimento do doente.

Quando se desenvolvem novos testes, os laboratórios podem realizá-los nas amostras armazenadas (por exemplo, se o teste inicial não detectou nenhuma mutação), se o doente tiver dado inicialmente o seu consentimento. Deste modo, doentes e clínicos podem ficar seguros que novos testes, mais actualizados, estarão sempre disponíveis. Os laboratórios podem ainda usar amostras anónimas de ADN para desenvolverem novos testes ou para de Controlo Externo de Qualidade, a menos que a pessoa especifique que não quer que

mesma doença, ou porque o laboratório sabe que área do gene deve analisar, a tarefa torna-se muito mais simples. Neste caso, o teste pode demorar apenas uma semana ou duas.

No entanto, se não tiver sido encontrada previamente nenhuma mutação na família, ou se há vários genes associados a essa doença genética, será necessário mais trabalho para obter um resultado. Em vez de necessidade de se focar apenas numa área do gene, o laboratório pode precisar de analisar todo o gene ou até vários genes. Este processo pode ser bastante longo e demorar muitos meses. Isto dependerá de vários factores, como o tamanho do gene, o número de genes a testar ou as técnicas disponíveis nesse laboratório.

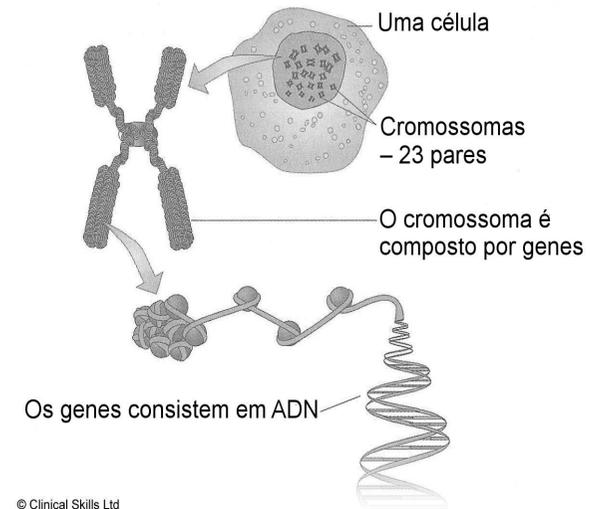
Por exemplo, no caso da distrofia muscular de Duchenne, a doença é causada por mutações no gene da chamada “distrofina”, um dos maiores genes conhecidos. Existem milhares de mutações diferentes que podem ocorrer e, portanto, encontrar a mutação específica dessa família pode ser um processo complexo e moroso. Por outro lado, na doença de Huntington, a mutação do gene da “huntingtina” ocorre sempre na mesma pequena região. Assim, os geneticistas sabem exactamente onde procurar, sendo o teste mais fácil e rápido.

Outro factor importante a referir é a qualidade do ADN. Por vezes, os laboratórios podem precisar de analisar o ADN de um doente já falecido, de modo a identificar a mutação específica da família. Se o ADN for de fraca qualidade pode dobrar ou triplicar o tempo para se encontrar a mutação. Em alguns casos, torna-se mesmo impossível completar a análise, por não existir ADN suficiente.

Podem os resultados estar errados?

Como um teste genético tem implicações importantes para a

Figura 1: Genes, cromossomas e ADN



Mutação é o nome que se dá a uma alteração nos genes ou nos cromossomas. Pode pensar-se numa mutação como sendo um erro ortográfico ou frase com uma série de palavras alteradas. As mutações são muito comuns e todos nós somos portadores de várias. O seu efeito pode ser bom ou mau, ou até nulo. Isto depende também de factores ambientais, um elemento de mudança, ou de mutações noutros genes.

As mutações podem causar uma doença se fazem com que o gene ou o cromossoma deixe de comunicar as instruções correctas para o corpo funcionar de forma adequada. Portanto, os testes genéticos têm como objectivo encontrar mutações num gene ou cromossoma em particular. Os testes são geralmente realizados a partir de amostras de sangue, ou por vezes noutros tecidos (em alguns casos é possível tirar ADN a partir de uma amostra de saliva; no entanto, geralmente, os cientistas precisam de uma quantidade considerável de ADN de alta qualidade, e por isso as amostras de sangue são preferidas). Uma amostra é retirada do doente, e enviada ao laboratório, para analisar genes ou cromossomas específicos.

As consultas de genética médica por vezes têm o seu próprio laboratório de genética. No entanto, e uma vez que existe uma enorme quantidade de testes para um grande número de doenças genéticas, os laboratórios de genética não realizam todos os testes existentes, o que é especialmente verdade para as doenças mais raras. Portanto, a amostra poderá ter de ser enviada para outro laboratório especializado nesse teste particular que o médico quer realizar.

Vale a pena recordar que, geralmente, o teste genético apenas fornece informação sobre a doença para o qual se destina. Não existe ainda um teste geral para todas as doenças genéticas. O objectivo de um teste genético, pedido numa consulta de genética é fornecer informação sobre a saúde individual ou familiar. Estas consultas, em regra, não realizam testes para outros problemas, como a verificação da paternidade, apesar de por vezes isso poder ser revelado no desenrolar do teste.

Laboratórios de Genética Médica

Existem dois tipos principais de laboratórios de genética médica. Uns focam-se sobre os **genes** e outros sobre os **cromossomas**.

1) Citogenética

Se o médico suspeita que a doença genética é causada por uma alteração **cromossómica**, irá pedir a um **laboratório de citogenética** para examinar os cromossomas do doente. Amostras de sangue, pele ou material obtido por amniocentese ou biopsia das vilosidades coriônicas podem ser utilizados. Em primeiro lugar, as células são cultivadas e depois são colocadas numa lâmina de microscópio, e os cromossomas são marcados com um corante, de modo a ser mais fácil visualizá-los.



subtil. Estas mutações são chamadas “variantes não-classificadas”, e receber estes resultados pode ser frustrante para todos os envolvidos. No entanto, é muito importante que o laboratório não afirme que uma mutação é prejudicial, quando pode não o ser, uma vez que isto levaria a um diagnóstico incorrecto do doente.

Podem os laboratórios encontrar sempre mutações?

Em algumas situações, após se realizar um teste para encontrar a causa da doença, não são encontradas mutações.

Há várias razões para isto acontecer, entre as quais as seguintes:

- Por vezes, o teste genético pode apenas focar-se nas mutações mais comuns que causam uma dada doença. Se o doente tem uma mutação pouco habitual, o laboratório pode não encontrá-la.
- Os geneticistas não identificaram ainda todos os genes que causam doenças genéticas.
- O doente pode não ter a doença que foi diagnosticada clinicamente e, assim, o geneticista molecular pode não estar a procurar o gene correcto.

É importante lembrar que as técnicas dos testes genéticos e o nosso conhecimento nesta área estão a evoluir rapidamente. Assim, mesmo que uma mutação não seja identificada neste momento, existe a possibilidade de que novas técnicas venham permitir ao geneticista fazê-lo no futuro.

Por que motivo alguns testes genéticos são tão demorados e outros podem ser feitos rapidamente?

Se o laboratório sabe exactamente que gene e mutação procurar, porque alguém na família do doente apresenta a

Como pode o laboratório saber se a mutação é a causa da doença?

Esta é uma questão muito importante. Os laboratórios de genética têm um ditado que refere que “todos podem descobrir a mutação, mas nem todos a podem interpretar”. As mutações têm diferente grau de gravidade, e conhecer o efeito que a mutação irá ter requer um conhecimento avançado da doença e do gene ou cromossoma, e uma grande atenção ao detalhe. Como fazem então os laboratórios para saber se uma mutação é boa, má, ou não terá qualquer efeito?

Em primeiro lugar, é importante que um especialista, como um médico geneticista, tenha observado o doente ou seus parentes e a história familiar, e os resultados de outras investigações possivelmente efectuadas. Este procedimento fornece ao médico geneticista pistas sobre quais os genes ou cromossomas a investigar. Se, por exemplo, o geneticista pensa que o doente pode ter fibrose cística, devido à presença dos sintomas dessa doença, ou outros familiares tenham essa doença, irá ser colhida uma amostra no doente, de seguida enviada ao laboratório para ser testada. Irá ainda ser fornecida ao laboratório toda a informação relevante sobre o doente e sua história familiar, referindo a necessidade de verificar se existe uma mutação que cause fibrose cística. Se o laboratório encontra uma das mutações que causam a fibrose cística, será então confirmado que o doente apresenta essa doença.

Em alguns casos, uma criança é afectada por uma doença mas nenhum dos pais apresenta a mutação. Neste caso, é provável que a mutação tenha ocorrido pela primeira vez aquando da concepção. A este acontecimento chama-se mutação “*de novo*”.

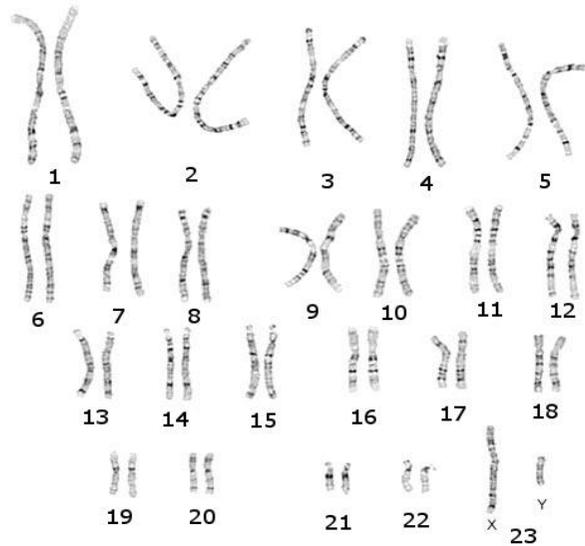
Em alguns casos, o laboratório pode não conseguir saber se a mutação encontrada é ou não a causa da doença. Isto pode acontecer porque a alteração do código do ADN é demasiado

Figura 2: Como aparecem os cromossomas ao microscópio



O citogeneticista em primeiro lugar verifica o **número de cromossomas**. Alguns problemas genéticos são devidos à existência de cromossomas extra. Um dos exemplos mais frequentes é o síndrome de Down. O citogeneticista verifica ainda a **estrutura dos cromossomas**. Alterações na estrutura dos cromossomas ocorrem quando o material de cromossoma está quebrado ou rearranjado de algum modo; isso pode envolver a adição ou perda de material cromossómico. Estas anomalias podem ser tão pequenas que se tornam difíceis de detectar. Por vezes, uma técnica conhecida como **hibridação in-situ com fluorescência (FISH)** é usada para detectar alterações que são demasiado pequenas para serem vistas ao microscópio, ou para confirmar uma pequena alteração detectada ao microscópio.

Figura 3: O cariótipo: cromossomas após terem sido organizados por ordem



Os testes citogenéticos podem ser um processo lento. O laboratório precisa, em primeiro lugar, de cultivar as células e isso requer pelo menos uma semana. De seguida, no mínimo durante outra semana, dá-se a preparação das lâminas e a análise dos cromossomas, um a um, ao microscópio.

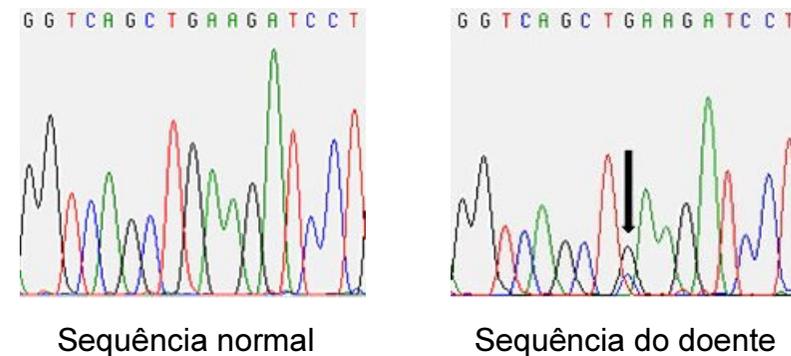
1) Genética molecular

Se o médico suspeita de uma doença genética causada por uma mutação num gene, recorre a um **laboratório de genética molecular** para examinar o **ADN** de um gene particular. As instruções no interior do ADN são escritas como um código constituído por 4 letras: A, C, G e T. O laboratório de genética molecular pode examinar a sequência precisa do código num gene particular, de modo a verificar se existem erros (os tais erros ortográficos). Um único gene, no entanto, pode consistir em 10.000 ou mais letras de código do ADN. Daí, a competência

do geneticista molecular residir na capacidade de ler o código e descobrir as alterações. Se essas alterações fizerem com que o gene não dê as instruções correctas ao corpo, isto pode causar uma doença genética.

Ao contrário dos cromossomas, o ADN não pode ser visto através do microscópio. O geneticista molecular extrai ADN das células, e usa-o para realizar testes específicos para ler o código do gene ou parte do gene em causa. Existem várias técnicas para detectar mutações. Analisar a sequência do ADN é uma forma bastante usada para algumas doenças.

Figura 4: Sequenciação do ADN: localizar a diferença!



A imagem refere-se a um pequeno segmento de um gene. Se puder ver a imagem a cores, verificará que cada letra ADN é provida de cor diferente. A figura da esquerda mostra uma sequência normal; a da direita é de um doente. Na da esquerda, cada letra apresenta um único “pico”. No entanto, na figura da direita podemos verificar que este doente apresenta dois “picos” na mesma posição, um “G” (linha preta) e um “C” (linha azul). Isto mostra que há uma mutação naquele ponto, num dos dois cromossomas de um par.