BioSCIENCE Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00007

Envelhecimento precoce pode estar relacionado com a Síndrome de Williams?

Can premature aging be related to Williams Syndrome?

Fernanda Ritt de Souza[1], Maria Eduarda Hammerschmidt[1], Gabriela van Erven[1], Julia Daniela de Sá[1], Evelyn Mazur[1], Liya Regina Mikami[1]

RESUMO

Introdução: A síndrome de Williams (SW) é condição genética rara, autossômica dominante causada por uma microdeleção heterozigótica em 7q11.23. Apresenta manifestações clínicas diversas, incluindo sintomas de envelhecimento precoce multissistêmicos, como o desenvolvimento precoce de doenças de idades mais avançadas. A haploinsuficiência do gene ELN, o estresse oxidativo, desencadeado pela superexpressão do gene NCF1 e disfunção mitocondrial, são apontados como responsáveis por manifestações ligadas ao envelhecimento.

Objetivo: Analisar aspectos clínicos e biológicos da síndrome de Williams relacionados ao envelhecimento precoce, buscando entender suas causas e mecanismos de ação.

Método: Trata-se de revisão narrativa, sendo utilizados 25 artigos obtidos nas bases de dados Scielo, PubMed, ProQuest e Google Acadêmico. Foram incluídos estudos publicados entre 1996 e 2024, nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores "síndrome de Williams", "envelhecimento", "NCF1" e "ELN".

Resultado: Haploinsuficiência do gene ELN, aumento da angiotensina II, superexpressão do gene NCF1 e alterações na respiração celular mitocondrial nos portadores da síndrome de Williams geram estresse oxidativo, e consequentemente, envelhecimento precoce nos afetados. Os portadores da síndrome podem apresentar perda auditiva, puberdade e catarata precoces e desenvolvimento cognitivo prejudicado, manifestando transtorno de déficit de atenção e ansiedade.

Conclusão: O envelhecimento precoce na síndrome de Williams envolve manifestações multissistêmicas associadas à haploinsuficiência do gene ELN e à superexpressão do gene NCF1, que promovem estresse oxidativo e disfunção celular.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Williams. Envelhecimento. Elastina.

ABSTRACT

Introduction: Williams syndrome (WS) is a rare, autosomal dominant genetic condition caused by a heterozygous microdeletion in 7q11.23. It presents diverse clinical manifestations, including multisystemic premature aging symptoms, such as the early development of diseases typically associated with older age. The haploinsufficiency of the ELN gene, oxidative stress triggered by the overexpression of the NCF1 gene, and mitochondrial dysfunction are identified as key factors contributing to aging-related manifestations.

Objective: To analyze the clinical and biological aspects of Williams syndrome related to premature aging, aiming to understand its causes and mechanisms of action.

Method: This study is a narrative review, including 25 articles obtained from databases such as Scielo, PubMed, ProQuest, and Google Scholar. Studies published between 1996 and 2024 in Portuguese and English were included, using the descriptors "Williams syndrome," "aging," "NCF1," and "ELN."

Result: ELN gene haploinsufficiency, high angiotensin II levels, NCF1 gene overexpression, and alterations in mitochondrial cellular respiration in individuals with Williams syndrome lead to oxidative stress and, consequently, premature aging. Individuals with the syndrome may experience hearing loss, early puberty, early-onset cataracts, and impaired cognitive development, often manifesting attention deficit disorder and anxiety.

Conclusion: Premature aging in Williams syndrome involves multisystemic manifestations associated with the ELN gene haploinsufficiency and the NCF1 gene overexpression, which promote oxidative stress and cellular dysfunction.

KEYWORDS: Williams syndrome. Aging. Elastin.

Mensagem Central

A síndrome de Williams-Beuren ou síndrome de Williams é condição genética, de caráter autossômico dominante, multissistêmica e rara causada pela microdeleção heterozigótica de parte do braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, envolvendo entre 21 e 28 genes. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, resultado de uma deleção de novo. Esta condição tem incidência estimada de 1:7500 e 1:20000 nascidos vivos, não havendo prevalência entre sexo e etnia ou determinada região geográfica. Este artigo pretende atualizar o conhecimento sobre a doença dando ênfase principalmente aos paraefeitos no seu desenvolvimento.

Perspectiva

O envelhecimento precoce na síndrome de Williams possui manifestações complexas e multissistêmicas, envolvendo mecanismos biológicos complexos de ação genética e biomolecular. As causas desse envelhecimento precoce ainda não são amplamente conhecidas, porém destaca-se o papel da haploinsuficiência do gene ELN e da superexpressão do gene NCF1 no aumento do estresse oxidativo e consequente redução de função dos tecidos e apoptose celular. Pesquisa contínua é essencial para compreender melhor os mecanismos subjacentes da síndrome e desenvolver intervenções que possam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados.

[1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: fernandaritt08@gmail.com | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas

Como citar:
de Souza FR, Hammerschmidt ME, van Erven G, de Sá JD, Mazur E, Mikami LR. Envelhecimento precoce pode estar relacionado com a Síndrome de Williams? BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00007

CC BY

INTRODUÇÃO

A síndrome de Williams-Beuren ou síndrome de Williams (SW) é condição genética, de caráter autossômico dominante, multissistêmica e rara causada pela microdeleção heterozigótica de parte do braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, envolvendo entre 21 e 28 genes. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, resultado de uma deleção de novo. Esta condição tem incidência estimada de 1:7500 e 1:20000 nascidos vivos, não havendo prevalência entre sexo e etnia ou determinada região geográfica.[1,2]

Embora os mecanismos de ação de todos os genes envolvidos não sejam amplamente conhecidos, as principais manifestações clínicas dos afetados estão ligadas à haploinsuficiência dos genes ELN, GTF2I, BAZ1B, LIMK1. Por afetar diversos genes, a síndrome desencadeia manifestações clínicas em quase todos os sistemas do corpo. Essas complicações variam de um afetado a outro e, também, podem surgir ou desaparecer com o passar do tempo.[3]

As principais complicações ocorrem nos sistemas endócrino, cardíaco e nervoso central; porém, também existem manifestações gastrointestinais, músculo esqueléticas e de outros sistemas do corpo. Os afetados costumam possuir déficit cognitivo moderado, transtornos de ansiedade e hipersociabilidade, o que caracteriza o perfil neurológico da síndrome. Outras características comumente encontradas são dismorfologia craniofacial (testa ampla, plenitude periorbital, lábios grandes e boca larga e problemas dentários (microdontia e ausência de dentes, hipoplasia do esmalte, má oclusão dentária), o que desencadeia fenótipo facial típico da SW.[3-5]

O diagnóstico dela costuma ser dado ao nascimento ou na primeira infância pela percepção de sinais e/ou sintomas sugestivos da condição nessas 2 faixas etárias, principalmente o dismorfismo facial. Porém, não há triagem neonatal específica. Embora o fenótipo facial característico facilite o diagnóstico na infância, não existem estudos significativos sobre sintomas e complicações da síndrome na idade adulta, visto que essas informações eram desconhecidas há pouco tempo, pois muitos afetados não chegavam à vida adulta. Com a melhora no tratamento e desenvolvimento de novos medicamentos, a expectativa de vida dos portadores se tornou muito similar à de indivíduos não afetados.[4]

Com o aumento da idade, passou-se a observar sinais multissistêmicos de envelhecimento precoce nos pacientes juntamente com manifestações precoces na adolescência e início da vida adulta com doenças características de idades avançadas, como catarata, diabete e enfisema. Observou-se acentuado declínio cognitivo e aumento do comprometimento do sistema digestório, endócrino, musculoesquelético e de outros sistemas afetados pela síndrome, da regulação do sono, possivelmente ligados às mudanças nos padrões de metilação de certos genes.[6]

As causas desse envelhecimento ainda não são amplamente compreendidas, sendo as principais relacionadas à haploinsuficiência do gene ELN e a intensificação do estresse oxidativo nos afetados. Essa haploinsuficiência desencadeia no comprometimento de tecidos ricos em fibras elásticas e consequentemente sinais de envelhecimento precoce, principalmente na pele e nos sistemas cardíacos e pulmonares. Enquanto isso, o aumento do estresse oxidativo ocorre pelo aumento da atividade NOX, por conta de aumento do composto angiotensina II e pela superexpressão do gene NCF1, que sofre aumento de seu número de cópias por polimorfismo com pseudogenes.[7]

Estudos sobre os sintomas da síndrome de Williams em adultos são escassos, sendo mais focados nos sinais clínicos já aparentes nas crianças na primeira infância. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo revisar os aspectos clínicos e biológicos na síndrome de Williams relacionados ao envelhecimento precoce, buscando compreender suas principais causas.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa que utilizou artigos de revisão, metanálises, originais e de relato de caso em português e inglês, aplicando-se os seguintes descritores: Williams syndrome, Premature aging, Genetics e seus correspondentes em português. Foram utilizadas informações obtidas em artigos científicos dos bancos de dados: Scielo, PubMed, ProQuest e Google Acadêmico. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos com enfoque em sintomas, envelhecimento, causa fisiopatológica e diagnóstico, publicados no período de 1996 a 2024, totalizando 25 trabalhos selecionados.

DISCUSSÃO

A síndrome de Williams (SW) é causada por uma microdeleção em 7q11.23, envolvendo principalmente o gene ELN, que codifica a tropoelastina - proteína precursora da elastina, responsável pela elasticidade dos tecidos, considerada proteína estrutural das fibras elásticas. Essa molécula age na flexibilidade e resistência de órgãos como a pele e articulações. Assim, a perda de função dessa proteína causa complicações, principalmente nos tecidos que possuem maior quantidade de fibras elásticas, como o cardiovascular, pulmonar e conjuntivo em regiões como divertículos vesicais e hérnias. Ainda, característica peculiar da síndrome é o desenvolvimento de envelhecimento precoce dos portadores, decorrente tanto da haploinsuficiência do gene ELN, quanto de outros mecanismos biológicos ainda não totalmente conhecidos. Esse envelhecimento se dá por características fenotípicas como envelhecimento de traços faciais e redução precoce da função dos tecidos.[4,8]

O recrutamento de adultos mais velhos com SW para pesquisas tem sido tarefa árdua, devido à incidência relativamente baixa da condição, além do baixo interesse dos familiares em deixar seu filho(a) participar de estudo cujo diagnóstico, prognóstico e tratamento já foram realizados na infância, pois estes não possuem boas expectativas sobre o avanço da doença. Para os pesquisadores, estudos sobre pacientes adultos com SW são de muito interesse, já que avaliam as alterações funcionais e de envelhecimento associadas

à idade, pois apresentam características que sugerem o envelhecimento precoce nos acometidos pela síndrome.[9]

Na região 7q11.23, deletada na SW, pelo menos 26 genes (MLXIPL, BAZ1B, STX1A, WTSF, GTF2L, FZD9, ELN, NCF1, LIMK1, ABHD11, ABHD11-AS1, BCL7B, BUD23, CLDN3, CLDN4, CLIP2, DNAJC30, EIF4H, FKBP6, FZD9, LAT2, METTL27, MIR590, MLXIPL, NSUN5 e GTF2IRD) já foram identificados; no entanto, suas contribuições individuais para os fenótipos dos pacientes ainda não estão completamente estabelecidas.[10] Até agora, apenas a deleção do gene ELN tem seu efeito bem esclarecido, sendo a heterozigose da variante em ELN necessária, porém não suficiente para causar, sozinha, a síndrome e todos os sintomas relacionados ao envelhecimento precoce. Outra causa já identificada, embora não completamente entendida, é a superexpressão do gene NCF1 e seu papel na intensificação do estresse oxidativo.[11]

Os sinais de envelhecimento acelerado nos pacientes se manifestam nos mais diversos sistemas do corpo. Entre os principais estão: catarata, aparecimento de cabelos grisalhos ainda durante a adolescência, redução da audição neurossensorial de alta frequência, perda de peso contínua, enfisema senil, além de redução considerável da memória episódica.[6]

Outras características desse envelhecimento são demência, perda auditiva progressiva e envelhecimento da pele, ligados aos danos causados pelo estresse oxidativo.[6] Ainda, há o desenvolvimento de diverticulose nas paredes dos cólons, diabete melito e hipertensão. Com o avanço da idade, os adultos também são propensos a contraturas articulares e hiperreflexia e, muitas vezes, tornam-se ainda mais instáveis na realização de tarefas motoras como subir ou descer escadas.[12]

Gagliardi et al.[13] em 2007, ao analisarem pacientes entre 3 e 14 anos, observaram que sintomas relacionados ao sistema cerebelar não mostraram mudança significativa entre as diferentes faixas etárias, e os sinais extrapiramidais leves tenderam a aumentar com o avanço da idade, ocorrendo aumento dos movimentos distônicos e involuntários. O estudo sugeriu a existência de disfunções neurológicas leves e complexas em todos os casos de pacientes com a síndrome em diferentes faixas etárias.[13]

É de conhecimento geral que o desenvolvimento cognitivo está prejudicado na SW. Concomitantemente, há deficiências nas habilidades relacionadas à compreensão verbal, planejamento, resolução de problemas e cognição espacial. Além disso, eles podem apresentar transtorno de déficit de atenção, hiperatividade (TDAH), ansiedade generalizada e transtornos afetivos.[14] Mesmo com estes déficits, o quociente de inteligência verbal médio dos pacientes entre 20 a 30 anos de idade é ligeiramente superior ao quociente de inteligência de desempenho médio. Entretanto, a partir dos 40 anos, esse quociente começa a deteriorar rapidamente, enquanto o de inteligência de desempenho médio continua a melhorar até aproximadamente 50 anos, quando então também começam a diminuir.[12]

Pober e Morris[15] em 2007 relataram haver atraso na aquisição de marcos motores e déficit na coordenação motora, sendo que o tônus muscular aumenta com a idade, e as crianças mais velhas desenvolvem limitação articular progressiva e hipertonia. Esses autores ainda relataram que a perda auditiva neurossensorial de alta frequência de leve a moderada está presente na maioria dos indivíduos com SW, possivelmente causada por disfunção coclear.

Ainda, Bódizs at al.[16,] 2014, relataram também que a prevalência de TAG (transtorno de ansiedade generalizada) na síndrome aumentou significativamente com a idade.[16] Os autores, ao estudarem adultos mais velhos com SW, observaram que eles desenvolveram declínios associados à idade no processamento explícito e, portanto, sendo importante entender os processos cognitivos provindos com o envelhecimento normal nos pacientes. Contudo, mais pesquisas são necessárias para se obter visão mais clara da robustez dos processos implícitos, especialmente pessoas em com a síndrome e em indivíduos com deficiência intelectual em geral.

Os perfis de memória de adultos apresentam alterações associadas à idade paralela àquelas observadas na população em geral. Com relação à memória explícita, os adultos apresentaram redução acentuada com o avanço da idade.[16] Contudo não se pode ainda determinar com certeza se a magnitude da mudança observada no desempenho de adultos com SW é consistente com o envelhecimento "normal" ou com a demência pré-clínica. O estudo de Axelsson et al.[17,] que analisou o sono de crianças com SW, indicou que os afetados pela síndrome apresentam problemas no sono durante toda a sua vida, porém mais presentes em bebês e crianças pequenas (6-12 anos). Algumas das complicações que surgem em idades menores (6-12 anos) e persistem até a idade adulta são: dispersão ao longo da noite, baixa qualidade de sono, mais tempo de sono nos estágios 3 e 4 e inquietação noturna (evidente pelos padrões respiratórios). Ainda, muitas crianças, adolescentes e adultos jovens (17-35 anos) com SW queixam-se de sonolência durante o dia, o que persiste ao longo da vida. Adolescentes, em especial, apresentam desconforto noturno nas pernas e crianças menores, quando comparadas às crianças típicas, apresentam maior incidência de episódios de dispersão e consequente agitação noturna, demorando para adormecer. Contudo estes sintomas não são tão comuns em outras faixas etárias de indivíduos afetados. Certa discrepância nos escores de desenvolvimento fonológico das crianças afetadas comparadas com normais pode estar ligada também à qualidade do sono.[17]

A puberdade avançada é caracterizada por processos atípicos de neurodesenvolvimento na SW, uma vez que os atrasos na diminuição da profundidade do sono, dependente da idade, não estão em sintonia com as alterações hormonais inerentes à puberdade. A origem deste padrão anormal de desenvolvimento/envelhecimento dos indivíduos com SW pode surgir de processos compensatórios do aumento da vigília e da diminuição da eficiência do sono. As possíveis consequências neurocognitivas desta aparente desarmonia no desenvolvimento devem ser foco de investigação específica em futuro próximo. Em suma,

a lista de funções corporais e sinais anatômicos que refletem o envelhecimento levemente acelerado pode ser complementada com o comprometimento prematuro do sono, caracterizado por reduções aceleradas na eficiência do sono.[16]

Nos indivíduos com SW, há manifestação também de hipersensibilidade e angústia em resposta a sons selecionados (chamados hiperacusia ou fonofobia); além disso, a voz é tipicamente descrita como rouca e/ou grave, outro achado presumivelmente atribuído à deficiência de elastina (especificamente das cordas vocais, neste caso).[15]

Cherniske et al.[18] em 2004, ao estudarem 20 portadores da síndrome, entre 30 e 51 anos de idade, observaram que todos possuíam problemas visuais, incluindo estrabismo e catarata. Anormalidades cardiovasculares foram relatadas em 70% indivíduos, sendo que a estenose aórtica supravalvar esteve presente em aproximadamente 93%; além disso 60% apresentavam hipertensão. Ainda, 50% indivíduos tinham níveis elevados de PTH, porém a função tireoidiana de 75% pacientes era considerada normal; 75% dos indivíduos apresentavam padrão semelhante de perda auditiva neurossensorial de altas frequências; 65% tinham níveis de ansiedade moderada a grave e 15% ansiedade leve ou subclínica.

As causas desses sinais multissistêmicos de envelhecimento não são ainda amplamente conhecidas, porém se sabe que a SW leva à alterações na regulação do estado de oxidação-redução (redox) pela haploinsuficiência de ELN e à superexpressão do gene NCF1 que codifica a proteína p47phos, reguladora de membros da família NOX presentes na vasculatura. Alterações no estado redox são capazes de gerar estresse oxidativo nas células e tecidos dos afetados, de modo que o excesso de radicais livres, sem que haja antioxidante suficiente, desencadeia inflamação, sinalização celular alterada e dano oxidativo.[19]

O estresse oxidativo, portanto, ocorre no desbalanço entre o anabolismo de compostos oxidantes e o sistema de defesa antioxidante e quando há produção excessiva de espécies reativas de oxigênio. Isto pode levar a graves consequências, como necrose tecidual e apoptose celular, determinando maior predisposição ao envelhecimento celular, à carcinogênese, ao aumento do desenvolvimento de doenças autoimunes e à menor quantidade de massa muscular. Contudo, o papel do estresse oxidativo é menos nela conhecido do que em outras doenças genéticas.[19]

Micangeli et al.[19] em 2022, relataram correlação entre a insuficiência de elastina na SW e doenças cardiovasculares e respiratórias. Para o sistema cardiovascular, o maior impacto das espécies reativas de oxigênio parece estar relacionado a predisposição na hipertensão, já que a elastina é um componente crucial da parede vascular, proporcionando recuo aos vasos elásticos.

Na SW ocorre a haploinsuficiência do gene ELN, de modo que uma única cópia do gene não consiga suprir a necessidade de tropoelastina do organismo. Assim, a produção de fibras elásticas é prejudicada. Estas permitem distensão a tecidos que sofrem deformações repetidamente, como vasos sanguíneos, pele e pulmão, por exemplo. A elastina é o componente principal das fibras elásticas; dessa forma, síndromes que impactam na produção de elastina afetam diretamente a função dessas fibras. Essa alteração está amplamente ligada a problemas cardíacos, ao envelhecimento da pele e a problemas pulmonares, visto que a elastina é responsável por manter a elasticidade e resistência desses tecidos.[20]

Pacientes com SW têm características vasculares semelhantes aos pacientes com estenose aórtica supravalvar (EASV), mas possuem outros fenótipos devido a deleção de outros genes. Pacientes com mutações SW/SVAS depositam menos elastina total, mas as fibras elásticas geralmente parecem normais, porém menos organizadas. 21 Acerca de alterações vasculares, um estudo realizado por Brengle et al.[22] em 2023 com ratos, mostrou mudanças na estrutura vascular relacionada a haploinsuficiência do gene ELN. Houve aumento do número de células musculares lisas, rigidez vascular e consequente aumento da pressão arterial.

A hipertensão arterial é mais prevalente em indivíduos com a síndrome em comparação com indivíduos não afetados, e sua etiologia é multifatorial, possivelmente devido à haploinsuficiência da elastina. Ainda, presumivelmente, devido à haploinsuficiência do gene ELN, cerca de 50% dos adultos afetados apresentam constipação crônica, o que gera maior probabilidade do desenvolvimento de diverticulose antes da velhice (cerca de 60 anos).[15] Os autores, também, mostraram que a insuficiência da elastina leva ao aumento da rigidez das grandes artérias. Assim, os camundongos atingiram dilatação máxima em pressões mais baixas que aqueles que possuíam os 2 genes da elastina. O estudo mostra que as alterações de pressão ocorreram devido ao gene da elastina independentemente do aumento dos níveis de renina plasmática e ativação do sistema renina-angiotensina, apesar dos níveis elevados de renina contribuírem para a hipertensão sistólica e diastólica.[22]

Também, em relação à deficiência de elastina, Gagliardi et al.[13] em 2007, relataram envelhecimento acelerado nas características faciais e somáticas nos pacientes estudados, além de tolerância alterada à glicose e diminuição da densidade mineral óssea, sendo que essa deficiência de fibras elásticas desencadeia na perda de elasticidade da pele e na formação precoce de rugas.

No sistema respiratório, indivíduos com SW com ELN haploinsuficiente podem ser mais predispostos ao desenvolvimento precoce do enfisema pulmonar, já que a elastina é componente chave das fibras elásticas no pulmão.[6]

O gene NCF1 também está presente na região deletada na SW. No entanto, há alteração em seu número de cópias nos afetados, podendo ter de 1 a 4 cópias desse gene. Isso ocorre, pois ao lado da região deletada, há regiões com baixo número de cópias de genes, incluindo o NCF1 e 2 de seus pseudogenes - NCF1B e NCF1C -, que diferem deste pela ausência de 2 pares de base no início do exon 2. Assim, pode ocorrer polimorfismo em que há a conversão do gene com

seus pseudogenes, desencadeando superexpressão do gene NCF1. Essa instabilidade genômica é atribuída à localização do gene e de seus pseudogenes e favorece rearranjos cromossômicos.[23,24]

O NCF1 é responsável pela produção da proteína p47phox, que regula a ativação do NADPH (complexo enzimático envolvido na criação de espécies reativas de oxigênio). Desse modo, enquanto a heterozigose desse gene leva à redução desse processo pela diminuição significativa da proteína codificada, aumento no número de cópias do NCF1 está ligado à intensificação do estresse oxidativo em função da maior produção de ERO. O aumento do número de cópias do gene NCF1 gera aumento da atividade NOX do indivíduo e aumento da expressão da p47phox, gerando superexpressão desse gene.[7,23]

Ainda, a haploinsuficiência de elastina desencadeia em rigidez vascular e fragmentação de fibras elásticas, favorecendo aumento da pressão arterial. análise feita por Kozel et al.[23] em 2015 com 103 portadores de SW verificaram, por meio de comparação entre a velocidade da onda de pulso nos vasos em indivíduos comuns (com diabete, hipertensão e aqueles com uso de medicamentos anti-hipertensão) e em indivíduos afetados pela síndrome, aumento da rigidez vascular nos afetados. A velocidade da onda de pulso era maior naqueles que possuíam 2 ou mais cópias do gene NCF1 quando comparada àqueles que possuíam apenas 1 cópia. Desse modo, foi possível identificar que 1 única cópia deste gene confere proteção contra hipertensão, enquanto 2 ou mais favoreciam o desenvolvimento da condição. Ou seja, um número reduzido do gene NCF1 confere não apenas menor estresse oxidativo, mas também proteção contra maior risco de hipertensão na SW.[23,25]

A rigidez vascular e o estreitamento dos vasos predispõem à elevação da angiotensina II, que atua na regulação da pressão arterial. A rigidez dos vasos normalmente ocorre com o envelhecimento e é maior em diabéticos e hipertensos; porém, na SW é mais favorecida e intensa devido à haploinsuficiência do gene.[23,25]

A haploinsuficiência da elastina desencadeia aumento da rigidez da parede dos vasos sanguíneos, aumentando também a pressão sanguínea. Isso desencadeia aumento da angiotensina II e ativação do NADPH. O estresse oxidativo e a resposta das células à angiotensina II depende do número de cópias do gene NCF1.[6,7,23]

Já, um número reduzido de cópias de NCF1 está relacionado ao menor risco de hipertensão e menor estresse oxidativo, mesmo com a rigidez vascular causada pela deficiência de elastina. Assim, o dano celular é diminuído, porém ainda existe e também desencadeia as características de envelhecimento precoce, mesmo que mais lentamente e controlado. O aumento do estresse oxidativo gera danos celulares, apoptose e perda de função celular, causando sintomas de envelhecimento precoce multissistêmicos.[7,23]

Observa-se ainda, disfunção mitocondrial que também colabora ao aumento do dano oxidativo. Por conta da haploinsuficiência do gene ELN, os fibroblastos dos indivíduos afetados apresentam alterações na capacidade de respiração basal, de modo que há diminuição da produção de ATP e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. Esta disfunção pode ter sua origem na deleção do gene DNAJC30, também presente na região crítica deletada e está envolvida principalmente com danos no pulmão, perturbações da homeostase celular e mitofagia associada à doença crônica pulmonar e ativação de vias de necrose e apoptose celular.[20]

A disfunção mitocondrial pode também estar relacionada com problemas no desenvolvimento do cérebro. Características das mitocôndrias dos pacientes mostram que a integridade dos supercomplexos de fosforilação oxidativa e dos dímeros de ATP-sintase estão diminuídos na SW.[20]

CONCLUSÃO

O envelhecimento precoce na síndrome de Williams possui manifestações complexas e multissistêmicas, envolvendo mecanismos biológicos complexos de ação genética e biomolecular. As causas desse envelhecimento precoce ainda não são amplamente conhecidas, porém destaca-se o papel da haploinsuficiência do gene ELN e da superexpressão do gene NCF1 no aumento do estresse oxidativo e consequente redução de função dos tecidos e apoptose celular. Pesquisa contínua é essencial para compreender melhor os mecanismos subjacentes da síndrome e desenvolver intervenções que possam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados.

Contribuição dos autores
Fernanda Ritt de Souza: Conceituação
Maria Eduarda Hammerschmidt: Análise formal
Gabriela van Erven: Investigação
Liya Regina Mikami: Metodologia
Julia Daniela de Sá: Administração do projeto
Evelyn Mazur Redação: (esboço original)
Liya Regina Mikami: Redação (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. Rech A, Rinaldi IC, Marega T. Restorative treatment in patient with Williams Syndrome: case report. Revista Gaúcha de Odontologia. 2022;70:e20220026. https://doi.org/10.1590/1981-86372022002620200155
2. Michele Moreira Nunes. Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com Síndrome de Williams-Beuren. 2011
3. Stanley TL, Leong AL, Pober BR. Growth, Body Composition, and Endocrine Issues in Williams Syndrome. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. 2021;28(1):64-74. https://doi.org/10.1097/med.0000000000000588.
4. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, et al. Williams Syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):42. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z.
5. Morris CA, Braddock SR, Council on Genetics. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Pediatrics. 2020;145(2):e20193761. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3761
6. Ferrari M, Stagi S. Oxidative Stress in Down and Williams-Beuren Syndromes: An Overview. Molecules. 2021;26(11):3139. https://doi.org/10.3390/molecules26113139
7. Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Muñoz FJ, Flores R, Bayés M, et al. Hemizygosity at the NCF1 Gene in Patients with Williams-Beuren Syndrome Decreases Their Risk of Hypertension. The American Journal of Human Genetics. 2006;78(4):533–42. https://doi.org/10.1086/501073
8. ELN gene: MedlinePlus Genetics. medlineplus.gov. Available from: https://medlineplus.gov/genetics/gene/eln/

9. Krinsky-McHale SJ, Kittler P, Brown WT, Jenkins EC, Devenny DA. Repetition Priming in Adults With Williams Syndrome: Age-Related Dissociation Between Implicit and Explicit Memory. American Journal on Mental Retardation. 2005;110(6):482-96. https://doi.org/10.1352/0895-8017(2005)110[482:rpiaww]2.0.co;2

10. MedlinePlus. Williams syndrome: MedlinePlus Genetics. medlineplus.gov. 2022. Available from: https://medlineplus.gov/genetics/condition/williams-syndrome/

11. Topázio BA. Estudo genético e clínico da Síndrome de Williams-Beuren em pacientes do nordeste brasileiro. Ibict.br. 2016. Available from: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFBA-2_15ea9b3c1b1eb962577bbb676f7d7ae7

12. Sauna-aho O, Bjelogrlic-Laakso N, Sirén A, Kangasmäki V, Arvio M. Cognition in adults with Williams syndrome—A 20-year follow-up study. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2019;7(6):e695. https://doi.org/10.1002/mgg3.695

13. Gagliardi C, Martelli S, Burt MD, Borgatti R. Evolution of Neurologic Features in Williams Syndrome. Pediatric Neurology. 2007;36(5):301–6. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.001

14. Elison S, Stinton C, Howlin P. Health and social outcomes in adults with Williams syndrome: Findings from cross-sectional and longitudinal cohorts. Research in Developmental Disabilities. 2010;31(2):587–99. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.12.013

15. Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams–Beuren syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2007;145C(3):280–90. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30139

16. Bódizs R, Gombos F, Gerván P, Szőcs K, Réthelyi JM, Kovács I. Aging and sleep in Williams syndrome: Accelerated sleep deterioration and decelerated slow wave sleep decrement. Research in Developmental Disabilities. 2014;35(12):3226–35. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.056

17. Axelsson EL, Hill CM, Sadeh A, Dimitriou D. Sleep problems and language development in toddlers with Williams syndrome. Research in Developmental Disabilities. 2013;34(11):3988–96. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.018

18. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. American Journal of Medical Genetics. 2004;131A(3):255–64. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30400

19. Micangeli G, Menghi M, Profeta G, Tarani F, Mariani A, Petrella C, et al. The Impact of Oxidative Stress on Pediatrics Syndromes. Antioxidants. 2022;11(10):1983–3. https://doi.org/10.3390/antiox11101983

20. Shek N, Choy AM, Lang CC, Miller BE, Tal-Singer R, Bolton CE, et al. Accelerated elastin degradation by age-disease interaction: a common feature in age-related diseases. NPJ Aging. 2024;10(1):1–4. https://doi.org/10.1038/s41514-024-00143-7

21. Duque Lasio ML, Kozel BA. Elastin-driven genetic diseases. Matrix Biology. 2018;71-72:144–60. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.021

22. Brengle BM, Lin M, Roth RA, Jones KD, Wagenseil JE, Mecham RP, et al. A new mouse model of elastin haploinsufficiency highlights the importance of elastin to vascular development and blood pressure regulation. Matrix Biology. 2023;117:1–14. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2023.02.003

23. Kozel BA, Danback JR, Waxler JL, Knutsen RH, de las Fuentes L, Reusz GS, et al. Williams Syndrome Predisposes to Vascular Stiffness Modified by Antihypertensive Use and Copy Number Changes in NCF1. Hypertension. 2014;63(1):74–9. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02087

24. Raimondi F, Siow KM, Wrona D, Fuster-García C, Pastukhov O, Schmitz M, et al. Gene editing of NCF1 loci is associated with homologous recombination and chromosomal rearrangements. Communications Biology. 2024;7(1):1291. https://doi.org/10.1038/s42003-024-06959-z

25. Pezet M, Jacob MP, Escoubet B, Gheduzzi D, Tillet E, Perret P, et al. Elastin Haploinsufficiency Induces Alternative Aging Processes in the Aorta. Rejuvenation research. 2008;11(1):97–112. https://doi.org/10.1089/rej.2007.0587