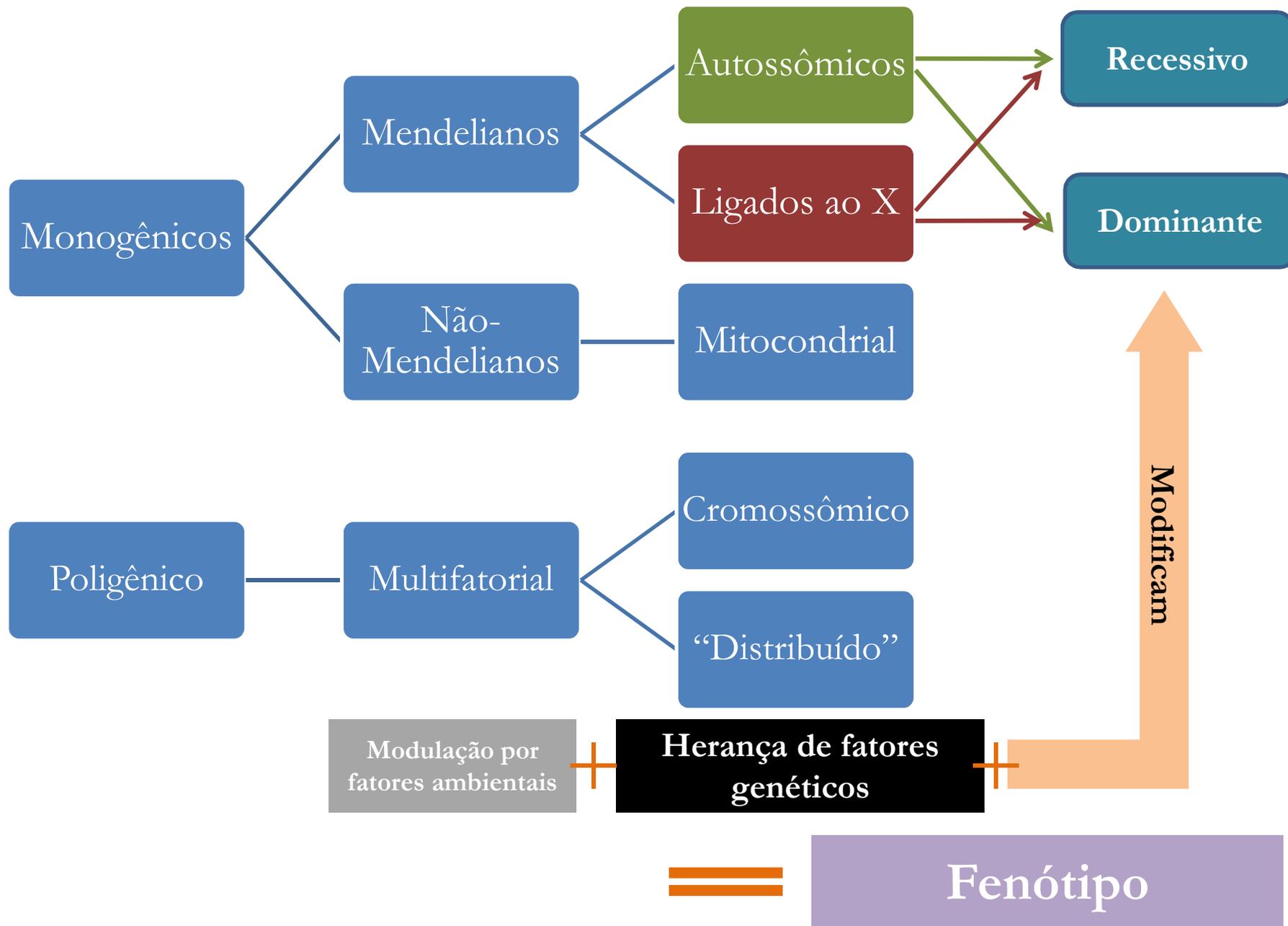


**BIO0119 - Genética e Evolução
Humana**

**Padrões monogênicos
Herança recessiva**

Prof. Dr. Michel Naslavsky

Padrões de herança



Padrões de herança

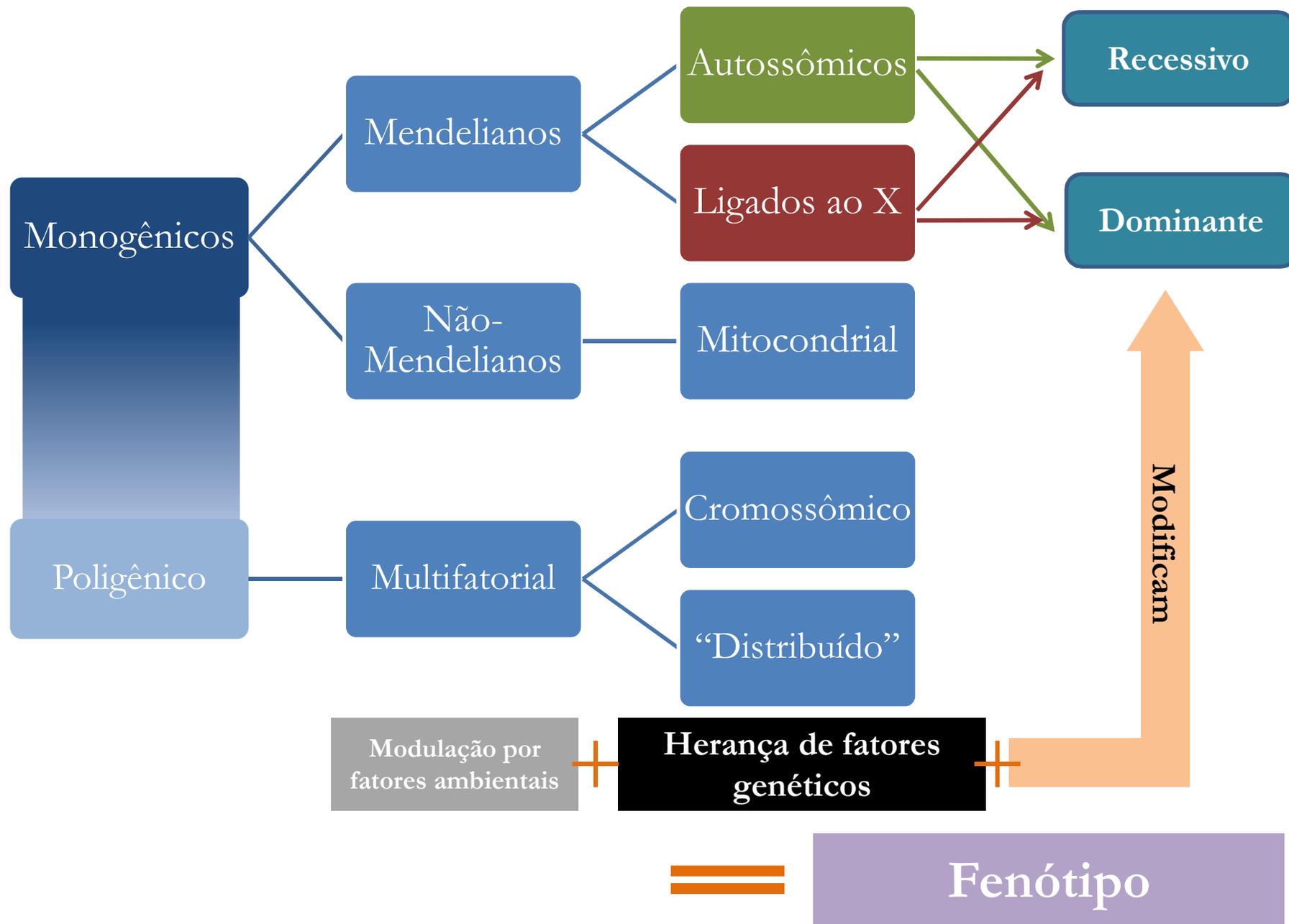
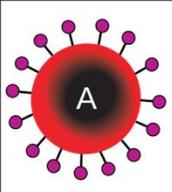
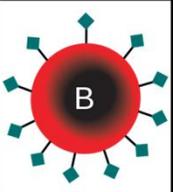
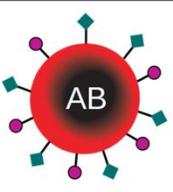
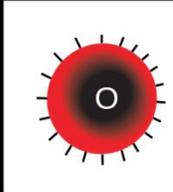


TABLE 7-1 ABO Genotypes and Serum Reactivity

| 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

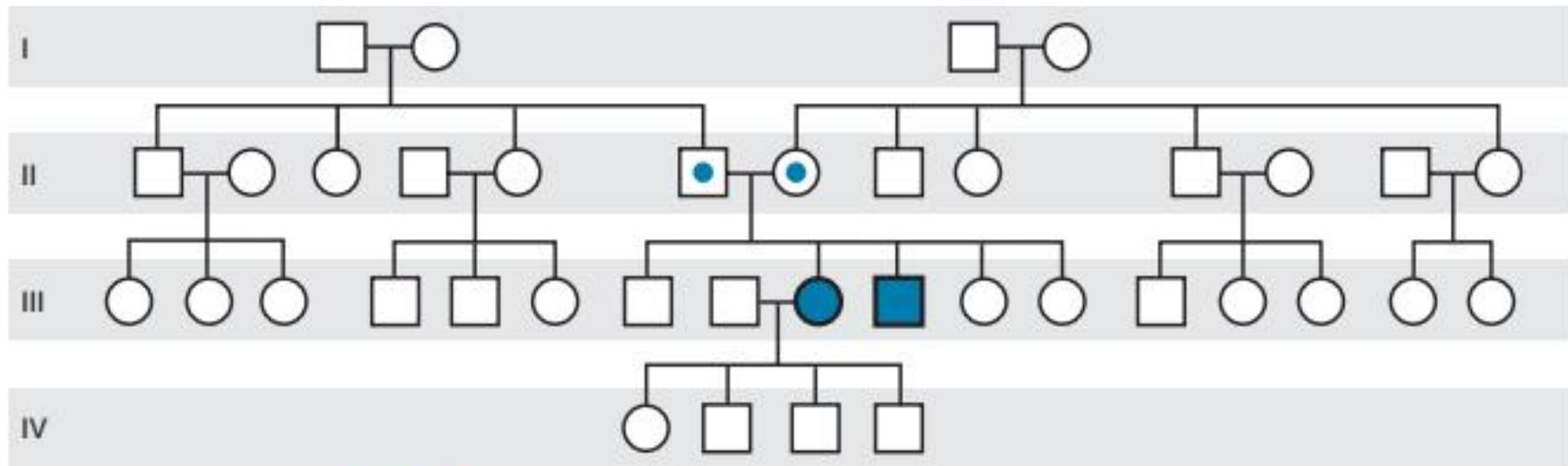


Figure 7-4 Typical pedigree showing autosomal recessive inheritance.

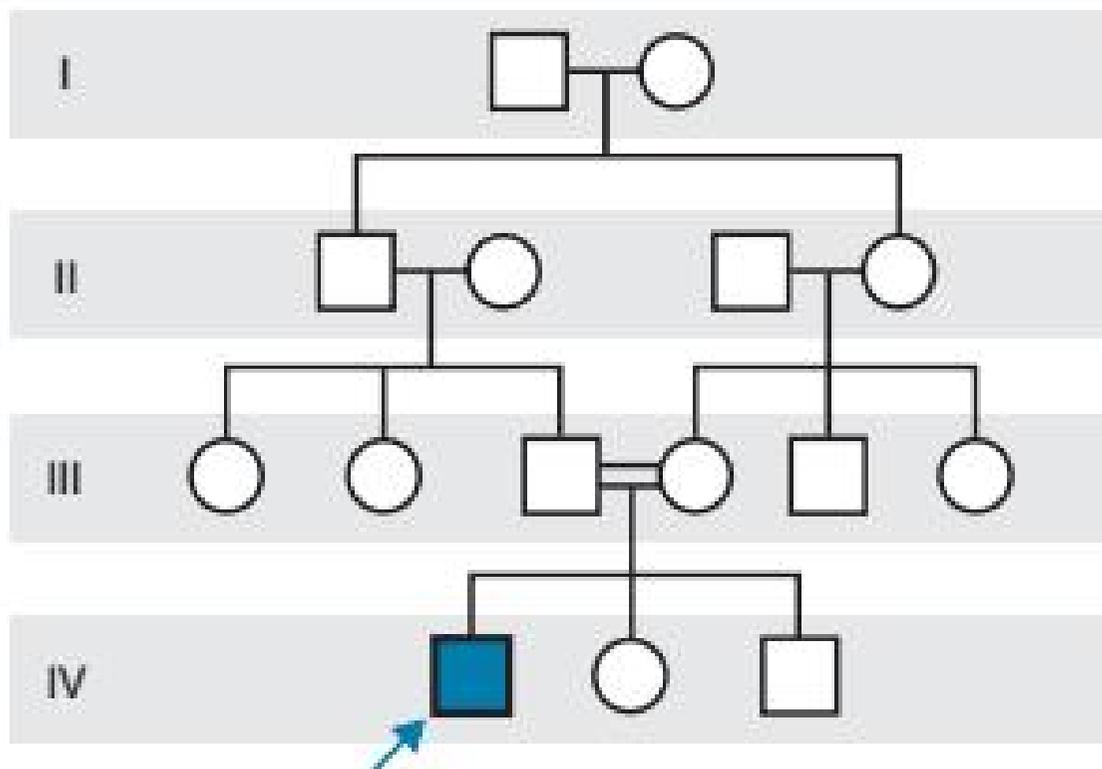
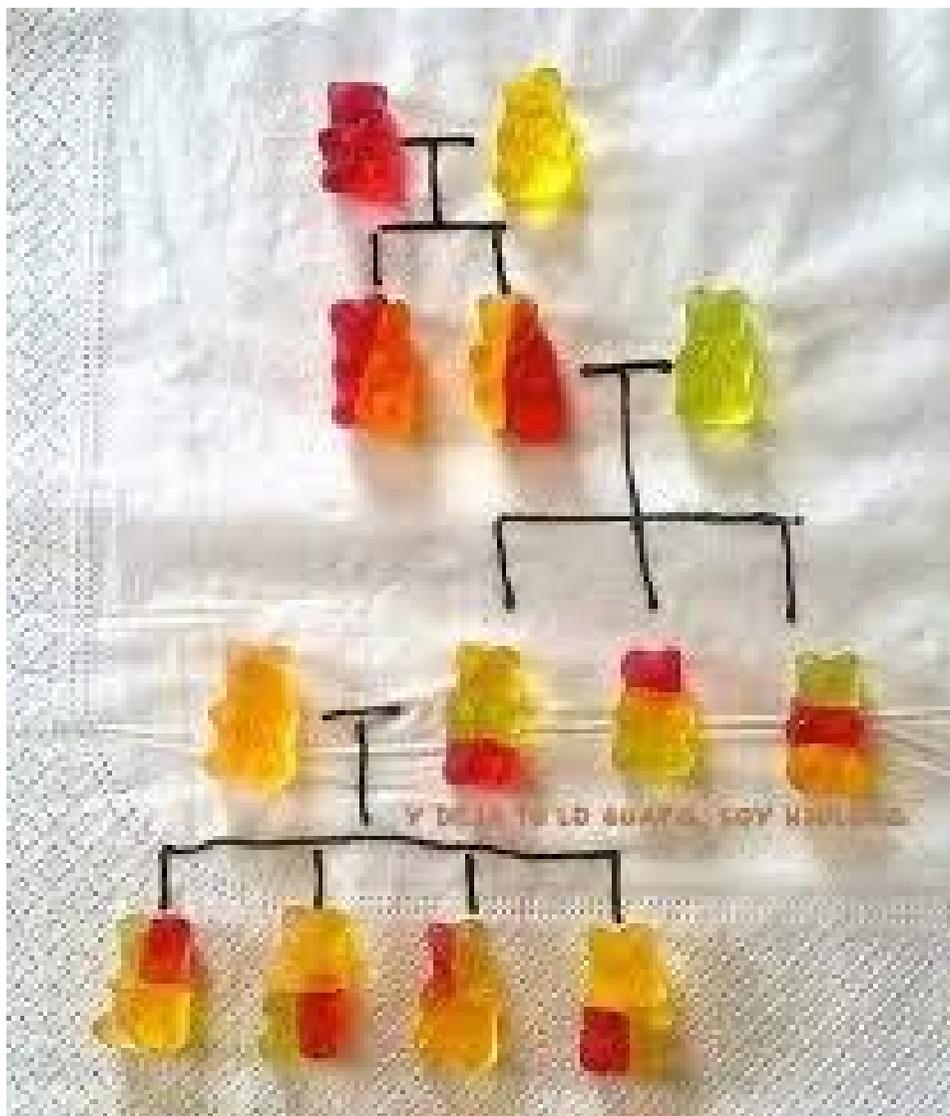


Figure 7-5 Pedigree in which parental consanguinity suggests autosomal recessive inheritance. *Arrow* indicates the proband.

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:

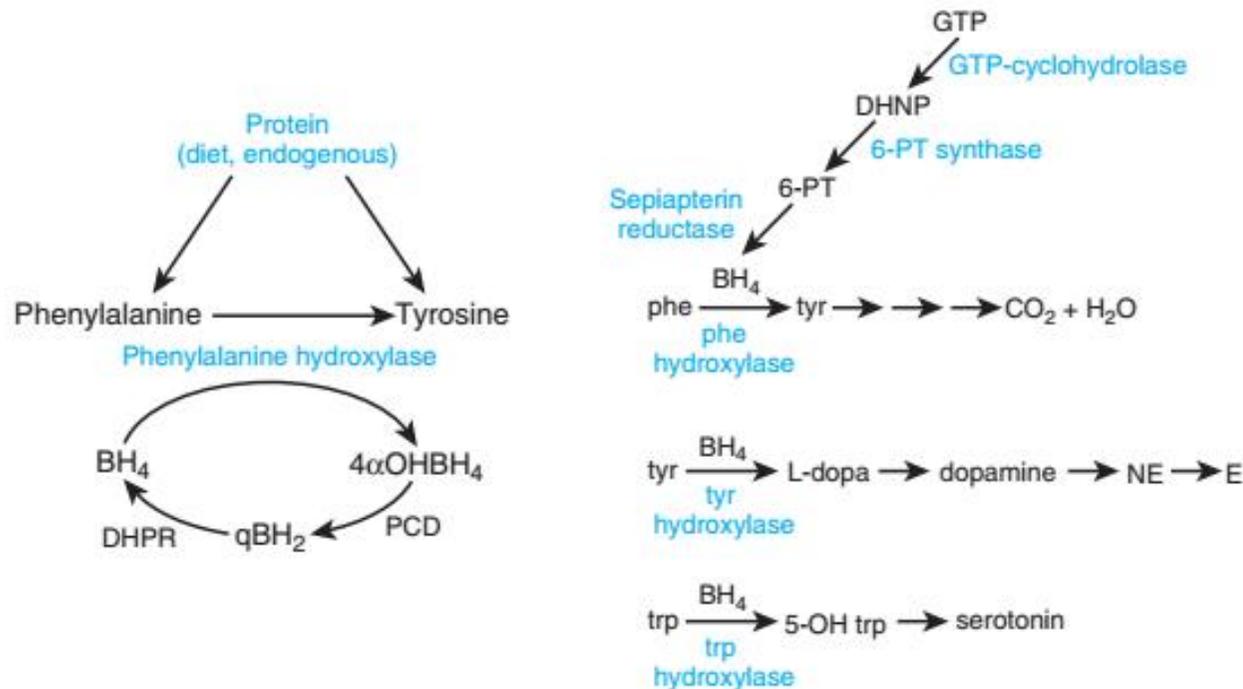


Figure 12-2 The biochemical pathways affected in the hyperphenylalaninemias. BH₄, tetrahydrobiopterin; 4αOHBH₄, 4α-hydroxytetrahydrobiopterin; qBH₂, quinonoid dihydrobiopterin, the oxidized product of the hydroxylation reactions, which is reduced to BH₄ by dihydropteridine reductase (DHPR); PCD, pterin 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

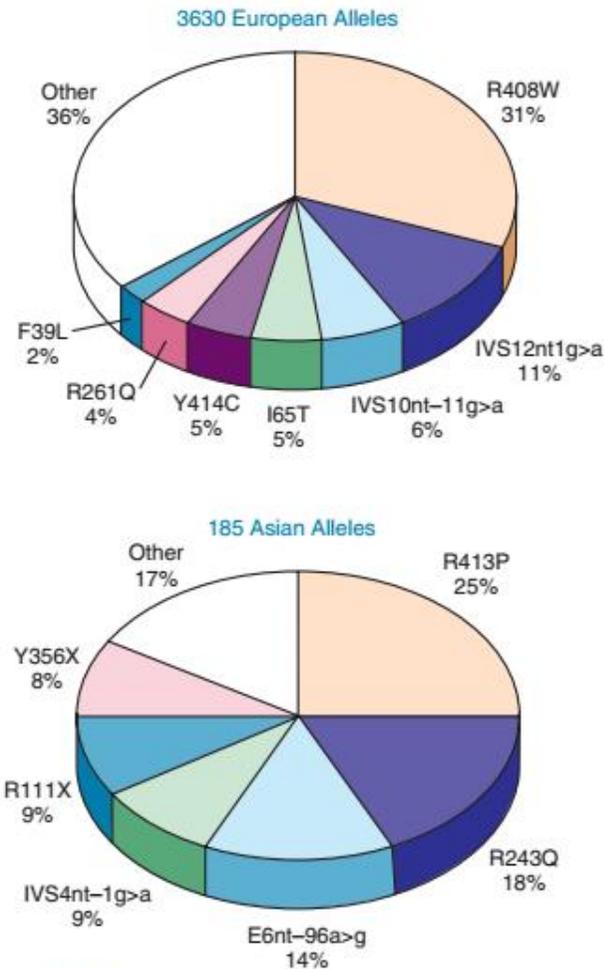


Figure 12-4 The nature and identity of *PAH* mutations in populations of European and Asian descent (the latter from China, Korea, and Japan). The one-letter amino acid code is used (see Table 3-1). See Sources & Acknowledgments.

Heterogeneidade de locus

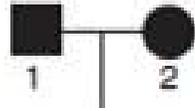
TABLE 12-1 Locus Heterogeneity in the Hyperphenylalaninemias

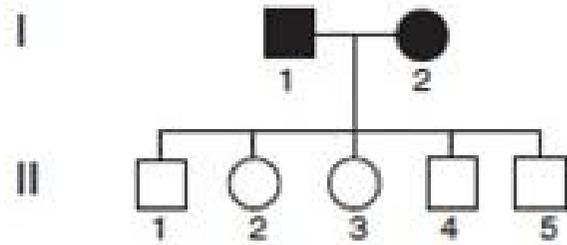
| Biochemical Defect | Incidence/10 ⁶ Births | Enzyme Affected | Treatment |
|--|--|-----------------|---|
| Mutations in the Gene Encoding Phenylalanine Hydroxylase | | | |
| Classic PKU | 5-350 (depending on the population) | PAH | Low-phenylalanine diet* |
| Variant PKU | Less than classic PKU | PAH | 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.

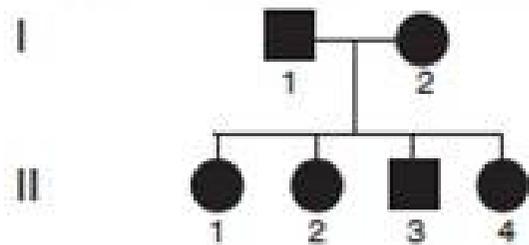
I



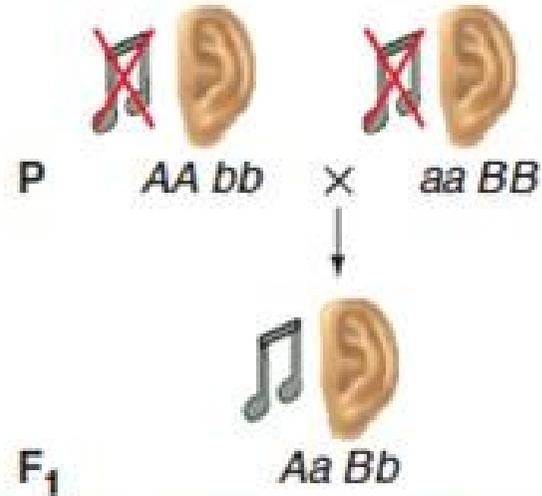
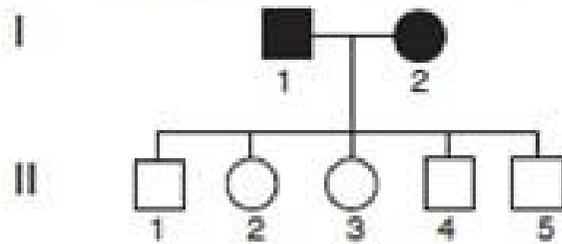


Como pode ser explicado?

E agora?

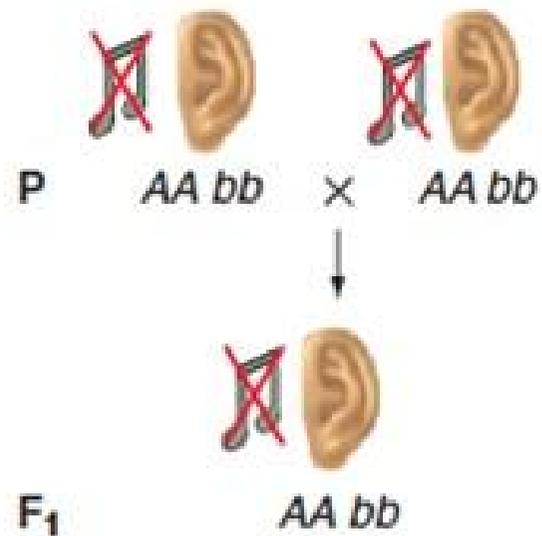
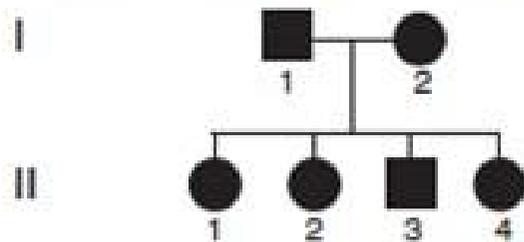


(a) Complementation: mutations in two different genes



Genetic mechanism of complementation

(b) Noncomplementation: mutations in the same gene



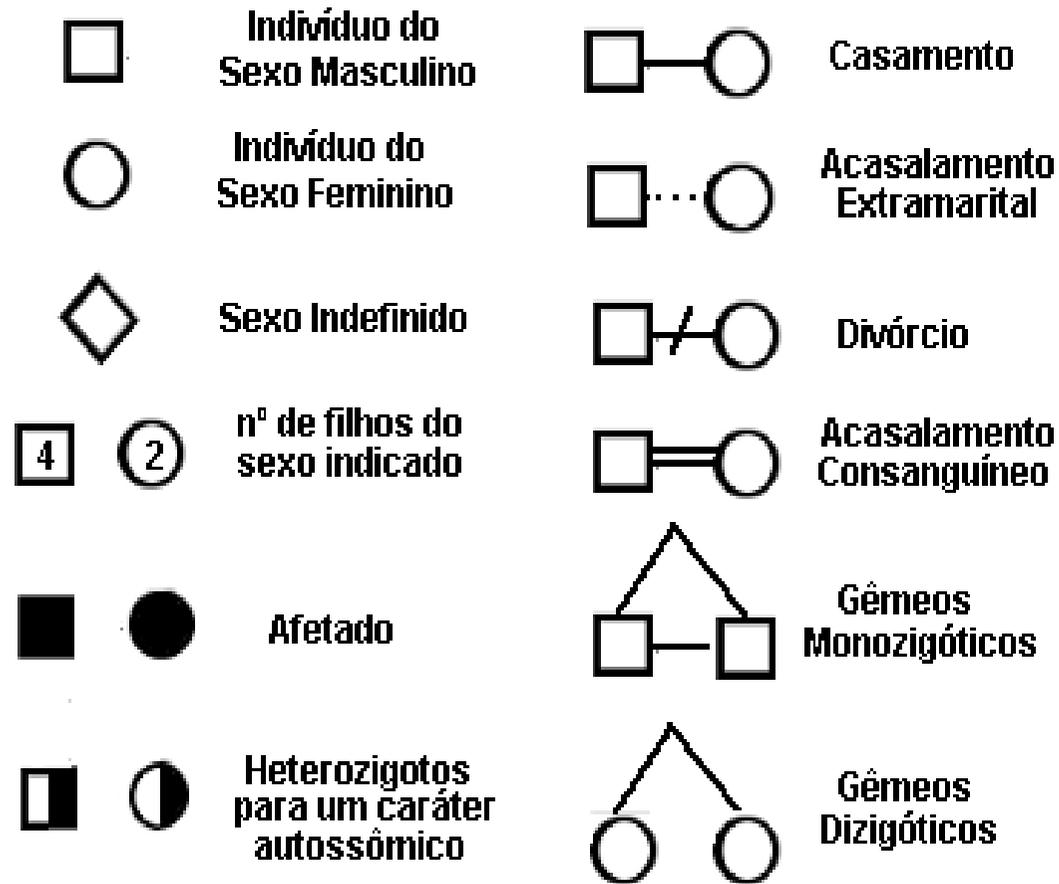
| Gene | Frequency | Frequency ² |
|---------|-----------|------------------------|
| GJB2 | 0.253 | 0.0640 |
| STRC | 0.191 | 0.0365 |
| SLC26A4 | 0.078 | 0.00608 |
| MYO15A | 0.056 | 0.00314 |
| MYO7A | 0.051 | 0.00260 |
| USH2A | 0.051 | 0.00260 |
| CDH23 | 0.048 | 0.00230 |
| ADCRV1 | 0.032 | 0.00102 |
| 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.

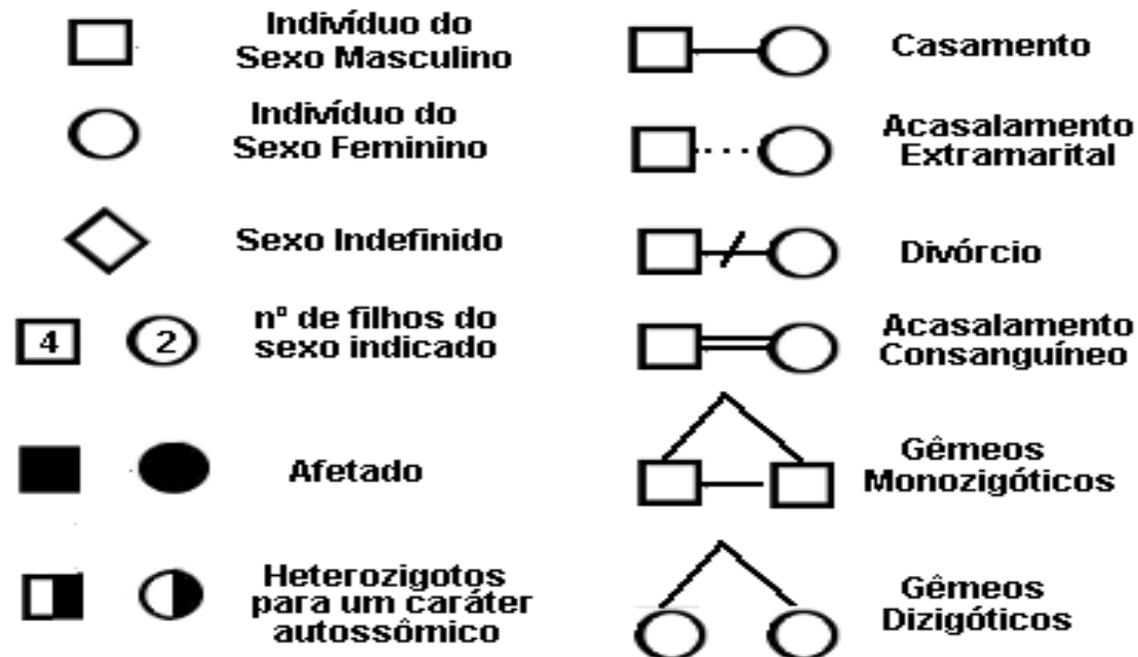
Roberta, 33 anos, vem de uma região pobre com pouca cobertura em saúde. Ela está grávida e decide vir para um serviço em São Paulo se consultar com ginecologista.

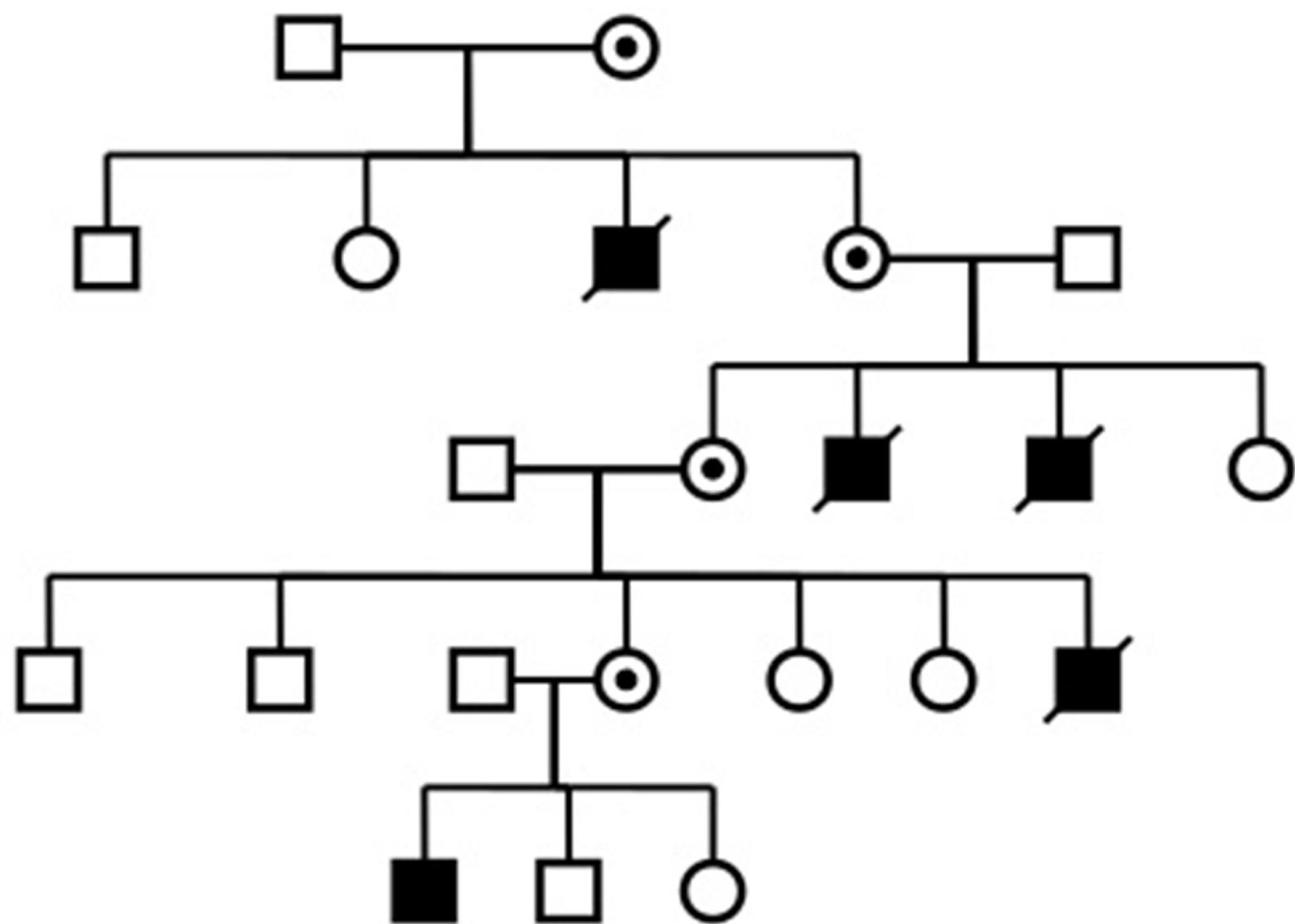
Ela conta que tem três filhos e comenta que seu filho mais velho (10 anos) tem fraqueza muscular e está na cadeira de rodas há dois anos. A cadeira era da família, seu irmão mais novo a usou por 7 anos, desde os 9 até seu falecimento aos 16. Ele também tinha fraqueza muscular. Ela tem outro filho, sem 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.





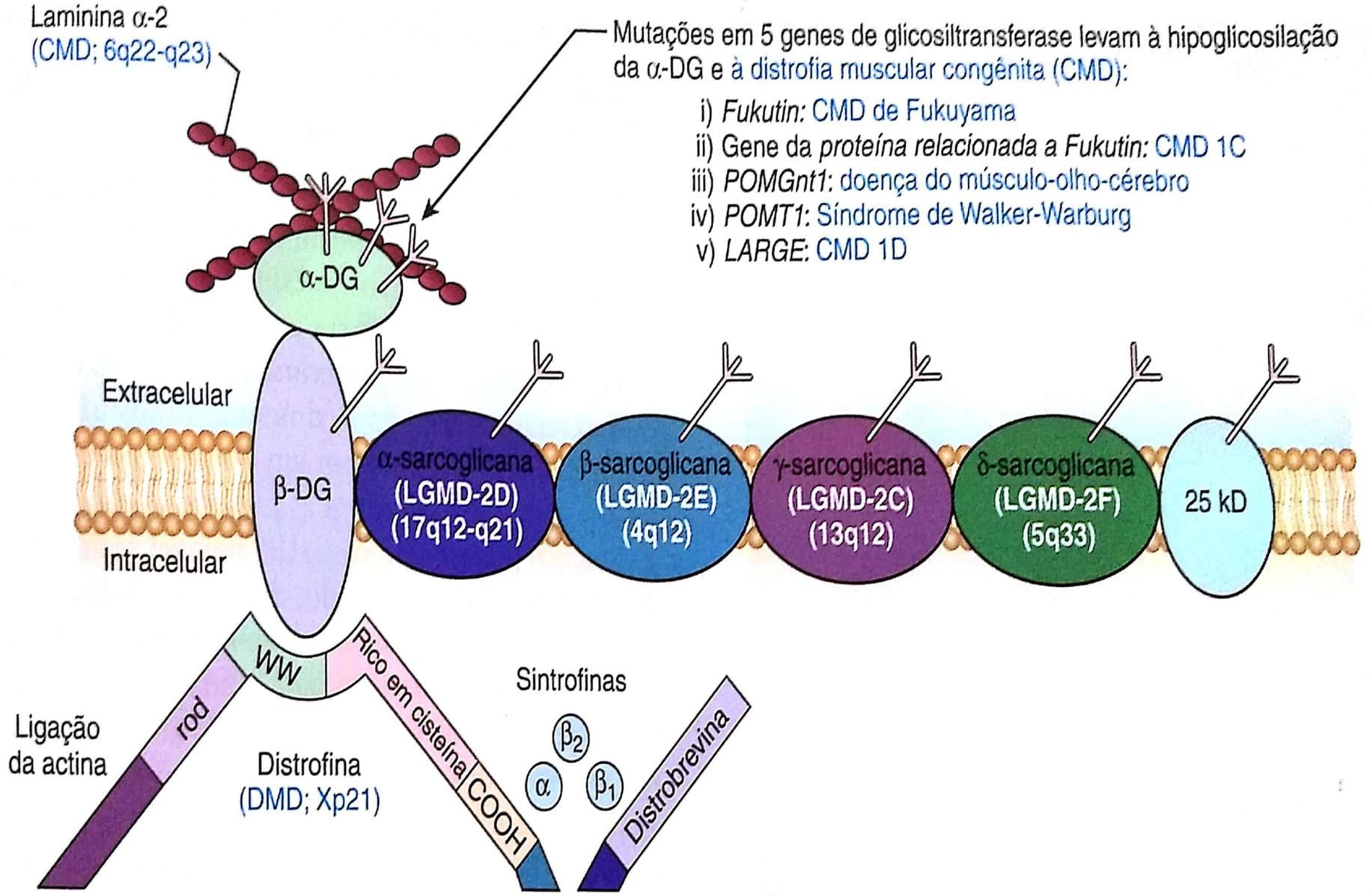




Figure 12-16 Pseudohypertrophy of the calves due to the replacement of normal muscle tissue with connective tissue and fat in an 8-year-old boy with Duchenne muscular dystrophy. *See Sources & Acknowledgments.*

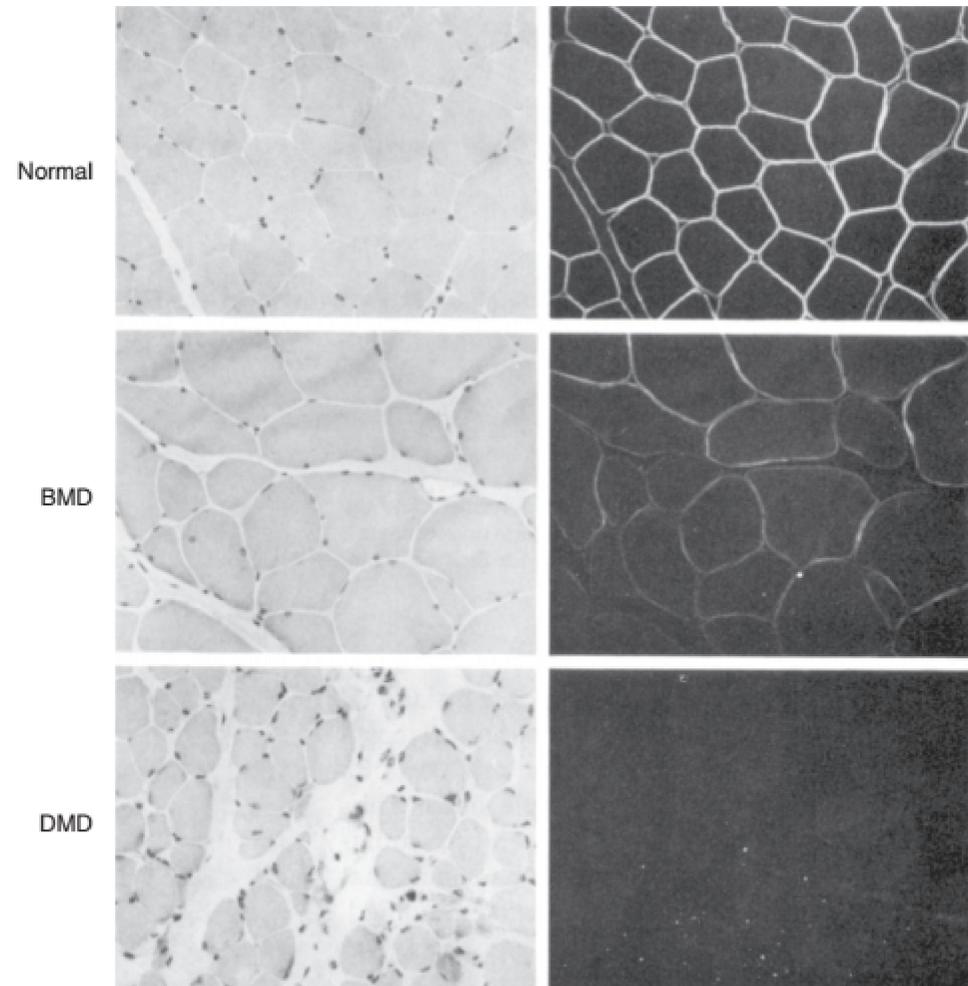


Figure 12-17 Microscopic visualization of the effect of mutations in the dystrophin gene in a patient with Becker muscular dystrophy (BMD) and a patient with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Left column*, Hematoxylin and eosin staining of muscle. *Right column*, Immunofluorescence microscopy staining 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?

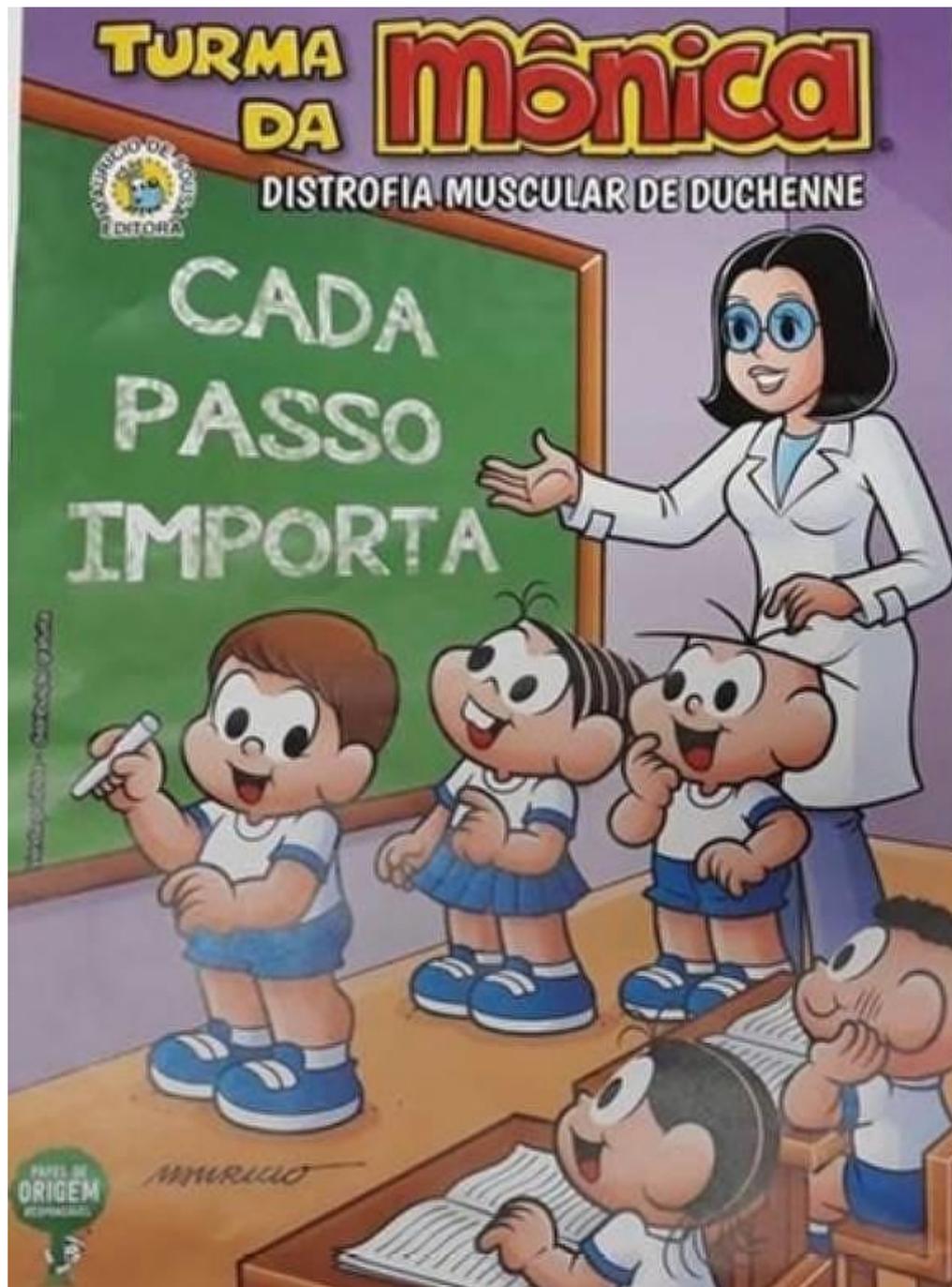
- 3) Correlacione diferença na gravidade das distrofias de Duchenne e Becker com diferentes alelos patogênicos do gene *DMD*.

TURMA DA Mônica



DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

CADA
PASSO
IMPORTA



PAPÉL DE
ORIGEM
RESPONSIVEL

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 |