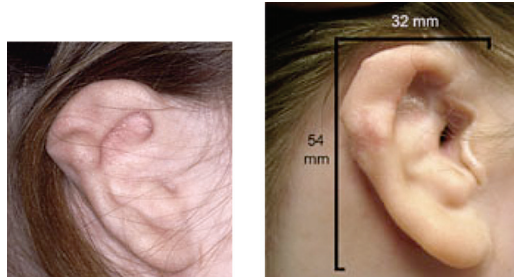


Microtia: “A Microtia Poderia Ser Genética?”

Maria Alexandra Artunduaga, Maria de Lourdes Quintanilla-Dieck e Roland D. Eavey

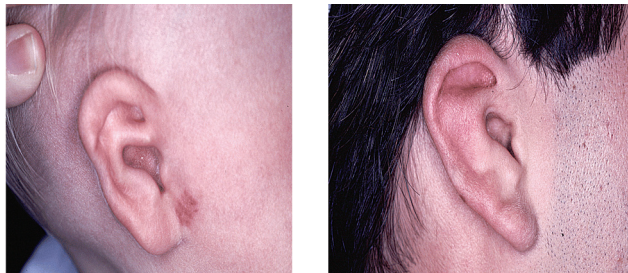
A microtia permanece idiopática. A maioria dos pacientes praticamente não tem membros da família com malformação da orelha. Na nossa experiência, contudo, há duas famílias que têm até seis membros com malformações da orelha, e todas as orelhas têm malformações diferentes: unilateral, bilateral, típica, grave e moderada. Na **Figura 1** vemos um exemplo de uma malformação atípica, antes e após a cirurgia.

Figura 1. Microtia com atresia aural (antes e depois da cirurgia)



Na **Figura 2** vemos duas orelhas que parecem similares, apresentando uma configuração singular da hélice interna, curvando-se para a raiz da hélice e com atresia aural. Mas estes pacientes não são aparentados. Será que uma malformação deste tipo poderia ser genética se estes pacientes não são aparentados e nenhum membro da família de cada um dos pacientes tem microtia?

Figura 2. Atresia e configuração anti-hélice similar.



Também vimos e testamos gêmeos com microtia - um gêmeo tinha microtia grave na orelha esquerda e o outro na orelha direita. No laboratório, um ensaio-SNP 250K e uma hibridização genômica comparativa comprovou que os gêmeos são idênticos, com microtia em imagem especular. Como isto é possível?

Sabemos que há causas ambientais para a microtia, e que medicamentos como Accutane e Talidomida podem ser teratogênicos. Mas sabemos também que a microtia é genética, como na Síndrome de Treacher-Collins.

Embarcamos então em um estudo clássico com gêmeos ¹. Se uma condição é genética e o Gêmeo A tem uma condição específica, o Gêmeo idêntico B tem grande probabilidade de ter essa condição. Se os Gêmeos A e B são gêmeos fraternos, e compartilham apenas 50% do material genético, é mais provável que a condição específica apareça em apenas um dos gêmeos.

Estudamos 27 pares de gêmeos, e incluímos trigêmeos e quadrigêmeos que podem ter sido "produzidos" como pares de gêmeos. Analisamos 32 oportunidades de gêmeos. Usamos marcadores heterozigotos para determinar homozigotidade ou dizigotidade. O que encontramos?

Quando comparamos gêmeos monozigotos e dizigotos - procurando alguma malformação da orelha, como uma orelha ligeiramente deformada ou microtia grave, uma grande discrepância ficou aparente. Em gêmeos idênticos, 61% dos dois gêmeos tinha uma malformação da orelha. Em gêmeos fraternos, apenas 5% dos gêmeos apresentava uma malformação da orelha. Esta observação foi estatisticamente bastante significativa.

Além disso, os mesmos resultados mantiveram-se quando foi avaliada uma análise de microtia grave específica. Por isso, algum tipo de interação genética complexa influencia as malformações da orelha ¹.

A concordância monozigótica revela algum tipo de influência genética (60%) com algum tipo de influência ambiental (40%). Isto levanta uma questão: esta influência genética é uma mutação da linha germinativa - uma mutação que pode ser herdada - com baixa penetrância? Ou é uma mutação espontânea que ocorre logo depois que o óvulo fecundado começa a se dividir? Uma coisa que pode ser feita é procurar variantes de número de cópias (CNV - *Copy Number Variants*) para saber se é uma mutação *de novo*. Este trabalho está em andamento no laboratório.

Uma possibilidade para a descobertas futuras é através do epigenoma. Como os genes são *hardware*, o epigenoma é *software* e instrui os genes a se expressarem ou não. De uma certa forma, o epigenoma poderia ser mais importante do que o próprio genoma. Há dois mecanismos conhecidos que permitem a função epigenética. Um mecanismo é com proteínas histona, o outro com metilação. O grupo metil liga-se a um gene e permite que ele se expresse ou não. Se for descoberto, por exemplo, que um gene de metilação, um gene epigenético, aparece em um locus genético específico, isto poderia ser uma explicação para o fato do exame do fenótipo seja tão confuso.

Referência bibliográfica

1. Atrunduga M, Quintanilla-Dieck M de L, Betensky R, Nicolau Y, Hamdan U, Osorno G, Brent B, Eavey RD, Seidman CE, Seidman JG: A classic twin study of external ear malformations, including microtia. *New Eng J Med* 2009 Sep17;361(12)1216-121.