

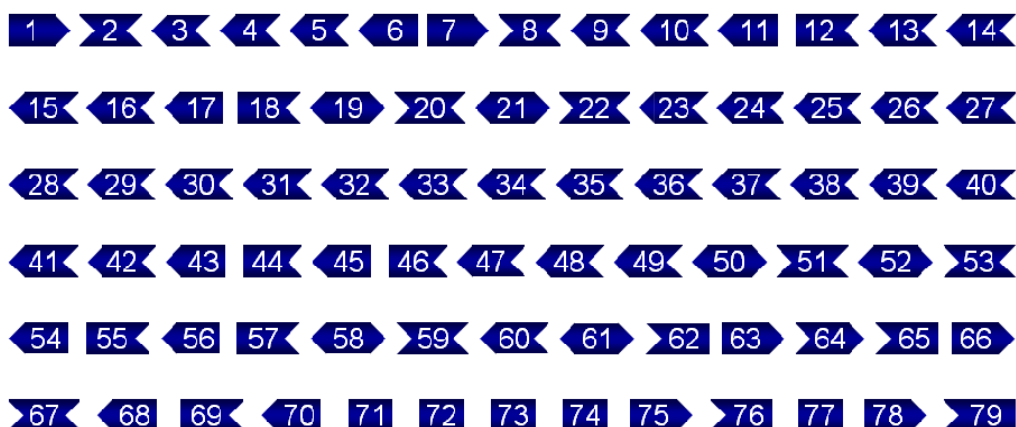
Como descobrir quais exons saltar

Se você sabe qual tipo de mutação existe no gene da distrofina do seu filho – deleção, duplicação, ou códon de parada prematura, há uma forma simples de descobrir quais exons (ou exon) devem ser saltados no caso específico dele.

A figura abaixo, desenhada pela Dra. Annemieke Aartsma-Rus, e usada aqui com sua permissão, apresenta a disposição dos 79 exons.

Nesta representação, os exons possuem diferentes formas, porque a fronteira que os separa pode estar localizada *após* a primeira, ou segunda letra das palavras genéticas, ou *entre* as palavra.

Nesta situação normal, como você pode ver, os exons encaixam-se perfeitamente. Mas como consequência de uma mutação, um ou mais exons podem desaparecer ou sofrer duplicação, e assim o restante deles pode não mais se encaixar, significando que o quadro de leitura está deslocado – ou fora de quadro – provocando, na maioria casos, o desenvolvimento da distrofia muscular. Se após a mutação os exons ainda encaixam-se entre si, o quadro de leitura não está deslocado, ou seja, eles ainda estão com o quadro alinhado mas a distrofina produzida é mais curta, podendo levar, na maioria dos casos, à distrofia muscular de Becker, cuja progressão é mais lenta.



Para descobrir qual exon saltar quando a mutação é uma “deleção”, remova o exon (ou os exons) deletados, e verifique se o exon anterior, ou o posterior à deleção, deve ser retirado - *para ser saltado* - de modo que os exons restantes encaixem-se entre si em uma das três formas “naturais”.

Por exemplo, uma deleção da faixa de exons 45-50, significa que os exons 44, anterior, e 51, posterior à deleção, não se encaixam. Mas o salto do exon 51 produziria um encaixe normal entre o final do exon 44 e o início do 52.

Você também verá que a deleção da faixa de exons 44-50 poderia ser corrigida saltando-se os exons 43 e 51 adjacentes, de modo que os exons 42 e 52 se encaixassem entre si.

Você também perceberá que deletando-se, por exemplo, o exon 44, que produz exons cujas bordas não se encaixam, resulta em um deslocamento de quadro que leva à distrofia muscular de Duchenne, ao passo que a deleção, por exemplo, da faixa de exons 48-51, que produz exons que se encaixam entre si, não causa o deslocamento do quadro de leitura, e deve resultar em distrofia de Becker.

Este procedimento também funciona para duplicações e para códons de parada prematura.

Se com estas orientações você conseguiu descobrir quais exons (ou exon) devem ser saltados no mRNA do seu filho, é importante compreender que isso não garante que seus graves sintomas de Duchenne mudarão para os sintomas mais leves da distrofia de Becker. Ele seria tratado com uma droga para salto de exon, “feita sob medida” para ele, que faz com que os exons restantes alinhem seus quadros. Mas isso não significa que a mensagem genética com o quadro alinhado produzirá uma distrofina “de Becker” em todos os casos, pois a regra do quadro de leitura tem muitas exceções, e não são totalmente compreendidas em cada caso.

Assim, uma terapia baseada na técnica do salto de exon produzirá, em muitos casos, uma proteína que reduz os sintomas da distrofia, mas pode haver surpresas que só se manifestem durante um tratamento real.

Para ler uma explicação detalhada sobre o salto de exon, leiam por gentileza o material sobre a técnica, atualizado em 2009, disponível na minha página em:

<http://www.duchenne-information.eu>