

Tecnologia previne doenças genéticas

O **Diagnóstico Genético Pré-implantacional (PGD)** representa um avanço fundamental no campo da medicina reprodutiva e o Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz vem desenvolvendo um trabalho de vanguarda nesta área. A técnica de **PGD** tem sido indicada principalmente nos casos de idade materna acima dos 35 anos, falhas repetidas nas tentativas de fertilização *in vitro* (falhas de implantação), perdas recorrentes de gestações (abortamentos de repetição), diagnóstico de doenças ligadas ao sexo ou de certas doenças hereditárias, como a fibrose cística e a hemofilia. Essa tecnologia pode identificar alterações envolvendo o ganho ou a perda dos cromossomos 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X e Y.

RESULTADOS

Experiência mundial registrada com mais de 3 mil ciclos de **PGD** demonstra que o procedimento propicia uma taxa de gravidez evolutiva média de 19% e uma certeza diagnóstica superior a 90%. Nos últimos anos a técnica ganhou espaço e tem apresentado uma demanda crescente por permitir identificar com sucesso mais de 30 doenças monogênicas e também detectar alterações cromossômicas em famílias portadoras de rearranjos com translocações cromossômicas. Também chamado de exame do embrião, o **PGD** constitui uma biópsia que pode ser realizada em diversos estágios anteriores à implantação no útero, sendo mais comumente efetuada no 3º dia após a fertilização. Através da análise genética dos embriões resultantes de uma fertilização em laboratório é possível, em 24 a 48 horas, selecionar e transferir somente os não acometidos por uma série de alterações.

Inicialmente desenvolvido para identificar e evitar doenças hereditárias e rearranjos cromossômicos, o **PGD** tam-

bém mostrou-se útil nos casos de mulheres com idade avançada em termos de capacidade reprodutiva (acima de 35 anos), grupo em que se verifica um número proporcionalmente maior de óvulos anormais. É o único teste capaz de diagnosticar desordens genéticas de um embrião antes mesmo

da gestação, sendo assim indicado para auxiliar os casais a terem filhos livres de determinadas doenças ou mesmo para contribuir na resolução de certos casos de infertilidade.



Indicações da técnica

- Mulheres com idade superior a 35 anos;
- Homens com sêmen severamente alterado;
- Mulheres e homens portadores de doença geneticamente ligada ao cromossomo X, Y, respectivamente;
- Mulheres e homens com anomalias cromossômicas estruturais;
- Tentativas de FIV/ICSI fracassadas;
- Histórico de abortos de repetição;
- Gestação anterior com alguma anormalidade cromossômica;
- Portadores de doenças recessivas ou dominantes autossômica ligadas ao sexo.

Etapas do PGD

É necessário um feixe de laser para abrir o invólucro que reveste o embrião (zona pelúcida) e retirar uma célula do mesmo (blastômero). Esse procedimento é realizado no terceiro dia pós-fecundação, quando o embrião encontra-se no estágio de 6 a 8 células. O diagnóstico é realizado por duas metodologias e permite identificar doenças genéticas.

Técnicas utilizadas para o diagnóstico:

- Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR): diagnóstica doenças genéticas em tempo real;
- Hibridização *in situ* fluorescente (*Fluorescence in situ hybridization* - FISH): diagnóstica doenças cromossômicas.

Vantagens do PGD

- Prevenir a ocorrência de gestações com uma série de desordens genéticas;
- Diminui o risco de, após tratamento para engravidar, se vivenciar ainda o drama de ocorrer uma perda gestacional ou de o bebê ser acometido por algumas graves alterações;
- Diminuir a taxa de aborto espontâneo ao transferir embriões sem anomalias cromossômicas.

LEIA TAMBÉM

Encontros com a Ciência promovem debate e troca de experiência

Pág. 02

Beber durante a gravidez afeta a fertilidade

Pág. 03

Mutação no gene da fibrose cística e o diagnóstico pré-implantacional

Pág. 04



Dr. Nilo Frantz
Diretor do Centro de Pesquisa e Reprodução

Nesta edição, vamos apresentar uma das tecnologias que temos disponíveis no nosso Centro, e que vem agregando qualidade na detecção de doenças genéticas na família. O Diagnóstico Genético Pré-implantacional ou PGD (*Preimplantation Genetic Diagnosis*) está completando 20 anos, este ano, e vem beneficiando muitos casais.

É um exame de alta tecnologia que permite identificar os embriões portadores da desordem genética e transferir para o útero materno apenas os embriões saudáveis, beneficiando principalmente casais com alto risco para certas doenças, como a fibrose cística, síndrome de down e síndrome de Turner. O PGD não só previne a transmissão de uma desordem genética como também ajuda casais inférteis a conquistarem a tão esperada gravidez.

Também não podemos deixar de fazer o registro de dois eventos que nos deram muita satisfação e reconhecimento dos participantes. O *II Simpósio de Reprodução Humana – Aconselhamento Genético na Infertilidade – quais doenças podem ser prevenidas*, que contou com as importantes presenças dos palestrantes Dr. Roberto Giugliani e Dr. Ciro Martinhago e os Encontros com a Ciência, que neste última edição, trouxe para o debate, a Dra. Carla Vanin e o Dr. Marcelo Ferreira para debater o tema Menopausa Precoce.

Boa leitura!!

Dr. Nilo Frantz

Encontros com a Ciência promovem debate e troca de experiência



O evento “Encontros com a Ciência” promovido no segundo sábado de cada mês pelo CRHNF reúne profissionais de várias áreas da saúde e possibilita o debate e o intercâmbio de idéias. “Queremos fazer uma interação entre as diversas especialidades”, destaca Dr. Nilo. O evento quer se tornar um ponto de encontro para

tratar de aspectos que repercutam na reprodução humana. Na pauta, assuntos, como, menopausa precoce, câncer de mama, ovários policísticos e obesidade foram debatidos por especialistas de renome nacional e internacional. As inscrições são gratuitas e podem ser feitas pelo email contato@nilofrantz.com.br ou (51) 3328-4680. ■

Congresso Europeu

O especialista em reprodução humana, Dr. Marcelo Ferreira, esteve presente no último Congresso da European Society of Human Reproductive and Embryology, realizado em Roma, no final de junho. O médico destacou as seguintes novidades e pesquisas tratadas no evento:

- Taxas de gestações iguais entre embriões fertilizados por óvulos frescos e por óvulos congelados por vitrificação pelo grupo do Instituto Valenciano de Fertilidad (IVI), na Espanha;
- O desenvolvimento do modelo estatístico para a predição da idade da menopausa a partir de uma

única medida do Hormônio Anti-mulleriano, por pesquisadores da University of Medical Sciences/Iran;

- Desenvolvidas curvas de percentis (normogramas) para a avaliação da reserva ovariana pelo Hormônio Anti-Mulleriano e pela contagem de folículos antrais. Grupos da University of Glasgow, Escócia e McGill University Health Centre/Canadá;
- Transplante de ovários de ratas jovens em ratas de idade avançada, com o objetivo de restituir a fertilidade, rejuvenecer o comportamento e prolongar a vida. Grupo Kato Ladies’ Clinic/Japão. ■

A noção de vida

Para nós, cientistas, a vida pode eventualmente se definir em termos psico-químicos; entretanto, seríamos nós capazes de dizer quando ela começa? Ninguém sabe ao certo. Na concepção? Como frequentemente se diz. Mas, já existe vida em um óvulo e em um espermatozóide, bem como ela existe nos organismos que produziram estes gametas. Assim, neste sentido, a vida não seria criada, ela se continuaria, se transmitiria de geração em geração. E estaria aí todo o seu mistério.

No fim do século XIX, Claude Bernard, fundador da biologia experimental e autor do livro "Lições sobre os fenômenos de vida comuns aos animais e vegetais", colocava em questão aquilo que tinha sido compreendido demasiado rápido como noção de vida: "o método que

consiste em definir e a tudo traduzir de uma definição pode ser conveniente às ciências do espírito, mas é o mesmo, todavia, contrário ao espírito das ciências experimentais"; adicionando que podemos perfeitamente trabalhar com os organismos que, de bom senso, consideramos vivos, sem, contudo, nos arriscarmos a definir o objeto da pesquisa. O científico pode determinar as características próprias dos seres vivos sem, no entanto, ter esclarecido a noção de vida.

A propósito da noção de vida, poderíamos dizer, seguindo André Pichot, pesquisador em epistemologia e história da ciência, ao parafrasear Santo Agostinho, que: "se ninguém me pergunta o que ela é, eu sei, mas, se alguém me pergunta e quer que a explique, não sei mais". ■



Prof. René Frydman,

ginecologista e obstetra notabilizado por ter trazido ao mundo em 1982 Amandine, o primeiro "bebê de proveta" francês. Do livro "Deus, a Medicina e o Embrião", que aborda a questão do embrião humano a partir da dupla experiência do autor, como clínico e como membro do Comitê de Ética.

Beber durante a gravidez pode afetar fertilidade do bebê

Mulheres que bebem durante a gravidez podem prejudicar a fertilidade futura dos seus filhos, de acordo com pesquisa desenvolvida na Dinamarca e apresentada na conferência da Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia, na Itália, em julho de 2010.

O estudo avaliou cerca de 350 homens e levantou que os níveis de espermatozoides eram um terço menor nos jovens cujas mães tinham bebido mais do que quatro doses de bebida alcoólica por semana durante a gestação, em comparação às abstinências. Para os pesquisadores, estes homens podem ter mais dificuldade de ter um filho.

O especialista em reprodução humana, Nilo Frantz, explica que o consumo de bebidas alcoólicas, mesmo "socialmente", pode resultar para a mulher em um inadequado funcionamento dos ovários e aumento do risco de abortamento. "Para o homem, induz a um funcionamento inadequado dos testículos, reduzindo os níveis de testosterona (hormônio sexual masculino) e alte-

rando a forma e a função dos espermatozoides", afirma.

PESQUISA

O estudo analisou homens, hoje com idades entre 18 e 21, nascidos de mulheres que tinham participado de um grande estudo sobre estilo de vida enquanto estavam grávidas.

Os homens foram divididos em quatro grupos - aqueles cujas mães não beberam nada; consumiam de uma a uma dose e meia em uma semana, duas a quatro doses por semana, ou mais de quatro doses por semana. Uma dose foi classificada como uma cerveja, um copo pequeno de vinho ou uma dose de destilados.

O estudo analisou a quantidade de espermatozoides nas amostras de sêmen dos participantes e verificou que aqueles com a maior exposição ao álcool no útero tinham concentrações médias de 25 milhões por mililitro em comparação a 40 milhões/ml naqueles cujas mães não beberam álcool.

Após a análise de outros fatores que também poderiam ter influenciado na produção de sêmen, tais como fumo e histórico médico, e feita as devidas correções estatísticas, eles calcularam que a concentração espermática média foi 32% menor no grupo de homens em que as mães beberam durante a gravidez. ■



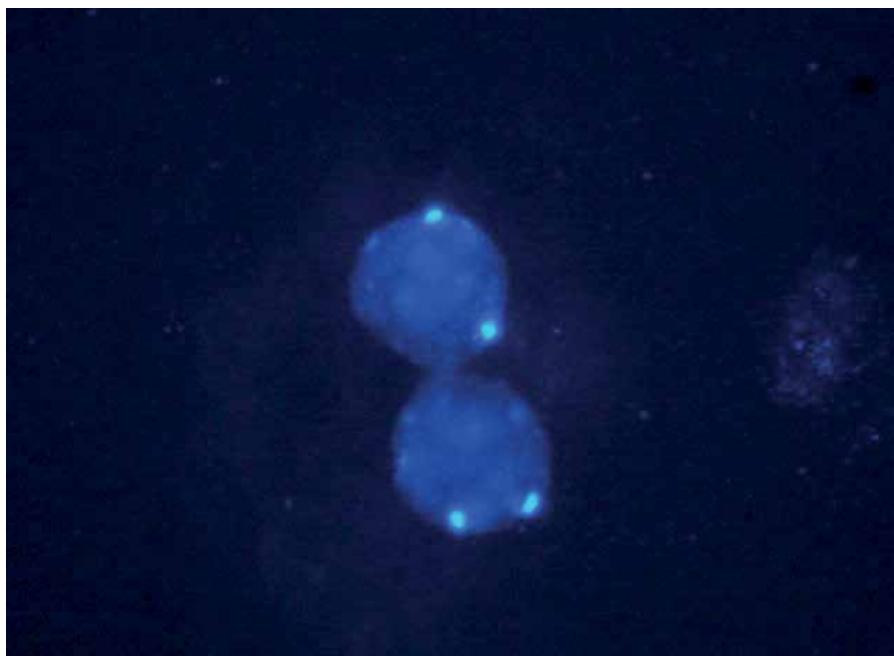
Infertilidade masculina, as mutações no gene da fibrose cística e o diagnóstico pré-implantacional

O Fibrose Cística (FC) é uma das doenças de etiologia autossômica recessiva mais comum na população Caucasóide. Estima-se que 4% da população é portadora da mutação do gene da fibrose cística (CFTR). O gene está localizado no braço curto do cromossomo 7 e produz uma proteína de membrana que funciona como um canal de íons e também influencia na formação do ducto ejaculatório, vesícula seminal, vasos deferentes e dois terços do epidídimo. A ausência bilateral dos vasos deferentes (CBAVD) está fortemente ligada com mutações no gene CFTR e é encontrada em aproximadamente 2% dos homens com azoospermia obstrutiva.

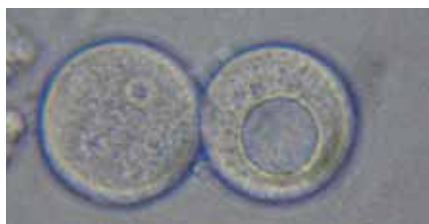
Em recentes publicações onde foram estudados 449 homens com CBAVD, foi detectada a mutação $\Delta F508$ em 244, a mutação R117H em 54 e a mutação W1282X em 37 homens; outras 63 mutação forem encontradas entre um e 9 homens testados. Isso significa que em quase 100% dos homens com CBAVD apresentam uma mutação para o gene CFTR. As mutações podem ser encontradas nas duas cópias do gene (homozigoto), porém, a maioria dos homens com CBAVD possui a mutação em apenas uma das cópias (heterozigoto).

Quando um homem possui CBAVD, é importante testar o casal para mutações do gene da FC, pois se ela for portadora, o casal pode ter um risco de 25 a 50% de vir a ter um filho com a doença da FC.

Hoje é possível que esses casais com alto risco de vir a ter um filho com Fibrose Cística, engravidem já sabendo que o filho é saudável através do diagnóstico genético pré-implantacional. O PGD é proposto como um novo exame



Dois núcleos de blastômero humano mostrando dois sinais (cada uma) do cromossomo 18 - embrião normal.



Blastômetro Humano

Dr. Ciro Martinhago

Médico geneticista/Biologia Molecular – Diretor da Medicina Genética RDO

de alta tecnologia, o qual é capaz de auxiliar casais com algum risco genético reprodutivo a terem filhos saudáveis. O PGD utiliza o uso de técnicas moleculares ou de citogenética molecular durante a fertilização *in vitro* (FIV) no intuito de selecionar embriões livres de uma condição genética específica, para que se possa transferir ao útero materno apenas os embriões saudáveis.

A estratégia aplicada no PGD envolve a biópsia de uma célula embrionária no 3º dias após a fecundação (o embrião

apresenta 6 a 8 células), e permite que essa célula do embrião seja analisada para a FC. No 5º dia, portanto, transfere-se para o útero materno apenas os embriões livres da doença. Portanto, atualmente casais com risco de transmitir doenças genéticas para os filhos podem contar com essa tecnologia no Brasil, com uma probabilidade de acerto acima de 97%. Esse tipo de procedimento pode vir auxiliar esses casais a virem a ter seus filhos saudáveis sem o desconforto de uma gestação não desejada. ■

EXPEDIENTE

Jornal da Reprodução Humana é uma publicação trimestral do Centro de Pesquisa e Reprodução Humana Nilo Frantz. Av. Carlos Gomes, 111 - conj 1304 - CEP 90480-003 Porto Alegre/RS - Fone/Fax (51) 3328.4680 contato@nilofrantz.com.br - www.nilofrantz.com.br

Diretor Técnico: Dr. Nilo Frantz (CRM 4012)
Conselho Editorial: Dra. Claudia Rachewsky, Dr. Marcos Höher e Dr. Marcelo Ferreira

Jornalista e Editora Responsável: Paula Oliveira de Sá (DRT/RS 8575)
Projeto Gráfico: Engenho de Idéias