

## Sobreposição da mutação ganho-de-função\* do gen SETBP1 na Síndrome de Schinzel-Giedion e em doenças hematológicas malignas



Viviane Borges Ferreira<sup>1</sup>

Publicado no PLOS Genetics. Volume 3, Issue 1, February 2017. Com o mesmo título. Autores: Rocio Acuna-Hidalgo, Pelagia Deriziotis, Marloes Steehouwer, Christian Gilissen, Sarah A. Graham, Sipko van Dam, Julie Hoover-Fong, Viviane Ferreira, et. al.

### RESUMO

A Síndrome de Schinzel-Giedion (SGS) é um raro distúrbio do desenvolvimento, caracterizado por múltiplas malformações, alterações neurológicas severas e elevação do risco de ocorrência de neoplasias malignas. SGS é causada por mutação de novo no hotspot (região do material genético mais propensa a mutação) do braço curto do cromossomo 12, no exon<sup>4</sup>, no gen SETBP1.

Mutações nesse hotspot interrompem a degradação e regulação proteica, promovendo o acúmulo da proteína SETBP1.

A sobreposição de mutações no hotspot do gen da proteína SETBP1 tem sido observada, de maneira recorrente em fenótipos como a leucemia.

Foram coletadas informações clínicas de 47 pacientes com SGS (incluindo 26 casos novos), com mutação de células germinativas de SETBP1 e em quatro indivíduos com fenótipo moderado causado por mutação de novo adjacente ao hotspot SETBP1.

\*Mutações de ganho de função são aquelas que causam a superexpressão de um produto gênico (hipermorfismo) ou conferem-lhe uma nova função (neomorfismo).

### INTRODUÇÃO

Síndrome de Schinzel-Giedion (SGS; OMIM 269150) é uma rara doença do desenvolvimento, caracterizada por múltiplas malformações, incluindo hipoplasia da porção média da face, defeitos cardíacos, hidronefrose e anormalidades esqueléticas. Essa síndrome, reconhecida clinicamente, foi inicialmente descrita como

doença dominante, de causa genética, foi identificada pelo sequenciamento do exoma. Em 12 de 13 indivíduos com essa doença, foram identificadas mutações de novo de células germinativas, em agrupamentos de hotspot de SETBP1, de 12 pares de bases que codificam os resíduos 868 para 871 na proteína SETBP1.

Curiosamente, pouco depois, também foram identificadas mutações de novo de SETBP1, em células germinativas, como causa de SGS, sobrepondo-se a mutações somáticas em SETBP1, em pacientes com leucemia mieloide.

Esse duplo papel no câncer e no desenvolvimento não é único para o gen SETBP1. Outras mutações que provocam defeitos no desenvolvimento também podem provocar câncer.

Esses achados não são inesperados. Várias crianças com câncer podem apresentar defeitos no desenvolvimento e vice-versa. Parece haver similaridade molecular entre anormalidades na embriogênese e desenvolvimento de câncer.

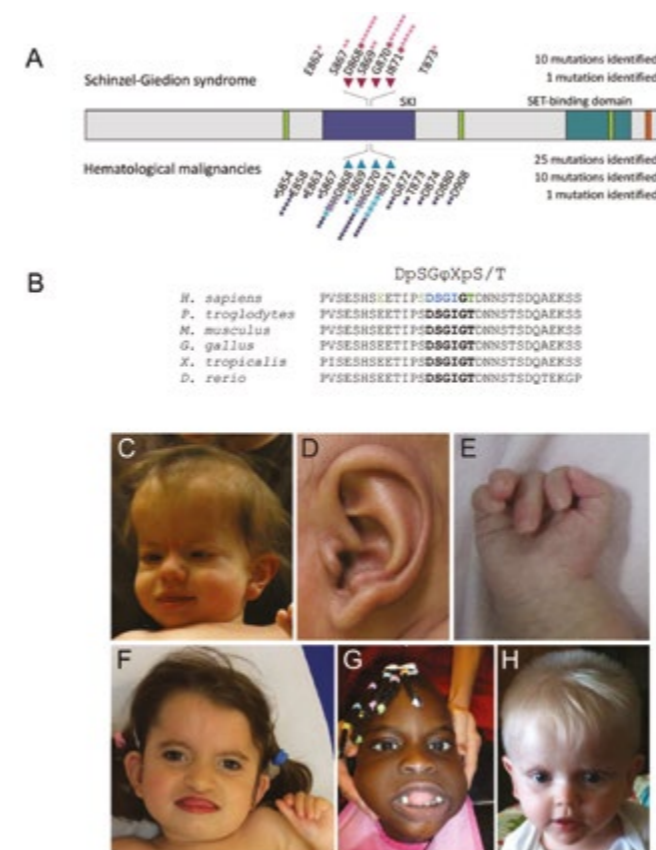
A função precisa da proteína SETBP1 ainda é desconhecida. O que se sabe é que a mutação de SETBP1 nas células germinativas provoca estabilização dessa proteína, dificultando sua degradação e provocando seu acúmulo nas células. Esse acúmulo leva ao aumento da proliferação de progenitoras mieloides.

### RESULTADOS

#### Achados clínicos na SGS

#### Dismorfismos faciais:

Todos os indivíduos com SGS têm características faciais facilmente reconhecíveis (Fig 1C).



**Figura 1.** Características genéticas e clínicas de indivíduos com mutações SETBP1 da linha germinal e Síndrome de Schinzel-Giedion. A. Representação esquemática da proteína SETBP1, indicando alterações encontradas na SGS e em malignidades hematológicas. B. Alinhamento de seqüência da região contendo a degradação de SETBP1. C. Características faciais distintas encontradas na SGS clássica. D. Orelha típica em forma de ponto de interrogação. E. Postura de mão característica com aperto de dedos. F. Características faciais e os dedos apertados. G. Características faciais. H. Características faciais.

Fronte ampla, predomínio da distância ântero-posterior sobre a bitemporal, olhos proeminentes, hipertelorismo, terço médio da face retraído e nariz pequeno. Alguns casos têm implantação anormal das orelhas. As orelhas são pequenas e rodadas posteriormente, com angulação anterior do lobo da orelha.

Alguns indivíduos não apresentam essas características ao nascimento, mas até os 18 meses são bem evidentes. Nesses casos, alguns achados podem ajudar, como implantação anormal das orelhas. Classicamente, as orelhas dos indivíduos com SGS têm

implantação baixa, com rotação posterior e angulação anterior dos lobos dando a impressão de ponto de interrogação. Em indivíduos que não têm os lobos típicos, a maioria tem orelhas em formato de hélice ou proeminentes anti-hélices. Cerca de metade dos pacientes apresentavam boca grande, lábio inferior evertido e língua protusa. A maioria apresentou micrognatia, filtro sulcado. Dois terços dos pacientes apresentam hipertricrose. Oito de 33 apresentavam hemangioma. 30 de 33 tinham pescoço curto.

As alterações esqueléticas foram vistas em 71% dos pacientes, incluindo esclerose da base do crânio, com sincondrose occipital, afastamento das costelas, ramo púbico pequeno, sínfise púbica ampla, hipoplasia das falanges distais das mãos e dos pés. Polidactilia ocorreu em 11% dos casos. Estudos fotográficos retrospectivos de pacientes com SGS mostraram uma postura típica de dedos em garra.

Características neurológicas: microcefalia é observada em cerca de dois terços dos indivíduos com SGS. O perímetro cefálico sempre foi abaixo do percentil 50 e frequentemente próximo ao percentil 10. Atraso severo do desenvolvimento ocorre nos indivíduos com SGS e 95% apresentam epilepsia. Quase todos apresentam crises extremamente refratárias ao tratamento com medicação ou dieta cetogênica. Muitos pacientes apresentam deficiência visual ou auditiva, de origem cerebral. Espasticidade foi observada em 17 de 20 casos. Foram observadas malformações estruturais do cérebro, nos pacientes com SGS. A anomalia mais comum foi hipoplasia ou aplasia do corpo caloso. Atrofia cortical em 18 de 33 pacientes, anomalias ventriculares em 26 de 42 pacientes, anomalias nos giros, atraso na mielinização e cistos de plexo coroide.

#### Anomalias congênitas adicionais

Indivíduos com SGS apresentam hidronefrose, que já é observada nos exames pré-natais. Dois pacientes de nossa série já tiveram esse diagnóstico na ultrassonografia com 20 semanas de gestação. Foram observadas outras alterações renais, como ureteres anormais, cistos e cálculos renais. Quase todos os pacientes apresentaram anomalias genitais, que incluem hipospádia, hipodesenvolvimento da genitália e distopia anal.

Metade dos pacientes apresentaram malformações cardíacas, sendo a maioria defeitos do septo atrial. Outras anomalias incluem forame oval patente, permanência do ducto arterioso e hipertrofia cardíaca.

Alguns pacientes apresentaram alterações de órgãos internos como hipoplasia da cauda do pâncreas ou hepatoesplenomegalia. 19 em 27 apresentavam alacrimia. 8

em 15 apresentavam hérnia inguinal. 11 em 17 apresentaram pés equinovarum.

Disfagia e dispneia são os maiores problemas apresentados pelos pacientes com SGS.

Esses sintomas são causados por uma combinação de fatores como anomalias no aparato respiratório: estenose de coanas, traqueobronquiomalácea, hipoplasia pulmonar, dificuldade para manejar com a secreção respiratória (causada pela micrognatia, hipertrofia gengival e excessiva produção de muco) e alta suscetibilidade a infecções do trato respiratório.

A hipertrofia gengival pode ser causada pelo uso de anticonvulsivantes, mas um recém-nascido mostrou esse sinal clínico com 4 dias de vida.

Os pacientes mais afetados não passam da primeira infância. Pneumonia é a maior causa de morte nos pacientes com SGS. Outras causas são as malformações cardíacas, tumores, hipoplasia pulmonar, convulsões intratáveis e parada cardíaca súbita.

Seis indivíduos desenvolveram tumores sólidos, predominantemente de origem neuroepitelial, na região lombo-sacral. Um indivíduo desenvolveu leucemia mieloide juvenil. Embora a maioria dos indivíduos faleçam na infância, 5 dos 12 pacientes com a substituição proteica do resíduo G870 viveram por 5 anos ou mais (de 5 a 15 anos).

#### Indivíduos com mutação extra-degron\*

\*Um degron é uma porção de uma proteína que é importante na regulação das taxas de degradação de proteínas.

Indivíduos com mutação na linhagem germinativa SETBP1, extra-degron, apresentam as características faciais, anomalias genitais e convulsões, mas não mostram hidronefrose.

Um indivíduo com mutação no resíduo E862 não mostrou as características faciais, nem convulsões, nem hidronefrose. No entanto, apresentava disfagia, necessitando de gastrostomia, deficiência visual severa por distrofia da retina, cistos renais bilaterais e severa espasticidade. Ela apresentava microcefalia, prognatismo, pés pequenos e artelhos pequenos.

Aos 5 anos, apresentava deficiência mental severa, não andava, nem falava.

O indivíduo com mutação no resíduo T873 apresentava atraso no desenvolvimento, características de autismo, diplegia espástica e alterações dismórficas moderadas. Não apresentava anomalias congênitas, comumente encontradas na SGS e, a despeito do atraso do desenvolvimento, seu desenvolvimento inicial é maior, comparado com os indivíduos que têm mutação do SETBP1 com degradação. Apresentou algumas aquisições:

sorriu com 8 semanas, emitiu sons articulados aos 14 meses, sentou sem apoio aos 22 meses e, aos 2 anos, rastejava, andava com apoio e comia sozinho. Entretanto, entrou em fase de regressão, com perda das aquisições e autoagressão. Aos 4 anos, tinha comportamento de um bebê de 8 meses.

#### Sobreposição da mutação no gen da proteína SETBP1 na SGS e nas doenças malignas mieloides.

Sobreposição da mutação de novo no gen da proteína SETBP1 tem sido identificada em células germinativas na SGS e em células somáticas nas doenças malignas mieloides. Foram comparadas as mutações em células germinativas e em células somáticas.

48 mutações de novo em células germinativas foram observadas nos indivíduos com SGS.

Foram descritos em literatura 245 indivíduos com mutação em células somáticas no degron de SETBP1, associada a diferentes doenças mieloproliferativas. A sobreposição ocorre em ambas as condições, mas a distribuição da mutação não é a mesma. Um maior número de mutações afetam resíduos I871 nos casos de SGS, comparado com os casos de doença mieloide.

#### Aumento na gênese de tumores em indivíduos com mutações no resíduo D868.

Sete indivíduos com SGS apresentaram malignidade, 5 em pacientes com mutação no resíduo D868 (4 tumores de origem neuroectodérmica e 1 com leucemia mieloide).

Os tumores restantes foram tumor ependimário com diferenciação mixopapilar e ependimoblástica, em indivíduos com mutação G870D e um tumor neuroectodérmico primitivo por mutação no J871T.

No grupo de indivíduos com mutação em células germinativas de SETBP1 que desenvolveram câncer, a ruptura da interação do gen com a proteína é maior que naqueles que não desenvolveram câncer. Analisada a prevalência de malignidade por genótipo em 33 indivíduos com mutação positiva com SGS. Enquanto a incidência de gênese tumoral é de 21,2% desse grupo, indivíduos com mutação D868 têm um risco maior, estatisticamente significativo de desenvolver tumores que os indivíduos com outras mutações em SETBP1. Inversamente, mutações no resíduo D868 são as mais prevalentes nas mutações somáticas em indivíduos com câncer.

#### DISCUSSÃO

Apresentamos 47 indivíduos com SGS causada por mutação em células germinativas em SETBP1, afetando o degron (D868-I871). Todas as mutações foram de novo, embora dois indivíduos fossem irmãos e apresentassem a mesma mutação no resíduo I871. Esse achado

sugere mosaïcismo nos pais, porém não havia amostras de sangue dos pais para confirmação.

A primeira publicação sobre SGS, em 1978, foi descrita em dois irmãos, o que, inicialmente, nos fez acreditar tratar-se de doença autossômica recessiva.

SGS é uma doença rara, porém clinicamente bem reconhecida, com fácies típica, alterações neurológicas, várias anomalias congênitas e aumento de risco de malignidade. Apresentam deficiência mental, epilepsia intratável e cegueira e surdez corticais. Frequentemente apresentam anomalias congênitas de múltiplos órgãos, como cardiopatias, malformações renais, genitais e ósseas. Os indivíduos mais afetados não passam da primeira infância.

Dois indivíduos com mutação atípica no resíduo S867 apresentavam todas as características de SGS, menos a hidronefrose (marca registrada da SGS).

Mutações somáticas em SETBP1, observadas em doenças mieloides malignas, mostram um efeito de ganho-de-função na proteína SETBP1, elevando o nível da proteína. Esse efeito de ganho-de-função da proteína também ocorre nas mutações das células germinativas, provocando elevação no nível das proteínas.

A mutação D868N de SETBP1 é a que mais comumente está associada ao câncer, sendo a que provoca maiores níveis da proteína e maior proliferação celular. Indivíduos com SGS causada por mutação no resíduo D868 têm maior incidência de gênese de tumores.

A despeito do aumento de risco de gênese de tumores, a maioria dos indivíduos com SGS não desenvolve câncer. Talvez a explicação para isso seja o óbito precoce nesses pacientes, não dando tempo para vir a desenvolver câncer.

As mutações somáticas têm sido associadas à leucemia mieloide crônica, doença que geralmente ocorre em indivíduos maiores de 60 anos.

Os cânceres embrionários são mais frequentes na SGS. A mutação provoca elevação da proteína SET como resultado da inativação de PP2A.

Existem estudos que tentam desenvolver antagonistas à proteína SET ou tentar ativar PP2A, como o OP449, peptídeo sintético que se liga à proteína SET, ativa PP2A e inibe as células de crescimento na leucemia.

Está sendo desenvolvido o componente FTY720 que ativa PP2A.

Esses componentes podem ser úteis no tratamento da SGS, contudo, a janela entre o diagnóstico e o potencial terapêutico da intervenção pode ser mínima. Entretanto, esse tratamento pode prevenir a progressão da neurodegeneração.

#### REFERÊNCIAS

1. Schinzel A, Giedion A. A syndrome of severe emphysema, multiple skull anomalies, clubfeet, and cardiac and renal malformations in sibs. *Am J Med Genet.* 1978; 1: 361±375. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320010402> PMID: 665725.

2. Minn D, Christmann D, De Saint-Martin A, Alembik Y, Eliot M, Mack G, et al. Further clinical and sensorial delineation of Schinzel-Giedion syndrome: Report of two cases. *Am J Med Genet.* 2002; 109: 211±217. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10348> PMID: 11977181.

3. Al-Mudaffer M, Oley C, Price S, Hayes I, Stewart A, Hall CM, et al. Clinical and radiological findings in Schinzel-Giedion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 1399±1407. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0683-4> PMID: 18461363.

4. Hoischen A, van Bon BWM, Gilissen C, Arts P, van Lier B, Steehouwer M, et al. De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. *Nat Genet.* 2010; 42: 483±485. <https://doi.org/10.1038/ng.581> PMID: 20436468.

5. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, Redaelli S, Spinelli R, Pirola A, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2012; 45: 18±24. <https://doi.org/10.1038/ng.2495> PMID: 23222956.

6. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013; 45: 937±41. <https://doi.org/10.1038/ng.2698> PMID: 23832011.

7. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013; 45: 942±6. <https://doi.org/10.1038/ng.2696> PMID: 23832012.

8. Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. *Nat Neurosci.* 2014; 17: 764±772. <https://doi.org/10.1038/nn.3703> PMID: 24866042.

9. Agha MM, Williams JI, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer.* 2005; 103: 1939±1948. <https://doi.org/10.1002/cncr.20985> PMID: 15770693.

10. Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, Tretli S, Engeland A. Cancer Risk in Children with Birth Defects and in Their Families: A Population Based Cohort Study of 5.2 Million Children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 500±506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2630> PMID: 18296646.

1- Serviço de Neurologia do HSI  
Endereço para correspondência:  
flaca@uol.com.br