

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA
Campus ROLIM DE MOURA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARCELA CAROLINE BRASILEIRO DA SILVA

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA EXPRESSÃO DA COLORAÇÃO
DAS PELAGENS TORTOISESHELL E CÁLICO EM GATOS DOMÉSTICOS (*Felis
catus*) MACHOS - REVISÃO DE LITERATURA**

ROLIM DE MOURA – RO
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA
Campus **ROLIM DE MOURA**
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARCELA CAROLINE BRASILEIRO DA SILVA

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA EXPRESSÃO DA
COLORAÇÃO DAS PELAGENS TORTOISESHELL E CÁLICO EM
GATOS DOMÉSTICOS (*Felis catus*) MACHOS – REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de
Curso, apresentado como exigência
em graduação no curso de Bacharel
em Medicina Veterinária na
Universidade Federal de Rondônia.
Orientador: Igor Mansur
Muniz.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Fundação Universidade Federal de Rondônia
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

S586a Silva, Marcela.

Alterações genéticas envolvidas na expressão da coloração das pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos (*Felis catus*) machos - Revisão de literatura / Marcela Silva. -- Rolim de Moura, RO, 2018.

60 f. : il.

Orientador(a): Prof. Dr. Igor Mansur Muniz

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) -
Fundação Universidade Federal de Rondônia

1.Anomalia. 2.Cromossomos. 3.Citogenética. 4.Cariótipo. I. Muniz, Igor Mansur. II. Título.

CDU 631.52

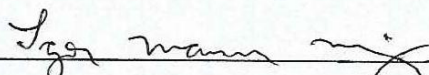
MARCELA CAROLINE BRASILEIRO DA SILVA

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA EXPRESSÃO DA COLORAÇÃO
DAS PELAGENS TORTOISESHELL E CÁLICO EM GATOS DOMÉSTICOS (*Felis
catus*) MACHOS – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como exigência em graduação no curso de Bacharel em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Rondônia.

Rolim de Moura, 19 de junho de 2018.

BANCA EXAMINADORA



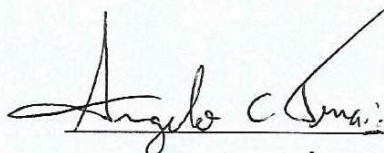
Professor Igor Mansur Muniz (Orientador)

Universidade Federal de Rondônia



Professora Evelyn Rabelo Andrade

Universidade Federal de Rondônia



Professor Ângelo Covatti Terra

Universidade Federal de Rondônia

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Célia e Marcelo, os pais que se mostraram perto, mesmo estando longe, compartilhando das mesmas preocupações, frustrações e conquistas de toda essa jornada; à Peteca, a primeira gatinha que despertou minha paixão por esse mundo felino; à minha prima Jordana, que me aproximou de Peteca; e a todos os gateiros desse mundo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Maria Célia Brasileiro Umbelino da Silva e José Marcelo Nogueira da Silva, que viveram comigo as preocupações diárias e quase intermináveis.

Aos meus irmãos maravilhosos Laura Cristina Brasileiro da Silva e Marcello Victor Brasileiro da Silva, por sempre me apoiarem em minhas decisões.

À minha amiga Horrana Andressa, que aliviou um pouco das minhas tensões com tardes esporádicas de conversas e muitas risadas.

À minha amiga Amanda Ellen, pela paciência que teve em ler e reler incansavelmente o meu trabalho, bem como dar dicas valiosas.

À toda a minha família pelo apoio contínuo e inesgotável, em especial meus pais, irmãos, tios, avós, primos.

Ao meu sobrinho Lorenzo Brasileiro, luz em minha vida e que, embora não saiba, tirou de mim centenas de sorrisos em momentos difíceis.

À Elizia Tainara, por compartilhar das minhas crises, estresse, preocupações, e às minhas amigas, Patrícia, Eline e Gislane, por serem ótimas e estarem sempre dispostas a ajudar independentemente da situação.

E ao meu orientador Igor Mansur Muniz, que se mostrou disponível em todos os momentos. Sempre disposto a ajudar independentemente dos horários apertados e correrias da faculdade.

“The happiness is only real when shared.”

Christopher McCandless

RESUMO

Os mamíferos possuem conjunto cromossômico diploide, em que corresponde ao material genético herdado do pai, e a outra metade da mãe. Gatos domésticos (*Felis catus*) possuem número diploide de 38 cromossomos, sendo dois deles os cromossomos sexuais, responsáveis pela determinação do sexo, e que são representados por X e Y. As fêmeas possuem cromossomos sexuais XX, e os machos XY. As pelagens tortoiseshell e cálico podem estar presentes em gatos e são determinadas pela presença das cores preto e laranja, só que distribuídas de formas diferentes pelo corpo do animal, e fisiologicamente só podem ser observadas em fêmeas. Laranja e preto são cores determinadas pelo cromossomo X, então conclui-se que essas duas cores só podem ser expressas ao mesmo tempo em fêmeas, pois as mesmas possuem dois cromossomos X. Alguns machos nascem tortoiseshell ou cálico devido à ocorrência de anomalias cromossômicas, sendo a mais comum a anomalia semelhante à Síndrome de Klinefelter em humanos (47,XXY), que em gatos é 39,XXY. Essa condição é rara em machos, e para diagnóstico definitivo o cariótipo é o exame citogenético mais utilizado. O trabalho teve por objetivo destacar as alterações genéticas envolvidas na presença das colorações das pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos machos, e o estudo tem importância na clínica veterinária de pequenos animais, já que essas desordens genéticas, em sua maioria, provocam distúrbios reprodutivos. O estudo também tem significativa relevância na atuação do Médico Veterinário na área de citogenética clínica em pequenos animais, bem como no desenvolvimento de estudos voltados à área, que são consideravelmente escassos.

Palavras-chave: Anomalia. Cromossomos. Citogenética. Cariótipo.

ABSTRACT

Mammals have a diploid chromosome set, which corresponds to the genetic material inherited from the father and the mother. Domestic cats (*Felis catus*) have a diploid number of 38 chromosomes, two of which are the sex chromosomes, which are responsible for determining sex, and are represented by X and Y. Females have sex chromosomes XX, and XY males. The tortoiseshell and calico hairs are determined by the presence of black and orange colors, only distributed differently by the body of the animal, and physiologically can only be observed in females. Orange and black are colors expressed by the X chromosome, so it is concluded that these two colors can only be expressed in the same organism in females, by the same possessing two X chromosomes. Some males are born tortoiseshell or calico due to the occurrence of chromosomal anomalies, being the most common anomaly similar to Klinefelter's Syndrome in humans (47,XXY), which in cats is 39,XXY. This condition is rare in males, and for definitive diagnosis the karyotype is the most used cytogenetic test. The objective of this work was to highlight the genetic alterations involved in the presence of tortoiseshell and calico hair colorations in male cats, and the study is important in the veterinary clinic of small animals, since these genetic disorders, in the main, cause reproductive disorders. The study also has significant relevance in the practice of the Veterinarian in the area of clinical cytogenetics in small animals, as well as development of studies aimed at the area, which are considerably scarce.

Keywords: Anomaly. Chromosomes. Cytogenetic. Karyotype.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Em cada par cromossômico há locus para o mesmo gene, e cada cromossomo possui uma cópia do gene, denominada alelo	18
FIGURA 2 – Células de gatos fêmea e macho	21
FIGURA 3 – Mosaicismo fenotípico resultante da inativação do X. Na displasia ectodérmica hipodérmica, a mulher tem áreas da pele sem glândulas sudoríparas e pelos	24
FIGURA 4 – Exemplo do mecanismo de inativação do X e, conseqüentemente, mosaico de células em um gato tortoiseshell	25
FIGURA 5 – Pelagem tortoiseshell	27
FIGURA 6 – Pelagem cálico	28
FIGURA 7 – Ação do gene C sob a síntese de melanina	29
TABELA 1 – Descrição dos principais genes voltados às características fenotípicas dos pelos dos gatos	30
FIGURA 8 – Célula de um gato em metáfase mitótica	45
FIGURA 9 – Exame cariotípico de um gato macho com Síndrome de Klinefelter	46

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido ribonucleico

XIST - *X inactivation specific transcript*

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

FISH – Hibridização *in situ* Fluorescente

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

Mb – Megabases

MLPA – Amplificação de Sondas Dependente de Ligações Múltiplas

aCGH – Hibridização Genômica Comparativa por Microarranjos

GTG – Giemsa-Tripsina-Giemsa

mL – Mililitros

pH – Potencial Hidrogeniônico

LISTA DE SÍMBOLOS

X – Cromossomo sexual

Y – Cromossomo sexual

n – Haploide

2n – Diploide

L – Gene autossômico responsável pelo comprimento do pelo em gatos

B – Gene autossômico responsável pela produção da cor preta

O – Gene presente no cromossomo sexual X responsável pela expressão da cor laranja

W – Gene autossômico responsável pela expressão da cor branca

C – Gene autossômico responsável pela presença ou ausência de melanina

A – Gene autossômico responsável pela expressão da cor *agouti*

T – Gene autossômico responsável pela expressão da pelagem tigrada/malhada

D – Gene autossômico responsável pela densidade da cor dos pelos

S – Gene autossômico responsável pela expressão das manchas brancas nos pelos

% - Por cento

A/B/O – Tipos sanguíneos

°C – Graus celsius

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1. Introdução à genética	16
3.1.1. Inativação do X/Hipótese de Lyon.....	20
3.1.2. Mosaicismo fenotípico como consequência da Inativação do X.....	23
3.2. Genética da pelagem de felinos domésticos cálico e tortoiseshell	25
3.3. Princípios básicos das anomalias cromossômicas	32
3.4. Anomalias cromossômicas envolvidas na pelagem de gatos domésticos machos tortoiseshell e cálico	35
3.4.1. Síndrome de Klinefelter	36
3.4.2. Mosaicismo	40
3.4.3. Quimerismo	41
3.5. Citogenética	43
3.5.1. Citogenética na Medicina Veterinária	47
3.5.2. Exame de cariótipo no diagnóstico de anomalias cromossômicas em gatos de pelagens tortoiseshell ou cálica	48
4. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios, é possível encontrar evidências de que os gatos domésticos passaram por transformações evolutivas no que se refere à genética. Os gatos domésticos têm acompanhado os seres humanos a milênios. Alguns estudos genéticos destacam a hipótese de que esses animais são descendentes do gato montês arábico (*Felis silvestris lybica*).

Segundo a taxonomia, a família Felidae é composta das subfamílias Acinonychinae, Felinae e Pantherinae. Estas subfamílias estão divididas em 14 gêneros e 38 espécies (WOZENCRAFT, 2005; JOHNSON et al., 2006).

Gatos domésticos são mamíferos carnívoros, de tamanho pequeno, o que normalmente varia consideravelmente, tendo em vista o fato da espécie possuir inúmeras raças existentes no mundo todo (PARDO; MONTES; CARDALES, 2016).

Os felinos possuem diferentes raças e com isso podem expressar diferentes tipos de pelagens. Em gatos fêmeas, pode ocorrer a presença das pelagens tortoiseshell ou cálico. A pelagem tortoiseshell, popularmente conhecida como “casco de tartaruga” ou “escaminha”, é caracterizada pela presença dos pelos pretos mesclados com pelos laranja ao longo de todo o corpo do animal. Na pelagem cálico, conhecida também como tricolor, as cores preto, laranja e branco apresentam-se de forma independente. O que há de semelhante nessas duas colorações de pelagem é a presença das cores preto e laranja em um único animal.

Fisiologicamente, as colorações de pelagem tortoiseshell e cálico só podem ser expressas em gatas fêmeas devido à existência de fenômenos genéticos presentes nesse sexo. É sabido que as fêmeas possuem os cromossomos sexuais XX, ao passo que os cromossomos sexuais masculinos são XY. O gene responsável pela manifestação da coloração laranja está presente no cromossomo sexual X, e, embora o gene responsável pela coloração preta esteja presente em um cromossomo autossômico, o alelo dominante para a cor laranja é epistático para a cor preta, ou seja, impede que a mesma se expresse.

É importante mencionar um outro fenômeno genético em fêmeas, que teve início com o estudo de dois pesquisadores chamados Barr e Bertram, que observaram em células neurais de gatas fêmeas que as mesmas possuíam uma estrutura altamente condensada, que em células de machos não era possível observar. Barr e Bertram concluíram que se tratava de um dos cromossomos X da fêmea, nomeando a estrutura de Corpúsculo de Barr, hipótese que foi confirmada posteriormente pela geneticista Mary Frances Lyon que, além de confirmar que o

corpúsculo de Barr se tratava de um dos cromossomos X da fêmea, concluiu que a razão desse fenômeno ocorrer seria para que houvesse uma compensação de dose de cromossomos X entre fêmeas e machos.

Posteriormente, esse mecanismo ficou conhecido como “inativação do X” ou “hipótese de Lyon”. Nesse fenômeno, um dos cromossomos X das fêmeas, seja ele materno ou paterno, é inativado de forma aleatória durante as primeiras divisões celulares da fase embrionária e, a partir do momento em que um deles é inativado em determinada célula, as células subsequentes provenientes da divisão serão geradas com o mesmo X inativado (materno ou paterno), e esse mecanismo é permanente, exceto em células germinativas, em que os dois cromossomos X permanecem ativos. Então, só o cromossomo X ativo será expresso.

Nessa hipótese, o cromossomo inativado ainda possui alguns genes transcricionais, ou seja, não é silenciado por inteiro.

Embora as colorações preto e laranja dependam do cromossomo sexual X para serem expressas, somente um desses cromossomos da fêmea é ativo, devido à inativação do X. O que ocorre para que haja a expressão das cores laranja e preto é que os dois cromossomos X, tanto o materno quanto o paterno, são inativados em regiões diferentes do corpo do animal de forma aleatória. Então, as regiões em que há a presença da coloração laranja, o cromossomo X ativo possui o alelo dominante para a cor laranja, impedindo a expressão do gene responsável pela cor preta. E em áreas que possuem a coloração preta, o X ativo possui alelo recessivo para a cor laranja, permitindo que o gene responsável pela cor preta se expresse. Gatas tortoiseshell e cálico são largamente mencionadas como modelo clássico da inativação do X, sendo consideradas um mosaico de células, já que possuem duas linhagens celulares diferentes no corpo.

Quando esse fenômeno ocorre em gatos machos, que, por sua vez, apresentam apenas um cromossomo sexual X, normalmente é resultado de anomalias presentes nos cromossomos sexuais. Essas anomalias podem ser Síndrome de Klinefelter (39,XXY), sendo a que ocorre mais frequentemente, mosaicismo ou quimerismo, que envolvem a presença de duas linhagens celulares de origem comum ou diferente, respectivamente. Essas três desordens também acometem seres humanos e, embora a Síndrome de Klinefelter seja uma das anomalias mais comuns, ainda não foi completamente elucidada.

A Síndrome de Klinefelter, o mosaicismo e o quimerismo são alterações genéticas raras, e em gatos machos são mais perceptíveis por conta da presença dessas pelagens (tortoiseshell

e cálico). Porém, vale ressaltar que os estudos voltados para a genética da pelagem desses gatos são consideravelmente escassos, bem como os casos relatados.

É importante deter do conhecimento voltado à ocorrência dessas pelagens em macho, tendo em vista que, embora seja uma descoberta antiga, muitos profissionais desconhecem a possibilidade de um gato macho possuir essas colorações, conseqüentemente desconhecendo também que essa condição é fruto de desordens genéticas. O diagnóstico dessas alterações também é relevante, já que a maioria delas causa distúrbios reprodutivos nos animais, comprometendo sua fertilidade e, em alguns casos, os deixando mais predispostos ao desenvolvimento de algumas patologias do sistema reprodutor. O trabalho teve por objetivo destacar as alterações genéticas que promovem a expressão das pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos machos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Destacar o mecanismo e alterações genéticas que envolvem a manifestação das pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos machos.

2.2. Objetivos específicos

- Especificar quais cromossomos estão envolvidos na coloração das pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos machos;
- Destacar as alterações genéticas envolvidas nas pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos;
- Realizar um comparativo da Síndrome de Klinefelter em humanos, à anomalia cromossômica que envolve as pelagens tortoiseshell e cálico em gatos domésticos machos;
- Destacar a relevância da citogenética na Medicina Veterinária, enfatizando o exame cariotípico em gatos machos com pelagem tortoiseshell e cálico.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Introdução à genética

Desde os primórdios, os seres humanos já apresentavam certa curiosidade quanto às questões da hereditariedade. As gravuras da Babilônia existentes há no mínimo 6.000 anos são provas disso, em que há genealogias sobre a transmissão de determinadas características das crinas de cavalos. Porém, com a escassez de métodos de pesquisa e pouco conhecimento a respeito da reprodução, não obtiveram muitas respostas (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Inúmeros estudos foram desenvolvidos para que fosse estabelecido que a prole herda de seus respectivos genitores características genótípicas e fenotípicas. A Genética anda lado a lado com a Biologia, desde a fertilização de um ovócito por um espermatozoide, seguido do desenvolvimento do zigoto que, inicialmente não passa de uma célula, e posteriormente sofre intensas multiplicações e diferenciações para atender às diferentes demandas do organismo. O monge austríaco Gregor Mendel iniciou os estudos voltados à Genética quando em 1865 tornou público os resultados referentes ao cruzamento de ervilhas, e deduziu que diferentes fatores levavam as informações dos genitores sobre a prole, muito embora essa descoberta não tenha sido reconhecida por outros cientistas (GRIFFITHS; et al., 2008).

Vale destacar que nem mesmo Charles Darwin, que publicou seu livro *A origem das espécies* em 24 de novembro de 1859, tinha noção de como a hereditariedade atuava, bem como Francis Galton, pioneiro da Genética Médica e o primeiro a realizar uma pesquisa voltada à Genética Humana, conhecia a obra e descoberta de Mendel. Os relatos e descobertas de Mendel ficaram desconhecidos por aproximadamente 35 anos. As leis de Mendel foram redescobertas em 1900 por três pesquisadores, sendo eles Hugo De Vries (Holanda), Carl Correns (Alemanha) e Erick Von Tschermak (Áustria). No entanto, a genética foi reconhecida enquanto genética não com os artigos de Mendel, mas com os artigos da redescoberta dele. Então, no século XX, foi determinado que as informações do desenvolvimento dos organismos estavam presentes no núcleo celular (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Logo após o reconhecimento das leis de Mendel, Archibald Garrot em 1902 foi um dos fundadores da genética médica, e um ano mais tarde, Sutton e Boveri, analisando como os cromossomos agiam durante a divisão celular, concluíram que os genes estariam contidos nos cromossomos. O termo “genética” foi designado em 1906 pelo biólogo William Bateson, e em 1909 Wilhelm Johannsen, um botânico dinamarquês, criou o termo “gene” para designar os

fatores de natureza hereditária destacados por Mendel. Na década de 1940 houve a determinação de que os genes são compostos por ácido desoxirribonucleico (DNA). Em 1962, James Watson e Francis Crick ganharam o prêmio Nobel por descreverem a estrutura molecular do DNA em 1953. A genética molecular envolveu descobertas como o estabelecimento de que o DNA é transcrito para ácido ribonucleico (RNA), que por sua vez é traduzido em proteína, e o que determina a sequência dos aminoácidos na proteína é a decifração do código genético (GRIFFITHS et al., 2008; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

A genética é a ciência que estuda a estrutura e função dos ácidos nucleicos, o DNA e RNA. A universalidade do DNA facilita o estudo dessa ciência, bem como as características hereditárias dos organismos vivos e expressões das mesmas. As características hereditárias dos organismos vivos estão codificadas no DNA. Esse DNA apresenta-se na sequência de nucleotídeos, que por sua vez, são as unidades básicas dos ácidos nucleicos, ligados de modo semelhante a elos de uma corrente, formando longas moléculas. Na maioria dos organismos eucariotos o DNA é formado por duas fitas complementares destas ligações de nucleotídeos em forma de uma espiral. Essa disposição é denominada dupla hélice. A dupla hélice é disposta com proteínas no núcleo da célula eucariótica, e forma um cromossomo. O número de cromossomos varia de organismo para organismo (PAZZA; KAVALCO, 2015).

O cromossomo é constituído por uma molécula de DNA que, com o auxílio de outras moléculas, mantém sua integridade e harmonia. Essas moléculas são proteínas em associação. O cromossomo se encontra no núcleo da célula, e tem por função permitir a transmissão da informação genética e descendência (APARICIO-RODRÍGUEZ; et al., 2011).

A maioria dos seres vivos possuem cromossomos diploides. O termo “diploide” é utilizado para determinar organismos que possuem dois lotes cromossômicos, sendo eles um da mãe, e um do pai, e os mamíferos, em sua maioria, possuem essa característica (PAZZA; KAVALCO, 2015).

O número básico de cromossomos de uma espécie é denominado haploide, podendo ser representado pela letra “n” (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

Genes são designados como as sequências de nucleotídeos em uma molécula de DNA responsáveis por características tanto micro, quanto macroscópicas, como alguma proteína, ou determinação da cor do olho ou pelo, respectivamente (PAZZA; KAVALCO, 2015).

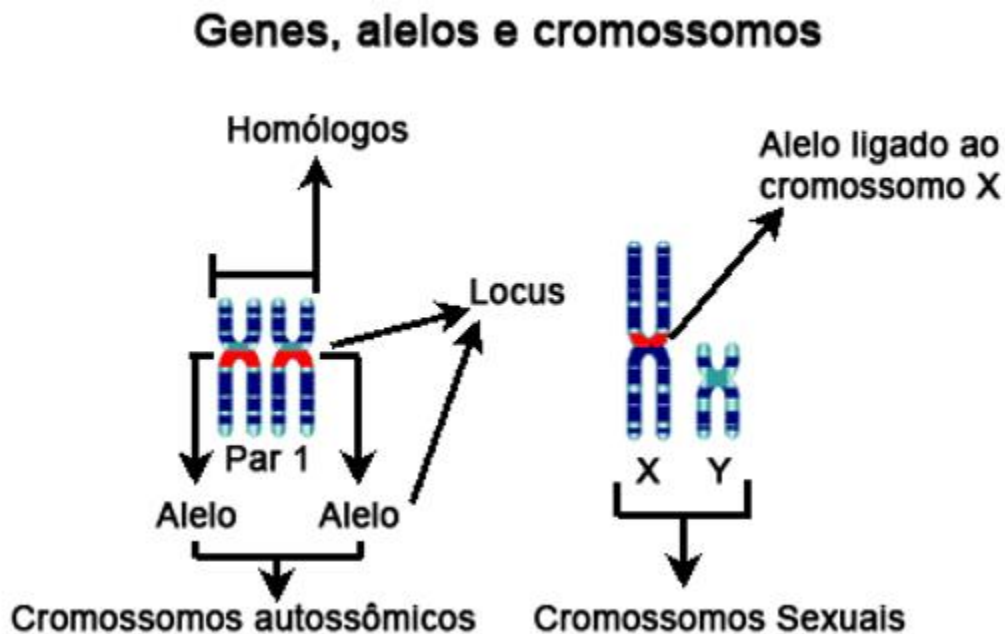
Os genes estão presentes nos cromossomos que, quando localizados em células reprodutivas, passam as informações genéticas para a próxima geração. Os seres humanos possuem 22 pares de cromossomos autossômicos, e um par de cromossomos sexuais (XX em mulheres e XY em homens) (RAMOS; CUNHA, 2016).

O local específico que um gene ocupa em um cromossomo, é chamado *locus*. Vale destacar que um único cromossomo pode possuir diversos *loci* (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Após o desenvolvimento de estudos voltados à morfologia dos cromossomos, pesquisadores descobriram que há dois exemplares iguais de cada um por célula diploide. Então, existem pares de cromossomos nos núcleos que são chamados homólogos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

Par de cromossomos homólogos é o nome dado a organismos diploides que possuem o lote cromossômico do pai e o outro da mãe. Cromossomos constituintes de um par de homólogos, possuem a mesma região para um determinado gene, que podem ser de sequências iguais ou diferentes. Cada sequência nestes *loci* é denominada alelo. Alelos são formas alternativas de genes, que estão presentes em um determinado *locus* de um dos cromossomos do par de homólogos (Figura 1). Um conjunto de alelos de determinada característica é denominado genótipo. É importante destacar que cada *locus* pode possuir apenas dois alelos em cada indivíduo, já que um alelo veio do pai, e outro da mãe (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Figura 1. Em cada par cromossômico há *locus* para o mesmo gene, e cada cromossomo possui uma cópia do gene, denominada alelo.



Fonte: PAZZA; KAVALCO (2015).

Então, determina-se que, cada característica originária de um gene, pode possuir até dois alelos em cada *locus*, sendo um alelo do pai, e o outro da mãe. Se esses dois alelos são iguais,

o determinado indivíduo é denominado homocigoto para a característica. Se são diferentes, o indivíduo é heterocigoto para a característica (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Mendel estabeleceu a lei da dominância, que determina que em seres heterocigotos, uma característica é ocultada por outra por meio de alelos. O alelo dominante será expresso, ao passo que o alelo recessivo permanece “latente”, porém, vale destacar que, ambos os alelos serão transmitidos aos descendentes. Ainda assim, o alelo recessivo poderá ser expresso, mas só quando há a presença de duas cópias do mesmo (RYE; et al., 2017).

Utilizando o exemplo do comprimento de pelos em gatos, característica determinada por um gene autossômico (L/l), os pelos curtos são dominantes, então, basta a presença de um alelo dominante para que os pelos nasçam curtos (homocigoto L/L; heterocigoto L/l), logo, gatos de pelos longos são homocigotos para o alelo recessivo (l). Normalmente, o alelo dominante é representado por uma letra maiúscula, ao passo que, um alelo recessivo, uma letra minúscula (PAZZA; KAVALCO, 2015).

O conjunto de todos os genes é denominado genoma, e a Genética é uma ciência que abrange a diversidade, replicação, mutação e tradução das informações contidas no gene (GRIFFITHS; et al., 2008).

Também foi descoberto, de forma eventual, que um único gene poderia controlar verdadeiros complexos de caracteres, e esse mecanismo foi denominado pleiotropia. Casos em que mais caracteres são controlados por efeitos combinados de diversos genes são denominados epistasia. Então, um gene pode modificar a expressão fenotípica de outro gene não alélico, fenômeno conhecido como interações epistáticas (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 1996).

A meiose é uma divisão celular que ocorre apenas em células diploides. Na meiose, uma única célula diploide dá origem à quatro células haploides, sendo estas denominadas gametas. O gameta é uma célula que se une a outro gameta para originar um zigoto diploide. A meiose é dividida em duas partes, sendo a primeira conhecida como reducional, por gerar, a partir de uma célula diploide, duas haploides; e a segunda é caracterizada como equacional, por originar, a partir dessas duas células haploides, outras quatro (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 1996).

Há um par de cromossomos com morfologia diferente em um dos sexos na maioria das espécies que possuem sexos separados. Esses cromossomos são denominados cromossomos sexuais, e os demais são conhecidos como autossomos. Em quase todos os mamíferos, os machos possuem os cromossomos sexuais morfologicamente distintos, sendo chamados de heterogaméticos. As fêmeas, homogaméticas, possuem, em sua maioria, cromossomos sexuais semelhantes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

O mecanismo para determinação dos sexos em vertebrados gonocorísticos podem ocorrer por fatores ambientais ou informação genética (CONOVER; HEINS, 1987).

Em casos de determinação sexual por fatores ambientais, um dos exemplos a ser citado é a temperatura. Em tartarugas, no momento da incubação dos ovos, em baixas temperaturas, nascem filhotes machos, ao passo que, na incubação dos ovos em temperaturas mais altas, as tartarugas nascem fêmeas (BULL; VOGT, 1979).

O mecanismo determinado pela informação genética se dá no momento da concepção, em que os gametas parentais são transmitidos à prole. Em mamíferos, o sistema de cromossomos sexuais é o XY. A presença ou ausência do cromossomo Y que determina o sexo da prole, podendo ser macho ou fêmea, respectivamente. Então, os machos são heterogaméticos (XY), e as fêmeas, homogaméticas (XX). Há também uma significativa diferença de tamanho entre os dois cromossomos, em que o X é maior que o Y (GRAVES, 1995).

Os cromossomos sexuais X e Y surgiram a partir da evolução de um par de cromossomos ancestrais. O cromossomo X teve grande parte de suas características conservadas, como genes e estrutura, ao passo que o cromossomo Y mudou significativamente. Conservou poucos genes, e seu tamanho foi reduzido consideravelmente. A função genética do cromossomo Y é, basicamente, a indução do desenvolvimento masculino, bem como manutenção da espermatogênese (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

3.1.1. Inativação do X/Hipótese de Lyon

Tendo em vista que a maioria das fêmeas possuem dois exemplares do cromossomo X, e machos possuem apenas um, há mecanismos de compensação de dose que ocorrem e são estabelecidos de formas diferentes em diferentes espécies. Na mosca-das-frutas, o cromossomo X do macho mostra-se hiperativado, fazendo com que o macho tenha uma dosagem do X equivalente ao da fêmea. Em mamíferos, não importa quantos cromossomos X a fêmea tenha, apenas um será transcricionalmente ativo. Essa compensação de dose em mamíferos é explicada por meio do mecanismo de inativação do X (GRIFFITHS; et al., 2008).

Na literatura, o primeiro estudo registrado sobre a inativação do cromossomo X ocorreu em 1949, quando Barr e Bertram descreveram uma estrutura nuclear que se mostrava marcada fortemente em células neurais de gatas, estrutura que ficou conhecida como corpúsculo de Barr. Após alguns anos, algumas outras evidências foram notadas, como o fato de indivíduos com a Síndrome de Klinefelter (47,XXY) apresentarem fenótipo masculino, ainda que possuíssem dois cromossomos X (JACOBS; STRONG, 1959).

Então, as pesquisas iniciais foram realizadas com células de gatos fêmeas, e Barr e Bertram observaram que nessas células havia uma estrutura altamente condensada (Figura 2.1) que não era observada em células de gatos machos (Figura 2.2), em que eles especularam que seria um dos cromossomos X. Posteriormente, nomearam a estrutura como corpúsculo de Barr (Figura 2.1) e outras pesquisas foram desenvolvidas, confirmando que a estrutura condensada de fato se tratava de um dos cromossomos sexuais da fêmea. Mary Lyon, em 1961, a partir de observações realizadas em células de camundongos, concluiu que o corpúsculo de Barr se tratava de um cromossomo X que sofria inativação na fase de desenvolvimento embrionário de fêmeas (NICHOLAS, 2010).

Figura 2. Células de gatos fêmea e macho.

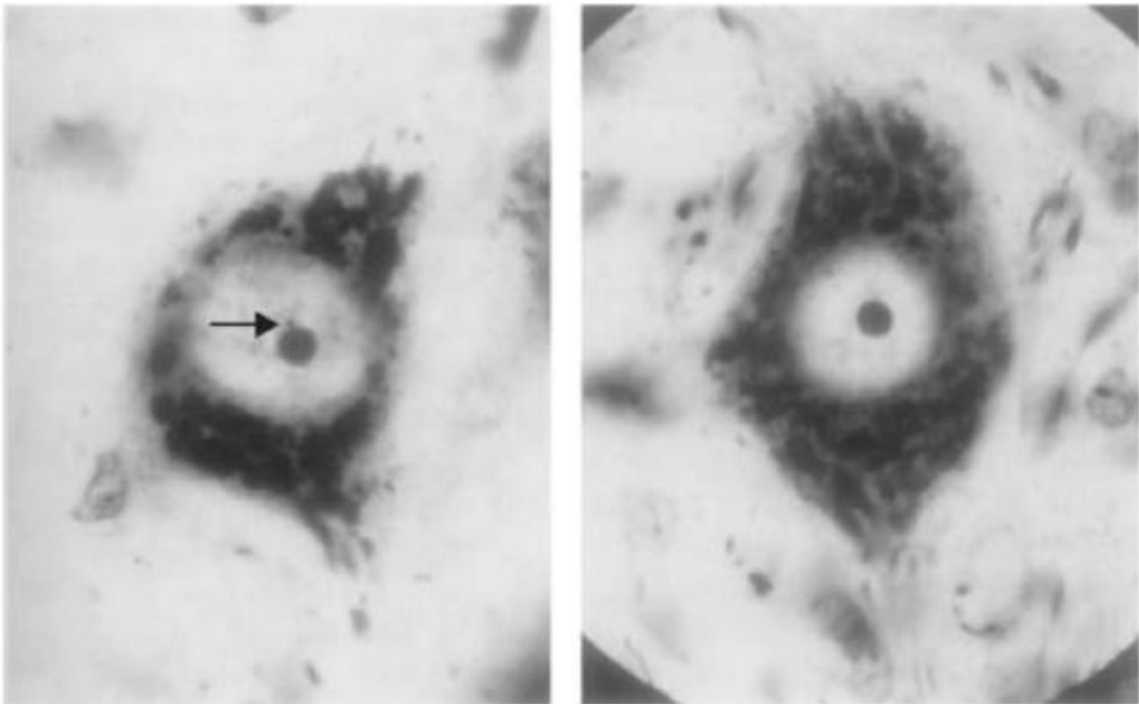


Figura 2.1. Núcleo celular de nervo hipoglosso de gato fêmea com a presença do Corpúsculo de Barr (seta).

Figura 2.2. Núcleo celular de nervo hipoglosso de gato macho.

Fonte: NICHOLAS (2010).

Estas evidências levaram a geneticista Mary Frances Lyon ao desenvolvimento da hipótese de inativação do cromossomo X. Quatro geneticistas, sendo eles Mary Lyon, Lianne Russell, Ernest Beutler e Susumo Ohno realizaram, independentemente, estudos sobre o

mecanismo envolvido na compensação de dose do cromossomo X que, posteriormente, ficou conhecido como hipótese de Lyon (LYON, 1961; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Ao contrário de fêmeas, que possuem um cromossomo X do pai, e um da mãe, os machos possuem apenas um cromossomo X da mãe. Em fêmeas, essa dosagem de genes proveniente de dois cromossomos X é equilibrada devido a inativação de quase todo o material genético de um dos cromossomos X (LYON, 1961).

Lyon concluiu que nem todos os genes presentes no cromossomo inativado seriam inativos. Ou seja, os genes dentro e próximos da região pseudoautosomal seriam funcionais (NICHOLAS, 2010).

Esses cromossomos que são inativados permanecem empacotados, e resultam em uma forma da cromatina que é denominada heterocromatina. Como o cromossomo X não é inativado por completo, a cromatina restante, que não permanece condensada durante o período de intérfase, é denominada eucromatina. Essa heterocromatina condensada bloqueia a transcrição, fazendo com que seja inibida a expressão dos genes acerca da região heterocromática (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 1996).

O que ocorre, é que o fenótipo masculino depende da presença de um único cromossomo X, que por sua vez, deve ser sempre ativo. Em fêmeas ocorre de maneira diferente. As mulheres possuem dois cromossomos sexuais X, e essa atividade de expressão precisa ser equilibrada. Então, na maioria dos mamíferos, a inativação do cromossomo X controla o desequilíbrio genético de números de cromossomos X diferentes entre sexos. Essa compensação de dose ocorre pelo silenciamento parcial de um dos cromossomos X de fêmeas (LYON, 1961).

No período da fase de desenvolvimento do embrião, um dos cromossomos X da fêmea é inativado, e essa inativação ocorre de forma aleatória, ou seja, o X inativado podem ter vindo tanto da mãe, quanto do pai. Essa inativação é mantida nas próximas divisões celulares, ou seja, se uma determinada célula inativa o X materno, as células subsequentes inativarão o mesmo X materno (PAZZA; KAVALCO, 2015; ZEVALLOS, 2017).

Esse fenômeno em que um dos cromossomos de indivíduos XX é inativado, sendo equivalente ao indivíduo XY, torna a fêmea um mosaico de células em que ou um ou outro cromossomo X encontra-se ativo (GRIFFITHS; et al., 2008).

A inativação do X ocorre aleatoriamente, ou seja, tanto o X materno quanto o paterno pode ser inativado em determinada célula, com exceção de marsupiais, em que a inativação ocorre com o cromossomo X paterno (NICHOLAS, 2010).

A inativação do cromossomo X também é um fenômeno que explica por que os humanos triplo X (XXX) não possuem muitas alterações fenotípicas. Isso ocorre pelo fato de que, apesar

dos três cromossomos X estarem presentes, apenas um será ativo. O que explica também o fato de indivíduos XXY serem afetados de forma moderada, pois há questionamentos acerca da Síndrome de Klinefelter (XXY), em que a inativação do X, teoricamente, deveria balancear a dose do cromossomo X, promovendo um cariótipo de macho normal (XY), já que em mamíferos, independentemente de quantos cromossomos X o indivíduo tenha, eles sempre serão inativados de modo que apenas um permaneça. A explicação para esse questionamento é que, embora um X seja inativado, alguns genes poderão ser transcritos, e conclui-se que isso tenha um considerável efeito em homens com características fenotípicas femininas (GRIFFITHS; et al., 2008).

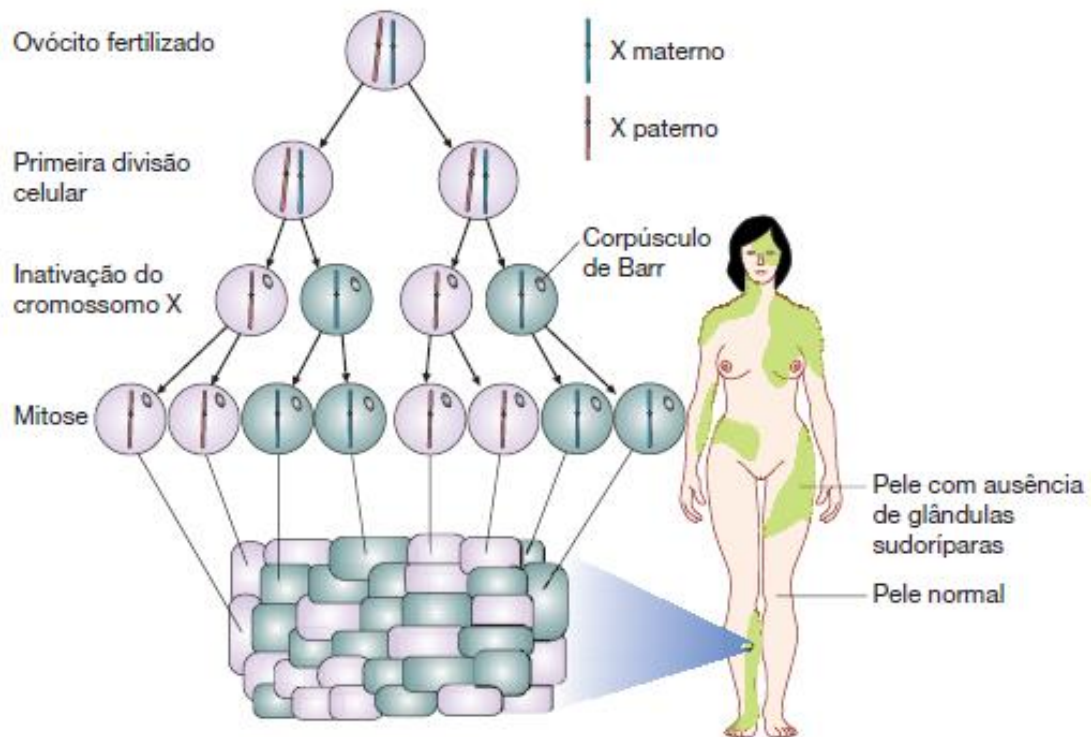
A inativação aleatória do cromossomo X tem importância na determinação de algumas cores de pelagens em gatas fêmeas. No início do desenvolvimento das fêmeas de mamíferos, um dos cromossomos X sofre inativação aleatória, produzindo inativação do X paterno em um determinado local, e inativação do X materno em outro, resultando em um mosaico de células (GRIFFITHS et al., 2008; PAZZA; KAVALCO, 2015).

A inativação do cromossomo X não se dá por completo, pois alguns genes do cromossomo inativado ainda podem ser transcritos. Essa inativação é iniciada por um gene chamado XIST (*X inactivation specific transcript*) e o mecanismo exato desse gene ainda é pouco conhecido, mas o que se sabe é que, na ausência dele, a inativação do X não ocorre. Também vale mencionar que, embora a inativação do X seja um fenômeno que ocorre de forma aleatória, na ocorrência de cromossomos anormais, estes são inativados (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

3.1.2. Mosaicismo fenotípico como consequência da Inativação do X

Dentre as principais consequências clínicas e genéticas envolvidas na inativação do cromossomo X, destaca-se em gatas fêmeas tortoiseshell ou cálico, o mosaicismo. As fêmeas de mamíferos, em geral, possuem duas populações de células, em que os dois cromossomos X são inativados, mas em locais diferentes ao longo do corpo, sendo consideradas mosaicos para os genes presentes no cromossomo X. Um exemplo perceptível a ser mencionado em mulheres mosaicas é a displasia ectodérmica hipodérmica, em que mulheres portadoras desse gene têm áreas da pele sem glândulas sudoríparas e pelos, como é possível observar na figura 3 (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

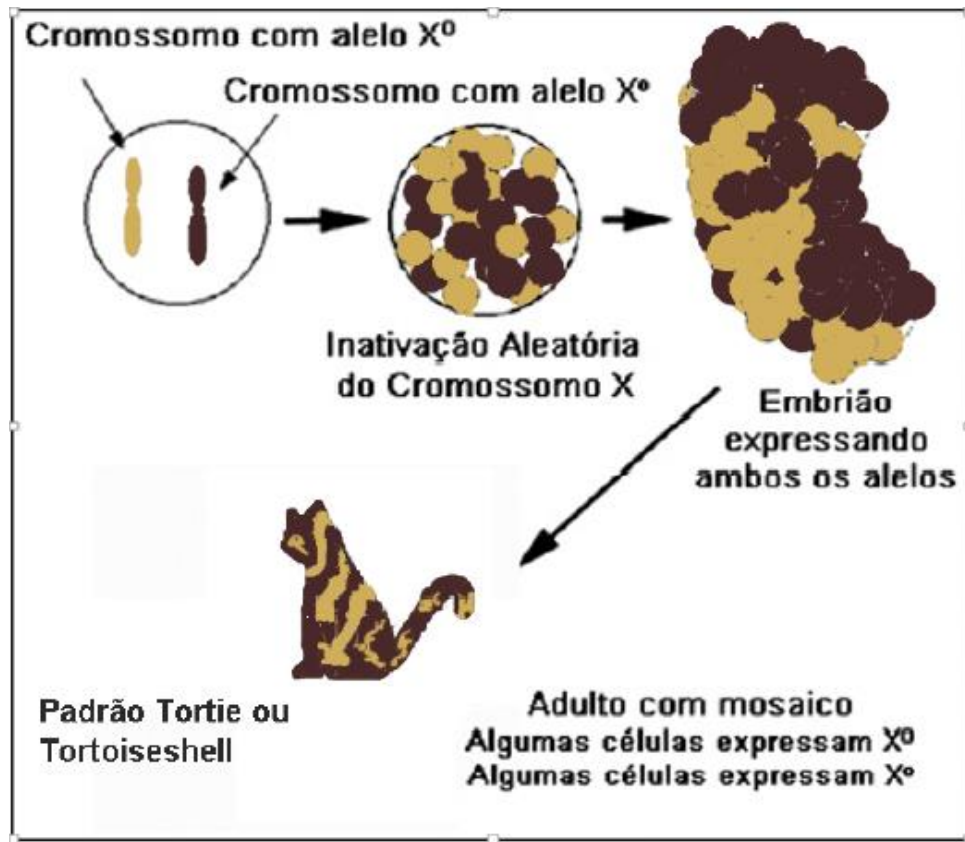
Figura 3. Mosaicismo fenotípico resultante da inativação do X. Na displasia ectodérmica hipodérmica, a mulher tem áreas da pele sem glândulas sudoríparas e pelos.



Fonte: BORGES-OSÓRIO; ROBINSON (2013).

O padrão tortoiseshell também é uma importante evidência para a hipótese de Lyon, já que fêmeas heterozigotas para o gene laranja apresentarão as cores tanto preta, quanto laranja. Então, nas células em que o cromossomo inativado é o dominante para a cor laranja, a cor preta pode se expressar, resultando em tufo de pelos pretos, de modo que, em células em que o cromossomo inativado é o recessivo, o laranja se sobrepõe, originando tufo de pelos laranja. Isso torna a fêmea um mosaico de células (PAZZA; KAVALCO, 2015), como é possível observar na figura 4.

Figura 4. Exemplo do mecanismo de inativação do X e, conseqüentemente, mosaico de células em um gato tortoiseshell.



Fonte: PAZZA; KAVALCO (2015).

O mosaicismo está incluído entre uma das principais conseqüências clínicas e genéticas do fenômeno de inativação do X, e é importante mencionar que esse tipo de mosaicismo não pode ser confundido com o mosaicismo resultante de uma alteração genética (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

3.2. Genética da pelagem de felinos domésticos cálico e tortoiseshell

Gatos domésticos são mencionados há entre 8.000 a 10.000 anos atrás, aproximadamente, com relatos sobre sua domesticação. As pinturas egípcias de quase 3.600 anos são as evidências de que os gatos foram domesticados desde aquela época, com ilustrações em que esses animais eram mostrados comendo, livres ou amarrados, e que era possível observar nas gravuras que os gatos eram como membros da família (DRISCOLL et al., 2007; O'BRIEN; JOHNSON, 2007; DRISCOLL et al., 2009).

Há registros de que navios, há aproximadamente 2.500 anos, levavam gatos domésticos a bordo para controlar os ratos, assim como no país de destino, em que os gatos puderam

estabelecer suas populações em cidades portuárias da Europa. Os romanos, ao expandirem seu império há aproximadamente 2.000 anos, levaram junto com eles os gatos. Logo depois, os colonos europeus introduziram de forma ativa os gatos domésticos para o restante do mundo (COLEMAN; TEMPLE; CRAVEN, 1997; DRISCOLL et al., 2009).

Com todo esse longo histórico, é possível concluir que gatos vêm passando por transformações evolutivas ao longo dos anos, fator que desperta o interesse em inúmeros estudos voltados à genética da pelagem de gatos domésticos. Os estudos voltados à genética de populações de gatos enfatizando os marcadores de pelagem vêm sendo cada vez mais discutidos e desenvolvidos, em especial no que se refere à demonstração de diferentes tipos de heranças e interações gênicas (PÉREZ; VARGAS; MASS, 2017).

Os cromossomos dos mamíferos em geral apresentam-se em pares, sendo metade da mãe, e a outra metade corresponde ao material genético do pai. Gatos domésticos apresentam em seu conjunto cromossômico diploide normal 18 pares de cromossomos autossômicos, e um par de cromossomos sexuais (X e Y), sendo estes responsáveis pela composição genética e transmissão de fenótipo (PONTIUS et al., 2007).

Então, em gatos, um óvulo com 19 cromossomos será fecundado por um espermatozoide com 19 cromossomos, resultando em filhotes diploides com 38 cromossomos, que se encontram dispostos com algumas proteínas. Quando ocorre a formação dos gametas, tanto masculinos (espermatozoides), como femininos (óvulos), esse número de cromossomos diminui, de modo que cada genitor doe metade do seu conjunto diploide, ou seja, cada filhote de gato recebe 19 cromossomos do pai, e 19 da mãe, resultando em 19 pares de cromossomos (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Dentre os 19 pares de cromossomos pertencentes ao gato, o sexo é determinado por um desses pares, chamados cromossomos sexuais, ou alossomos; os demais 18 pares são conhecidos como cromossomos autossomos (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Felinos têm uma considerável diversidade de cores e padrões de pelagens semelhantes que podem ser alterados pela seleção. As variações fenotípicas dos gatos domésticos são consideravelmente amplas, e incluem uma matriz de coloração diversa, que resulta da interação de genótipos interagindo com vários *loci* (SCHMIDT-KÜNTZEL et al., 2009; KAELIN et al., 2012).

O gato doméstico e o gato selvagem (*Felis sylvestris*) possuem uma considerável variação fenotípica na pelagem, e a maioria dessas representações se originaram através da seleção artificial, a partir das características de predileção do homem. As variações de textura

e cor do pelo se diferenciam entre as diversas raças, e atuam na regulação de temperatura corporal, bem como proteção contra elementos ambientais (GANDOLFI; et al., 2013).

Os marcadores genéticos da pelagem de gatos domésticos são ferramentas extremamente úteis para o desenvolvimento de pesquisas, pois representam diferentes tipos de ações gênicas e herança, bem como epistases, codominância, genes letais, e genes ligados ao sexo, que auxiliam no desenvolvimento de estudos e pesquisas (PEÑUELA; et al., 2016).

Dentre as inúmeras colorações de pelagem de gatos, as pelagens tortoiseshell (Figura 5) e cálico (Figura 6), em que é possível observar as cores laranja e preto em mosaico, estão entre as mais fascinantes. Em 1904, apenas quatro anos após a descoberta dos conceitos de dominante e recessivo da herança mendeliana, o fenômeno da pelagem de gatos tortoiseshell e cálico foi o primeiro exemplo a ser utilizado para a explicação desses conceitos (DONCASTER, 1904 *apud* CENTERWALL; BENIRSCHKE, 1973; NICHOLAS, 2010).

Figura 5. Pelagem tortoiseshell.



Fonte: PEDERSEN; *et al.* (2013).

Figura 6. Pelagem cálico.



Fonte: VARGAS; PÉREZ; MASS (2017).

A determinação das cores de pelos, pele e olhos se dão pela presença de um pigmento denominado melanina, que é depositado nos fios dos pelos e variam muito em forma e tamanho, características que influenciam diretamente na variedade de cores. Existem duas variações da melanina, a eumelanina, que é determinada por um gene autossômico (B), e é responsável pela produção da cor preta; e a feomelanina, determinada por um gene presente no cromossomo X, que produz a cor laranja. Gatos possuem uma particularidade em relação à eumelanina e feomelanina. Existem, em gatos, os alelos laranja e não-laranja (O/o). O alelo recessivo não-laranja (o), permite a expressão do gene B (preto), ao contrário do alelo dominante laranja (O), que é epistático em relação ao gene B, impedindo a expressão da cor preta (PAZZA; KAVALCO, 2015).

A cor do pelo laranja é expressa pelo alelo (O), que por sua vez, inibe a produção do pigmento preto, e está ligado ao cromossomo X, e o não-laranja é determinado pelo (o), em que permite a expressão da cor preta. Quando o gato é cálico, possui também a cor branca, que é expressa pelo alelo *white spotting* e está presente em um cromossomo autossômico (NICHOLAS, 2010).

No entanto, é importante destacar que a presença ou ausência da melanina depende do alelo C. O alelo C dominante, permite que a tirosina seja convertida em um produto intermediário, que por sua vez, é necessário para a produção de melanina. Então, se o gato possuir o genótipo CC ou Cc, a tirosina será convertida nesse produto intermediário e o gato

poderá apresentar cor. Porém, se o genótipo do gato for *cc*, não haverá produção de melanina, logo, ele será albino (Figura 7). Na produção do produto intermediário em um gato *CC* ou *Cc*, o gene *B* poderá produzir um gato preto, dependendo do genótipo do gene *O*, poderá ser laranja, ou tortoiseshell/cálico (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Figura 7. Ação do gene *C* sob a síntese de melanina.



Fonte: PAZZA; KAVALCO (2015).

Foram desenvolvidos estudos associados à identificação de genes de alguns padrões de pelagem, como para o locus *agouti*, albino, marrom e diluído, dentre outros, como é possível observar na tabela 1. Entretanto, outros genes envolvidos em outras colorações de gatos domésticos permanecem desconhecidos. (EIZIRIK et al., 2003; SCHIMIDT-KÜNTZEL et al., 2009).

Tabela 1. Descrição dos principais genes voltados às características fenotípicas dos pelos dos gatos.

Lócus	Alelos ¹	Característica
<i>O</i> (gene ligado ao sexo)	<i>o</i>	Silvestre; pigmentação não laranja
	<i>O</i>	Mutante; toda a pigmentação é laranja; epistático para a detecção do lócus <i>A</i>
<i>A</i> (gene autossômico)	<i>A</i>	Silvestre cor <i>agouti</i>
	<i>a</i>	Mutante; cor não <i>agouti</i> ; uma mesma cor; cor preta; epistático para a observação do lócus <i>T</i>
<i>T</i> (gene autossômico)	<i>t</i> ⁺	Silvestre; tigrado ou malhado; recessivo diante de <i>T</i> ^a , mas dominante para <i>t</i> ^b
	<i>t</i> ^b	Mutante; malhado manchado; recessivo
	<i>T</i> ^a	Mutante; abissínio ou abissínio malhado; dominante; alelo pouco frequente
<i>D</i> (gene autossômico)	<i>D</i>	Silvestre; cor densa
	<i>d</i>	Mutante; cor diluída; recessivo
<i>L</i> (gene autossômico)	<i>L</i>	Silvestre; pelo curto
	<i>l</i>	Mutante; pelo longo; recessivo
<i>S</i> (gene autossômico)	<i>s</i>	Silvestre; sem manchas brancas
	<i>S</i>	Mutante; com manchas brancas; dominante
<i>W</i> (gene autossômico)	<i>w</i>	Silvestre; cor normal
	<i>W</i>	Mutante; cor branca; epistático para todas as outras cores

¹ *O*: Orange; *a*: Non-agouti; *Tb*: Blotched tabby; *d*: Dilution; *l*: Long hair; *s*: Spotting white; *W*: Dominant white.

Fonte: RUIZ-GARCÍA (1994).

Em muitos relatos, é possível observar que os termos cálico e tortoiseshell são mencionados como sinônimos. Embora esses padrões de pelagem não sejam iguais em sua distribuição de cores, isso não afeta estudos científicos, pois a forma que as cores se apresentam ao longo do corpo do animal não determina alterações genéticas; e a presença da cor branca no padrão cálico é herdada de forma isolada, ou seja, de um cromossomo autossômico (CENTERWALL; BENIRSCHKE, 1973).

Em gatos, a pelagem tortoiseshell apresenta a predominância de pelos pretos mesclados com pelos laranjas ao longo de todo o corpo; já na pelagem cálico, essas três cores se apresentam independentes, com predominância da cor branca (COSTA; et al., 2017).

Então, inúmeras vezes o laranja varia entre creme, amarelo ou laranja escuro. O preto, muitas vezes denominado por inúmeras literaturas, como não-laranja, também pode variar entre cinza, marrom, azul ou malhado, e embora apenas a coloração preta seja padrão para as pelagens tortoiseshell e cálico, a presença de outras variantes também é válida quando se trata de questões genéticas (CENTERWALL; BENIRSCHKE, 1973).

O marcador de coloração laranja (*Orange*) está ligado ao sexo, e possui diferentes formas de expressão. A forma heterozigota (O/o) do tipo tortoiseshell é uma das expressões desse marcador, bem como a forma também heterozigota (O/o) do tipo cálico, que possui duas variações, sendo a primeira, a expressão das três cores (laranja, preto e branco) em manto, e na segunda, o preto se mostra mesclado com um cinzento. Essas variações de pelagens, fisiologicamente, somente as fêmeas portam (VARGAS; PÉREZ; MASS, 2017).

As fêmeas de gatos domésticos que possuem coloração tortoiseshell, têm essa característica devido a um fenômeno genético denominado inativação do cromossomo X, que ocorre em fêmeas por possuírem dois cromossomos X. A inativação do cromossomo X nas fêmeas ocorre de forma aleatória, ou seja, tanto o cromossomo X paterno, quanto o materno, podem sofrer inativação. Fêmeas tortoiseshell, possuem locais do corpo com linhagens de células em que o cromossomo X paterno é inativado, e outros locais com linhagens de células com o cromossomo X materno inativado, provocando então, esse mosaico de células (GRIFFITHS; et al., 2008).

Há dois genes responsáveis pelas colorações de pelagem cálico, em que um está presente em cromossomo autossômico, e o outro no cromossomo sexual X. O gene autossômico, é responsável pela coloração branca, ao passo que as cores laranja e preto são determinadas pelo cromossomo sexual X (COSTA; et al., 2017).

O fator de pontuação branca (*white spotting factor*), gene dominante representado pela letra *S*, produz pontuações brancas no animal, ou seja, gatos que possuem o alelo “S” dominante, podem ter uma ou várias manchas brancas, pequenas ou grandes, ou até mesmo quase todo o corpo branco. Os melanoblastos, células precursoras de pigmentação, são responsáveis pela determinação desse padrão de manchas. Então, conclui-se que, fêmeas que possuam o gene fator de pontuação branca dominante (S), que sejam heterozigotas para o alelo laranja (O/o), e homozigotas para o padrão sólido (a/a) apresentam porções de pelos bem definidas de cor branca, laranja e preto, padrão conhecido como cálico, e popularmente denominado tricolor (PAZZA; KAVALCO, 2015).

Machos “normais” não apresentam essas colorações de pelagens características, por apresentarem apenas um cromossomo X. Logo, em relação a expressão de cores, os machos só

podem expressar os fenótipos para as cores branco, preto, laranja, branco e preto ou branco e laranja (COSTA; et al., 2017). Assim, gatos machos que possuem pelagem cálico ou tortoiseshell são portadores de alguma desordem genética.

Em 1973, Centerwall e Benirschke relataram que gatos machos tortoiseshell e cálico são consideravelmente raros, e que é extremamente comum ouvir pessoas afirmando que única e exclusivamente gatas fêmeas possuíam essa pelagem. Então, poucas pessoas sabiam que essa pelagem podia ser expressa em machos, ainda que raramente e decorrente de anomalias cromossômicas.

3.3. Princípios básicos das anomalias cromossômicas

É importante destacar que as moléculas de DNA, no ambiente celular, não são estáveis por completo, e cada par de bases corre o risco de sofrer mudanças, ou seja, mutações. As mutações podem ocorrer tanto em um par de bases como em um cromossomo inteiro (GRIFFITHS; et al., 2008).

De início, não havia muito conhecimento sobre a dimensão das mutações genéticas, ou que as mesmas poderiam ser reveladas a partir de investigações cromossômicas. Pesquisadores acreditavam que a natureza física das mudanças cromossômicas não poderia ser estudada, tampouco analisadas. Pesquisadores concluíram que, se as mutações genéticas pudessem ser induzidas a partir de experimentos, seria possível analisar os componentes envolvidos nas mutações (MOORE, 1984).

Em 1901, um pesquisador chamado De Vries passou a estudar a herança dos caracteres na *Oenothera glazioviana*, um tipo de planta abundante nas dunas das praias holandesas, e ele descobriu que, ainda que os padrões da hereditariedade fossem ordenados e previsíveis, alguma característica, que não havia sido notada em nenhuma linhagem parental, aparecia de forma ocasional na planta, fazendo com que o pesquisador concluísse se tratar de uma modificação do gene. De Vries também concluiu que esse gene modificado estaria sendo transmitido às próximas gerações, denominando essa mudança hereditária como mutação, e o organismo que a possuía, mutante (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 1996).

Anos mais tarde foi descoberto que as inúmeras alterações observadas na planta que De Vries estudou, tratavam-se de novas combinações genéticas e cromossomos supranumerários (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 1996).

As pesquisas sobre herança foram se tornando cada vez mais frequentes, e com isso foram sendo descobertas inúmeras informações sobre as características dos genes situados ao

longo dos cromossomos, mas em pontos diferentes. A maneira que os genes especificam as informações e a estrutura química do material genético permaneceram desconhecidas até metade do século XX, o que fez com que inúmeros pesquisadores fizessem manipulação de material genético para novas descobertas (GRIFFITHS; et al., 2008).

Em 1920 e 1930, os cientistas notaram, a partir de manipulações genéticas em estudos desenvolvidos na mosca-das-frutas *Drosophila*, que algumas mutações faziam com que antenas se desenvolvessem como estruturas semelhantes às pernas, ao passo que outras mutações e combinações promoviam o aparecimento de um par de asas extra. Mutações como esta deram grande suporte para os evolucionistas e anatomistas, que concluíram que asas, pernas e antenas localizadas em organismos diferentes, podem ser convertidas de uma para outra com a evolução, pois são apenas variações de estruturas básicas. Essa série de estudos desenvolvida a partir de 1920, foi responsável para esses cientistas determinarem que o DNA é o material genético (GRIFFITHS; et al., 2008).

Normalmente, as replicações de DNA ocorrem de maneira correta, porém podem ocorrer erros nesse processo de replicação, que acabam constituindo a base da variabilidade, considerada fator importante para a evolução (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

A mutação consiste em alteração do material genético, envolvendo estrutura ou número, podendo ser súbita ou herdável, e acarreta mudanças no fenótipo do indivíduo. Mutação é o nome dado a qualquer mudança na sequência de nucleotídeos do DNA da célula, ou mesmo alteração em algum cromossomo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997; TEIXEIRA, 2015).

Muitas síndromes são causadas por alterações estruturais e/ou numéricas, e inclusive, são analisadas por muitos pesquisadores, apesar de ainda ser uma área de estudo pouco conhecida (TEIXEIRA, 2015).

Existem dois tipos de mutações, sendo eles mutações gênicas ou cromossômicas. As mutações gênicas envolvem alterações nos pares de base do DNA, podendo haver substituição, adição, ou perda de algum par de base. As mutações cromossômicas podem ser estruturais ou numéricas. As mutações cromossômicas envolvem alterações em larga escala, envolvendo não só um gene, como ocorre nas mutações gênicas, mas inúmeros genes presentes em regiões dos cromossomos (GRIFFITHS et al., 2008; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

As anomalias cromossômicas são desordens que resultam de quantidade maior ou menor de material genético, ou de alterações estruturais. As mutações cromossômicas estruturais modificam a estrutura dos cromossomos, e as mutações numéricas envolvem alterações em seu número. Normalmente, essas mutações são denominadas anomalias cromossômicas (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013; ESPARZA-GARCÍA et al., 2017).

As modificações que envolvem números de cromossomos podem ser distinguidas em euploidia, em que ocorrem mudanças no conjunto inteiro dos cromossomos, ou aneuploidia, em que as mudanças ocorrem apenas em partes do conjunto cromossômico (GRIFFITHS; et al., 2008).

Aneuploidia é o nome dado ao cariótipo que apresenta pequeno número de cromossomos ausentes ou extras, ao passo que, na poliploidia, há mais de dois conjuntos cromossômicos extras. Aneuploidia é uma categoria de anomalias cromossômicas que resulta em número de cromossomos anormal. É denominada de acordo com o número de cromossomos envolvidos na alteração. O organismo diploide aneuploide $2n + 1$ é denominado trissômico, $2n - 1$ é monossômico, $2n - 2$ é nulissômico, pois o “-2” representa a perda dos dois homólogos. A maioria das aneuploidias são resultado de não-disjunção meiótica ou mitótica. Disjunção é o termo utilizado para designar a segregação normal de cromossomos homólogos, ou cromátides para polos opostos, e a falha em algum desses processos é denominada não-disjunção (GRIFFITHS; et al., 2008).

Essas alterações genéticas podem ocorrer de forma natural ou induzida, sob a ação de substâncias mutagênicas como radiações ionizantes ou ultravioleta, que podem resultar em erros no momento da substituição das bases nitrogenadas, ou promover uma alteração na estrutura ou número de cromossomos (VEASEY; et al., 2011).

É importante mencionar que as mutações podem ocorrer de duas formas, sendo elas somáticas ou germinativas. Mutações somáticas ocorrem em qualquer célula que não seja formadora de gametas, ao passo que, as mutações germinativas são provenientes de células germinativas, podendo passar de geração em geração (MOORE, 1984).

O número e forma dos cromossomos necessita de estabilidade para o desenvolvimento harmonioso do organismo para que resulte em um indivíduo física e psicologicamente normal. Partindo do pressuposto de que os cromossomos contêm os genes, qualquer alteração cromossômica, seja ela estrutural ou numérica, pode alterar a expressão gênica, gerando um indivíduo anormal (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Portanto, vale destacar a importância do conhecimento das síndromes genéticas cromossômicas, já que os casos têm aumentado consideravelmente, não só em humanos, como em animais também (TEIXEIRA, 2015).

3.4. Anomalias cromossômicas envolvidas na pelagem de gatos domésticos machos tortoiseshell e cálico

O termo “mutação” normalmente é associado a algo negativo, o que pode vir a ser mal interpretado, já que mutações no DNA podem ser ou não maléficas ao organismo, podendo ocorrer no genoma dos mamíferos, incluindo no dos gatos domésticos (LYONS, 2015).

Gatos machos tortoiseshell ou cálico, normalmente são resultados de anomalias cromossômicas, dentre as quais se destacam a Síndrome de Klinefelter como a que ocorre na maioria dos casos, e resulta em um cariótipo 39,XXY; ocorre mais comumente por não-disjunção meiótica (HAGERTORN; GUSTAVSSON, 1981; LEAMAN; ROWLAND; LONG, 1999; HARTWELL et al., 2008; NICHOLAS, 2010).

O processo de não-disjunção cromossômica se dá devido a uma falha que ocorre no momento em que os cromossomos homólogos, na meiose, ou as cromátides irmãs, na mitose, precisam se separar de forma apropriada para os polos opostos da célula (COSTA; *et al.*, 2017).

Outra anomalia envolvida na presença dessa pelagem em gatos machos é o mosaicismo, que normalmente promove um cariótipo 38,XX/39,XXY (VELLA; *et al.*, 1999).

Casos de quimerismo também são possíveis de ocorrer, e acontecem durante uma gestação gemelar. Ocorre a fusão dos córions dos embriões, resultando em anastomose dos vasos, e posteriormente troca de células hematopoiéticas, que por sua vez, permanecem ativas pelo resto da vida do animal. É outro tipo de alteração genética que pode envolver gatos machos tortoiseshell ou cálico. Gatos denominados quimeras já foram descritos apresentando o cariótipo 38,XY/38XY, 38,XX/38,XY (VELLA; SHELTON; MCGONAGLE, 2005; MORAN; GILLIES; NICHOLAS, 1984 *apud* COSTA et al., 2017).

Dentre os principais sinais clínicos que gatos machos tortoiseshell ou cálico apresentam, destacam-se aparência feminina, urina com cheiro característico forte e infertilidade. Outros sinais clínicos que gatos machos tortoiseshell normalmente apresentam, envolvem um menor desenvolvimento corpóreo, criptorquidismo, aparência de fêmea, e volume testicular pequeno (PEDERSEN et al., 2013; CENTERWALL; BENIRSCHKE, 1975 *apud* COSTA et al., 2017).

Em outras espécies, tumores testiculares normalmente estão associados a criptorquidia bilateral, porém, essa característica não é demonstrada em gatos (SCHLAFER; *et al.*, 2011).

Foi desenvolvido um estudo com 25 gatos machos que apresentavam pelagens tortoiseshell ou cálico, e os animais foram submetidos a exames clínicos e físicos. Quase todos eles apresentaram esterilidade, e alguns apresentaram alterações testiculares, como tamanho reduzido. Posteriormente foram submetidos a análise citogenética, em que foram encontradas

diferentes anomalias cromossômicas, como quimerismo, moiracismo, aneuploidia e poliploidia (CENTERWALL; BENIRSCHKE, 1975 *apud* COSTA et al., 2017).

Em um estudo realizado entre 1990 a 1997 no Reino Unido, foram distribuídos questionários em inúmeras clínicas veterinárias, com o intuito de analisar os animais levados a essas clínicas. Com a resposta de 393 delas e informações sobre 9.816 gatos, sendo eles, 4.598 machos, apenas 20 possuíam pelagem tortoiseshell. Foi realizado exame citogenético em 11 deles, e seis apresentavam quimerismo (38,XX/38,XY), dois aneuploidia (39,XXY), dois cariótipo de fêmeas (38,XX), e um cariótipo de macho normal (38,XY) (LEAMAN; ROWLAND; LONG, 1999).

Em um outro estudo, que também realizou exame cariotípico, envolveu a análise de quatro gatos machos com pelagem tortoiseshell, dois deles apresentaram cariótipo aneuploide (39,XXY), um quimerismo (38,XX/38,XY), e um cariótipo de macho normal (KUIPER; HEWICKER-TRAUTWEIN; DISTL, 2003 *apud* COSTA et al., 2017).

Já foram relatados também casos de *SRY*-positivo na Polônia, também chamado de transtorno testicular do desenvolvimento sexual XX, que tem como causa a translocação de um fragmento do cromossomo sexual Y, portador do gene *SRY*, no cromossomo X durante a meiose paterna. Um caso como esse foi descrito pela primeira vez em um gato macho de pelagem tortoiseshell que apresentava pênis rudimentar e ausência de escroto (SZCZERBAL; et al., 2015).

É importante ressaltar que as pelagens tortoiseshell e cálico em gatos machos podem ser utilizadas como marcadores eficientes de suspeita primária para anomalias cromossômicas, e, conseqüentemente, reprodutivas. Portanto, com inúmeros casos relatados, é possível constatar que a presença das pelagens tortoiseshell ou cálico em gatos machos é um forte indício de anormalidades em cromossomos, e ainda que poucos problemas reprodutivos possam ser tratados, o diagnóstico é de considerável importância para pesquisas e para a clínica no que se refere ao desenvolvimento de doenças reprodutivas (COSTA; et al., 2017).

3.4.1. Síndrome de Klinefelter

Em mamíferos, o desenvolvimento sexual é controlado por três sequências básicas: o estabelecimento do cromossomo sexual, a determinação das gônadas, e o desenvolvimento das características sexuais fenotípicas (MEYERS-WALLEN, 2001).

O cromossomo Y é fundamental na determinação sexual de mamíferos machos, porém, é importante destacar que a presença do cromossomo funcional X também é consideravelmente relevante. Mamíferos machos normalmente apresentam cariótipo contendo um cromossomo Y

e um cromossomo X ativos, no entanto, em casos de anomalias cromossômicas como a Síndrome de Klinefelter, durante a divisão celular, ocorre uma falha, resultando, em machos, um cromossomo X extra (MCELREAVEY; FELLOUS, 1999; WISTUBA; STUKENBORG; LUETJENS, 2007).

Então, a Síndrome de Klinefelter é uma aberração cromossômica resultante da falha da segregação dos cromossomos sexuais durante a meiose (LANFRANCO; et al., 2004).

A Síndrome de Klinefelter foi inicialmente descrita por Harry F. Klinefelter em 1942, e as características apresentadas foram pequenos testículos, ausência de espermatogênese, as funções das células de Leydig mostraram-se de normais a moderadamente reduzidas, e aumento da secreção do Hormônio Folículo Estimulante (FSH). Em 1959 houve a descoberta de que essa desordem havia sido causada pela presença de um cromossomo X a mais (KLINEFELTER; REIFENSTEIN; ALBRIGHT, 1942; JACOBS; STRONG, 1959).

A ocorrência desta anomalia é rara, acometendo 150 em 100.000 homens, tendo em vista que, de todas as anomalias cromossômicas, é a mais frequente. Com o primeiro caso descrito em 1942, continua sendo considerada uma síndrome cromossômica rara (KLINEFELTER; REIFENSTEIN; ALBRIGHT, 1942).

Normalmente, a Síndrome de Klinefelter provoca progressivas falhas testiculares, resultando em deficiências hormonais específicas e infertilidade. De início, rapazes entram na puberdade com produção de testosterona em níveis normais, que logo depois caem drasticamente, evoluindo para um hipogonadismo. As características fenotípicas só se tornam evidentes após a puberdade. (WIKSTRÖM; DUNKEL, 2008; OKOLLE et al., 2017).

A Síndrome de Klinefelter é uma poliploidia cromossômica em que, na maioria dos casos, os homens são inférteis, têm tamanho reduzido dos testículos e redução da produção de andrógeno. A falha dos espermatozoides ligada à infertilidade masculina tem como apresentações mais comuns, oligozoospermia ou azoospermia, e a Síndrome de Klinefelter é a doença genética que mais causa essas disfunções (GROTH et al., 2013; RÖPKE; TÜTTELMANN, 2017).

As características fenotípicas são variadas, porém, normalmente a Síndrome de Klinefelter provoca no homem falha testicular primária e redução de volume testicular, hipogonadismo, eunucoïdismo e estatura alta. Também há casos em que o homem pode apresentar desordens comportamentais e intelectuais (NIELSEN; PELSEN, 1987; NIELSEN, 1991 *apud* AKSGLAEDE et al., 2013).

Estudos realizados em Camberra constataram pacientes com essa síndrome apresentando um grau elevado de libido, presença de hipogonadismo com inúmeros problemas

comportamentais, de aprendizagem e psiquiátricos. A hipersexualidade em homens com Síndrome de Klinefelter é considerada incomum (OKOLLE; et al., 2017).

Foi constatado também que pacientes com essa anomalia têm mais predisposição de desenvolver tumores de mama, porém, o mecanismo por trás dessa problemática ainda não foi esclarecido, podendo ocorrer por inúmeros fatores como obesidade, inatividade física, fatores genéticos, dentre outros (AKSGLAEDE; et al., 2013).

Na maioria dos casos a Síndrome de Klinefelter é diagnosticada tardiamente, ou seja, quando as características fenotípicas começam a se manifestar. Os conhecimentos sobre essa anomalia ainda não foram completamente elucidados, em especial os mecanismos prejudiciais que o cromossomo X extra pode vir a acarretar ao homem (WISTUBA, 2010).

Em relação ao diagnóstico, não há anormalidades específicas que deem algum sugestivo da Síndrome de Klinefelter. Recém-nascidos com essa anomalia são machos fenotipicamente normais. Pode haver a suspeita pelo médico, caso a criança apresente criptorquidia bilateral. Por isso, a maioria dos pacientes só é diagnosticada na idade adulta (AKSGLAEDE; et al., 2013).

Na maioria dos casos, o diagnóstico não é realizado, porém, vale considerar que os exames genéticos estão se tornando frequentes em casos de gravidez (OKOLLE; et al., 2017).

Doenças hereditárias envolvendo o desenvolvimento sexual de seres humanos e demais mamíferos têm ganhado significativo espaço na área de genética, já que a determinação e a diferenciação de sexo envolvem uma certa complexidade. Distúrbios que envolvem questões sexuais têm importância clínica tanto na área humana, quanto animal (SCHLAFER; et al., 2011).

Animais também são acometidos pela Síndrome de Klinefelter, e já foram relatados casos em bovinos, cavalos, porcos, ovelhas, cães e gatos. Animais com Síndrome de Klinefelter apresentam, normalmente, esterilidade, porém, na maioria dos animais, é uma síndrome que só é detectável com a realização do cariótipo, por não apresentar características ou sinais muito expressivos, com exceção do gato, que apresenta as pelagens tortoiseshell ou cálico (COSTA; et al., 2017).

É importante destacar que, diferente do que ocorre em homens, em gatos essa condição não vem acompanhada de tantos distúrbios prejudiciais à saúde (AKSGLAEDE; et al., 2011).

Já foi desenvolvido em Upsália um estudo em 10 gatos machos que apresentavam distúrbios reprodutivos. Com o intuito de observar se os animais possuíam dois cromossomos sexuais X a partir da presença da cromatina positiva, os gatos foram submetidos a esfregaço de

mucosa, em que dois dos 10 gatos apresentaram dois cromossomos sexuais X, sendo um deles de pelagem tortoiseshell (AXNÉR; et al., 1996).

Costa et al. (2017) relatou um caso de um gato macho com pelagem tortoiseshell que, submetido ao exame físico em uma clínica veterinária, apresentou condições gerais de saúde normais, e conformações de corpo e musculatura também. No entanto, ao realizar o exame físico dos testículos, eles se mostraram reduzidos, de acordo com a idade do animal, bem como pênis, espículas e coroa peniana também diminuídos. Ao ser submetido ao exame de cariótipo, confirmou-se a presença da Síndrome de Klinefelter, em que o gato apresentou um cariótipo 39,XXY.

Distúrbios apresentados na determinação do sexo geralmente são de fácil identificação e posterior diagnóstico, quando o animal apresenta genitais hermafroditas ou características diferentes às do seu sexo. Levando em conta essas observações, é difícil diagnosticar um animal com inversão completa do gênero, com falta de traços bissexuais fenotípicos, junto a características de desordens reprodutivas. Em casos de falha reprodutiva, é sempre bom considerar desordens genéticas como possíveis causas e manter-se atualizado sobre as técnicas de identificação (MEYERS-WALLEN, 2011; CHRISTENSEN, 2012; YIMER; ROSNINA, 2014).

Já foram realizados exames histológicos com tecido testicular de um gato macho tortoiseshell em Copenhague para verificação de infertilidade após confirmação de cariótipo 39,XXY. Foi realizada a análise de tecido testicular que, embora tenham sido observadas células de Sertoli remanescentes, não haviam células espermatogênicas, também sendo observada degeneração dos túbulos seminíferos, caracterizando casos clássicos de gatos machos de pelagem tortoiseshell (PEDERSEN; et al., 2013).

Essa degeneração de células germinativas normalmente se inicia no útero da mãe e vai evoluindo ao longo da infância, tendo um aceleração significativo na puberdade (GROTH et al., 2013; BONOMI et al., 2017).

Foram realizadas em um gato macho tortoiseshell com três anos de idade, técnicas de cultura de fibroblastos e análises histológicas, e a biópsia dos testículos demonstrou degeneração dos túbulos, hiperplasia do tecido intersticial, e ausência de células germinativas. Demonstrou-se um cariótipo 39,XXY (PEDERSEN; et al., 2013).

O diagnóstico é baseado na identificação histopatológica do cromossomo sexual, gonadal e trato reprodutivo, e descrição interna e externa da morfologia genital. A identificação de desordens cromossômicas em gatos é de ocorrência rara. Os casos descritos são 39 XXY ou 38 XX, destacando os gatos machos de pelagem tortoiseshell e cálico. Em casos *SRY*, os gatos

domésticos geralmente apresentam características fenotípicas hermafroditas, bem como outras desordens (LEAMAN; ROWLAND; LONG, 1999; LONG, 1999).

Pode-se concluir, então, que os princípios e mecanismos envolvidos na influência de um cromossomo X a mais em machos são semelhantes em humanos e animais, influenciando, de forma similar, o fenótipo masculino. Essa desordem pode estar ligada à incapacidade do macho de lidar com a expressão gênica ligada ao X (WISTUBA, 2010).

O cariótipo de um indivíduo que possui a Síndrome de Klinefelter não se apresenta de forma homogênea, e na maioria dos casos pode ser visto na forma de um mosaico (LANFRANCO; et al., 2004).

Então, ainda que essa síndrome tenha sido descoberta a mais de seis décadas, e muitos estudos tenham sido desenvolvidos a respeito, a compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos nessa anomalia ainda é escassa (WISTUBA, 2010).

3.4.2. Mosaicismo

No mosaicismo encontram-se presentes mais de uma população de células no organismo, sendo essas populações de células de mesma origem (GRIFFITHS; et al., 2008).

Nessa alteração ocorre a não-disjunção nas primeiras divisões mitóticas, após a formação do zigoto, o que resulta na presença de duas linhagens celulares diferentes em um mesmo indivíduo. Essa desordem é de causa desconhecida (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Um estudo foi publicado em 2011 com o objetivo de realizar exames citogenéticos em humanos com suspeita de mosaicismo. O estudo foi realizado em Porto Alegre, entre os anos de 1975 e 2009. Na amostra, foram utilizados 15 pacientes, sendo seis do sexo masculino. Ao serem submetidos à análise cromossômica do sangue, foram observadas alterações em quatro pacientes, sendo três destas mosaicismo (PASKULIN; et al., 2011).

Em 1984, dois gatos machos de pelagem tortoiseshell foram submetidos a exames físicos e clínicos, em que foi demonstrada fertilidade em ambos os animais. Posteriormente, foi realizado exame cariotípico. Por meio da progênie, detectaram que os dois gatos estavam transmitindo os dois alelos no locus ligado ao cromossomo X, porém, em frequências diferentes, demonstrando serem animais mosaicos, ou seja, possuíam duas linhagens de células distintas, mas de mesma origem (MORAN; GILLIES; NICHOLAS, 1984 *apud* COSTA et al., 2017).

Em 2016 foi publicado um estudo de um gato da raça Bengal, com 23 meses de idade que foi encaminhado à uma clínica veterinária em Berna, na Suíça. O animal apresentava

problemas comportamentais, criptorquidia e um órgão intra-abdominal desconhecido. Ao exame de ultrassonografia e tomografia computadorizada, foram observadas duas estruturas tubulares repletas de líquido, dorsolaterais à bexiga e conectadas à uretra pélvica. O gato foi submetido à castração e os órgãos tubulares foram removidos cirurgicamente e posteriormente submetidos à análise histológica, em que foram identificados ductos de Müller remanescentes. Os testículos se encontravam hipoplásicos e a análise citogenética revelou um cariótipo mosaico 37,X/38,XY. (BALOGH; et al., 2016).

Vale destacar que inúmeras vezes a presença do moissacismo junto de alguma síndrome cromossômica, como a Síndrome de Klinefelter, pode amenizar as características clínicas do paciente. Um exemplo a ser mencionado é que alguns pacientes que possuem a Síndrome de Turner ou de Klinefelter em mosaico podem ser férteis, diferente de pacientes que possuem apenas a linhagem celular da síndrome. Inicialmente, o mosaicismo é difícil de ser diagnosticado a partir de sinais clínicos, sendo importante a realização de análise citogenética (PASKULIN et al., 2011 *apud* WOODS et al., 1994).

3.4.3. Quimerismo

O termo “quimera” tem origem mitológica. É conhecido como o imponente e horripilante monstro que liberava fogo pelas bocas e narinas, em que a parte anterior do corpo era uma mistura de leão e cabra, e a posterior era um dragão. Por longos anos o termo “quimera” permaneceu no mundo antigo como essa figura mitológica (BULFINCH, 2002 *apud* RAMOS; CUNHA, 2016).

Sendo uma condição genética de ocorrência rara, o quimerismo é uma anomalia que se caracteriza pela presença de dois tipos diferentes de DNA no indivíduo, e pode acarretar uma série de consequências ao seu portador (RAMOS; CUNHA, 2016).

No quimerismo, há a presença de duas ou mais linhagens de células em um mesmo indivíduo, sendo essas linhagens geneticamente diferentes, originadas de mais de um zigoto. Há dois tipos de quimera humano, sendo eles quimera dispérmica e quimera sanguínea (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Na quimera dispérmica ocorre fertilização dupla, em que há a fecundação de dois óvulos por dois espermatozoides, formando dois zigotos que se fundem e formam um embrião. Se os dois zigotos forem de sexos diferentes, o embrião quimérico pode desenvolver um indivíduo com hermafroditismo verdadeiro e cariótipo XX/XY. Quimerismo sanguíneo ocorre quando há a troca placentária de células entre gêmeos dizigóticos, no útero. Um exemplo a ser citado é quando um cogêmeo possui grupo sanguíneo B, e o outro A. Se as células do primeiro cogêmeo

passarem para a circulação do segundo, este desenvolverá os antígenos A e B, resultando em um indivíduo quimera sanguíneo (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

O primeiro caso de quimera humana foi descrito em 1953, e envolvia uma mulher britânica que supostamente carregava tipos diferentes de sangue. O resultado dos exames comprovou que ela apresentava os tipos sanguíneos A e O. Após a clínica realizar o teste novamente, já que o resultado parecia ser impossível, o novo exame foi confirmado de acordo com o antigo: a mulher possuía os dois tipos sanguíneos (A e O) (GRANZEN, 2014).

O médico responsável pelos procedimentos pertinentes ao exame, lembrou que já haviam sido relatados casos de gêmeos que apresentavam sangue misto, fator resultante da gestação, e ao perguntar da paciente se a mesma possuía algum irmão gêmeo, a mulher confirmou, ressaltando que o irmão havia falecido meses após o nascimento. O médico realizou um outro exame, mas desta vez com a saliva da paciente, que resultou em sangue do tipo O. O médico responsável concluiu, então, que a mulher possuía originalmente sangue O, e que o tipo A foi recebido de seu irmão gêmeo, confirmando o primeiro caso de quimera humana (GRANZEN, 2014).

Animais com quimerismo também apresentam duas populações de leucócitos distintas por seus cromossomos sexuais, apresentando cariótipo $2n=38,XX/38,XY$ (MORAN; GILLIES; NICHOLAS, 1984 *apud* COSTA et al., 2017).

Em bovinos, quando ocorre o nascimento de dois bezerros de sexos opostos, a fêmea normalmente apresenta genitália ambígua, e atualmente, acredita-se que isso ocorre por quimerismo gonadal nas fêmeas dos bezerros, o que é conhecido como *freemartin* (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Já foram relatados casos em Nova Iorque de gatos $38, XX/38,XY$ quimeras com pelos pretos e laranja que eram fenotipicamente machos. Alguns deles possuíam testículos e ovários desenvolvidos. Em alguns casos foi relatado fertilidade ou espermatogênese (MEYERS-WALLEN, 2011).

Centerwall e Benirschke (1973), ao realizarem exames cariotípicos em 25 gatos machos de pelagem tortoiseshell ou cálico, três gatos apresentaram cariótipo de macho normal (XY). Eles então concluíram esses gatos se tratavam de animais quiméricos resultantes da fusão de dois embriões do mesmo sexo.

O quimerismo pode ser de ocorrência natural ou artificial. A forma natural pode passar despercebida por toda a vida do indivíduo, e a forma artificial decorre de intervenções médicas e científicas. O quimerismo natural pode ocorrer a partir de três maneiras: microquimerismo, sendo o tipo mais comum, quimerismo partenogenético e quimerismo tetragamético. Vale

destacar que também existem quimerismos não embrionários, resultantes de transfusões sanguíneas e doação de órgãos (RAMOS; CUNHA, 2016).

Partindo do pressuposto de que quimerismo é quando um indivíduo contém populações celulares originadas de indivíduos diferentes, o microquimerismo ocorre quando essas populações celulares estão em níveis baixos (BARCELLOS; ANDRADE, 2004).

O quimerismo partenogenético ocorre quando um ovócito que ainda não sofreu meiose é fertilizado por dois espermatozoides, fornecendo o dobro do material genético do pai, que por fim emparelha com o dobro do material genético da mãe. Em casos de quimerismo tetragamético, dois espermatozoides fecundam dois ovócitos, resultando em dois embriões que posteriormente se fundem para formar um ser só (SVENDSEN; EBERT, 2008).

Em seres humanos, alguns relatos indicam que o quimerismo tem implicações médico-legais, pois o indivíduo quimérico apresenta dois tipos diferentes de material genético em seus tecidos, fator que envolve casos de diagnóstico incerto de paternidade. Então, ainda é um vasto campo para possíveis investigações científicas, especialmente pela falta de um diagnóstico mais preciso (JIMÉNEZ; et al., 2015).

Normalmente, o quimerismo não é diagnosticado, pois depende de alguns sinais clínicos ou características sugestivas da anomalia para a realização do exame. Os sintomas físicos, embora sejam raros, podem ser verificados para detecção do quimerismo, como ambiguidade genital, hermafroditismo, pele com coloração desigual ou cores distintas dos olhos, mas se o indivíduo não apresenta quaisquer sintomas, é difícil detectar a condição genética (SVENDSEN; EBERT, 2008; RAMOS; CUNHA, 2016).

Em um estudo realizado em quatro gatos machos de pelagem tortoiseshell, um desses animais apresentou quimerismo (38,XX/38,XY). Esse gato foi submetido a análise histológica testicular, e a espermatogênese só estava presente em alguns túbulos seminíferos. Então, é possível observar que em gatos machos a pelagem de coloração tortoiseshell pode ser indicativo de um animal quimera (KUIPER; HEWICKER-TAUTWEIN; DISTL, 2003 *apud* COSTA et al., 2017).

3.5. Citogenética

A citogenética é o termo utilizado para designar qualquer estudo voltado ao cromossomo, seja ele isolado ou em conjunto, condensado ou distendido, no que se refere à sua forma, organização, função e replicação, bem como variação e evolução (GUERRA, 1988).

A citogenética tem sido utilizada como ferramenta de considerável importância no entendimento da diversidade genética, bem como taxonomia de espécies e afins. Também é utilizada nas áreas de medicina, em que o número de malformações congênitas, desvios metabólicos, displasias esqueléticas, anomalias cromossômicas e outros distúrbios genéticos crescem cada vez mais. Desta forma, a genética é uma ampla área com potencial de crescimento por ser importante não só no desenvolvimento de estudos científicos, como também na saúde pública (ALBANO, 2000).

A citogenética foi dividida em dois grandes períodos, sendo o primeiro período denominado Citogenética Clássica, que se iniciou em 1902, e dois pesquisadores chamados Boveri e Sutton destacaram que os fatores responsáveis pela transmissão de características encontravam-se nos cromossomos. O segundo período, chamado Citogenética Molecular, foi iniciado quando as técnicas e metodologias moleculares começaram a ser desenvolvidas e utilizadas. Nesse período, as concepções e compreensão dos cromossomos foram elevadas, bem como especificidade do diagnóstico (LACADENA, 1996).

Na primeira metade do século XX foram desenvolvidos os primeiros passos para o desenvolvimento do cariótipo. Logo após o entendimento da ação da colchicina e do tratamento hipotônico das células, foi estabelecida a determinação do número correto de cromossomos humanos (46) pela contagem de células somáticas. A partir dessas descobertas, passou a ser possível identificar as anomalias cromossômicas. Foi descrita então, em 1959, a primeira trissomia de cromossomos autossômicos, conhecida como Síndrome de *Down* (TJIO; LEVAN, 1956; LEJEUNE; GAUTIER; TURPIN, 1959; TREVISAN et al., 2014).

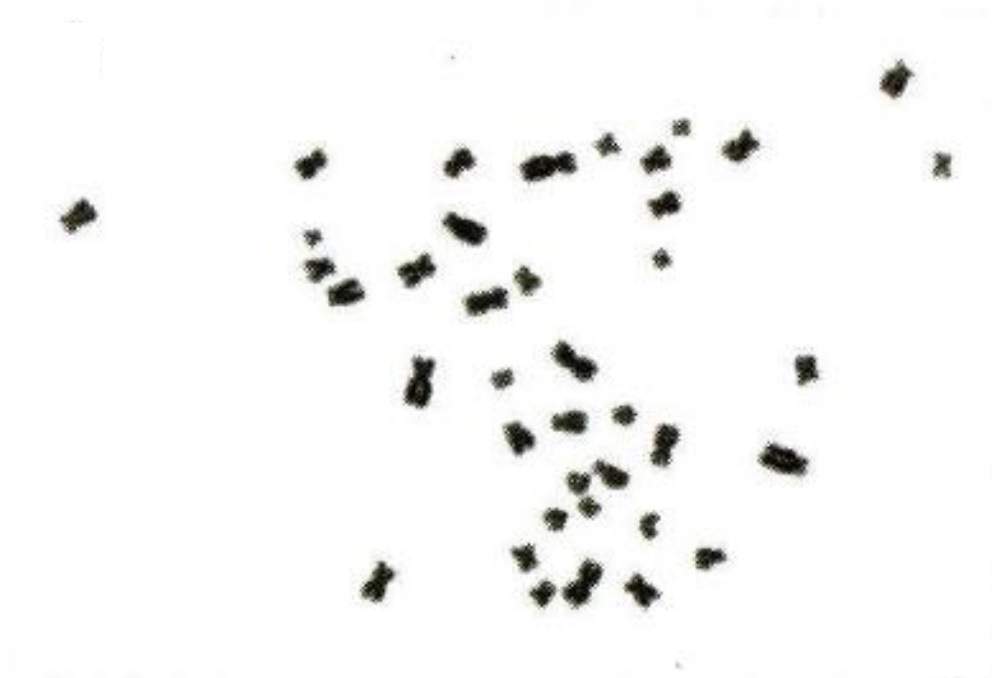
O progresso de identificação dos cromossomos originou-se a partir de uma gama de estudos ocorridos entre os anos 1968 e 1969, que tiveram como princípio a utilização de corantes com afinidade com o DNA, como orceína e giemsa, que passaram a auxiliar na identificação de cromossomos. Vale destacar que essa coloração só identificava as anomalias cromossômicas numéricas, pois as aberrações estruturais dificilmente podiam ser observadas, ou eram impossíveis de serem detectadas (KEAGLE; GERSEN, 2005; BRAMMER; ZANOTTO; CAVERZAN, 2007; MALUF; RIEGEL, 2011).

O estudo cromossômico vem sendo realizado principalmente para fins diagnósticos em pacientes com suspeitas de anomalias cromossômicas ou em outras situações clínicas (RYE; et al., 2017).

O cariótipo pode ser representado nas formas de idiograma ou cariograma. O idiograma consiste na representação esquemática do cariótipo, em que são utilizados valores médios da posição de cada centrômero, bem como tamanho de cada cromossomo do conjunto haploide. É

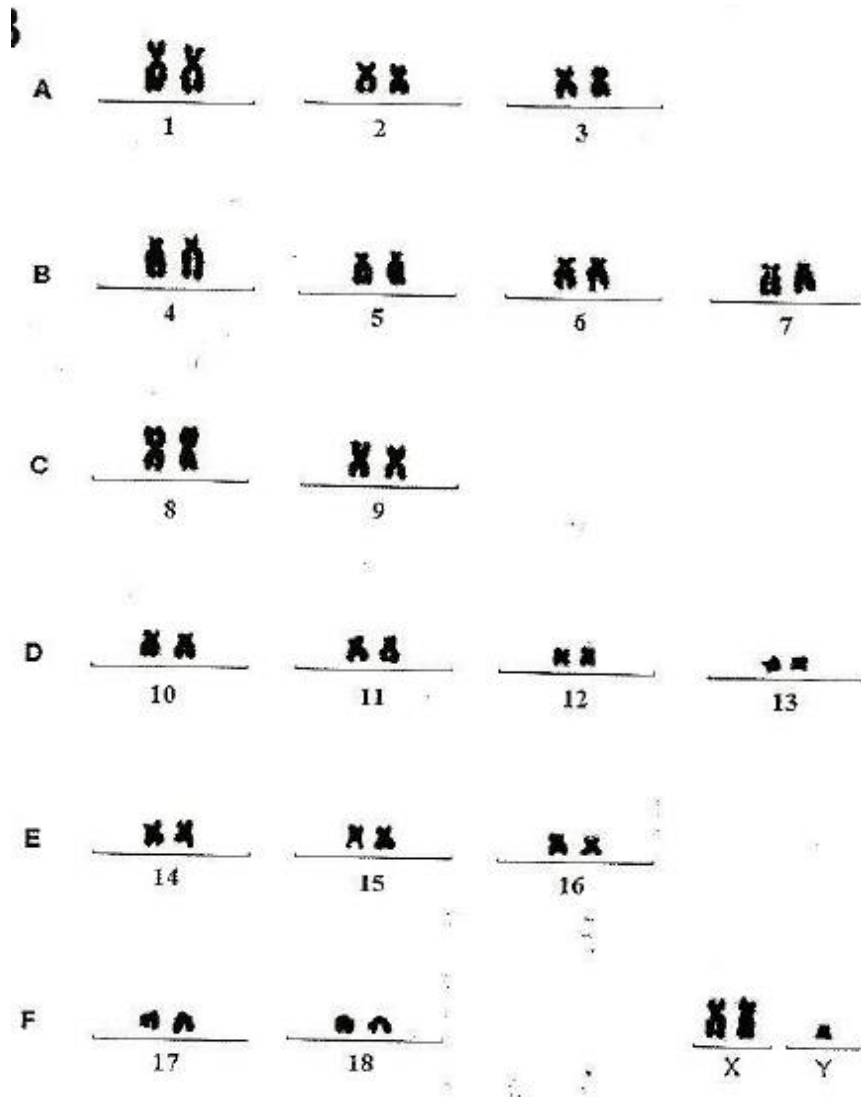
possível então obter os valores a partir da medição realizada nos cromossomos de várias células de um indivíduo, ou mesmo de uma espécie. O cariograma constrói-se a partir de um desenho detalhado de uma metáfase, em que os cromossomos se mostram corados e separados, pois os cromossomos se condensam consideravelmente no período da mitose, fazendo com que, nessa fase, se tornem visíveis ao microscópio óptico (Figura 8). Normalmente, a técnica mais acessível e menos invasiva é a que envolve a cultura de células a partir da colheita de sangue periférico. Posteriormente, todos esses cromossomos são recortados e os pares homólogos são emparelhados e enumerados de acordo com a ordem de cada espécie (Figura 9) (GUERRA, 1988; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

Figura 8. Célula de um gato em metáfase mitótica.



Fonte: COSTA; et al. (2017).

Figura 9. Exame cariotípico de um gato macho com Síndrome de Klinefelter.



Fonte: COSTA; et al. (2017)

Mencionando o exemplo dos seres humanos, eles possuem número diploide de 46 cromossomos, resultando em 23 pares, sendo 22 deles autossomos, e um par é constituído pelos dois cromossomos sexuais. No cariótipo, os pares de autossomos são numerados de forma decrescente em relação ao seu tamanho, de um a 22. Os cromossomos sexuais são designados por X e Y. Os pares cromossômicos são divididos em sete grupos que são caracterizados da letra A a G (KASAHARA, 2003).

Pesquisadores elaboraram estudos no intuito de aperfeiçoar o exame. Foram desenvolvidas técnicas de coloração longitudinal dos cromossomos, mais conhecidas como “bandeamento”, e posteriormente técnicas de alta resolução cromossômica, resultando em um melhor reconhecimento diagnóstico das alterações cromossômicas, tanto numéricas, quanto

estruturais (CASPERSSON; ZACH; JOHANSSON, 1970; YUNIS, 1981; TREVISAN et al., 2014).

O cariótipo também envolve outras técnicas, como a que permite resolução de material genético maior que 5 megabases (Mb), as que permitem detectar alterações com resolução menor que 5 Mb, e as que permitem a visualização de uma sequência particular do cromossomo. Dentre as técnicas de diagnóstico mais específicas, é possível destacar a Hibridização *in situ* fluorescente (FISH), a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), e as técnicas de bandeamento que tornaram possível a visualização de blocos de coloração diferenciadas, conhecidos como bandas (CHAVES; NICOLAU, 2013; ESPARZA-GARCÍA et al., 2017).

A FISH é umas das técnicas mais utilizadas, e promove a ligação de sequências de DNA marcadas com fluorocomas (sondas) aos genes, ou cromossomos-alvo que os complementam. Na preparação de lâminas dessa técnica, a sequência de DNA que se deseja localizar *in situ* e a hibridização dos cromossomos precisam ser marcadas e isoladas. O DNA marcado passa a funcionar como uma sonda para encontrar as sequências de DNA complementares, sendo chamadas de cromossomos-alvo (BRAMMER; ZANOTTO; CAVERZAN, 2007; MALUF; RIEGEL, 2011).

A técnica de amplificação de sondas dependente de ligações múltiplas (MLPA), que é uma técnica de PCR, e são utilizadas mais de 40 sondas, cada uma estando localizada em uma região específica de interesse, em que é impossível visualizar vários locais em um mesmo teste. Na Hibridização Genômica Comparativa por Microarranjos (aCGH), milhares de sequências de DNA não marcadas e sondas de oligonucleotídeos são unidas a superfícies de alta densidade com coordenadas específicas (ESPARZA-GARCÍA; et al., 2017).

3.5.1. Citogenética na Medicina Veterinária

A citogenética veterinária é uma área que identifica as características genéticas normais ou anormais em animais. Como muitas das anomalias cromossômicas vêm acompanhadas de infertilidade, a área tem significativa importância econômica em algumas espécies animais. Em várias áreas da medicina clínica, a análise cromossômica tem sido melhorada exaustivamente e é largamente utilizada tanto em pequenos, quanto em grandes animais (CHAVES; NICOLAU, 2013; YIMER; ROSNINA, 2014).

A citogenética voltada para pequenos animais tem ganhado significativa atenção, tendo em vista que, a um tempo atrás, esses estudos só tinham importância em animais de produção (COSTA; et al., 2017).

Devido à dificuldade de se desenvolver estudos experimentais sobre a Síndrome de Klinefelter em humanos por questões éticas, passaram a utilizar em ratos. A forma de diagnóstico utilizada para detecção da anomalia dificultava as pesquisas, pois só era possível realizar as técnicas de identificação após a morte do animal. Posteriormente, foram desenvolvidas técnicas para identificação desses cromossomos, onde era possível realizar os exames a partir da biópsia da ponta da cauda dos animais, e, logo após isso, passaram a utilizar amostras de sangue periférico para cultura de leucócitos, sendo este último, um método consideravelmente menos invasivo (LUE et al., 2005; LEWEJOHANN et al., 2009).

Esse avanço citogenético proporcionou melhoras significativas, resultando em novas abordagens experimentais em modelos de ratos para melhor exploração dos mecanismos envolvidos na Síndrome de Klinefelter (WISTUBA, 2010).

Os estudos citogenéticos começaram a ser desenvolvidos nos gatos domésticos há mais de 50 anos, em consequência da ampliação significativa dos animais integrantes da família Felidae, resultando em um considerável avanço de técnicas de cultivo celular para obtenção de amostras cromossômicas. Graças a esse avanço na citogenética veterinária, que foi possível detectar características genéticas dessa família, sendo possível chegar a importantes conclusões voltadas às inúmeras características genéticas desses animais (CLAVIJO-MALDONADO; RAMÍREZ-BENAVIDES, 2011).

Estudos obtidos com 10 gatos que apresentavam problemas reprodutivos foram realizados na Suécia a partir de esfregaço de mucosa bucal. Com o intuito de observar cromatina nuclear positiva, fator que é observado em indivíduos com dois cromossomos sexuais X, o esfregaço foi analisado, e concluiu-se que dois gatos apresentaram anomalias cromossômicas, sendo um deles de pelagem tortoiseshell (AXNÉR; et al., 1996).

3.5.2. Exame de cariótipo no diagnóstico de anomalias cromossômicas em gatos de pelagens tortoiseshell ou cálica

Com a descoberta do Corpúsculo de Barr em 1949, foram desenvolvidos os estudos específicos dos cromossomos X e Y, denominado sexo nuclear. Sendo eles a cromatina sexual do X ou cromatina sexual do Y, são técnicas que podem ser utilizadas em substituição ao cariótipo. A técnica consiste na utilização de vários tipos celulares em intérfase, como células da mucosa oral ou vaginal, sedimento urinário, líquido amniótico, etc. (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

A cromatina sexual do X, também conhecida como Corpúsculo de Barr, aparece em células interfásicas de fêmeas de mamíferos, e corresponde a um dos cromossomos X inativado.

Citologicamente, apresenta-se como uma massa corada fortemente, com forma plano-convexa, e aproximadamente 1 micrón de diâmetro, aderida à membrana celular. A cromatina sexual do Y também pode ser visualizada em células interfásicas, e corresponde à presença de ao menos um cromossomo Y. Normalmente é utilizada alguma coloração fluorescente, como a quinacrina, e a lâmina pode ser observada em microscópio de contraste de fase, em que o cromossomo Y, quando presente, aparece como um ponto brilhante (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Exames cariotípicos vêm sendo largamente utilizados em gatos machos tortoiseshell ou cálico, que de acordo com estudos desenvolvidos, gatos machos com essa pelagem característica normalmente possuem uma anomalia cromossômica. Normalmente, para a realização do exame, os laboratórios solicitam uma amostra de 5mL de sangue periférico em seringa previamente heparinizada. O exame é realizado a partir da cultura de linfócitos (MOORHEAD et al., 1960; COSTA et al., 2017).

Em um relato de gato macho tortoiseshell, publicado em 2017, o protocolo realizado para a realização do cariótipo foi a transferência de 10 gotas de sangue total em um frasco com meio de cultura a 4,5mL, 0,1mL de fitohemaglutinina, penicilina/estreptomicina a 0,1mL, e 0,5mL de soro bovino fetal. A amostra foi submetida à estufa por 72 horas a 38°C. Com 71 horas e 30 minutos, 0,1mL de colchicina 0,0016% foi adicionada. Posteriormente, foram coradas lâminas em solução de giemsa a 5% em tampão fosfato 0,06M, pH 6,8, por dois minutos, para a realização da análise. Vale destacar que, nesse estudo, as células analisadas se encontravam em metáfase mitótica, e em 100% das metáfases havia a presença do número diploide de 39 cromossomos, sendo eles dois cromossomos sexuais X, e um cromossomo sexual Y, cariótipo característico da Síndrome de Klinefelter (COSTA; et al., 2017).

Também pode ser realizado o cariótipo de fibroblastos com biópsias da pele. O fragmento da pele é colocado em um frasco com meio de cultura para transporte e posteriormente transferido para uma placa de Petri pequena onde, por meio do bisturi, é cortado inúmeras vezes. O material obtido é semeado em frascos com meio de cultura e colocado em estufa e, ao final do crescimento das culturas, passa pelo mesmo processo que é realizado com o sangue (PASKULIN; et al., 2011).

É relevante destacar a importância do cariótipo no diagnóstico de anomalias cromossômicas, e indivíduos que apresentam aspecto síndrômico podem apresentar alterações diversas, sejam elas físicas, comportamentais ou intelectuais. Um profissional treinado pode realizar o respectivo exame para que haja o estabelecimento de um diagnóstico correto (TREVISAN; et al., 2014).

Então, as técnicas de análise contribuem diretamente para a detecção de anomalias cromossômicas, sejam elas numéricas ou estruturais, e são uma ferramenta de interesse médico, tanto humano quanto animal, e biotecnológico (CHAVES; NICOLAU, 2013).

4. CONCLUSÃO

As alterações genéticas que envolvem a presença das pelagens tortoiseshell ou cálico em gatos machos domésticos têm como consequência, normalmente, a presença de distúrbios reprodutivos, sendo os gatos os únicos animais a apresentarem essa pelagem característica como sinal clínico consideravelmente perceptível de uma possível anomalia cromossômica.

Em comparação aos estudos voltados às outras famílias de mamíferos, a citogenética em felinos ainda é considerada limitada, porém é uma ferramenta consideravelmente importante na área da Medicina Veterinária, principalmente para a detecção de certas anomalias e/ou patogenias.

Portanto, é importante que pesquisadores sejam estimulados a desenvolverem estudos científicos voltados à genética dessa pelagem presente em gatos machos, pois embora tenha sido descoberta há anos, não é tão conhecida.

REFERÊNCIAS

- AKSGLAEDE, L.; LINK, K.; GIWERCMAN, A.; JORGENSEN, N.; SKAKKEBÆK, N.; JUUL, A. 47 XXY Klinefelter Syndrome: Clinical Characteristics and Age-Specific Recommendations for Medical Management. **American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)**, c. 163, p.55-63, 23 de janeiro de 2013.
- AKSGLAEDE, L.; SKAKKEBÆK, N. E.; ALMSTRUP, K.; JUUL, A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. **ACTA PÆDIATRICA**, p. 793-806, 2011.
- ALBANO, L. M. J. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no município de São Paulo, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, p. 29-34, 2000.
- APARICIO-RODRÍGUEZ, J. M.; HURTADO-HERNÁNDEZ, M. D.; MARROQUÍN-GARCÍA, I.; ROJAS-RIVERA, G.; BARRIENTOS-PÉREZ, M.; GIL-ORDUÑA, N. C.; FLORES-NÚÑEZ, A.; RUIZ-GONZÁLEZ, R.; GÓMEZ-TELLO, H.; RODRÍGUEZ-PERALTA, S.; ZAMUDIO-MENESES, R.; CUELLAR-LÓPEZ, F.; CUBILLIO-LEÓN, M. A.; SIERRA-PINEDA, F.; PALMA-GUZMÁN, M.; CHAVEZ-OZEKI, H.; CHATELAIN-MERCADO, S. Main chromosome aberrations among 4617 chromosomal studies at a third level pediatric Mexican hospital in 19 years period of time. **International Journal of Genetics and Molecular Biology**, v. 3, n. 11, p. 161-184, 2011.
- AXNÉR, E.; STROM, B.; LINDE-FORSBERG, G.; GUSTAVSSON, I.; LINDBLAD, K.; WALLGREN, M. Reproductive Disorders in 10 domestic male cats. **Journall of Small Practice**, v. 32, n. 8, p. 394-401, 1996.
- BALOGH, O.; BERGER, A.; PIENKOWSKA-SHELLING, A.; WILLMITZER, F.; GREY, P.; JANETT, F.; SCHELLING, C.; REICHLER, I. M. 37,X/38,XY Mosaicism in a Cryptorchid Bengal Cat with Müllerian Duct Remnants. **Sexual Development**, p. 327-332, 16 de janeiro de 2016.
- BARCELLOS, K. S. A.; ANDRADE, L. E. C. Microquimerismo fetal-materno nas doenças reumáticas auto-imunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 1, p. 53-61, 2004.
- BORGES-OSÓRIO, Maria Regina; ROBINSON, Wanyce Miriam. **Genética Humana**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- BONOMI, M.; ROCHIRA, V.; PASQUALI, D.; BALERCIA, G.; JANNINI, E. A.; FERLIN, A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. **Journal Endocrinology Investigation**, p. 123-134, 19 de setembro de 2017.

BRAMMER, S. P.; ZANOTTO, M.; CAVERZAN, A. Citogenética vegetal: da era clássica à molecular. **Embrapa**, dezembro de 2007.

BULL, J. J.; VOGT, R. C. Temperature-dependent sex determination in turtles. **Science**, p. 1186-1188, 1979.

CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C. Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. **Experimental Cell Research**, p. 315-319, 1970.

CENTERWALL, W. R.; BENIRSCHKE, K. Male Tortoiseshell and Calico (T – C) Cats: Animal models of sex chromosome mosaics, aneuploids, polyploids, and chimerics. **The Journal of Heredity**, p. 272-278, 1973.

CHAVES, T. F.; NICOLAU, L. S. Citogenética e Cariotipagem Humana. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, julho/dezembro de 2013.

CHRISTENSEN, B. W. Disorders of Sexual Development in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, p. 515-526, 2012.

CLAVIJO-MALDONADO, A.; RAMÍREZ-BENAVIDES, G. F. Características cromosômicas de la familia Felidae. **Veterinaria e Zootecnia**, p. 87-95, 4 de maio de 2011.

COLEMAN, B. J.; TEMPLE, S. A.; CRAVEN, S. R. Cats and wildlife: A conservation dilemma. **USDA Cooperative extension**, 1997.

CONOVER, D. O.; HEINS, S. W. Adaptive variation in environmental and genetic sex determination in a fish. **Nature**, p. 496-498, 1987.

COSTA, M. T. P.; LOBO, R. R.; SANTILONI, V.; MOTA, L. S. L. S. Aneuploidia de cromossomos sexuais em gato de pelagem tortoiseshell – relato de caso. **Clínica Veterinária, Ano XXII**, n. 126, p. 40-44, janeiro/fevereiro de 2017.

DRISCOLL, C. A.; CLUTTON-BROCK, J.; KITCHENER, A. C.; O'BRIEN, S. J. The taming of the cat. **Scientific American**, p. 68-75, 2009.

DRISCOLL, C. A.; MENOTTI-RAYMOND, M.; ROCA, A. L.; HUPE, K.; JOHNSON, W. E.; GEFFEN, E.; HARLEY, E. H.; DELIBES, M.; PONTIER, D.; KITCHENER, A. C.; YAMAGUCHI, N.; O'BRIEN, S. J.; MACDONALD, D. W. The near Eastern origin of cat domestication. **Science**, p. 519-523, 2007.

EIZIRIK, E.; YUHKI, N.; JOHNSON, W. E.; MENOTTI-RAYMOND, M.; HANNAH, S. S.; O'BRIEN, S. J. Molecular Genetics and Evolution of Melanism in the Cat Family. **Current Biology**, v. 13, p. 448-453, 4 de março de 2003.

ESPARZA-GARCÍA, E.; CÁRDENAS-CONEJO, A.; HUICOCHEA-MONTIEL, J. C.; ARÁUJO-SOLÍS, M. A. Cromosomas, cromosopatías y su diagnóstico. **Revista Mexicana de Pediatría**, v. 84, n. 1, p. 33-39, 2017.

GANDOLFI, B.; ALHADDAD, H.; AFFOLTER, V. K.; BROCKMAN, J.; HAGSTROM, J.; JOSLIN, S. E. K.; KOEHNE, A. L.; MULLIKIN, J. C.; OUTERBRIDGE, C. A.; WARREN, W. C.; LYONS, L. A. To the Root of the Curl: A Signature of a Recent Selective Sweep Identifies a Mutation That Defines the Cornish Rex Cat Breed. **Plos one**, 27 de junho de 2013.

GRANZEN, R. R. The Human Chimera: Legal Problems Arising From Individuals with Multiple Types of DNA. **Low School Student Scholarship**, 2014.

GRAVES, J. A. The evolution of mammalian sex chromosomes and the origin of sex determining genes. **Philosophical Transactions of The Royal Society of London Series B-Biologic Science**, p. 305-311, 1995.

GRIFFITHS, Anthony; WESSLER, Sean; LEWONTIN, Richard; CARROL, Sean. **Introdução à genética**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2008.

GROTH, K. A.; SKAKKEBÆK, A.; HOST, C.; GRAVHOLT, C. H.; BOJESEN, A. Klinefelter Syndrome – A Clinical Update. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 20-30, janeiro de 2013.

GUERRA, Marcelo. **Introdução à Citogenética Geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

HAGERTORN, M.; GUSTAVSSON, I. XXY-trisomy identified by band techniques in a male tortoiseshell cat. **Journal of Heredity**, p. 132-134, 1981.

HARTWELL, Leland; HOOD, Leroy; GOLDBERG, Michael; REYNOLDS, Ann; SILVER, Lee. **Genetics: From Gene to Genomes**. 3. ed. New York: McGraw Hill, 2008.

JACOBS, P. A.; STRONG, J. A. A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. **Nature**, v. 183, n. 4657, 31 de janeiro de 1959.

JIMÉNEZ, I. A.; SUAREZ, W. C.; CENTENO, E. H.; ARENAS, A. R.; MENA, D. R. Implicaciones médico legales del quimerismo. **Medicina Legal de Costa Rica**, v. 32, março de 2015.

JOHNSON, W. E.; EIZIRIK, E.; PECON-SLATTERY, J.; MURPHY, W. J.; ANTUNES, A.; TEELING, E.; O'BRIEN, S. J. The Late Miocene Radiation of Modern Felidae: A Genetic Assessment. **Science**, v. 311, p. 73-77, 6 de janeiro de 2006.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Biologia Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

KAELIN, C. B.; XU, X.; HONG, L. Z.; DAVID, V. A.; MCGOWAN, K. A.; SCHMIDT-KÜNTZEL, A.; ROELKE, M. E.; PINO, J.; PONTIUS, J.; COOPER, G. M.; MANUEL, H.; SWANSON, W. F.; MARKER, L.; HARPER, C. K.; DYK, A. V.; YUE, B.; MULLIKIN, J. C.; WARREN, W. C.; EIZIRIK, E.; KOS, L.; O'BRIEN, S. J.; BARSH, G. S.; MENOTTI-RAYMOND, M. Specifying and Sustaining Pigmentation Patterns in Domestic and Wild Cats. **Science**, 21 de setembro de 2012.

KASAHARA, Sanae. **Práticas de Citogenética**. Rio Claro: SBG, 2003.

KEAGLE, Martha B.; GERSEN, Steven L. **The principle of clinical cytogenetics**. 2. ed. Totowa: Human Press Inc., 2005.

KLINFELTER, H. F.; REIFENSTEIN, E. C.; ALBRIGHT, F. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 2, n. 11, novembro de 1942.

LACADENA, Juan Ramón. **Citogenética**. 1. ed. Madrid: Complutense S.A., 1996.

LANFRANCO, F.; KAMISCHKE, A.; ZITZMANN, M.; NIESCHLAG, E. Klinefelter's syndrome. **Lancet**, p. 273-283, 2004.

LEAMAN, T.; ROWLAND, R.; LONG, S. E. Male tortoiseshell cats in the United Kingdom. **Veterinary Record**, n. 144, p. 9-12, 1999.

LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. **Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences**, p. 1721-1722, 1959.

LEWEJOHANN, L.; DAMM, O. S.; LUETJENS, C. M.; HÄMÄLÄINEN, T.; SIMONI, M.; NIESCHLAG, E.; GROMOLL, J.; WISTUBA, J. Impaired recognition memory in male mice with a supernumerary X-chromosome. **Physiology & Behavior**, p. 23-29, 2009.

LONG, S. E. 38,XX/38,XY chromosome chimaerism in three feline siblings. **Veterinary Record**, n. 145, p. 404-405, 1999.

LUE, Y.; JENTSCH, J. D.; WANG, C.; RAO, P. N.; HIKIM, A. P. S.; SALAMEH, W.; SWERDLOFF, R. S. XXY mice exhibit gonadal and behavioral phenotypes similar to Klinefelter syndrome. **Endocrinology**, p. 4148-4154, 2005.

LYON, M. F. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus L.*). **Nature**, v. 190, 22 de abril de 1961.

LYONS, L. DNA MUTATIONS OF THE CAT: The good, the bad and the ugly. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 2015.

MALUF, Sharbel Weidner; RIEGEL, Mariluce. **Citogenética humana**. Porto Alegre: Artmed, 2011.

MCELREAVEY, K.; FELLOUS, M. Sex Determination and the Y Chromosome. **American Journal of Medical Genetics**, p. 176-185, 1999.

MEYERS-WALLEN, V. N. Gonadal and Sex Differentiation Abnormalities of Dogs and Cats. **Sexual Development**, p. 46-60, 14 de outubro de 2011.

MEYERS-WALLEN, V. N. Inherited Abnormalities of Sexual Development in Dogs and Cats. **International Veterinary Information Service**, 13 de setembro de 2001.

MOORE, J. A. Science as a Way of Knowing – Genetics. **American Zoologist**, v. 26, p. 583-747, 1984.

MOORHEAD, P. S.; NOWELL, P. C.; MELLMAN, W. J.; BATTIPS, D. M.; HUNGERFORD, D. A. Chromosome Preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. **Experimental Cell Research**, v. 20, n. 3, p. 613-616, 1960.

NICHOLAS, F. W. **Introduction to Veterinary Genetics**. 3 ed. Chichester: Willey-Blackwell, 2010.

O'BRIEN, S. J.; JOHNSON, W. E. The evolution of cats. **Scientific American**, p. 68-75, 2007.

OKOLLE, K.; PERAMPALAM, S.; BARKER, A.; NOLAN, C. J. A case of Klinefelter syndrome with hypersexual desire. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism: CASE REPORTS**, agosto de 2017.

PARDO, E.; MONTES, Y.; CARDALES, Y. Variabilidade Genética del Gato Doméstico (*Felis catus*) en Magangué, Bolívar, Colombia. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, p. 277-287, 4 de fevereiro de 2016.

PASKULIN, G. A.; LORENZEN, M. B.; ROSA, R. F. M.; GRAZIADIO, C.; ZEN, P. R. G. Importância da análise cromossômica dos fibroblastos em casos suspeitos de mosaicismo: experiência de serviço de Genética Clínica. **Revista Paulista de Pediatria**, p. 73-79, 2011.

PAZZA, R.; KAVALCO, K. F. **Uma pequena introdução à genética de felinos**. 1. ed. Rio Paranaíba – MG: ARAUCÁRIA COMUNICAÇÃO E EDITORA, 2015.

PEDERSEN A. S.; BERG L. C.; ALMSTRUP K.; THOMSEN P. D. A Tortoiseshell Male Cat: Chromosome Analysis and Histologic Examination of the Testis. **Cytogenetic and Genome Research**, 6 de dezembro de 2013.

PEÑUELA, M.; PARDO, E.; GARCÍA, V. H.; CÁRDENAS, H. Coat genetic markers of the domestic cat *Felis catus* (Felidae) from southwestern Colombia. **MVZ Córdoba**, p. 5390-5403, janeiro de 2016.

PÉREZ, E. P.; VARGAS, L. A. C.; MASS, B. L. M. Perfil genético de la población de gatos (*Felis catus*) e Riohacha, La Guajira, mediante genes de pelaje. **Revista Facultad de Ciencias Básicas**, v. 13, n. 2, p. 128-132, 9 de fevereiro 2017.

PONTIUS, J. U.; MULLIKIN, J. C.; SMITH, D. R.; AGENCOURT SEQUENCING TEAM; LINDBLAD-TOH, K.; GNERRE, S.; CLAMP, M.; CHANG, J.; STEPHENS, R.; NEELAM, B.; VOLFOVSKY, N.; ACHÄFFER, A. A.; AGARWALA, R.; NASFSTRÖM, K.; MURPHY, W. J.; GIGER, U.; ROCA, A. L.; ANTUNES, A.; MENOTTI-RAYMOND, M.; YUHKI, N.; PECON-SLATTERY, J.; JOHNSON, W. E.; BOURQUE, G.; TESLER, G.; NISC COMPARATIVE SEQUENCING PROGRAM; O'BRIEN, S. J. Initial Sequence and comparative analysis of the cat genome. **Cold Spring Harbor Laboratory**, p. 1675-1689, 2007.

RAMOS, A. V. G. F. F.; CUNHA, L. R. B. Um outro eu: o caso das quimeras humanas. **Revista de Bioética y Derecho**, p. 101-117, 2016.

RAVEN, Peter H.; EVERT, Ray F.; EICHHORN, Susan E. **Biologia Vegetal**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

RÖPKE, A.; TÛTTELMANN, F. Aberrations of the X chromosome as cause of male infertility. **Europe Society of Endocrinology**, p. 1-31, 13 de junho de 2017.

RUIZ-GARCÍA, M. Genetic Profiles from coat genes of natural Balearic cat populations: na eastern Mediterranean and North-African origin. **Genetics Selection Evolution**, p. 39-64, 1994.

RYE, Connie; WISE, Robert; JURUKOVSKI, Vladimir; DESAIX, Jean; CHOI, Jung; AVISSAR, Yael. **Biology**. Houston: OpenStax, 2017.

SCHMIDT-KÜNTZEL, A.; NELSON, G.; DAVID, V. A.; SCHÄFFER, A. A.; EIZIRIK, E.; ROELKE, M. E.; KEHLER, J. S.; HANNAH, S. S.; O'BRIEN, S. J.; MENOTTI-RAYMOND, M. A Domestic cat X Chromosome Linkage Map and the Sex-Linked *orange*, Multiple Origins and Epistasis Over *nonagouti*. **Genetic Society of America**, p. 1415-1425, 8 de janeiro de 2009.

SVENDSEN, Clive; EBERT, Allison. **Encyclopedia of stem cell research**. Thousand Oaks: SAGE Publications, 2008.

SZCZERBAL, I.; STACHOWIACK, M.; DZIMIRA, S.; SLIWA, K.; SWITONSKI, M. The first case of 38,XX (*SRY*-positive) disorder of sex development in a cat. **Molecular Cytogenetics**, 2015.

TEIXEIRA, Fátia Milena. **Mutações cromossômicas e principais síndromes**. 2015. 31 f. Monografia (Especialização em Genética). Universidade do Paraná, Paraná.

TJIO, J. H.; LEVAN, A. The chromosome number of man. **Hereditas**, p. 1-6, 1956.

TREVISAN, P.; ROSA, R. F. M.; KOSHIYAMA, D. B.; ZEN, T. D.; PASKULIN, G. A.; ZEN, P. R. G. Cardiopatias congênitas e cromossomopatias detectadas por meio de cariótipo. **Revista Paulista de Pediatria**, p. 262-271, 2 de junho de 2014.

VARGAS, L. A. C.; PÉREZ, E. P.; MASS, B. L. M. Estructura genética-poblacional de gatos domésticos (*Felis catus*), usando marcadores fenotípicos em Santa Marta, Colombia. **Logos, Ciencia e tecnologia**, v. 8, n. 2, 2017.

VEASEY, E. A.; PIOTTO, F. A.; NASCIMENTO, W. F.; RODRIGUES, J. F.; MEZETTE, T. F.; BORGES, A.; BIGUZZI, F. A.; SANTOS, F. R. C.; SOBIERAJSKI, G. R.; RECCHIA, G. H.; MISTRO, J. C. Processos evolutivos e a origem das plantas cultivadas. **Ciência Rural**, v. 41, n. 7, p. 1218-1228, julho de 2011.

VELLA, Carolayn; SHELTON, Lorraine; MCGONAGLE, John; STANGLEIN, Terry. **Robinson's Genetics for Cat Breeders and Veterinarians**. 4 ed. Burlington: Butterworth-Heinemann: 1999.

WIKSTRÖM, A. M.; DUNKEL, L. Testicular Function in Klinefelter Syndrome. **HORMONE RESEARCH**, p. 317-326, 17 de março de 2008.

WISTUBA, J. Animal models for Klinefelter's syndrome and their relevance for the clinic. **Molecular Human Reproduction**, v. 16, n. 6, p. 375-385, 21 de março de 2010.

WISTUBA, J.; STUKENBORG, J.; LUETJENS, C. M. Mammalian Spermatogenesis. **Functional Development and Embriology**, p. 99-117, 1 de agosto de 2007.

WOZENCRAFT, Christopher. **Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference**. 3 ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2005.

YIMER, N.; ROSNINA, Y. Chromosomal Anomalies and Infertility in Farm Animals: A Review. **PERTANIKA JOURNAL: TROPICAL AGRICULTURE SCIENCE**, p. 1-18, 2014.

YUNIS, J. J. New chromosomes techniques in the study of human neoplasia. **Human Pathology**, p. 540-549, 1981.

ZEVALLOS, Karla Alejandra Vizcarra. **Análise da função de genes candidatos à manutenção da inativação do cromossomo X em humanos**. 2017. 27 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo, São Paulo.