

Utilização de ácidos nucleicos fetais livres no plasma materno para o diagnóstico pré-natal: realidade do Brasil neste cenário

RENATA MOSCOLINI ROMÃO¹, JOSÉ EDUARDO LEVI², MÁRIO HENRIQUE BURLACCHINI DE CARVALHO³, ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO³, ANTÔNIO GOMES DE AMORIM FILHO⁴, MARCELO ZUGAIB⁵

¹ Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Aluna de Doutorado pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

² Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP); Professor Colaborador, Laboratório de Virologia, Instituto de Medicina Tropical, USP, Chefe do Departamento de Biologia Molecular da Fundação Pró-sangue/Hemocentro de São Paulo; Consultor de Pesquisa do Banco de Sangue do Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

³ Professores Livre Docentes da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, USP, São Paulo, SP, Brasil

⁴ Mestre em Biologia, USP; Médico Assistente da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas, USP, São Paulo, SP, Brasil

⁵ Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, USP, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A descoberta de ácidos nucleicos fetais livres no plasma de gestantes possibilitou o desenvolvimento de novos testes de diagnóstico pré-natal não invasivo para a determinação do sexo e do Rh fetal. Esses testes foram implantados no sistema de saúde pública de diversos países da Europa há mais de cinco anos. As novas possibilidades de aplicação diagnóstica dessas tecnologias são a detecção de aneuploidias cromossômicas fetais, de doenças monogênicas fetais e de distúrbios relacionados com a placenta, temas pesquisados intensivamente por diversos grupos ao redor do mundo. O objetivo deste estudo é expor a situação brasileira no âmbito de pesquisa e utilização clínica dos testes disponíveis comercialmente que utilizam esses marcadores moleculares plasmáticos, ressaltando as vantagens, tanto econômicas quanto de segurança, que os testes não invasivos têm em relação aos atualmente utilizados em nosso sistema de saúde pública.

Unitermos: Diagnóstico não invasivo; pré-natal; ácidos nucleicos livres; DNA fetal; plasma materno; Brasil.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

SUMMARY

Use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for prenatal diagnosis: the reality of this scenario in Brazil

The discovery of cell-free fetal nucleic acids in the plasma of pregnant women has allowed the development of new, noninvasive prenatal diagnostic tests for the determination of fetal gender and Rh. These tests have been implemented in the public health system in several countries of Europe for over five years. The new possibilities for diagnostic use of these technologies are the detection of fetal chromosomal aneuploidies, monogenic fetal disorders, and placental-related disorders, subjects that have been intensively studied by several groups around the world. The aim of this review was to assess the Brazilian research and clinical scenarios regarding the utilization of commercially available tests that use these plasma markers, stressing the advantages, both economic and safety-related, that non-invasive tests have when compared to those currently used in the Brazilian public health system.

Keywords: Noninvasive diagnosis; prenatal care; free nucleic acids; fetal DNA; maternal plasma; Brazil.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Trabalho realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Artigo recebido: 30/01/2012
Aceito para publicação: 20/05/2012

Correspondência para:
Renata Moscolini Romão
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Instituto Central, 10º andar
São Paulo, SP, Brasil
CEP: 05403-000
Tel: +55 (11) 2661-6206
renata.romao@usp.br

Conflito de interesses: Não há.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e aprimoramento de testes de diagnóstico não invasivo são objetivos constantemente almejados na medicina. A descoberta de DNA fetal livre no plasma de gestantes¹, associada à enorme sensibilidade das técnicas de biologia molecular que permitem detectar quantidades muito pequenas de ácidos nucleicos, possibilitou o desenvolvimento de novos testes de diagnóstico pré-natal (DPN) não invasivo.

Atualmente, sabe-se que o DNA livre fetal compõe cerca de 6% do total presente na circulação sanguínea materna², sendo completamente eliminado após o parto³ (meia vida média de 16 minutos). Esses ácidos nucleicos são liberados principalmente através da apoptose das células trofoblásticas que compõem a placenta⁴⁻⁶. Seu isolamento a partir do plasma materno é relativamente simples, barato e adaptável à rotina de laboratórios clínicos.

A principal dificuldade técnica desse tipo de análise é a diferenciação entre o DNA fetal livre e o DNA materno livre, presente no plasma em quantidades superiores ao primeiro, o que só é possível quando são analisados genes ou segmentos de DNA fetal cujas sequências sejam diferentes do genótipo materno.

Além de DNA, circulam no plasma materno também RNAs mensageiros (mRNAs)⁷ e microRNAs (sequências curtas de RNAs com função de regulação pós-transcricional)⁸ de origem fetal. A análise destes tipos de ácidos nucleicos apresenta uma vantagem em relação à do DNA, pois permite a avaliação da expressão gênica fetal, podendo refletir não somente características genéticas do mesmo (DNA), mas situações fisiológicas momentâneas^{9,10}.

O objetivo deste trabalho é situar o Brasil no cenário de testes de diagnóstico pré-natal não invasivo, ressaltando os testes que já estão disponíveis na prática clínica em diversos países, e o que ainda é possível desenvolver a partir da análise dos ácidos nucleicos fetais livres (ANFL) no plasma de gestantes.

TESTES DE DIAGNÓSTICO UTILIZADOS NA ROTINA PRÉ-NATAL SEXO FETAL

A detecção de sequências do cromossomo Y no plasma materno indica que o sexo do feto é masculino, pois mulheres normais não possuem cromossomo Y em seus genomas. Nas gestantes em que não se detecta tais sequências, presume-se que o feto seja do sexo feminino. A determinação do sexo fetal foi o primeiro teste a usar a análise de ácidos nucleicos fetais no sangue materno disponível clinicamente¹¹.

A maioria dos testes disponíveis detecta a região determinante do sexo (SRY) do cromossomo Y¹², embora outras sequências específicas do cromossomo Y tenham sido descritas, como DYS¹³⁻¹⁵, DYZ¹⁶ e DAZ¹⁷.

Ao longo dos anos o teste foi aprimorado. Atualmente apresenta mais de 99% de sensibilidade e especificidade a

a partir da sexta semana de gestação, chegando a mais de 99,9% a partir da oitava semana. Existem algumas ferramentas que garantem a segurança do teste, como a utilização de controles internos para evitar resultados falso-negativos (falsa avaliação do sexo fetal feminino)¹⁸.

Fora a curiosidade em saber o sexo fetal, a principal aplicação clínica da determinação do sexo fetal é o auxílio na investigação de doenças genéticas ligadas ao cromossomo X^{19,20}, como Distrofia Muscular de Duchene e Hemofilia, em que a confirmação do sexo feminino exclui a possibilidade de o feto ser portador de tais doenças, ou até mesmo indica o tratamento de doenças metabólicas associadas à ambiguidade da genitália, como Hiperplasia Congênita da Adrenal (HCA)¹².

Em países como a China, o teste é proibido por razões éticas²¹, a não ser quando o conhecimento do sexo fetal ofereça possibilidade de tratamento intraútero. Alguns países europeus oferecem o teste gratuitamente no sistema de saúde pública para investigação de doenças ligadas ao sexo²². No Brasil, esse teste foi primeiramente descrito por Levi e colaboradores em 2003²³. Atualmente o teste é oferecido comercialmente àquelas famílias que desejam saber o sexo fetal, a partir da sétima semana de gestação, por diversos laboratórios particulares do Brasil.

Com o avanço tecnológico, os custos da determinação do sexo fetal têm diminuído²⁴, tornando o teste mais acessível e abrindo novas perspectivas de manejo de doenças genéticas ligadas ao cromossomo X, como já descrito anteriormente, inclusive no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

RH FETAL

A determinação genética não invasiva do genótipo RhD fetal em mães RhD negativas através da detecção do DNA fetal livre no plasma materno foi primeiramente demonstrada em 1998 por Lo *et al.*²⁵. Desde então, métodos mais robustos foram desenvolvidos e hoje o teste é oferecido no sistema de saúde pública de diversos centros da Europa (Bélgica, Reino Unido, França, Holanda, Alemanha, Espanha) com alta precisão (sensibilidade de 100% e especificidade de 98,6%)²⁶. O teste vem sendo estudado no Brasil por alguns grupos^{27,28} e um deles conseguiu demonstrar sua aplicabilidade em populações miscigenadas como a nossa, com 100% de precisão²⁹.

Entre as gestantes RhD negativas, há 16% de chance de sensibilização ao antígeno RhD quando carregam um feto RhD positivo e consequente desenvolvimento da doença hemolítica do recém-nascido³⁰.

Existe profilaxia contra a resposta imune materna, feita por meio da administração da imunoglobulina anti-D, que se liga e neutraliza os antígenos RhD fetais. No Brasil, esse tratamento é realizado em todas as gestantes RhD negativas durante a gestação, independente do genótipo fetal. Como 40% das gestantes RhD negativas carregam fetos também RhD negativos, a profilaxia nesses casos é

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3825116>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3825116>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)