

Na comparação da associação entre os genes MTHFR e CBS (Tabela V), verificamos apenas diferença estatisticamente significativa nos portadores do genótipo 677/1298 e nenhuma alteração da CBS.

Tabela V - Comparação dos genótipos associados da CBS e MTHFR na amostra de 81 MSD e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>MSD</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2
677/677 e			
278/N	01	01	
844/278	01	00	
307/N	00	01	
844/N	00	01	
N/N	06	05	
TOTAL	08	08	3.09 P=0.54
1298/1298 e			
278/N	00	02	
307/N	00	01	
844/N	00	01	
N/N	02	03	
TOTAL	02	07	2.06, P=0.86
677/1298 e			
278/N	01	00	
844/278	02	00	
307/N	01	02	
844/N	00	03	
N/N	20	02	
TOTAL	24	07	16.79, P=0.0021
677/N e			

278/N	00	01	
844/278	01	04	
844/307	01	00	
307/N	02	04	
844/N	00	02	
N/N	08	08	
TOTAL	12	19	5.15, P=0.39
1298/N e			
278/N	02	00	
844/278	05	02	
844/307	01	00	
307/N	02	01	
844/N	01	00	
N/N	13	11	
TOTAL	24	14	3.39, P=0.64
N/N e			
278/N	02	03	
844/278	01	00	
307/N	01	01	
N/N	07	21	
TOTAL	11	25	3.39, P=0.64

Uma vez que com esse tamanho amostral a análise estatística fica prejudicada, agrupamos os dados para uma melhor análise (Tabelas VI) e confirmamos apenas uma variação no grupo de MSD com genótipo 677/1298 sem alterações no gene da CBS.

Tabela VI - Comparação da proporção genotípica entre os mutantes 677 e 1298 da MTHFR e a presença de alelos mutantes da CBS entre 81 MSD e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>MSD</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2 ou T.E.FISHER
677/677			
Com alelo mutante CBS	02	03	P=1.0
Sem alelo mutante CBS	06	05	
TOTAL	08	08	
1298/1298			
Com alelo mutante CBS	00	04	P=0.44
Sem alelo mutante CBS	02	03	
TOTAL	02	07	
677/1298			
Com alelo mutante CBS	04	05	P=0.011
Sem alelo mutante CBS	20	02	
TOTAL	24	07	
677/N			
Com alelo mutante CBS	04	11	1.78, P=0.18
Sem alelo mutante CBS	08	08	
TOTAL	12	19	
1298/N			
Com alelo mutante CBS	11	03	2.26,P=0.13
Sem alelo mutante CBS	13	11	
TOTAL	24	14	
N/N			
Com alelo mutante CBS	04	04	P=0.21
Sem alelo mutante CBS	07	21	
TOTAL	11	25	

Quando agrupamos os dados também com relação aos mutantes MTHFR (Tabela VII), verificamos o mesmo efeito.

Tabela VII - Comparação da proporção genotípica entre os mutantes da MTHFR e a presença de alelos mutantes da CBS entre 81 MSD e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>MSD</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2 ou T.E.FISHER
2 alelos mutantes da MTHFR e			
Mutante CBS	06	12	
Sem mutante CBS	28	10	
TOTAL	34	22	8.34, P=0.003
1 alelo mutante da MTHFR e			
Mutante CBS	15	14	
Sem mutante CBS	21	19	
TOTAL	36	33	0.03, P=0.85
Nenhum alelo mutante MTHFR e			
1 alelo mutante da MTHFR e	04	04	
Sem mutante CBS	07	21	
TOTAL	11	25	P=0.21

Comparação entre pacientes com ST e amostra controle

Quando comparamos as proporções alélicas das mutações da MTHFR com a amostra controle, não encontramos diferença significativa ($\chi^2_{(2)} = 5.68$, $P = 0.12$) (Tabela VIII). No entanto, ao analisarmos os alelos separadamente verificamos um excesso do alelo 677 e uma diminuição no alelo normal em comparação à amostra controle.

Tabela VIII - Comparação da proporção alélica entre os mutantes 677 e 1298 da MTHFR entre a amostra de 53 ST e 80 indivíduos controle

Nº. DE ALELOS	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2
C677T	40	42	3.94, $P=0.047$
A1298C	26	35	0.25, $P=0.61$
N/N	40	83	5.13, $P=0.02$
TOTAL	106	160	5.68, $P= 0.12$

Com relação às mutações da CBS (Tabela IX), não encontramos diferença em relação à distribuição alélica entre as amostras de ST e controles ($\chi^2_{(3)} = 0.18$, $P = 0.98$).

Tabela IX - Comparação da proporção alélica entre os mutantes I278T, G307S e 844ins68 do gene CBS entre 53 ST e 80 indivíduos controle

Nº DE ALELOS	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2
844ins68	10	13	0.14, $P=0.71$
G307S	06	10	0.04, $P=0.84$
I278T	09	13	0.01, $P=0.91$
N/N	81	124	0.04, $P=0.83$
TOTAL	106	160	0.18, $P= 0.98$

Com relação à distribuição genotípica da MTHFR entre ST e Controle (Tabela X), não verificamos uma diferença significativa ($\chi^2_{(5)} = 6.99$, $P = 0.22$). Apenas na avaliação individualizada, apareceu uma diminuição na proporção de portadoras de ST sem as mutações MTHFR.

Tabela X - Comparação da proporção genotípica entre os mutantes 677 e 1298 da MTHFR entre 53 ST e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2_{ou} T.E.FISHER
677/677	09	08	1.39, $P=0.23$
1298/1298	04	07	$P=1.0$
677/1298	08	07	1.28, $P=0.25$
677/N	14	19	0.12, $P=0.72$
1298/N	11	14	0.22, $P=0.63$
N/N	07	25	5.68, $P=0.01$
TOTAL	53	80	6.99, $P=0.22$

Com relação à distribuição genotípica da CBS entre ST e controle (Tabela XI), não verificamos uma diferença significativa ($\chi^2_{(5)} = 8.91$, $P = 0.11$).

Tabela XI - Comparação da proporção genotípica entre os mutantes I278T , G307S e 844ins68 do gene CBS entre 53 ST e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2_{ou} T.E.FISHER
278/N	02	07	$P=0.31$
844/278	06	06	$P=0.54$
307/278	01	0	$P=0.39$
307/N	05	10	0.30, $P=0.58$
844/N	04	07	$P=1.0$
N/N	35	50	3.58, $P=0.61$
TOTAL	53	80	8.91, $P=0.11$

Na comparação da associação entre os genes MTHFR e CBS (Tabela XII), não verificamos diferença estatisticamente significativa.

Tabela XII - Comparação dos genótipos associados da CBS e MTHFR na amostra de 53 ST e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2
677/677 e			
278/N	01	01	
307/N	01	01	
844/N	01	01	
N/N	06	05	
TOTAL	09	08	0.03 P=0.99
1298/1298 e			
278/N	00	02	
844/278	01	00	
307/N	01	01	
844/N	00	01	
N/N	02	03	
TOTAL	04	07	3.65, P=0.45
677/1298 e			
844/278	03	00	
307/N	02	02	
844/N	00	03	
N/N	03	02	
TOTAL	08	07	6.16, P=0.10
677/N e			
278/N	01	01	
844/278	01	04	
307/278	01	00	
307/N	00	04	
844/N	02	02	
N/N	09	08	
TOTAL	14	19	6.24, P=0.28
1298/N e			
844/278	00	02	
307/N	00	01	

Resultados

844/N	01	00	
N/N	10	11	
TOTAL	11	14	3.74, P=0.29
N/N e			
278/N	00	03	
844/278	01	00	
307/N	01	01	
N/N	05	21	
TOTAL	07	25	5.44, P=0.14

Uma vez que com esse tamanho amostral a análise estatística fica prejudicada, agrupamos os dados para uma melhor análise (Tabelas XIII) e não verificamos nenhuma diferença.

Tabela XIII - Comparação da proporção genotípica entre os mutantes 677 e 1298 da MTHFR e a presença de alelos mutantes da CBS entre 53 ST e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2 ou T.E.FISHER
677/677			
Com alelo mutante CBS	03	03	
Sem alelo mutante CBS	06	05	
TOTAL	09	08	P=1.0
1298/1298			
Com alelo mutante CBS	02	04	
Sem alelo mutante CBS	02	03	
TOTAL	04	07	P=1.0
677/1298			
Com alelo mutante CBS	05	05	
Sem alelo mutante CBS	03	02	
TOTAL	08	07	P=1.0

Resultados

677/N			
Com alelo mutante CBS	05	11	
Sem alelo mutante CBS	09	08	
TOTAL	14	19	1.59, P=0.20
1298/N			
Com alelo mutante CBS	01	03	
Sem alelo mutante CBS	10	11	
TOTAL	11	14	P=0.60
N/N			
Com alelo mutante CBS	02	04	
Sem alelo mutante CBS	05	21	
TOTAL	07	25	P=0.58

Agrupamos os dados também com relação aos mutantes MTHFR (Tabela XIV).

Tabela XIV - Comparação da proporção genotípica entre os mutantes da MTHFR e a presença de alelos mutantes da CBS entre 53 ST e 80 indivíduos controle

GENÓTIPO	<u>ST</u>	<u>CONTROLE</u>	χ^2 ou T.E.FISHER
2 alelos mutantes da MTHFR e			
Mutante CBS	10	12	
Sem mutante CBS	11	10	
TOTAL	21	22	0.71, P=0.64
1 alelo mutante da MTHFR e			
Mutante CBS	06	14	
Sem mutante CBS	19	19	
TOTAL	25	33	2.14, P=0.14
Nenhum alelo mutante MTHFR e			
1 alelo mutante da MTHFR e	02	04	
Sem mutante CBS	05	21	
TOTAL	07	25	P=0.58

Neste estudo foram avaliadas apenas as frequências genótípicas de ocorrência das mutações, nenhum outro parâmetro foi avaliado tal como: medidas dos níveis de folato no plasma e/ou níveis de homocisteína.

Análise da mutação 844ins68

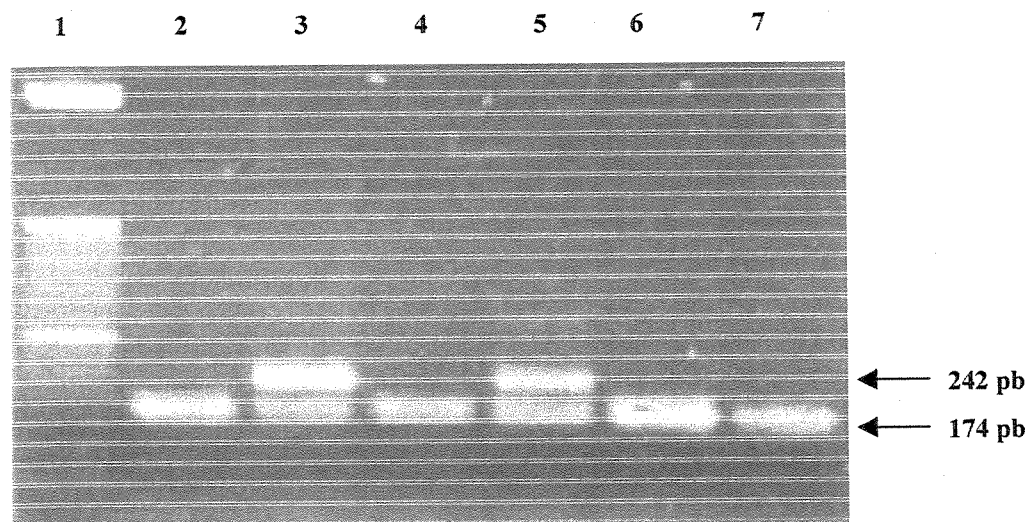


Figura VII - Gel de Agarose demonstrando a análise da mutação 844ins68 da CBS. Na coluna 1 – marcador de pares de bases molecular de 50 pb, na coluna 2, 4, 6 e 7 – indivíduos normais para a mutação, colunas 3 e 5 – indivíduos heterozigotos para a mutação.

Análise da mutação G307S

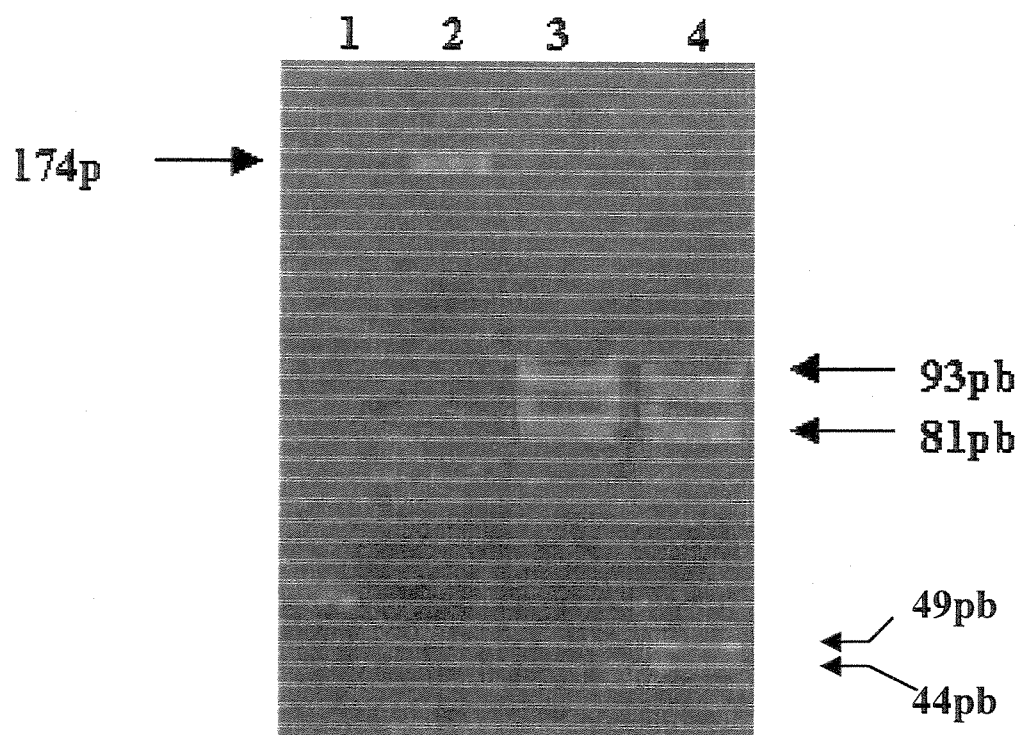


Figura VIII - Gel de Poliacrilamida 12%, demonstrando a digestão da mutação G307S da CBS, com a enzima de restrição *Alu* I. Na coluna 1 – marcador de pares de bases molecular de 50 pb, na coluna 2, –controle não digerido, colunas 3 – indivíduos normal para a mutação e na coluna 4 – indivíduo heterozigoto para a mutação.

Análise da mutação I278T

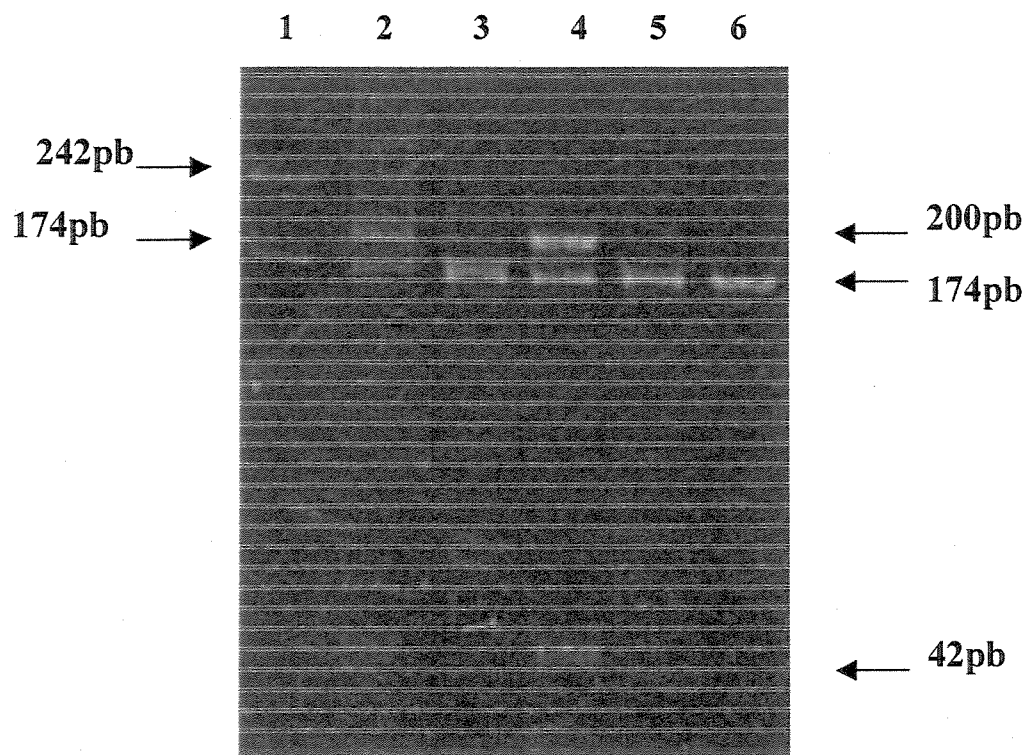


Figura IX - Gel de Poliacrilamida a 12%, demonstrando a digestão da mutação I278T da CBS, com a enzima de restrição *Bse*NI. Na coluna 1 – controle não digerido de uma amostra heterozigota para a mutação 844ins68, na coluna 2 e 4 – indivíduo heterozigoto para a mutação, colunas 3, 5 e 6 – indivíduos normais para a mutação.

Análise da mutação C677T

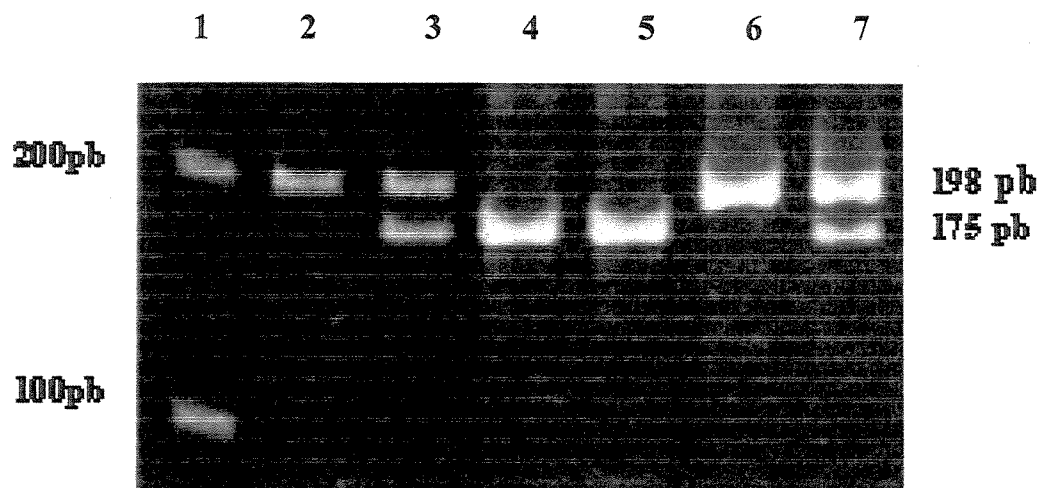


Figura X - Gel de Poliacrilamida a 7%, demonstrando a digestão da mutação C677T, com a enzima de restrição *Hinf* I, onde: na coluna 1- temos marcador de pares de bases molecular; coluna 2- controle não digerido; coluna 3- indivíduo heterozigoto; nas colunas 4 e 5- indivíduos Homozigotos mutante; coluna 6- indivíduo sem a mutação; coluna 7- indivíduo Heterozigoto.

Análise da mutação A1298C

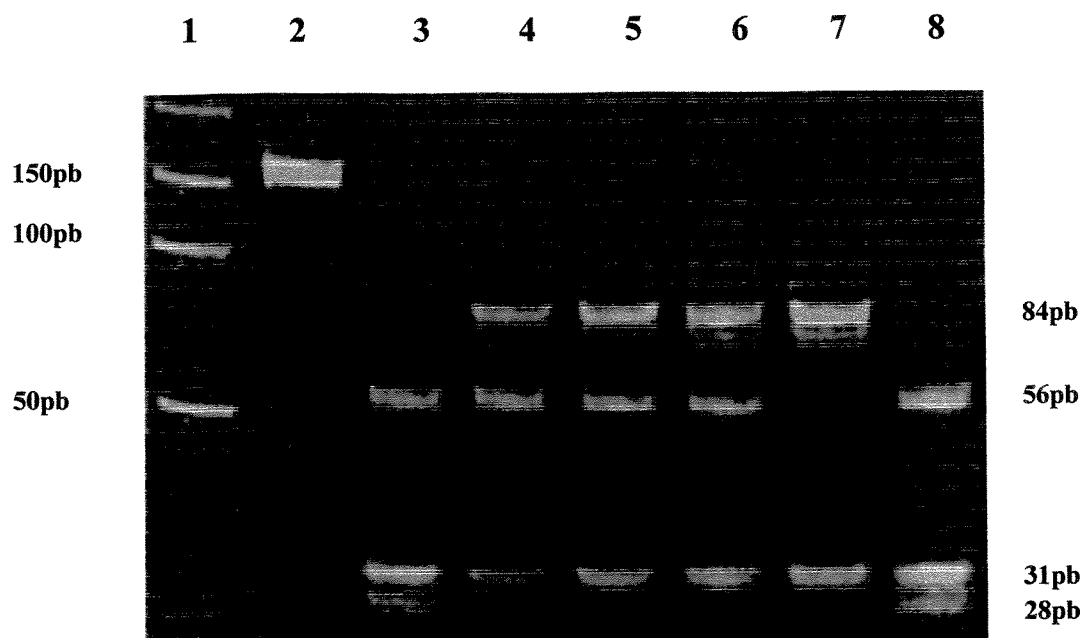


Figura XI - Gel de Poliacrilamida a 12%, demonstrando a digestão da mutação A1298C, com a enzima de restrição *Mbo* II, onde: na coluna 1- marcador de pares de bases molecular; coluna 2- controle não digerido; colunas 3 e 8- indivíduos normais; coluna 4, 5 e 6- indivíduos Heterozigotos; coluna 7- indivíduo Homozigoto mutante.



DISCUSSÃO

No presente estudo, nós avaliamos a presença das mutações 844ins68, G307S e I278T do gene da CBS em portadoras de Síndrome de Turner e mães de portadores de Síndrome de Down para verificarmos se essas mutações poderiam ser consideradas um fator de risco para o nascimento de crianças com SD e ST.

Dois estudos anteriores sugerem uma possível ligação entre SD e o metabolismo anormal do folato (JAMES *et al*, 1999; HOBBS *et al*, 2000). Nesses estudos, em mães de crianças com SD foram encontrados aumento da frequência da mutação C677T da MTHFR, A66G da MTRR e um aumento dos níveis de homocisteína plasmática. (VAN DER PUT *et al*, 1995; WILSON *et al*, 1999).

Embora estudos demonstrem que a presença do alelo mutante C677T no gene da MTHFR resulte em um aumento de risco para defeito de tubo neural (DTN), somente 20% dos casos DTN podem ser atribuídos a esta variante genética. Desta forma, esses dados indicam que outros fatores podem estar envolvidos na ocorrência de DTN (POSEY *et al*. 1996).

HOBBS *et al*, (2000), sugerem que a associação entre deficiência de folato e hipometilação, dando suporte para a possibilidade de que o aumento na frequência das mutações da MTHFR e MTRR, podem estar associadas com a não disjunção cromossômica e a SD. Acredita-se que a realização de mais estudos sejam necessários para validar esses resultados e bem como a realização de investigação em outros genes candidatos envolvidos no metabolismo do folato.

Evidências indicam que a recombinação anormal durante a prófase da meiose I está associada com não disjunção, mas os mecanismos que predispoem alteração na recombinação não são conhecidos. Muitas evidências têm sugerido que a instabilidade na região centromérica depende de herança de um padrão específico nos processos de metilação na região do centrômero, que é fundamental na formação do cinetocoro (KARPEN *et al.*, 1997). Estes indícios levaram RAMSBOTTOM, *et al.*, (1997) a lançarem a hipótese de que a MTHFR e outras enzimas, como a CBS, do metabolismo da homocisteína com atividade da enzima reduzida, promoveria a hipometilação por decréscimo de SAM, ou por aumento da SAH, ou por ambos os mecanismos. Neste estudo

os autores demonstraram dados que indicam que o risco de ter uma criança com DTN não está significativamente associada com mutações no gene da CBS e quando comparado com genótipo da MTHFR, não confere maior risco para DTN. Em contradição a este resultado, GIUSTI *et al.*, (1999) sugerem que a mutação 844ins68 pode ser mais patogênica, quando associada à outra mutação do gene da CBS e/ou quando associada a mutações na MTHFR, principalmente quando associado, a homozigose para a mutação C677T. E que somente heterozigose para esta inserção não é um fator de risco para DTN, mas quando indivíduos são homozigotos para a mutação 844ins68 em ambos os loci têm risco aumentado de cinco vezes (BOTTO L.D.;MASTROIACOVO P., 1998).

SPEER *et al.*, (1999) demonstraram que não há evidências para a interação de heterozigotos para 844ins68 e homozigotos MTHFR em mães e pais de crianças com DTN e concluíram que esses genes independentes ou juntos, não mostram relação na etiologia dos DTN em americanos caucasóides.

FRANCO *et al.*, (1998) observaram que a mutação 844ins68 do gene da CBS, tem prevalência elevada na população brasileira, semelhante a freqüências encontradas em outras populações, anteriormente descrito por TSAI *et al.*, (1996) que demonstram uma freqüência elevada de heterozigotos para esta mutação em populações normais de norte americanos, italianos e irlandeses, assim como nosso estudo também confirmou essa alta prevalência da mutação 844ins68 na nossa população. No estudo de FRANCO, realizado na população brasileira, foram encontrados 13,5% de heterozigotos entre caucasóides e uma prevalência elevada entre negróides, 37,7% de heterozigoze e 4% de homozigoze. Outro achado interessante é que em todos os casos, junto com a inserção, ocorria em *cis* a mutação I278T. Em nosso estudo a prevalência da inserção foi de 28.39% em MSD, 18.86% em pacientes com ST e 16.25% na amostra controle. Se compararmos os resultados encontrados por FRANCO, com os do presente estudo, apenas quando comparamos a prevalência dessa inserção em MSD e a prevalência encontrada em brancos por FRANCO, encontramos diferenças significativas ($\chi^2_{(1)} = 6.90$, $P=0.008$). Mas se lembrarmos que na amostra de MSD, temos 22.2% de negróides e corrigirmos as prevalências de FRANCO para comparamos com nossa amostra, essa diferença desaparece ($\chi^2_{(1)} = 2.25$, $P=0.13$).

RAMSBOTTOM *et al*, (1997) estudaram a relação entre as mutações mais comuns da CBS e o aumento do risco de DTN e propuseram o estudo das mutações G307S, e 844ins68 associada com I278T e também a associação destas mutações em combinação com a C677T em homozigose da MTHFR para o risco de DTN. Nesse estudo não foi identificado nenhuma diferença na frequência dos alelos encontrados para o grupo de estudo e o grupo controle, a mutação 844ins68-I278T foi encontrada em uma frequência de 17,6% para as amostras de estudo e 18,8% nos casos controles e não indicou nenhuma significância estatística. Quando investigaram a relação entre os homozigotos MTHFR e portadores de 844ins68-I278T, a diferença também não foi estatisticamente significativa.

Com relação à Síndrome de Down e a Síndrome de Turner, esse é o primeiro estudo que procura mutações no gene da CBS em associação com mutações no gene da MTHFR.

Nosso estudo confirmou a influência do heterozigoto composto da MTHFR (C677T/A1298C) na Síndrome de Down ($\chi^2_{(1)} = 11.29$, $P=0.0007$), mas nossos resultados são contrários a uma influência do genótipo CBS, nem mesmo associado com a MTHFR. No entanto, no genótipo MTHFR A1298C/N, encontramos 45% das MSD com associação de um alelo mutante da CBS, contra 21% da amostra controle. Se considerarmos que em uma amostra de 24 MSD, respeitando a proporção encontrada na amostra controle, esperaríamos encontrar 5 indivíduos com um alelo mutante CBS. Se fizemos um qui-quadrado simples (7.2) , verificamos que p estaria entre 0.01 e 0.001. No entanto, quando analisamos esses dados em uma tabela 2 X 2 (Tabela VI), o qui quadrado não foi significativo, indicando a hipótese de que isso ocorra devido ao tamanho amostral. Portanto, com um aumento da casuística, esse fator deve aparecer como tendo uma certa importância na ocorrência da SD.

Com relação a ST, verificamos haver uma diminuição frente ao grupo controle das amostras que não possuíam nenhuma das mutações da MTHFR. Isso pode representar um acréscimo entre os mutantes, distribuído entre os vários genótipos, de tal maneira que esse efeito acaba por se dissolver entre os vários genótipos. De qualquer forma, com um aumento da casuística esse efeito poderia ser confirmado.

Concluindo, percebemos que mutações na MTHFR parecem ter um efeito mais pronunciado como fator de risco, tendo as mutações da CBS estudadas, um pequeno ou nenhum valor na etiologia da SD e da ST.



CONCLUSÕES

- A prevalência das mutações 844ins68, G307S e I278T, entre mães de portadores de SD e em pacientes com ST é semelhante à encontrada na população normal;
- Não encontramos um genótipo de maior prevalência com relação às mutações 844ins68, G307S e I278T do gene CBS em mães de portadores de SD e pacientes com ST;
- Confirmamos o genótipo C677T/A1298C como fator de risco para a Síndrome de Down;
- Não encontramos uma associação marcante entre as mutações 844ins68, G307S e I278T do gene CBS e genótipos da MTHFR. Parece haver uma tendência à associação do genótipo A1298C/N mais um alelo mutante da CBS em mães de portadores de SD.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARBAKKE, J.; MIURA, G. A.; PRYTZ, P. S.; BESSESEN, A.; SLORDAL, L.; GORDON R. K.; CHIANG, P. K. Induction of HL-60 cell differentiation by 3-deaza-aristeromycin, an inhibitor of *S*-adenosylhomocysteine hydrolase. **Câncer Res**, 46: 5469–72, 1986.

ABRUZZO, A. M.; HASSOLD, J. T. Etiology of nondisjunction in humans. **Environ Molec Mutag**, 25: S38-47, 1995.

ALTAFAJ, X.; DIERSEN, M.; BAAMONDE, C.; MARTI, E.; VISA, J.; GUIMERA, J.; OSET, M.; GONZALEZ, J. R.; FLOREZ, J.; FILLAT, C.; ESTIVILL, X. Neurodevelopmental delay, motor abnormalities and cognitive deficits in transgenic mice overexpressing Dyrk1A (minibrain), a murine model of Down's syndrome. **Hum Mol Genet**, 10(18):1915-23, 2001.

ANTONARAKIS, S. E.; ADELSBERGER, P. A.; PETERSEN, M. B.; BINKERT, F.; SCHIZEL, A. Analysis of DNA polymorphism suggests that most de novo dup(21q) chromosomes in patients with Down syndrome are isochromosomes and not translocation. **Am J Hum Genet**, 47: 968-72, 1990.

ANTONARAKIS, S. E.; LEWIS, J. G.; ADELSBERGER, P. A.; PETERSEN, M. B.; SCHINZEL, A. A.; BINKERT, F.; SCHIMID, W.; PANGALOS, C.; RAOUL, O.; CHAKRAVARTI, A.; HAFEZ, M.; COHEN, M. M.; ROULSTON, D.; SCHUWARTZ, S.; MIKKELSEN, M.; TRANEBJAERG, L.; GREENBERG, F.; HOAR, D. I.; RUDD, N. L.; WARREN, A. C.; METAXOTOU, C.; BARTSOCAS, C.; DOWN SYNDROME COLLABORATIVE GROUP. Paternal origin of the extra chromosome in trisomy 21 using DNA polymorphism analysis. **New Eng J Med**, 324: 872-6, 1991.

ANTONARAKIS, S. E.; PETERSEN, M. B.; MC INNIS, M. G. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. **Am J Hum Genet**, 50: 544-50, 1992.

ANTONARAKIS, S. E. Human chromosome 21: genome mapping and exploration circa 1993. **Trend Genet**, 9: 142-8, 1993.

ARINAMI, T.; YAMADA, N.;YAMAKAWA-KOBAYASHI, K.; HAMAGUCHI, H.; TORU, M. Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. **Am J Hum Genet**, 74: 526-8, 1997.

BAILEY, L. B.; GREGORY, J. F. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and another enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. **J Nutr**, 129: 919-22, 1999.

BALAGHI, M.; WAGNER, C. DNA methylation in folate deficiency-use of CpG methylase. **Biochem Biophy Res Commun**, 193:1184-90, 1993.

BERG, B. O. Chromosomal Abnormalities and Neurocutaneous Disorders. **Clinical Neurology**, 614-5, 1997.

BEIGUELMAN, B. **Citogenética Humana** – Editora Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 1982.

BLOUIN, J. L.; DURIAUX-SAIL, G.; CHEN, H.; GOS, A.; MORRIS, M. A.; ROSSIER, C.; ANTONARAKIS, S. E. Mapping of the gene for the p60 subunit of the human chromatin assembly factor (CAF1A) to the Down syndrome region of chromosome 21.**Genomics**, 33(2): 309-12, 1996.

BOTTIGLIERI, T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. **Nut Rev**, 54: 382-90, 1996.

BOTTO, L. D.; MASTROIACOVA, P. Exploring gene-gene intractions in the etiology of neural tube defects. **Clin Genet**, 53: 456-9, 1998.

BOUSHEY, C. J.; BERESFORD, S. A. A.; OMENN, G. S.; MOTULKY, A. G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA**, 274: 1049-57, 1995.

BRODSKY, G.; BARNES, T.; BLESKAN, J.; BECKER, L.; COX, M.; PATTERSON, D. The human GARS-AIRS-GART gene encodes two proteins which are differentially expressed during human brain development and temporally overexpressed in cerebellum of individuals with Down syndrome. **Hum Mol Genet**, 12: 2043-50, 1997.

BRUBACKER, G.; MULLER-MULLOT, W.; SOUTHGATE, D.A.T. **Methods for the Determination of Vitamins in Food, Recommended by COST 91**, Elsevier Applied Science Publishers, New York, 1985.

BYDLOWSKI, P. S.; MAGNANELLI, C. A.; ALENCAR, F. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. **Arq Bras Cardiol**, 71(1): 69-76, 1998.

CZEIZE, A.E.; DUDAS, I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. **New England Journal of Medicine**, 327 (226): 1832-5, 1992.

CLARKE, R.; DALY, L.; ROBINSON, K.; NAUG1EN, E.; CAHALANE, S.; FOWLER, B.; GRAHAM, I. Homocysteinemia: a risk factor for vascular disease. **N Engl J Med**, 325: 967, 1991.

CHIANG, P. K.; CANTONI, G. L. Perturbation of biochemical transmethylations by 3-deazaadenosine in vivo. **Biochem Pharmacol**, 28: 1897-1902, 1979.

CHIANG, P. K.; IM, Y. S.; CANTONI, G. L. Phospholipids biosynthesis by methylations and choline incorporation: effect of 3-deazaadenosine. **Biochem Biophys Res Commun**, 94: 174-81, 1980.

CHIANG, P. K. Conversion of 3T3-L1 fibroblasts to fat cells by an inhibitor of methylation: effect of 3-deazaadenosine. **Science**, 211: 1164-6, 1981.

CHIANG, P. K. Biological effects of inhibitors of *S*-adenosylhomocysteine hydrolase. **Pharmacol Ther**, 77: 115-34, 1998.

CHRISTENSEN, B.; FROSST, P.; LUSSIER-CACAN, S.; SELHUB, J.; GOYETTE, P.; ROSENBLATT, D.S.; GENEST, J.; ROZEN, R. Correlation of a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with plasma homocysteine in patients with premature coronary artery disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 17: 569-73, 1997.

DALY, S.; MILLS, J.R.; MOLLOY, A.M.; CONLEY, M.; LEE, Y.J.; KERKE, P.N.; WEIR, D.G.; SCOTT, J.M. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. **Lancet**, 350: 1666-1669, 1992.

DANG, J.; ARCOT, J.; SHRESTHA, A. Folate retention in selected processed legumes. **Food Chemistry**, 68 (3): 295-8, 2000.

DATABASE GENE CARDS: banco de dados. Disponível em: <<http://bioinformatics.weizmann.ac.il/cards/index.html>> Acesso em: 10/01/2003.

DAVIES, G. E.; HOWARD, C. M.; FARRER, M. J.; COLEMAN, M. M.; BENNETT, L. B.; CULLEN, L. M.; WYSE, R. K.; BURN, J.; WILLIAMSON, R.; KESSLING, A.M. Genetic variation in the COL6A1 region is associated with congenital heart defects in trisomy 21 (Down's syndrome). **Ann Hum Genet**, 59 (3):253-69, 1995.

DE GROUCHY, J; TURLEAU, C. **Clinical Atlas of Chromosomes**. John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1984.

DELABAR, J. M.; THEOPHILE, D.; RA2ANI, Z.; CHETTOUH, Z.; BLOUIN, J. L.; PRIEUR, M.; NOEL, B.; SINET, P. M. Molecular mapping of twenty four features of Down syndrome on chromosome 21. **Europ J Hum Genet**, 1:114-24, 1993.

DEVLIN, T.M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 1ed. Ed. Edgard Blücher, 1997.

DUERRE, J. A.; BRISKE-ANDDERSON, M. Effect of adenosine metabolites on methyltransferases reactions in isolated rat livers. **Biochim Biophys Acta**, 678: 275-82, 1981.

ELIAS, S.; MARTIN, A.O.; SIMPSON, J.L. Stability of sex chromosome mosaicism. **Am J Obst Gynecol**, 136: 509-12, 1980.

ESKES, T. K. A. B. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. **Eur J Pediatr**, 157: S139-41, 1998.

FINKELSTEIN, J. D.; MARTIN, J. J.; HARRIS, B. J. Methionine metabolism in mammals. The methionine-sparing effect of cysteine. **J Biol Chem**, 263: 11750-4, 1988.

FINKELSTEIN, J. D. T The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. **Eur J Pediatr**, 157: S40 – S44, 1998.

FINKELSTEIN, J. D Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. **Semin Throb Hemost**, 26: 219-25, 2000.

FORD, C. E.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; ALMEIDA, J. C. C.; BRIGGS, J. H. (Turner Syndrome) A Sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. **Lancet**, 1: 711-3, 1959.

FRANCO, R.F.; ARAUJO, A.G.; GUERREIRO, J.F.; ELION, J.; ZAGO, M.A. Analysis of the 677 C→T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups. **Tromb Haemost**, 79: 119-121, 1998.

GIECO, A. J. Homocysteinuria: pathogenic mechanisms. **Am J Med Sci**, 273: 120-32, 1997.

GIUSTI, B.; CAMACH-VANEGAS, O.; ATTANASIO, M.; COMEGLIO, P.; GORI, A.M.; BRUNELLI, T.; PRISCO, D.; GENSINI, G. F.; ABBATE, R.; PEPPE, G. Microheterogeneity in the distribution of the 844ins68 in the cystathionine beta synthase gene in Italy. **Trob Res**, 94: 249-54, 1999.

GRASSO, M.; GIOVANNUCCI, M. L.; PIERLUIGI, M.; TAVELLINI, F.; PERRONI, L.; DAGNA-BRICARELLI, F. Isochromosome, not translocation in trissomy 21q21q. **Hum Genet**, 84: 62-5, 1989.

GRILLO, N. B. L.; ACÁCIO, L. G.; BARINI, R.; PINTO, J. W.; BERTUZZO, S.C. Mutações no gene da metilenotetrahidrofolato redutase e síndrome de Down. **Cad Saud Pub**, 18: 1795-97, 2002.

HASSOLD, T.; JACOBS, P. A. Trisomy in man. **Annu Rev Genet**, 6: 555-65, 1984.

HASSOLD, T. Chromosome abnormalities in human reproductive stage. **Trends Genet**, 2: 105-10, 1986.

HASSOLD, J. T.; BURRAGE, L. C.; CHAN, E. R.; JUDIS, L. M.; SCHWARTZ, S.; JAMES, S. J., JACOBS, P. A.; THOMAS, N. S. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction. **Am J Hum Genet**, 69: 434-9, 2001.

HELD, K.R.; KERBER, S.; KAMINSKY, E.; QIAO, H.Z.M.; SINGH, S.; GOETZ, P.; SEEMANOVA, E.; GOEDDE, H.W. Hypothesis: 45,X Turner syndrome does not exist. All surviving patients have sex-chromosomal mosaicism. In: MB Ranke, RG rosenveld (eds) Turner syndrome: growth promoting therapies. **Elsevier, Amsterdam**, pp 3-8, 1991.

HELD, K.R.; KERBER, S.; KAMINSKY, E.; SINGH, S.; GOETZ, P.; SEEMANOVA, E.; GOEDDE, H.W. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? **Hum Genet**, 29: 94-7, 1992.

HGM DATABASE: Banco de dados. Disponível em: <<http://www.cf.ac.uk/uwcm/mg/hgmd.html>>. Acesso em: 10/01/2003.

HOBBS, C. A.; SHERMAN, S. L.; YI, P.; HOPKINS, S. E.; TORFS, C. P.; HINE, R. J.; POGRIBNA, M., ROZEN, R.; JAMES, S. J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. **Am J Hum Genet**, 67: 623-30, 2000.

HOLMES, Z. R.; REGAN, L.; CHILCOTT, I.; COHEN, H. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. **Br J Haematol**, 105: 98-101, 1999.

HOOK, E.B. Exclusion of chromosome mosaicism: tables of 90%, 95%, and 99% confidence limits and comments on use. **Am J Hum Genet**, 29: 94-7, 1977.

HOOK, E. G.: Epidemiology of Down syndrome, In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E.: **Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences**. Cambridge: Ware press(publ.) 1982, Pp. 11 only.

HOOK, E. B.; CROSS, P. K.; SCHREINEMACHERS, D. M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-borns infants. **JAMA**, 249: 2034-8, 1983.

HOOK, E.B. & WARBUTON, D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome; live birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. **Hum Genet**, 64: 24-7, 1983.

HU, F. L.; GU, Z.; KOZICH, V.; KRAUS, J. P.; RAMESH, V.; SHIH, V. E. Molecular basis of cystathionine beta synthase deficiency in piridoxine responsive and nonresponsive homocysteinuria. **Hum Mol Genet**, 2: 1857-60, 1993.

JACOB, R. A.; GRETZ, D. M.; TAYLOR, P. C.; JAMES, S. J.; POGRIBNY, I. P.; MILLER, B. J.; HENNING, S. M.; SWENDSEID, M. E. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. **J Nutr**, 128: 1204-12, 1998.

JACOBS, P. A. The chromosome complement of human gametes. **Oxf Rev Reprod Biol**, 14: 48-72, 1992.

JAMES, S. J.; MELNYK, S.; POGRIBNA, M.; POGRIBNY, P. I.; CAUDILL, A. M. Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potencial epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology. **J Nutr**, 132: S2361-6, 2002.

JAMES, S. J.; POGRIBNA, M.; POGUBNY, I. P.; MELNYK, S.; HINE, R. J.; GIBSON, J. B.; YI, P. TAFOYA, D. L.; SWENSON, D. H.; WILSON, V. L.; GAYLOR, D. W. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. **Am J Clin Nutr**, 70: 495-501, 1999.

KAMANTANI, N.; WILLS, E.H.; CARSON, D.A. Selection and characterization of a murine lymphoid cell line partially deficient in S-adenosylhomocysteine hydrolase. **Biochim Biophys Acta**, 762: 205-14, 1983.

KELLY, T. E.; FERGUSON, J. E.; GOLDEN, W. Survival of fetuses with 45,X : An instructive case and an hypothesis. **Am J Med Genet**, 42: 825-6, 1992.

KLECZKOWSKA, E.; DMOCH, E.; KUBIEN, E.; FRYNS, J. P.; VAN DEN BERGHE, H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner Syndrome. **Genet Couns**, 1: 227-33, 1989.

KLUIJTMANS, A. J. L.; BOERS, H. J. G.; TRIJBELS, J. M. F.; LITH-ZANDERS, M. A. H.; VAN DEN HEUVEL, P. W. J.; BLOM, J. H. A common 844ins68 insertion variant in the Cystathionine Beta synthase gene. **Bioch Mol Med**, 62: 23-5, 1997.

KORENBERG, J. R.; KAWASHIMA, H.; PULST, S. M.; IKEUCHI, T.; OGASAWARA, N.; YAMAMOTO, K.; SKONBERG, S. A.; WEST, R.; ALLEN, L.; MAGENIS, E. Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of Down syndrome phenotype. **Am J Hum Genet**, 47: 236-46, 1990.

KORENBERG, J. R. Toward a molecular understanding of Down syndrome. In EPSTEIN, C. J.: **The Phenotypic Man Prog Clin Biol Res**, 384, 1993.

KOZICH, V.; KRAUS, J. P. Screening for mutations by expressing patient cDNA segments in E.coli: homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. **Hum Mut**, 1: 113-23, 1992.

KOZICH, V.; DE FRANCHIS, J.; KRAUS, J. P. Molecular defect in a patient with pyridoxine-responsive homocystinuria. **Hum Mol Genet**, 2: 815-6, 1993.

KRAUS, J. P. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. **Eur J Pediatr**, 157(suppl 2): S50-S53, 1998.

KRAUS, J. P.; LE, K.; SWAROOP, M.; OHURA, T.; TAHARA, T.; ROSENBERG, L. E. Human cystathionine beta synthase cDNA: sequence, alternative splicing and expression in cultured cells. **Hum Mol Genet**, 2: 1633-8, 1993.

KRAUS, J. P.; JANOSIK, M.; KOZICH, V.; MANDELL, R.; SHIH, V.; SPERANDEO, M. P.; SEBASTIO, G.; FRANCHIS, R.; ANDRIA, G.; KLUIJTMANS, L. A.; BLOM, H.; BOERS, G. H.; GORDON, R. B.; KAMOUN, P.; TSAI, M. Y.; KRUGER, W. D.; KOCH, H. G.; OHURA, T.; GAUSTADNES, M. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. **Hum Mut**, 13: 362-75, 1999.

LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. Etude des chromosomes somatique des neufs enfants mongoliens. **Cr Acad Sci Paris**, 248: 1721-2, 1959.

LEONARD, E. J.; SKEEL, A.; CHIANG, P. K.; CANTONI, G. L. The action of the adenosylhomocysteine hydrolase inhibitor, 3-deazaadenosine, on phagocytic function of mouse macrophages and human monocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, 84: 102-9, 1978.

LEVINE, A. J.; SIEGMUND, K. D.; ERVIN, C. M.; DIEP, A.; LEE, E. R.; FRANKL, H. D.; HAILE, R. W. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T polymorphism and distal colorectal adenoma risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 9: 657-63, 2000.

LIPPE, B. M. Turner Syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, vol. 20 no. 1, march, 1991.

LITVAK, A. S.; ROUSEAU, T. G.; WREDE, L. D. The association of significant renal anomalies with Turner's syndrome. **J Urol**, 120: 671, 1978.

LONG, M.; ROSENBERG, C.; GILBERT, W. Intron phase correlations and the evolution of intron/exon structure of genes. **Proc Nat Acad Sci USA**, 92: 12495-9, 1995.

MARBLE, M.; GERATHY, M. T.; DE FRANCHIS, R.; KRAUS, J. P.; VALLE, D. Characterization of CBS allele with B6 nonresponsive homocystinuria. **Hum Mol Genet**, 3: 1883-6, 1994.

MATTSON, P.M.; KRUMAN, I.I.; DUAN, W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. **Ag Res Rev**, 1: 95-111, 2002.

MEIER, M.; JANOSIK, M.; KERY, V.; KRAUS, J. P.; BURHARD, P. Structure of human cystathionine β -synthase: a unique pyridoxal 5'-phosphate-dependent heme protein. **Eur Mol Biol Org J**, 20: 3910-6, 2001.

MC CORMICK, M.; SCHINZEL, A.; PETERSEN, M.; STETTEN, G.; DRISCOLL, D.; CANTU, E.; TRANEBJAERG, L.; MIKKELSEN, M.; WATKINS, P.; ANTONARAKIS, S. Molecular genetic approach to the characterization of the Down syndrome region of chromosome 21. **Genomics**, 5: 325-31. 1989.

MC FADDEN, D. E.; KALOUSEK, D. K. Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. **Am J Med Genet**, 32(3) 356-8, 1989.

MIKKELSEN, M. Down's syndrome cytogenetic epidemiology. **Hereditas**, 86: 45-59, 1977.

MOLLOY, A. M.; ORSI, B.; KENNEDY, D. G.; KENNEDY, S.; WEIR, D. G.; SCOTT. The relationship between the activity of methionine synthase and the ratio of *S*-adenosylmethionine to *S*-adenosylhomocysteine in the brain and other tissues of the pig. **Biochem Pharmacol**, 44: 1349-55, 1992.

MRC VITAMINS STUDY RESEARCH GROUP. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. **N Engl J Med**, 327: 1832-35, 1992.

MUDD, S. H.; LEVY, H. L.; SKOVBY, F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaud *et al*, Sly, W. S.; Valle, D. (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th edn. **McGraw-Hill, New York**, pp 1279-1327, 1995.

MUDD, S. H.; LEVY, H. L.; KRAUS, J. P. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaud *et al*, Sly, W. S.; Valle, D.; Childs, B.; Volgestein, B. (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. **McGraw-Hill, New York**, pp 2007-56, 2001.

MUNKE, M.; KRAUS, J. P.; OHURA, T.; FRANCKE, U. The gene for cystathionine beta-synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to proximal mouse chromosome 17. **Am J Hum Genet**, 4: 550-9, 1988.

NYBORG, H.; NIELSEN, J. Sex chromosome abnormalities development of perceptual stability in girls with Turner's syndrome. **J Psychol**, 96: 205, 1977.

NUSSBAUM, L. R., MCINNES, R. R., WILLARD, F. R. **Thompson & Thompson: Genética Médica** – Editora Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 2002.

PAI, G. S.; LEACH, D. C.; WEISS, L. Thyroid abnormalities in 20 children with Turner syndrome. **J Pediatr**, 91: 267-9, 1977

PANGALOS, C.; THEOPHILE, D.; SINET, P. M.; MARKS, A.; STAMBOULIEH-ABAZIS, D.; CHETTOUH, Z.; PRIEUR, M.; VERELLEN, C.; RETHORE, M. O.; LEJEUNE, J. No significant effect of monosomy for distal 21q22.3 on the Down syndrome phenotype in "mirror" duplications of chromosome 21. **Am J Hum Genet**, 6: 240-50, 1992.

PAPAS, T. S.; WATSON, D. K.; SACCHI, N.; FUJIWARA, S.; SETH, A. K.; FISHER, R. J.; BHAT, N. K.; MAVROTHALASSITIS, G.; KOIZUMI, S.; JORCYK, C. L. ETS family of genes in leukemia and Down syndrome. **Am J Med Genet Suppl**, 7: 251-61, 1990.

PETERSEN, M. B.; ADELSBERGER, P. A.; SCHINZEL, A. A.; BINKERT, F.; HINKEL, G. K.; ANTONARAKIS, S. E. Down syndrome due to de novo Robertsonian translocation t14;21:DNA polymorphism analysis suggest that the origin of the extra 21q is maternal. **Am J Hum Genet**, 49: 529-36. 1991.

POLANI, P. E.; HUNTER, W. F.; LENOX, B. Chromosomal Sex in Turner's syndrome. **Lancet**, 2: 120, 1954.

POGRIBNY, I. P.; MILLER, B. J.; JAMES, S. J. Alterations in hepatic p53 gene methylation patterns during tumor progression with folate/methyl deficiency in the rat. **Cancer Lett**, 115: 31- 8, 1997.

POGRIBNA, M.; MELNYKS; POGRIBNY, I.; CHANGO, A.; YI, P.; JAMES, S. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. **Am J Hum Genet**, 69(1): 88-95, 2001.

POSEY, D.L.; KHOURY, M.J.; MULINARE, J.; ADANS, M.J.Jr.; OU, C.Y. Is mutated MTHFR a risk factor for Neural Tube Defects? **Lancet**, 347: 686-7, 1996.

QU, J. Z.; GRUNDY, P.; NARAYAN, A.; EHRLICH, M. Frequent hypomethylation in Wilms tumors of pericentromeric DNA in chromosomes 1 and 16. **Cancer Genet Cytogenet**, 109(1): 34-9, 1999.

RAHMANI, Z.; BLOUIN, J.; CREAM-GOLDBERG, N.; WATKINS, P.; MATTEI, J.; POISSONNIER, M.; PRIEUR, M.; CHETTOUH, Z.; NICOLE, A.; AURIAS, A.; SINET, P.; DELABAR, J. Critical role of D21S55 region on chromosome 21 in the pathogenesis of Down syndrome. **Proc Nat Acad Sci**, 86:5958-2, 1989.

RAMBSTON, D.; SCOTT, J.M.; MOLLOY, A.; WEIR, D.G.; KIRKE, P.N.; MILLS, J.L. Are common mutations of cystathionine Beta synthase involved in the aetiology of neural tube defects? **Clin Genet**, 51: 39-42, 1997.

RAMPERSAUD, G.; KAUWELL, A.; HUTSON, A. D.; BAILEY, L. B. Effect of controlled folate intake on DNA methylation status in post-menopausal women. **Am J Clin Nutr**, 72: 998-1003, 1999.

RAOUF, A.; SETH, A. Ets transcription factors and targets in Osteogenesis. **Oncogene**, 19(55):6455-63, 2000.

ROBINSON, A. Demography and prevalence of Turner syndrome. In: Rosenfeld RG, Grumbach MM, eds. Turner syndrome. New York, Basel: Dekker, pp93-99, 1990.

ROCK, C. L.; LAMPE, J. W.; PATTERSON, R. E. Nutrition, genetics, and risks of cancer. **Annu Rev Public Health**, 21: 47-64, 2000.

ROSENBLATT, D. S. Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome. **Am J Clin Nutr**, 70: 429-30, 1999.

RUGGERI, S.; VATHERISTO, L.T.; AGGUZZI, A.; FINGLAS, P.; CARNOVALE, E. Determination of folate vitamers in food and Italian reference diet by high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, 855 (1): 237-45, 1999.

SAIKI, R. K.; GELFAND, D. H.; STOFFEL, S.; SCHARF, S. J.; HIGUCHI, R.; HORN, G. T.; MULLIS, K. B.; ERLICH, H. A. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. **Science**, 239: 487-91, 1998.

SANTOS, K.; PINTO, W. Jr.; BERTUZZO, C. S. **Estudo da frequência das mutações C677T e A1298G no gene da MTHFR em portadoras de síndrome de Turner** (Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual – Campinas. 2002).

SEBASTIO, G.; SPERANDEO, P. M.; PANICO, M.; FRANCHIS, R.; KRAUS, J. P.; ANDRIA, G. The molecular basis of homocystinuria due to CBS deficiency in Italian families, and report of four novel mutations. **Am J Hum Genet**, 56: 1324-33, 1995.

SELLER, M. J. Recent developments in the understanding of the aetiology of neural tube defects. **Clin Dysmorphol**, 4(2): 93-104, 1995.

SHAFFER, L. G.; JACKSON-COOK, C. K.; STASIOWSKI, B. A.; SPENCE, J. E.; BRWN, J. A. Parental origin determination in 30 de novo Robertsonian translocation. **Am J Med Genet**, 43: 957-63, 1992.

SHERMAN, S. L.; FREEMAN, S. B.; GRANTHAM, M.; PETERS, J.; JACOBS, P. A.; KURNIT, D. M.; UCHIDA, I.; PETERSEN, M. B.; MIKKELSEN, M.; HASSOLD, T. J. Nondisjunction of trisomy 21: comparison of centromere maps resulting from maternal meiosis I and II nondisjunction. **Am J Hum Genet**, 51(suppl): A24 only, 1992.

SCOTT, J.M.; MOLLOY, A.M.; KENNEDY, D.G.; KENNEDY, S.; WEIR, D.G. Effects of the disruption of transmethylation in the central nervous system: an animal model. **Acta Neurol Scand Suppl**, 154: 27-31, 1994.

SCHATZ, R.A.; WILENS, T.E.; SELLINGER, O.Z. Decreased transmethylation of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-Lhomocysteine. **J Neurochem**, 36: 1739-48, 1981.

SHERMAN, S. L.; TAKAESU, N.; FREEMAN, S. B.; GRANTHAM, M.; PHILLIPS, C.; BLACKSTON, R. D.; JACOBS, P. A.; COCKWELL, A. E. Association between reduced recombination and nondisjunction. **Am J Hum Genet**, 49: 608-20, 1991.

SILBERT, A.; WOLFF, P. H.; LILIENTHAL, J. Spatial and temporal processing in patients with Turner's syndrome. **Behav Genet**, 7: 11, 1977.

SOKOLOVA, J.; JANOSIKOVA, B.; TERWILLIGER, J. D.; FREIBERGER, T.; KRAUS, J. P.; KOZICH, V. Cystathionine beta synthase deficiency in central Europe: discrepancy between biochemical and molecular genetic screening for homocystinuric alleles. **Hum Mut**, 466, 2001.

SKOVBY, F.; KRASSIKOFF, N.; FRANCKE, U. Assignment of the gene for cystathionine beta synthase to human chromosome 21 in somatic cell hybrids. **Hum Genet**, 65: 291-4, 1984.

SPEER, M.C.; WORLEY, G.; MACKEY, J.F. *et al.* The thermolabile variant of MTHFR is not a major risk factor for NTDs in American Caucasians. **Neurogenetics**, 1: 490-510, 1997.

SURTEES, R. Demyelination and inborn errors of the single carbon transfer pathway. **Eur J Pediatr**, 157: S118-21, 1998.

THE CHROMOSOME 21 MAPPING AND SEQUENCING CONSORTIUM. The DNA sequence of human chromosome 21. **Nature**, 405(6784): 311-9, 2000.

THOMPSON, M. W.; MC INNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson: Genética Médica** – Editora Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 1993.

THULINE, H. C.; PUESCHEL, S. M. Cytogenetics in Down syndrome. In PUESCHEL, S. M.; RYNDERS, J. E. : **Down Syndrome. Advances en Biomedicine and the Behavioral Sciences**. Cambridge: Ware Press 9pub.), Pp 133 only, 1982.

TURNER, H. H.: A syndrome for infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, 23: 566-74, 1938.

TSAL, M. Y.; GARG, U.; KEY, N. S.; HANSON, N. Q.; SUH, A.; SCHWIC1ENBERG, K. A. Molecular and biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocysteinuria. **Atherosclerosis**, 122: 69-77, 1996.

TSAL, M. Y.; BIGNELLM; SCHWIC1ENBERG, K.; HANSON, N. Q. High prevalence of a mutation in cystathionine beta synthase gene. **Am J Hum Genet**, 59: 1262-7, 1996.

UELAND, P. M.; REFSUM, H. Plasma homocysteine, arisk factor for vascular disease: plasma levels in health,disease and drug therapy. **J Lab Clin Med**, 114: 473-501, 1989.

VAN DER PUT, N. M. J.; STEEGERS-THEUNISSEN, R. P. M.; FROSST, P.; TRIJBELS, F. J.; ESKES, T. K.; VAN DEN HEUVEL, L. P.; MARIMAN, E. C.; DEN HEYER, M.; ROZEN, R.; BLOM, H. J. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. **Lancet**, 346: 1070-1, 1995.

VAN SANTEN, V. L.; SPRITZ, R. A. mRNA precursor splicing in vivo: sequence requirements determined by deletion analysis of an intervening sequence. **Proc Nat Acad Sci USA**, 82: 2885-9, 1994.

VOSATKA, R. J. Techniques of Molecular Diagnosis. **Avery's Diseases of the Newborn**. Ed. H William Taeusch. Philadelphia W.B. Saunders Company, 184-5, 210-3, 1995.

WABER, D. P. Neuropsychological aspects of Turner's syndrome. **Dev Med Child Neurol**, 21: 58, 1979.

WILLIAMS, R. H. **Tratado de Endocrinologia**. 3^a. ed, Salvat editoress S/A, 1978.

WILSON, A.; PLATT, R.; WU, R. K.; LECLERC, D.; CHRISTENSEN, B.; YANG, H.; GRAVEL, R. A.; ROZEN, R. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin increases risk for spina bifida. **Mol Genet Metabol**, 67: 317-23, 1999.

WOODHEAD, J. L.; FALLON, R.; FIGUERED, H.; LONGDALE, J.; MALCOM, A. D. B. Alternative methodology of gene diagnosis. In: Davies, K.E. **Human genetic diseases – a pratical approach**, Oxford, IRL Press limited, pp 51-64, 1986.

YI, P.; MELNYK, S.; POGRIBNA, M.; POGRIBNY, I.P.; HINE, R.J.; JAMES, S.J. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. **J Biol Chem**, 275: 29318-23, 2000.