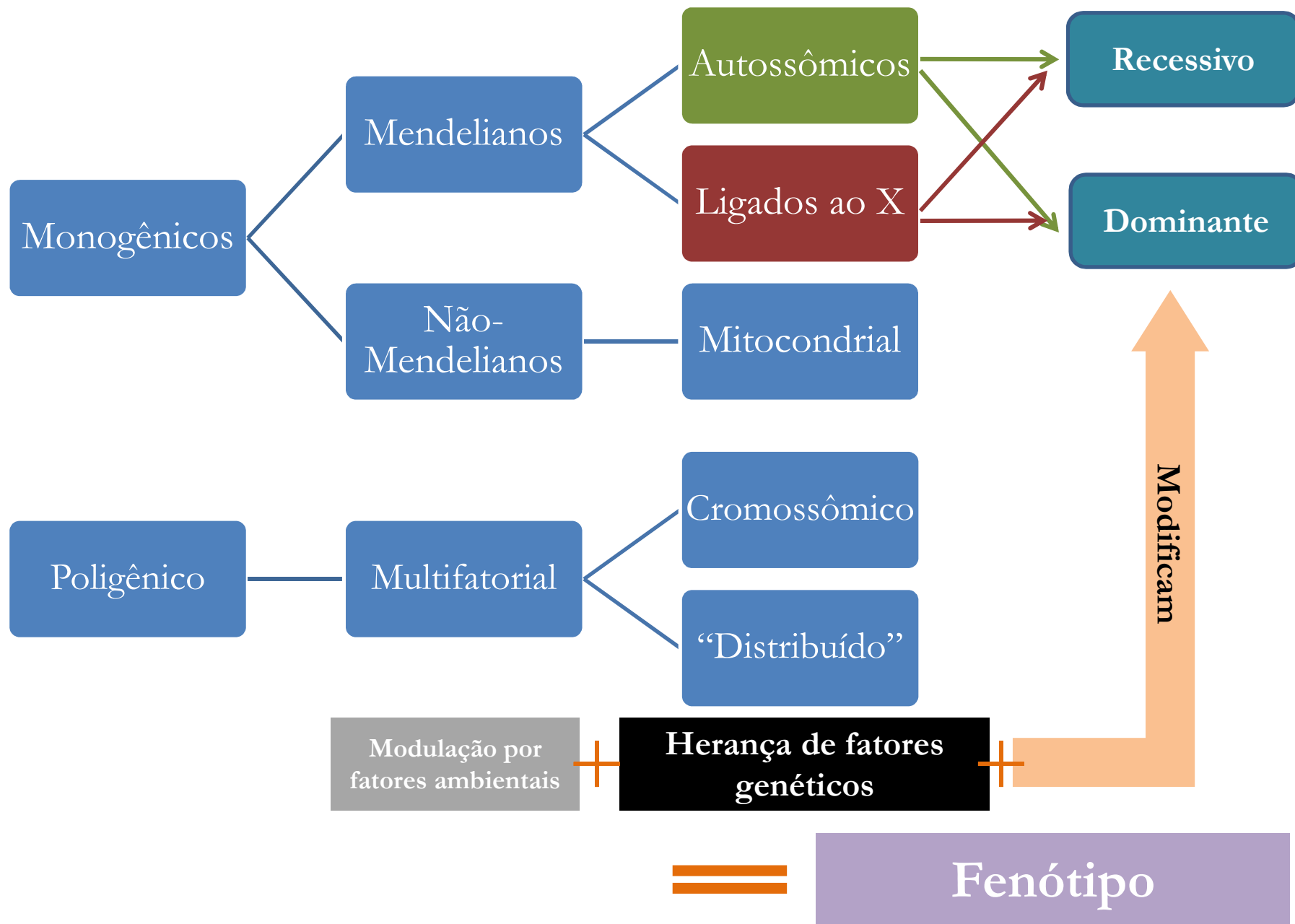


**BIO0119 - Genética e Evolução
Humana**

**Padrões monogênicos
Herança recessiva**

Prof. Dr. Michel Naslavsky

Padrões de herança



Padrões de herança

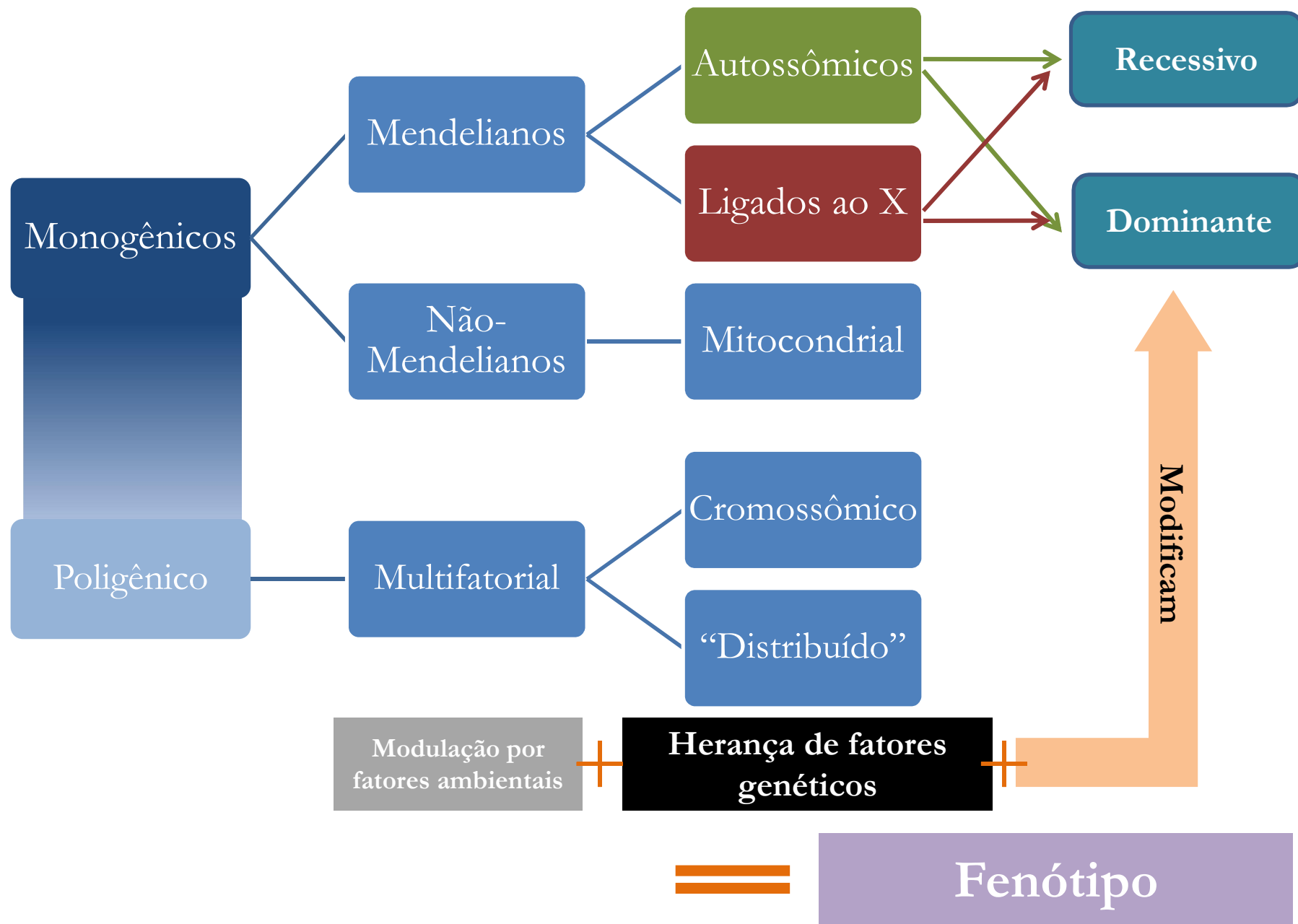
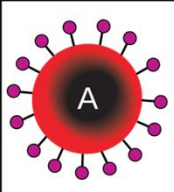
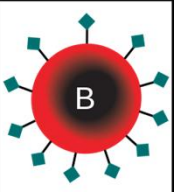
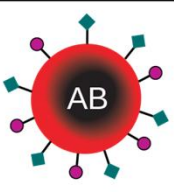
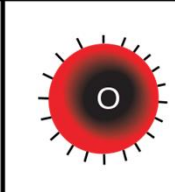
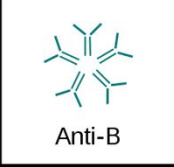
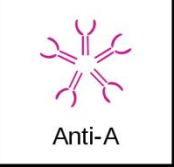






TABLE 7-1 ABO Genotypes and Serum Reactivity

Genotype	Phenotype in RBCs	Reaction with Anti-A	Reaction with Anti-B	Antibodies in Serum
OO	O	-	-	Anti-A, anti-B
AA or AO	A	+	-	Anti-B
BB or BO	B	-	+	Anti-A
AB	AB	+	+	Neither

- Represents no reaction; + represents reaction. RBC, red blood cell.

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

ABO genotype in the offspring		ABO alleles inherited from the mother		
		A	B	O
ABO alleles inherited from the father	A	A	AB	A
	B	AB	B	B
	O	A	B	O

Análise de heredogramas

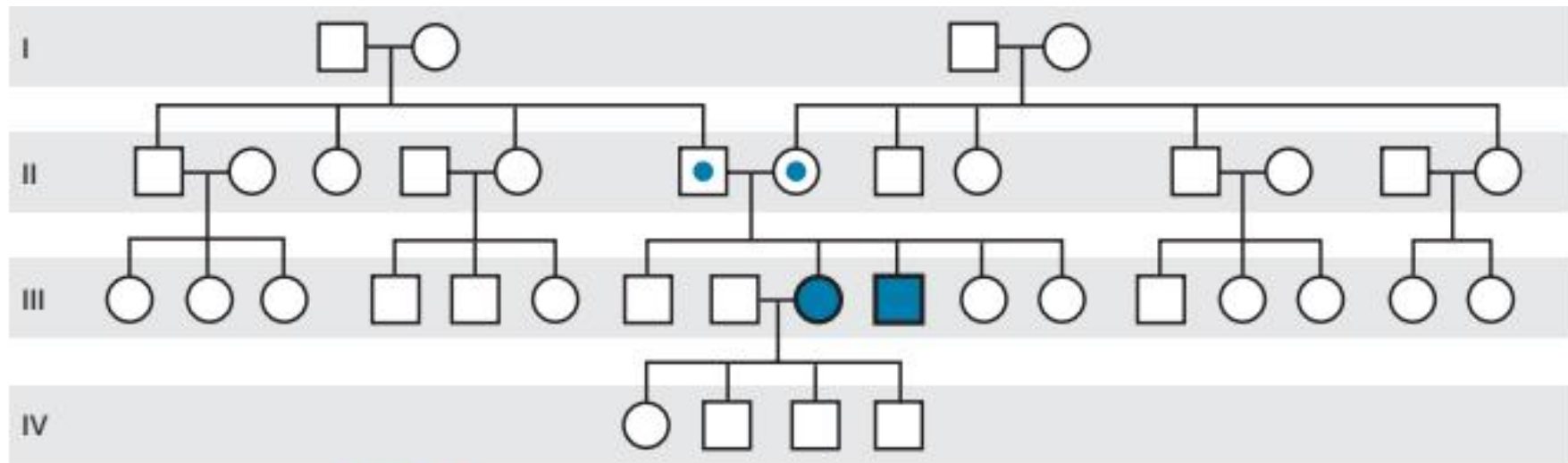


Figure 7-4 Typical pedigree showing autosomal recessive inheritance.

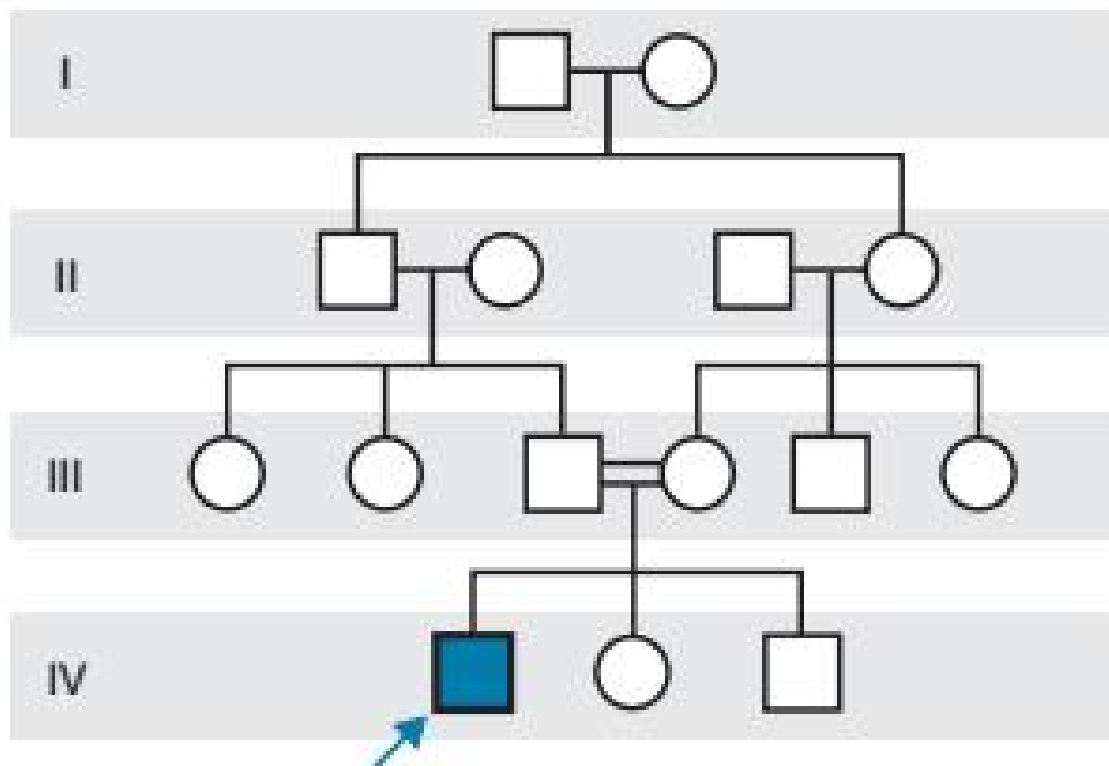
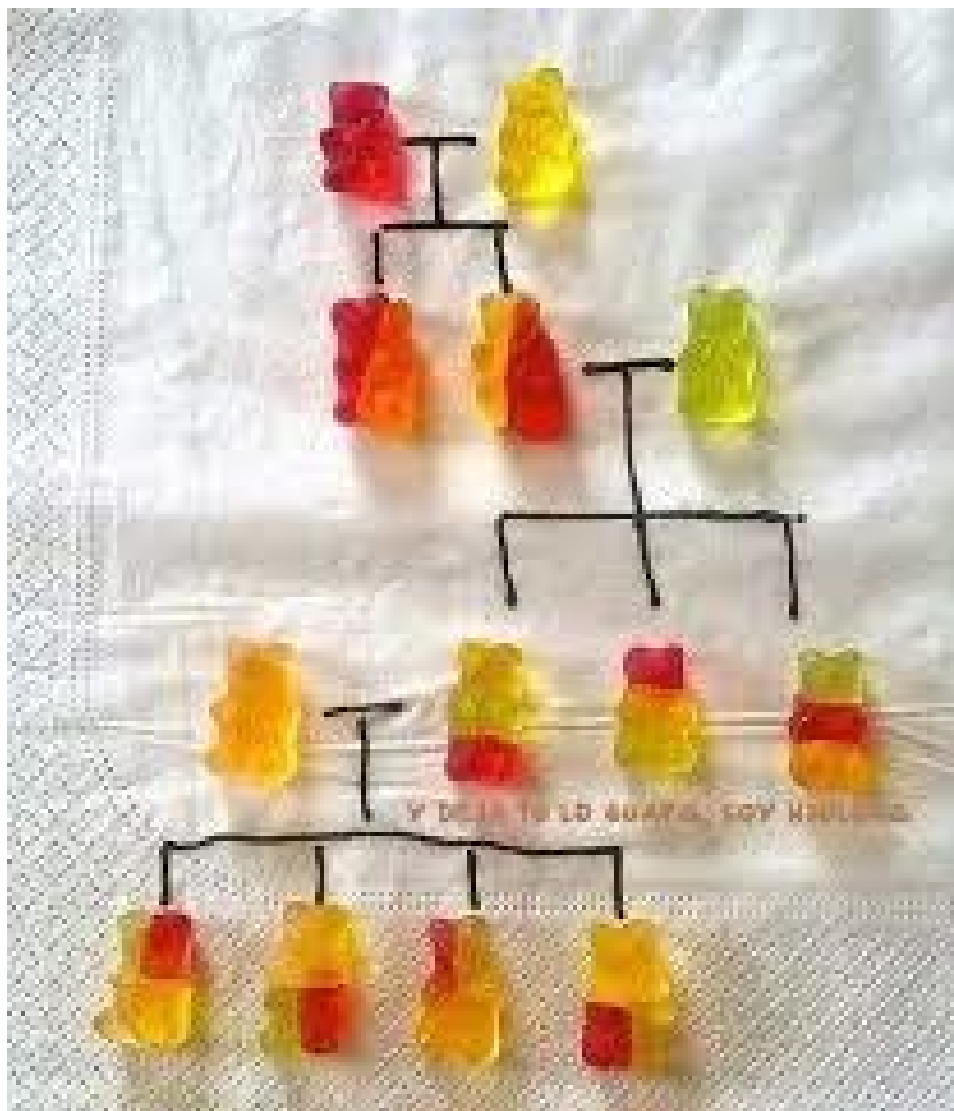


Figure 7-5 Pedigree in which parental consanguinity suggests autosomal recessive inheritance. *Arrow* indicates the proband.

Consanguinidade



Consanguinidade

- Casais não aparentados: ~4% anomalias congênitas e 3% para deficiência intelectual;
- Casais aparentados terceiro grau: >3% deficiência intelectual;
- Casais aparentados segundo grau: 5-15% de anomalias genéticas;
- Casais aparentados primeiro grau:
 1. 40% de um descendente com anomalia significativa;
 2. 12% de um distúrbio autossômico recessivo;
 3. 16% de uma anomalia congênita;
 4. 10-15% de comprometimento cognitivo significativo.

Fenilcetonúria (PKU)

- Um dos erros inatos do metabolismo mais estudados. Grupo das aminoacidopatias;
- Enzima PAH → Converte fenilalanina em tirosina;
- Pacientes com PKU acumulam fenilalanina nos líquidos corporais por não conseguirem catabolizá-la;
- A hiperfenilalaninemia prejudica o desenvolvimento nervoso durante o início da infância e interfere na função cerebral (se não manejado a tempo, resulta em incapacidade intelectual)

Fenilcetonúria (PKU)

- Uma pequena fração da fenilalanina total pode ser metabolizada por outras vias, as quais acumulam ácido fenilpurúvico, um cetoácido:

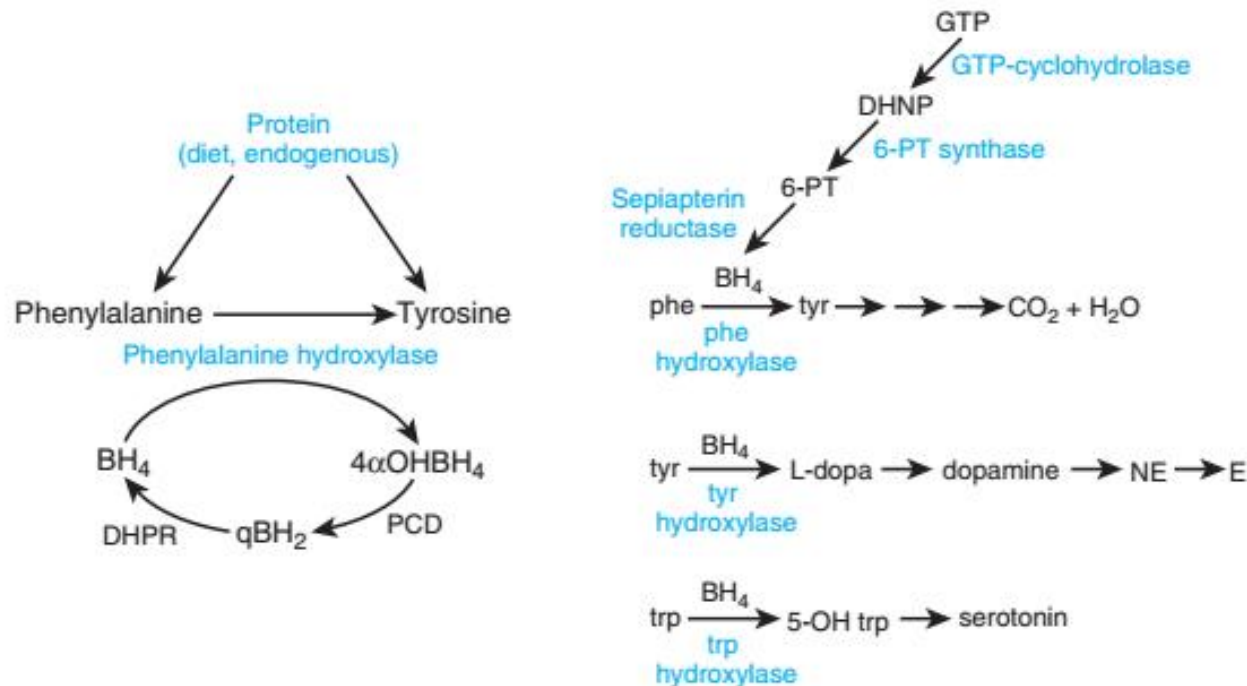


Figure 12-2 The biochemical pathways affected in the hyperphenylalaninemias. BH₄, tetrahydrobiopterin; 4αOHBH₄, 4α-hydroxytetrahydrobiopterin; qBH₂, quinonoid dihydrobiopterin, the oxidized product of the hydroxylation reactions, which is reduced to BH₄ by dihydropteridine reductase (DHPR); PCD, pterin 4α-carbinolamine dehydratase; phe, phenylalanine; tyr, tyrosine; trp, tryptophan; GTP, guanosine triphosphate; DHNP, dihydroneopterin triphosphate; 6-PT, 6-pyruvoyltetrahydropterin; L-dopa, L-dihydroxyphenylalanine; NE, norepinephrine; E, epinephrine; 5-OH trp, 5-hydroxytryptophan.

Heterogeneidade alélica

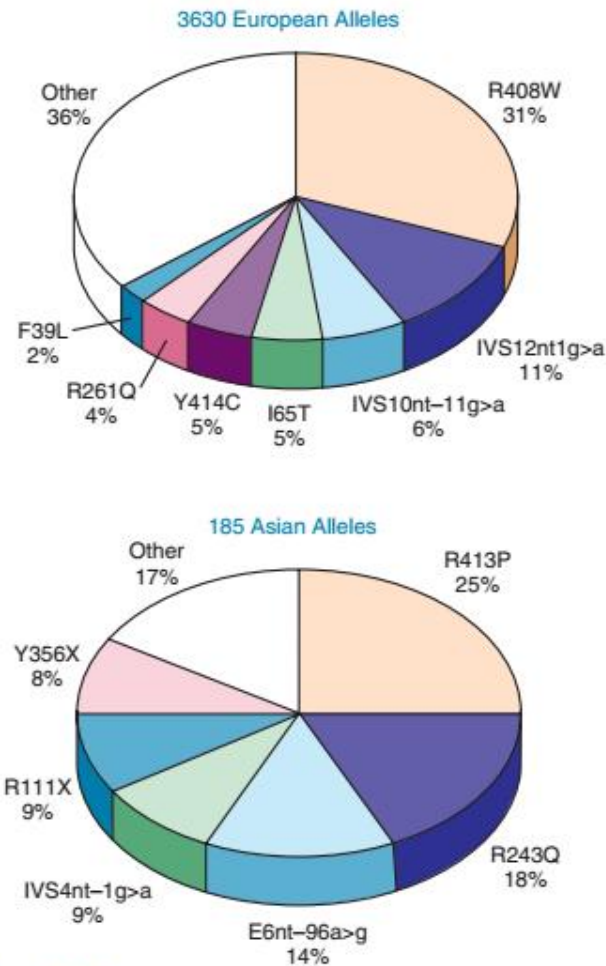


Figure 12-4 The nature and identity of *PAH* mutations in populations of European and Asian descent (the latter from China, Korea, and Japan). The one-letter amino acid code is used (see Table 3-1). See Sources & Acknowledgments.

Heterogeneidade de locus

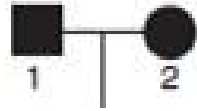
TABLE 12-1 Locus Heterogeneity in the Hyperphenylalaninemias

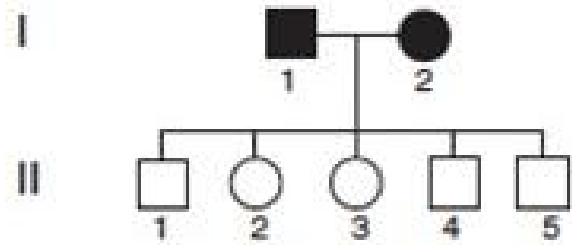
Biochemical Defect	Incidence/10 ⁶ Births	Enzyme Affected	Treatment
Mutations in the Gene Encoding Phenylalanine Hydroxylase			
Classic PKU	5-350 (depending on the population)	PAH	Low-phenylalanine diet*
Variant PKU	Less than classic PKU	PAH	Low-phenylalanine diet (less restrictive than that required to treat PKU*)
Non-PKU hyperphenylalaninemia	15-75	PAH	None, or a much less restrictive low-phenylalanine diet*
Mutations in Genes Encoding Enzymes of Tetrahydrobiopterin Metabolism			
Impaired BH ₄ recycling	<1	PCD DHPR	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa (+ folinic acid for DHPR patients)
Impaired BH ₄ synthesis	<1	GTP-CH 6-PTS	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa and pharmacological doses of BH ₄

*BH₄ supplementation may increase the PAH activity of some patients in each of these three groups.

BH₄, Tetrahydrobiopterin; DHPR, dihydropteridine reductase; GTP-CH, guanosine triphosphate cyclohydrolase; 5-HT, 5-hydroxytryptophan; PAH, phenylalanine hydroxylase; PCD, pterin 4 α -carbinolamine dehydratase; PKU, phenylketonuria; 6-PTS, 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase.

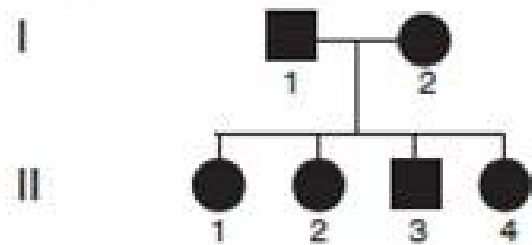
I



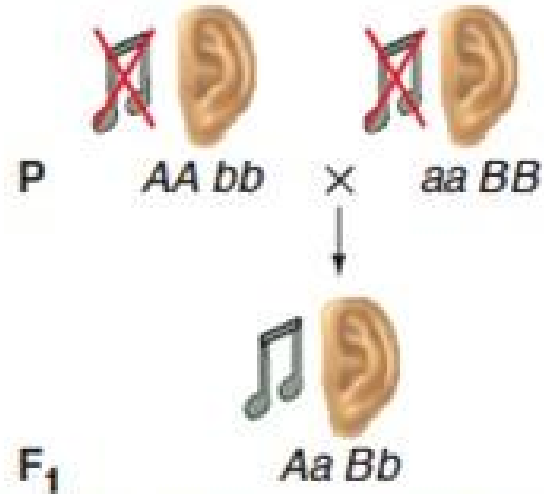
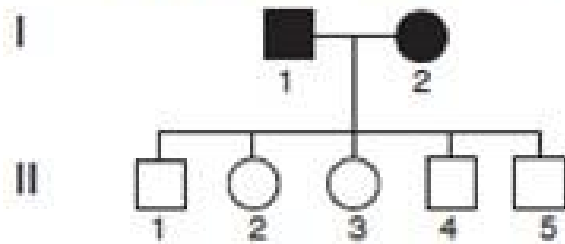


Como pode ser explicado?

E agora?

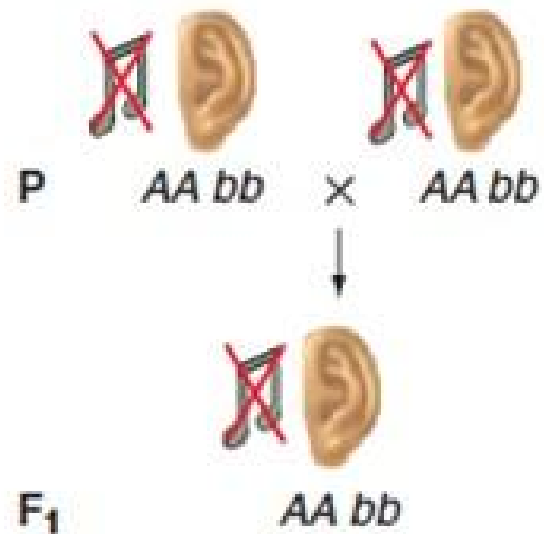
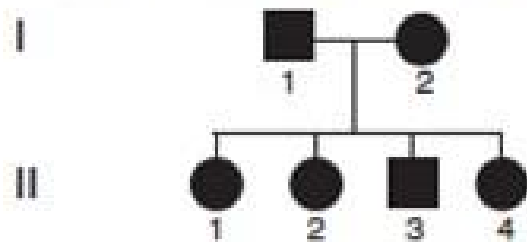


(a) Complementation: mutations in two different genes



Genetic mechanism of complementation

(b) Noncomplementation: mutations in the same gene



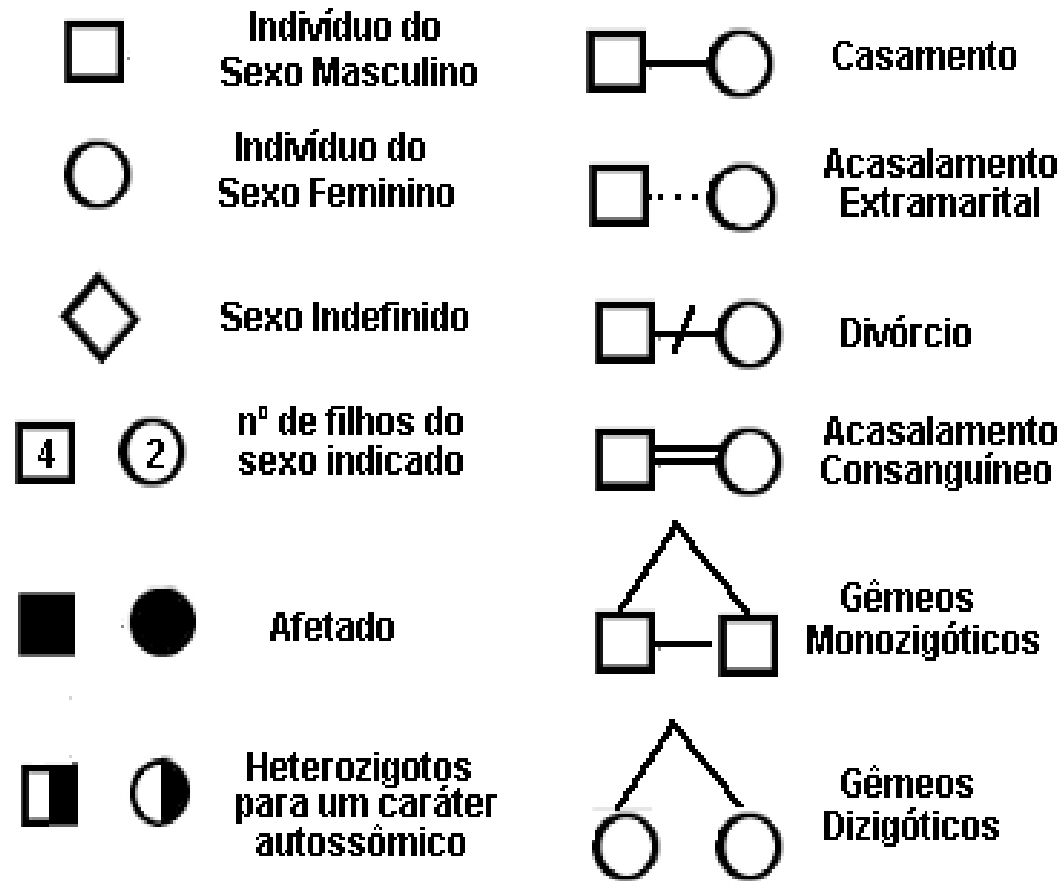
Gene	Frequency	Frequency ²
GJB2	0.253	0.0640
STRC	0.191	0.0365
SLC26A4	0.078	0.00608
MYO15A	0.056	0.00314
MYO7A	0.051	0.00260
USH2A	0.051	0.00260
CDH23	0.048	0.00230
ADCRV1	0.032	0.00102
PCDH15	0.024	0.000576
OTOF	0.024	0.000576
TMPRSS3	0.024	0.000576
TECTA	0.022	0.000484
TMC1	0.022	0.000484
LOXHD1	0.022	0.000484
OTOA	0.022	0.000484
PTPRQ	0.011	0.000121
Sum	0.931	0.122

Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet.* 2016;135(4):441-450.

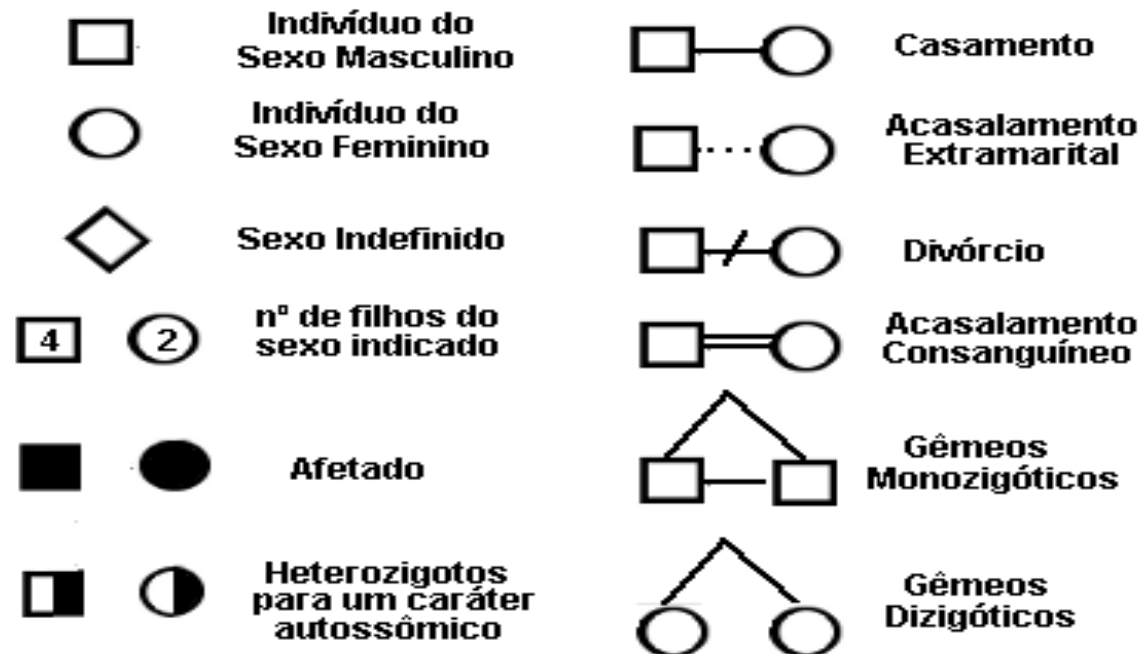
Roberta, 33 anos, vem de uma região pobre com pouca cobertura em saúde. Ela está grávida e decide vir para um serviço em São Paulo se consultar com ginecologista.

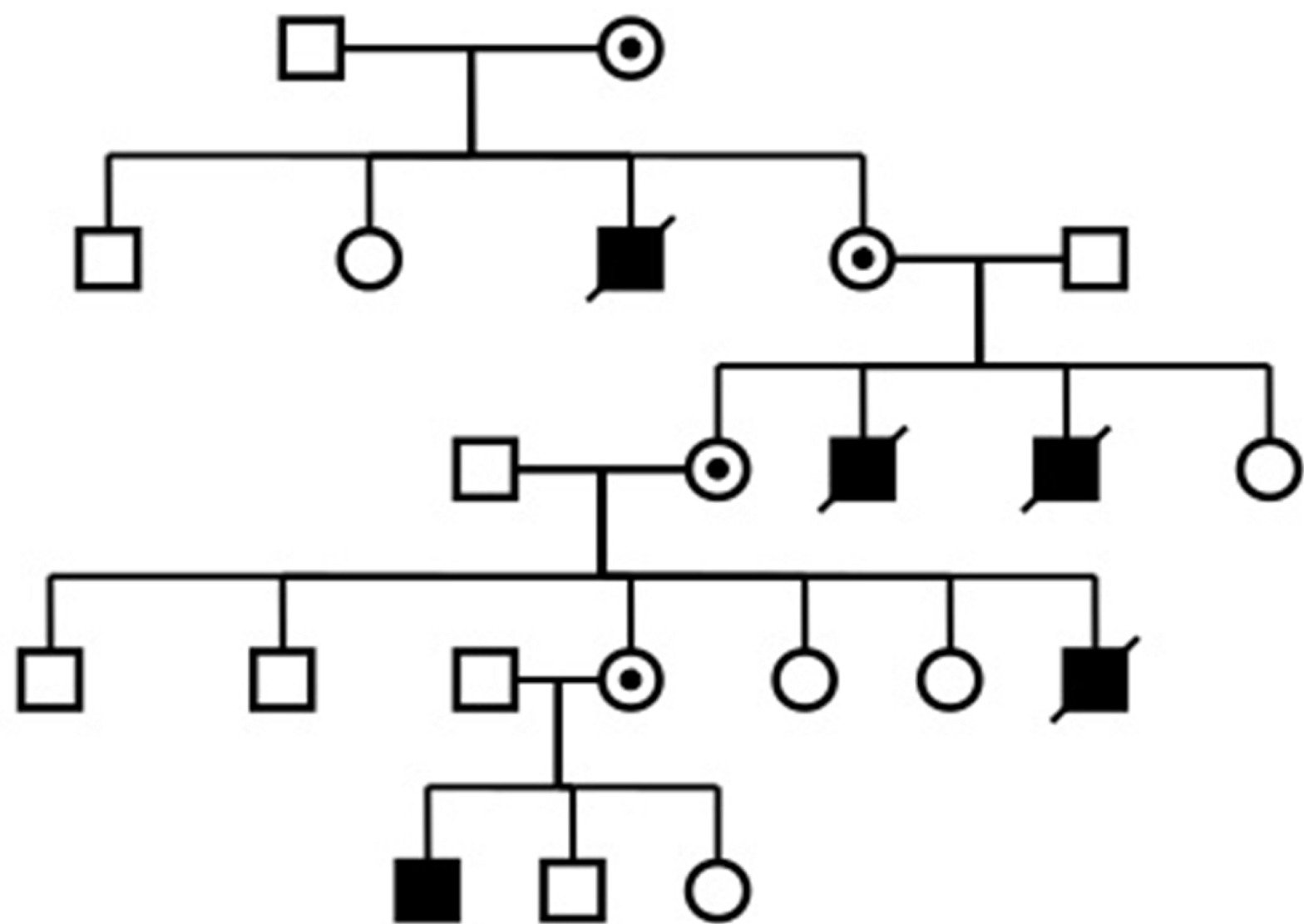
Ela conta que tem três filhos e comenta que seu filho mais velho (10 anos) tem fraqueza muscular e está na cadeira de rodas há dois anos. A cadeira era da família, seu irmão mais novo a usou por 7 anos, desde os 9 até seu falecimento aos 16. Ele também tinha fraqueza muscular. Ela tem outro filho, sem queixas, com 8 anos e uma filha com 3 anos. Conta que dois tios do lado de sua mãe morreram cedo, também com pouca mobilidade. Vivos, tem dois irmãos mais velhos e duas mais novas, todos normais. Quando criança, sua avó materna contou que o irmão mais velho também tinha “problema de força”. Ela gostaria de saber o que pode fazer pelo filho mais velho e o que esperar da gravidez.

Montar heredograma



Ela conta que tem três filhos e comenta que seu filho mais velho (10 anos) tem fraqueza muscular e está na cadeira de rodas há dois anos. A cadeira era da família, seu irmão mais novo a usou por 7 anos, desde os 9 até seu falecimento aos 16. Ele também tinha fraqueza muscular. Ela tem outro filho, sem queixas, com 8 anos e uma filha com 3 anos. Conta que dois tios do lado de sua mãe morreram cedo, também com pouca mobilidade. Vivos, tem dois irmãos mais velhos e duas mais novas, todos normais. Quando criança, sua avó materna contou que o irmão mais velho também tinha “problema de força”. Ela gostaria de saber o que pode fazer pelo filho mais velho e o que esperar da gravidez.





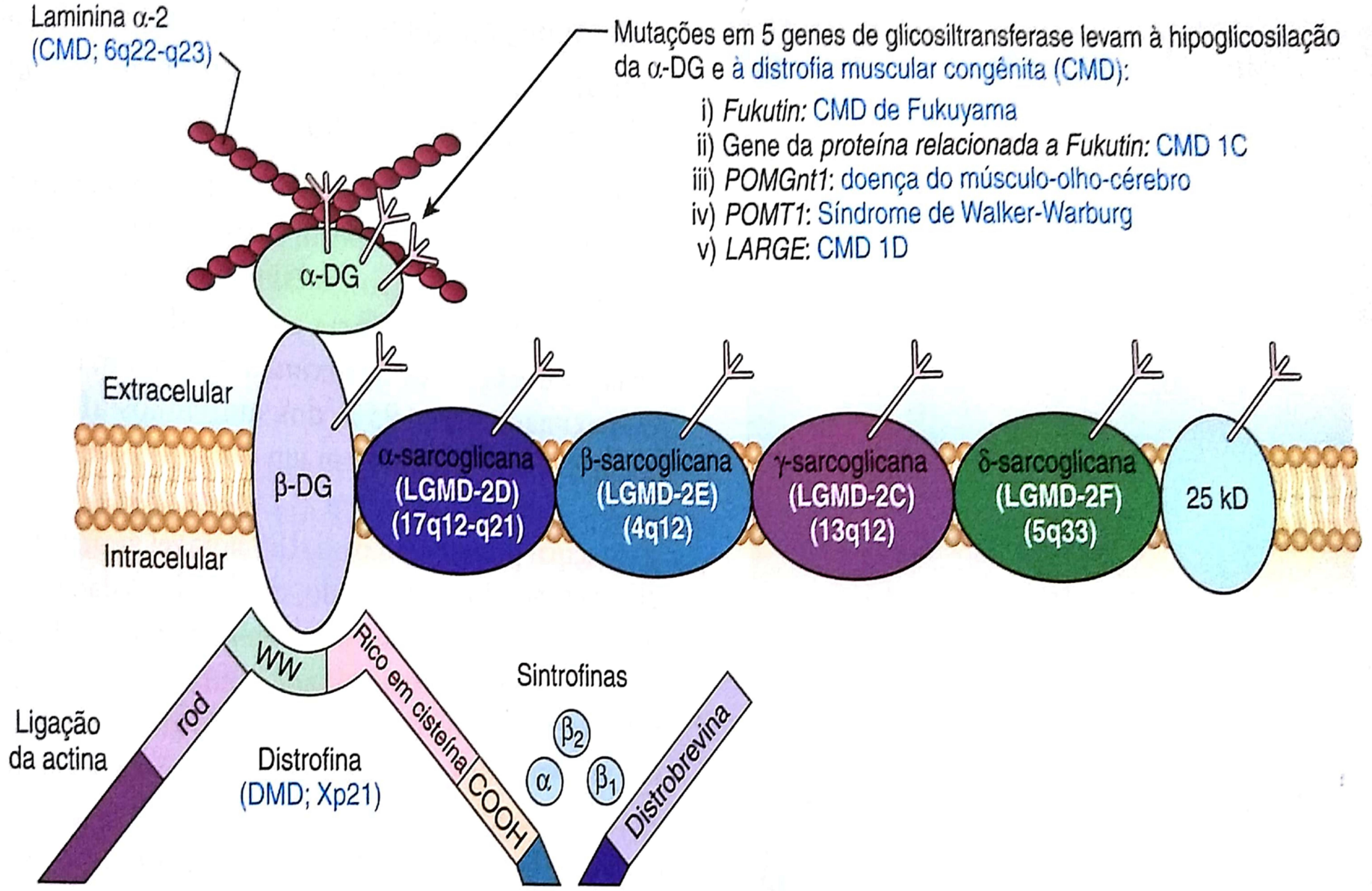




Figure 12-16 Pseudohypertrophy of the calves due to the replacement of normal muscle tissue with connective tissue and fat in an 8-year-old boy with Duchenne muscular dystrophy. *See Sources & Acknowledgments.*

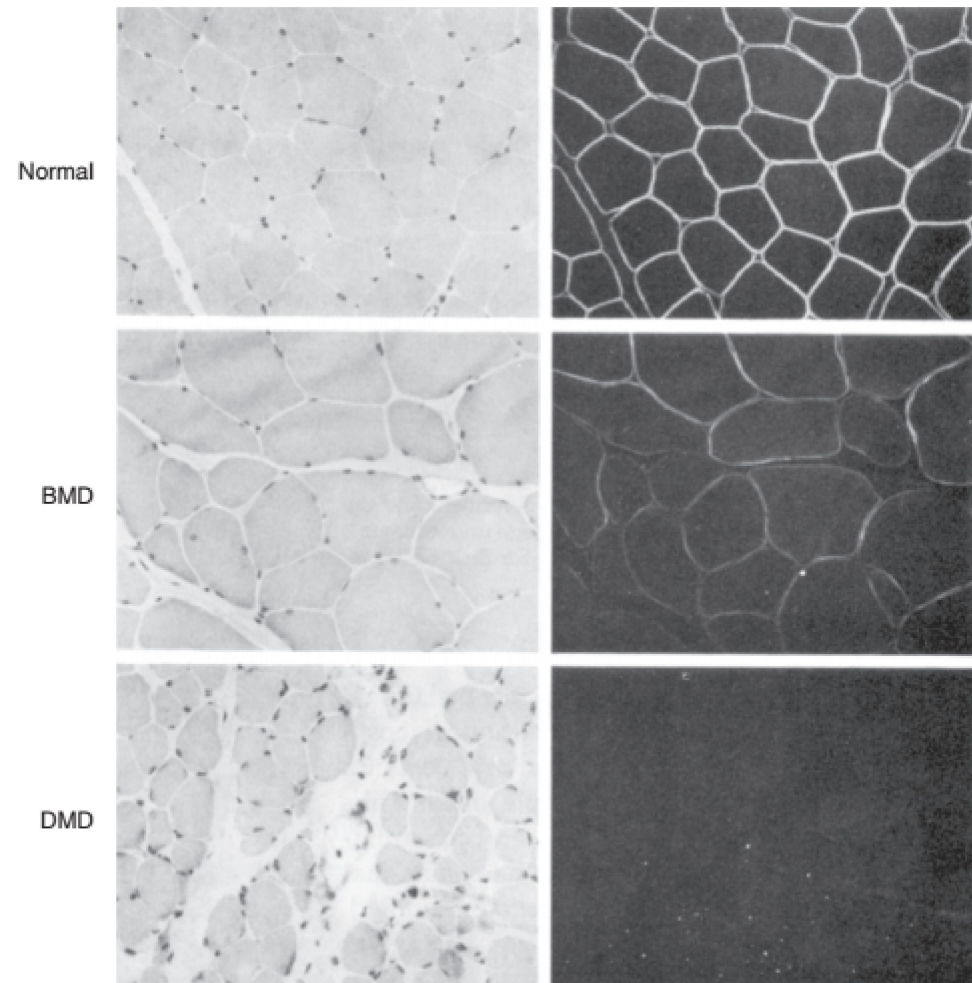


Figure 12-17 Microscopic visualization of the effect of mutations in the dystrophin gene in a patient with Becker muscular dystrophy (BMD) and a patient with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Left column*, Hematoxylin and eosin staining of muscle. *Right column*, Immunofluorescence microscopy staining with an antibody specific to dystrophin. Note the localization of dystrophin to the myocyte membrane in normal muscle, the reduced quantity of dystrophin in BMD muscle, and the complete absence of dystrophin from the myocytes of the DMD muscle. The amount of connective tissue between the myocytes in the DMD muscle is increased. *See Sources & Acknowledgments.*

DMD vs. Becker Muscular Dystrophy

	DMD	BECKER MUSCULAR DYSTROPHY
Onset	3–5 years.	5–15 years and beyond.
Life expectancy	Teens.	30s–40s.
Mental retardation	Common.	Uncommon.
Western blot	Dystrophin is markedly ↓ or absent.	Dystrophin levels are normal, but protein is abnormal.

Atividade



- 1) Descrever brevemente cada tipo de mutação e propor como ela poderia alterar o produto gênico
 - a) Missense = não sinônima = troca de sentido
 - b) Sítio de processamento = splicing
 - c) Deleção de um ou mais exons

- 2) Por que mulheres portadoras de mutações patogênicas em *DMD* tem níveis elevados de CK sérica, se comparados a não portadores, mesmo sem manifestar clínica?

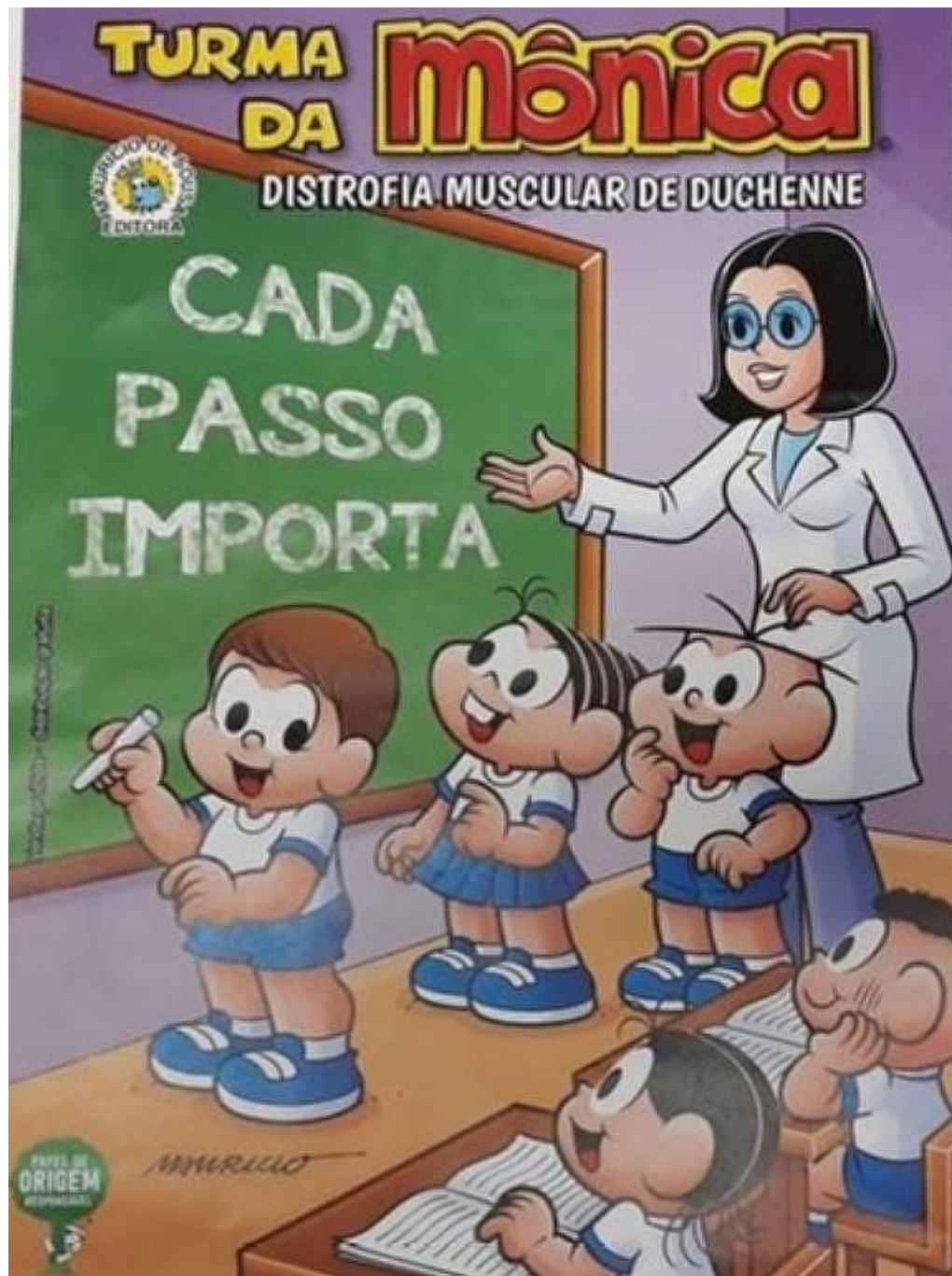
- 3) Correlacione diferença na gravidade das distrofias de Duchenne e Becker com diferentes alelos patogênicos do gene *DMD*.

TURMA DA Mônica



DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

CADA
PASSO
IMPORTA



MURILLO

Atividade para casa

A) Fisiopatologia – Gene – Alterações mais comuns (até 3 por gene)
- Prevalência

1. Fibrose cística

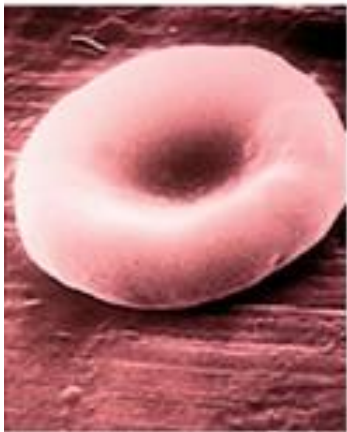
2. Anemia falciforme

3. Tay Sachs

B) Há grupos com mais risco para essas doenças?

C) Conceitos de ‘dominante’ e ‘recessivo’ do ponto de vista molecular: como explicar?

As duas atividades estão no mesmo G.Forms. Enviar preenchido em grupo até 8h de 07/03/2019



Phenotypes at Different Levels of Analysis	Normal <i>Hbβ^A Hbβ^A</i>	Carrier <i>Hbβ^A Hbβ^S</i>	Diseased <i>Hbβ^S Hbβ^S</i>	Dominance Relations at Each Level of Analysis
β-globin polypeptide production				<i>Hbβ^A</i> and <i>Hbβ^S</i> are codominant
Red blood cell shape at sea level	Normal 	Normal 	Sickled cells present 	<i>Hbβ^A</i> is dominant <i>Hbβ^S</i> is recessive
Red blood cell concentration at sea level	Normal 	Normal 	Lower 	
Red blood cell shape at high altitudes	Normal 	Sickled cells present 	Severe sickling 	<i>Hbβ^A</i> and <i>Hbβ^S</i> show incomplete dominance
Red blood cell concentration at high altitudes	Normal 	Lower 	Very low, anemia 	
Susceptibility to malaria	Normal susceptibility 	Resistant 	Resistant 	<i>Hbβ^S</i> is dominant <i>Hbβ^A</i> is recessive