



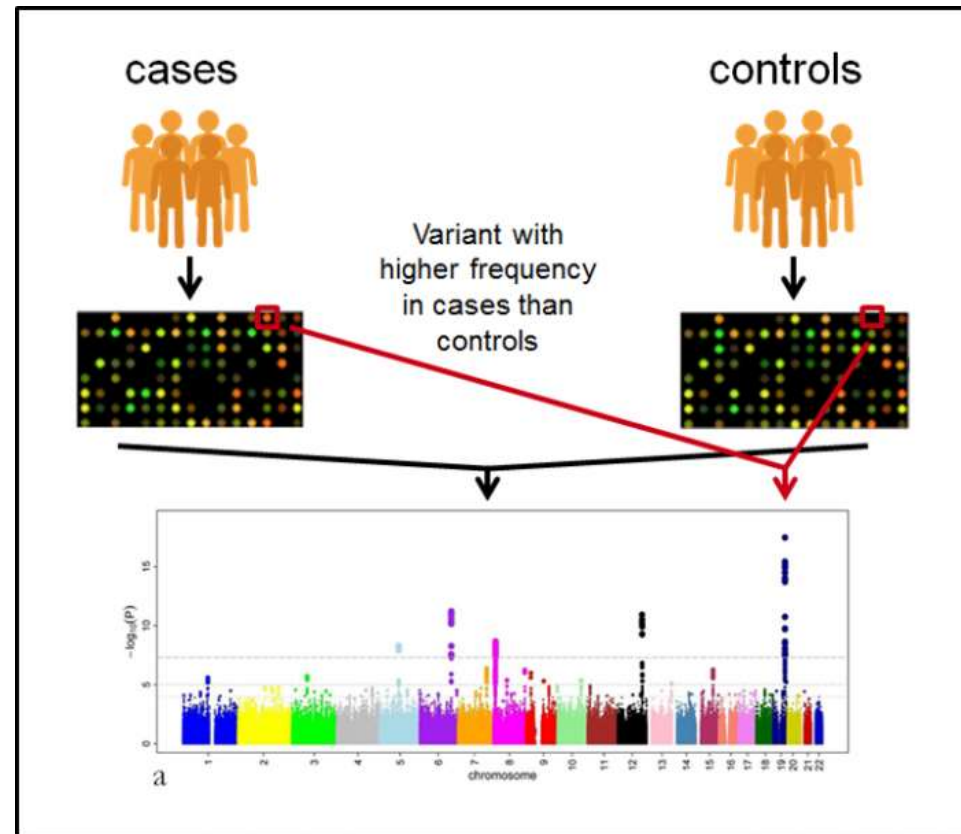
# DOENÇAS SISTÊMICAS DE CARÁTER FAMILIAR

**RENATO DEMARCHI FORESTO**

NEFROLOGISTA PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA  
PRECEPTOR DOS RESIDENTES DE NEFROLOGIA EPM/HRIM 2018

## Genome-wide Association Studies

- Identifica associações entre loci genômicos e expressão fenotípica
- Associação estatística
- Melhora o entendimento das Bases genéticas das doenças



# CRISPR

## Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

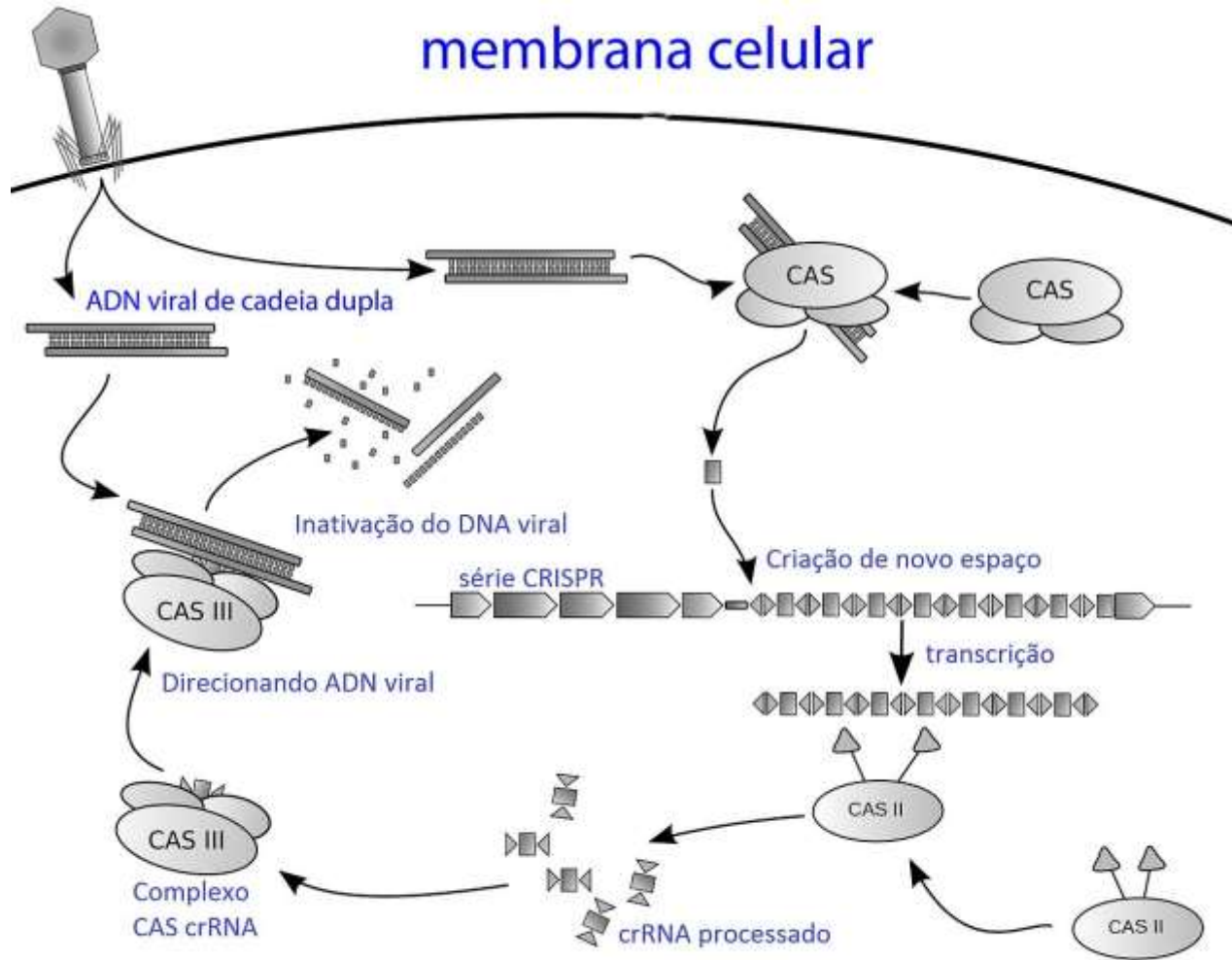
Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas

# CRISPR

- **PALÍNDROMO:** Sequência de pares de bases do DNA que tem a mesma leitura nos filamentos complementares.
- Exemplo: GAATTC CTTAAG.

**Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas**

# CRISPR

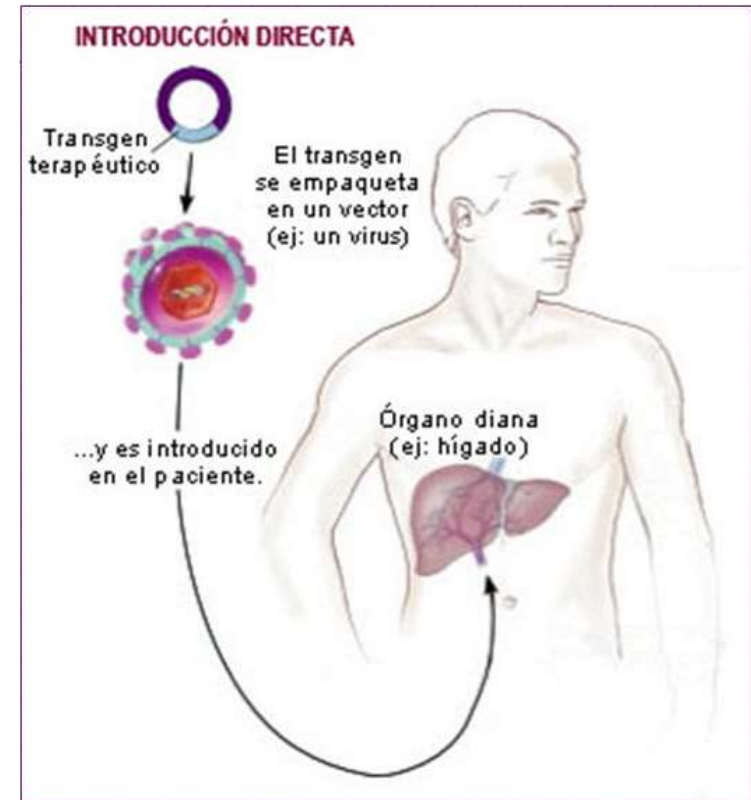
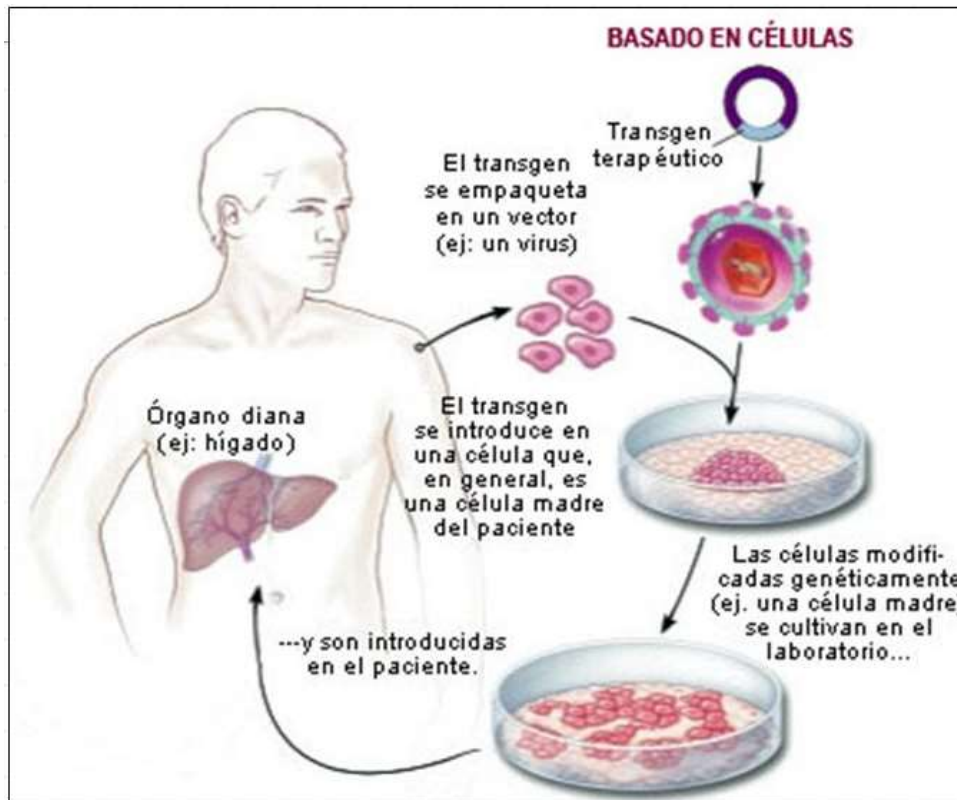


## CRISPR-Cas9

# CRISPR

- Substituição
- Inativação
- Introdução de nova sequência de DNA sem alterar o DNA original

# CRISPR



- Doença Renal Policística
- Imunoterapia para tratamento de câncer
- Infecções / Nefropatia Falciforme / Nefrites
- Células-tronco pluripotentes → células renais
- Compatibilidade para Transplante / Xenotransplante?



# CRISPR

A ÉTICA É O LIMITE !!

## Hipertensão Primária (Essencial)

- Definição: PA > 140x90 mmHg x 130x80 mmHg (AHA 2018)
- Desfecho cardiovascular e óbito
- Tratamento é bem estabelecido
- Alvos divergentes (SPRINT; ACCORD)

# Variantes Genéticas da HAS

## Comuns

- Centenas de variantes com efeito mínimo (<1 mmHg)
- Risco de desenvolver HAS depende do número de alelos presentes em seu genoma
- GWAS → blood pressure loci → NÃO EXISTE O “GENE DA HIPERTENSÃO PRIMÁRIA”
- Penetrância X Expressividade

# Variantes Genéticas da HAS

## Raras

- HAS monogênica → Secundária
- 13 genes responsáveis
- 9 síndromes
- Gerada por alterações fisiológicas no rim

# Variantes Genéticas da HAS

## Síndrome de Gordon (Pseudohipoaldosteronismo tipo 2)

- Gene WNK 1 e 4 (Recessivo)
- Cromossomo 12p
- Hipertensão volume-dependente, Hipercalemia, renina e aldosterona normais
- Boa resposta a tiazídico

# Variantes Genéticas da HAS

## Hiperaldosteronismo Familiar

- Gene CYP11B2 (Dominante)
- Cromossomo 8p
- Hipertensão, K baixo, renina baixa e aldosterona alta
- Boa resposta a corticoide

# Variantes Genéticas da HAS

## Síndrome de Liddle

- Gene SCNN1B, SCNN1G (Dominante)
- Cromossomo 16p
- Hipertensão, Hipocalemia, renina e aldosterona baixas, alcalose metabólica
- Boa resposta a amilorida

# Variantes Genéticas da HAS

## Hipertensão Autossômica Dominante com Braquidactilia

- Gene PDE3A (Dominante)
- Cromossomo 16p
- Hipertensão, braquidactilia
- Mecanismo incerto

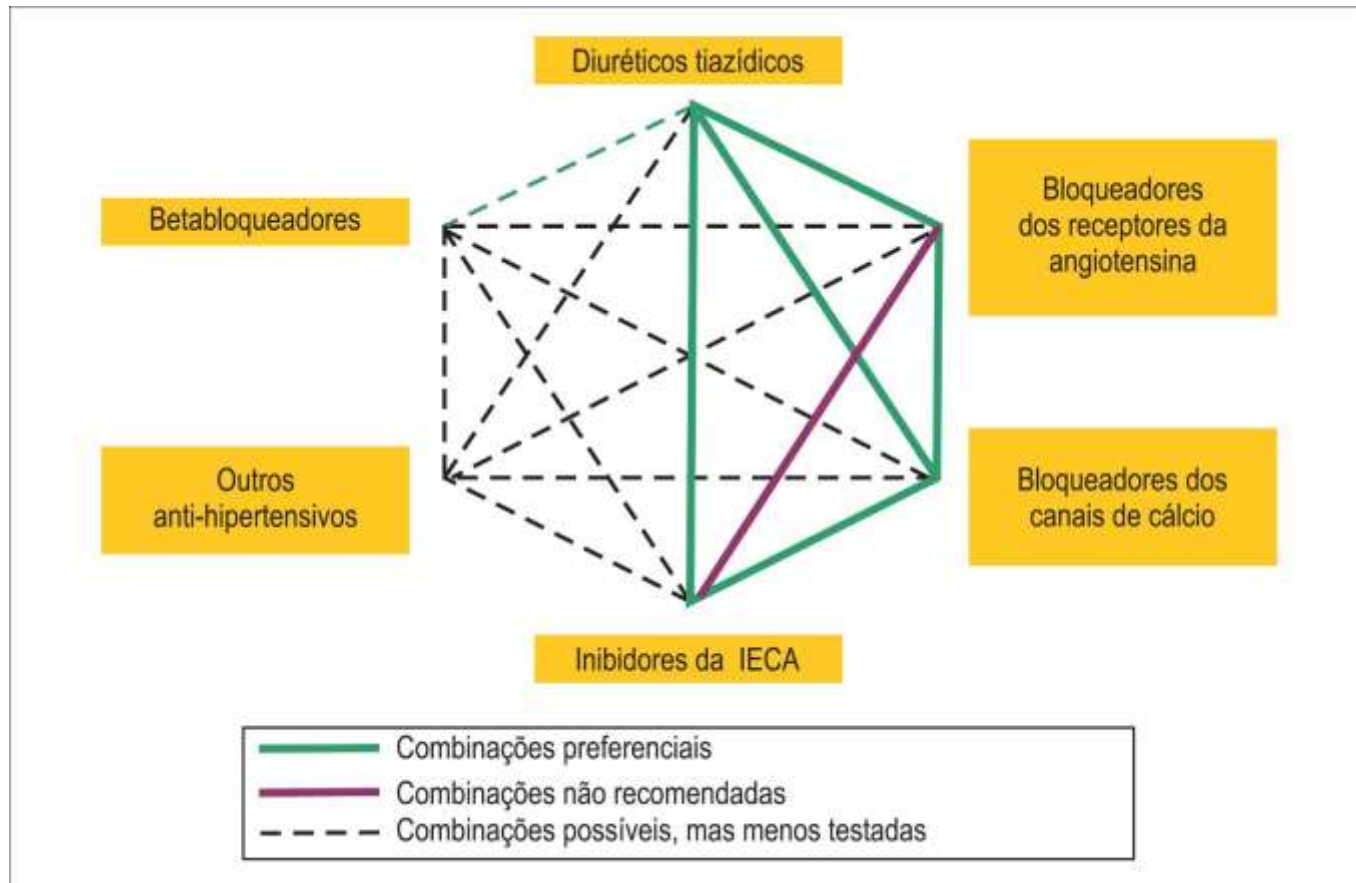


# Diagnóstico / Suspeita Clínica

## HAS monogênica

- HAS início precoce (<30 anos)
- Alteração eletrolítica ou ácido-básica
- Alteração fenotípica

# Tratamento



# Diabetes Mellitus

- Definição: Glicemia jejum > 126 mg/dL; glicemia aleatória > 200 mg/dL; HbA1c > 6,5%
- Desfecho cardiovascular e óbito
- Tratamento é bem estabelecido
- Causas genéticas são pouco investigadas

# Etiologia Genética de DM

## **Defeito na função da célula beta pancreática**

- Maturity onset diabetes of the young (MODY)

## **Defeito na ação da insulina**

- Resistência insulínica tipo A
- Diabetes Lipoatrófico
- Leprechaunismo
- Sd Rabson-Mendenhall

# Etiologia Genética de DM

## Síndrome genéticas associadas a DM

- Síndrome de Down / Klinefelter / Turner
- Porfiria
- Síndrome de Prader-Willi

# MODY

- Transmissão monogênica
- Autossômica dominante (6 genes)
- Jovem, não obeso, boa resposta a sulfonilureia
- Alta penetrância (95%)
- 2-5% dos indivíduos com DM tipo 2

# MODY

| Tipo | Cromossomo | Frequência | Gene  | Tratamento    |
|------|------------|------------|-------|---------------|
| 1    | 20q        | <10%       | HNF4  | Sulfonilureia |
| 2    | 7p         | 15-31%     | GSK   | Dieta         |
| 3    | 12q        | 52-65%     | HNF1  | Sulfonilureia |
| 4    | 13q        | Raro       | IPF1  | Insulina      |
| 5    | 17q        | Raro       | HNF1  | Insulina      |
| 6    | 2q         | Raro       | BETA2 | Insulina      |

# MODY / CLÍNICA

- Menores de 25 anos
- Não obeso
- Hiperglicemia leve, assintomática
- História familiar importante



# MODY / SUSPEITA CLÍNICA

- DM tipo 1 sem autoanticorpos
- DM tipo 1 secretor de insulina (peptídeo C)
- DM tipo 2 sem sinais de resistência insulínica
- História familiar de início precoce por 2-3 gerações

## Diagnóstico / Suspeita Clínica

|                 | DM tipo 1 | DM tipo 2      | MODY        |
|-----------------|-----------|----------------|-------------|
| Idade           | <25 anos  | >25 anos       | <25 anos    |
| Peso            | Magro     | >90% sobrepeso | Sem relação |
| Autoanticorpos  | Presente  | Ausente        | Ausente     |
| Uso de insulina | Sim       | Não            | Não         |
| Sensibilidade   | Normal    | Baixa          | Normal      |
| Familiar        | 5-10%     | 75-90%         | >2 gerações |
| Risco CAD       | Alto      | Baixo          | Baixo       |

OBRIGADO!

**h**rim  
FUNDAÇÃO OSWALDO RAMOS

*Anno V*  
**Cadernos**

de

**Patologia Renal**

**GENÔMICA E DIVERSIDADE FENOTÍPICA**



rdforesto@gmail.com