

# Genética de fenótipos complexos

Herança multifatorial e aplicação  
dos conceitos de penetrância

Prof. Dr. Michel Naslavsky



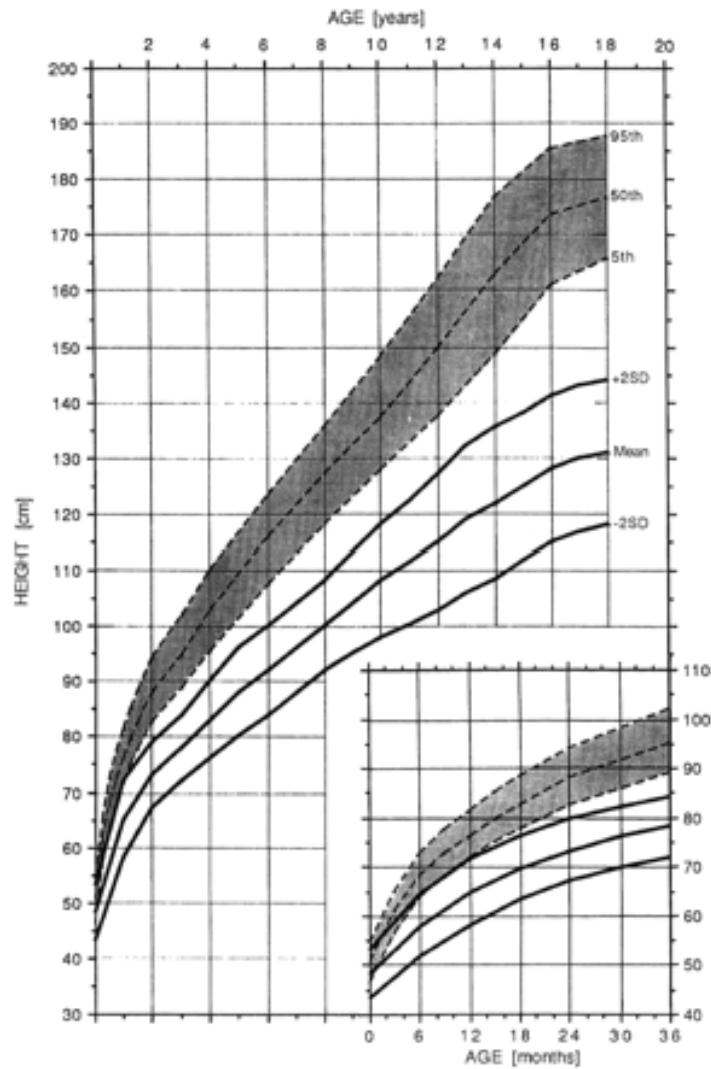
Copyright © 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.



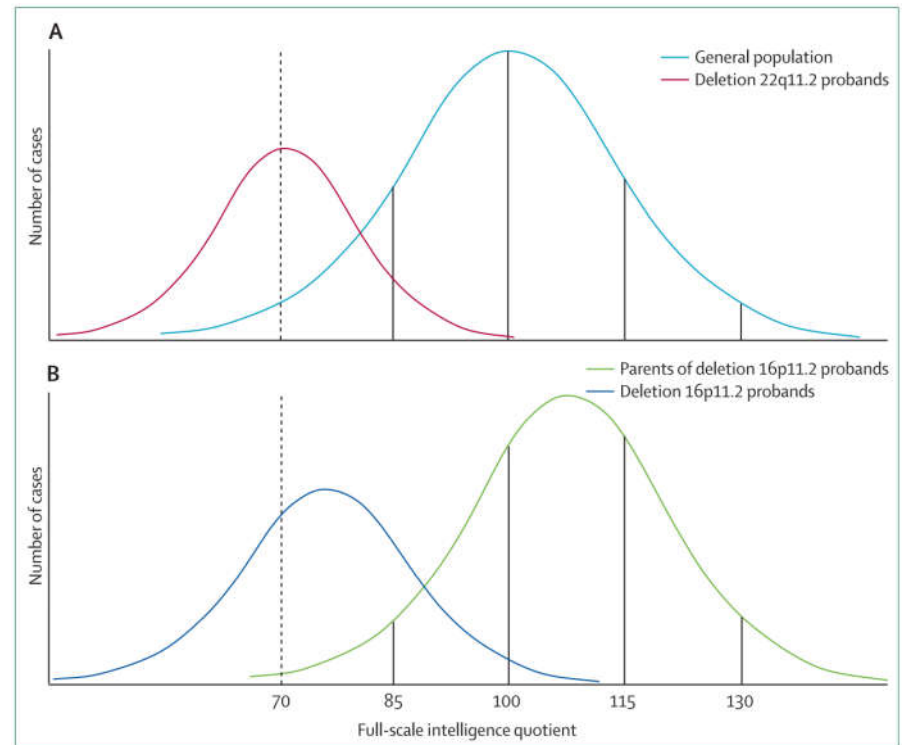


Chr	bp	Size (Mb)	Number of genes
1	115887358	115.89 Mb	2661
2	114274878	114.27 Mb	1736
3	101945329	101.95 Mb	1497
4	75099208	75.1 Mb	1028
5	81932842	81.93 Mb	1241
6	77372128	77.37 Mb	1401
7	79672333	79.67 Mb	1279
8	65453440	65.45 Mb	983
9	53729873	53.73 Mb	1082
10	69198901	69.2 Mb	1066
11	64180007	64.18 Mb	1633
12	65647084	65.65 Mb	1338
13	40819826	40.82 Mb	609
14	39562559	39.56 Mb	894
15	45545726	45.55 Mb	941
16	38659571	38.66 Mb	1094
17	46773318	46.77 Mb	1520
18	32188280	32.19 Mb	409
19	31689818	31.69 Mb	1743
20	30178018	30.18 Mb	752
21	14992224	14.99 Mb	344
22	21403934	21.4 Mb	616
X	52468705	52.47 Mb	1110
Y	3528703	3.53 Mb	113

Cariograma:  
 Representação do cariótipo em imagens



*J Pediatr.* 1978;93:435-438



*Lancet Neurol* 2013; 12: 406–14



Tabela 8-1

**Frequência dos Diferentes Tipos de Doenças Genéticas**

Tipos	Incidência ao Nascimento (por 1.000)	Prevalência aos 25 Anos (por 1.000)	Prevalência na População (por 1.000)
Distúrbios causados por mutações genômicas e cromossômicas	6	1,8	3,8
Distúrbios causados por mutações em um único gene	10	3,6	20
Distúrbios com herança multifatorial	~50	~50	~600

Dados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1997.

Malformações congênitas: defeitos cardíacos, fechamento de tubo neural, fendas lábio-palatinas, estenose pilórica.

Doenças crônicas prevalentes: asma, esquizofrenia, diabetes mellitus, hipertensão, Alzheimer tardio, câncer esporádico

# Agregação familiar

$$\lambda_r =$$

(Prevalência da doença nos parentes de  
uma pessoa afetada)

---

(Prevalência na população geral)

## Razão do Risco $\lambda_r$ de Doenças com Agregação Familiar e Herança Multifatorial para Irmãos do Probando

Doenças	Relação	$\lambda_r$
Esquizofrenia	Irmãos	12
Autismo	Irmãos	150
Distúrbio maníaco-depressivo (bipolar)	Irmãos	7
Diabetes melito tipo 1	Irmãos	35
Doença de Crohn	Irmãos	25
Esclerose múltipla	Irmãos	24

Dados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1997; e King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases, 2nd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 2002.

$\lambda_r = 1 \rightarrow$  Risco na família semelhante à população

# Agregação familiar

**Concordância e discordância (fenótipos) em familiares**



**Concordância**



**Grau de parentesco**



**Genética  
Ambiente**

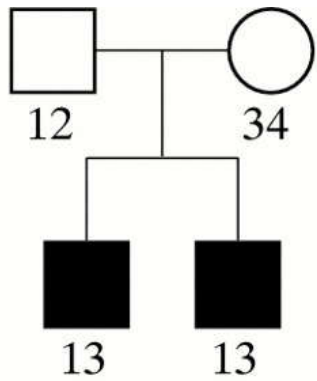
**Casos-controle → História familiar positiva entre afetados e não-afetados (não-aparentados)**

**Exemplo: Esclerose múltipla →**

**3,5% de irmãos concordantes com afetados versus 0,2% de irmãos discordantes em não-afetados.**

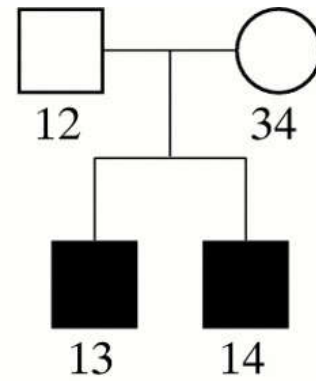


# Agregação familiar

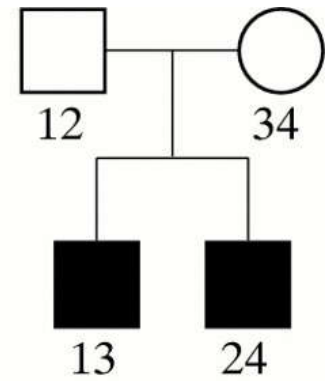


2 alleles

Allele sharing



1 allele



0 alleles

Expected frequency

25%

50%

25%

# Agregação familiar

Parentesco com probando	Proporção de alelos em comum
Gêmeo monozigótico	$1 = 100\%$
1º Grau (pais, filhos irmãos completos – incluindo DZ)	$\frac{1}{2} = 50\%$
2º Grau (avós, tios, meio-irmãos)	$\frac{1}{4} = 25\%$
3º Grau (primos de primeiro grau, tios-avós)	$\frac{1}{8} = 12,5\%$

# Agregação familiar

**Controles interessantes: membros não-biológicos da família**

**Ex.: Cônjuges e adotados**

$\lambda_r = 20 \rightarrow$  Esclerose múltipla em parentes de primeiro grau

**Versus**

$\lambda_r = 1 \rightarrow$  irmãos e filhos adotados

**Aponta para uma agregação familiar genética > ambiental**

# Riscos empíricos

## Algumas Malformações Congênicas Comuns com Herança Multifatorial

Malformação	Incidência Populacional (por 1.000)
Fenda labial com ou sem fenda palatina	0,4-1,7
Fenda palatina	0,4
Luxação congênita do quadril	2*
Cardiopatas congênicas	4-8
Comunicação intraventricular	1,7
Persistência do ducto arterioso	0,5
Comunicação interatrial	1,0
Estenose aórtica	0,5
Defeitos no tubo neural	2-10
Espinha bífida e anencefalia	Variável
Estenose pilórica	1 <sup>†</sup> , 5*

## Risco de Recorrência (%) de Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina e das Malformações do Tubo Neural\*

Parentes Afetados	Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina	Anencefalia e Espinha Bífida
Nenhum irmão		
Nenhum genitor	0,1	0,3
Um genitor	3	4,5
Ambos os genitores	34	30
Um irmão		
Nenhum genitor	3	4
Um genitor	11	12
Ambos os genitores	40	38
Dois irmãos		
Nenhum genitor	8	10
Um genitor	19	20
Ambos os genitores	45	43
Um irmão e um parente de segundo grau		
Nenhum genitor	6	7
Um genitor	16	18
Ambos os genitores	43	42
Um irmão e um parente de terceiro grau		
Nenhum genitor	4	5,5
Um genitor	14	16
Ambos os genitores	44	42

# Concordância em gêmeos

Gêmeos MZ → 0,3% dos nascimentos

Mesmos alelos, mesmo ambiente uterino

Gêmeos DZ → Metade (em média) dos alelos, mesmo ambiente uterino

Variabilidade na ocorrência, 0,2% em asiáticos e >1% em algumas populações africanas

**Exemplos:**

**Anemia falciforme = 100% de concordância em MZ**

**Diabetes mellitus tipo 1 = 40% de concordância em MZ**

**Discordância em MZ aponta para o papel de fatores não-genéticos**

**(dieta, exposição a infecções, mutações somáticas, inativação aleatória do X)**



# Concordância em gêmeos

Distúrbio	Concordância (%)	
	MZ	DZ
Epilepsia não-traumática	70	6
Esclerose múltipla	17,8	2
Diabetes tipo 1	40	4,8
Esquizofrenia	46	15
Doença bipolar	62	8
Osteoartrite	32	16
Artrite reumatoide	12,3	3,5
Psoríase	72	15
Fendas labiais com ou sem fendas palatinas	30	2
Lúpus eritematoso sistêmico	22	0

**100% de alelos vs. 50% de alelos, assumindo um ambiente comum (uterino e infância)**

**MZ > DZ → Componente genético. Mas é melhor estimado fenótipos de início precoce.**

# Concordância em gêmeos

100% de alelos vs. 50% de alelos, assumindo um ambiente comum (uterino e infância)  
MZ > DZ → Componente genético. Mas é melhor estimado fenótipos de início precoce.

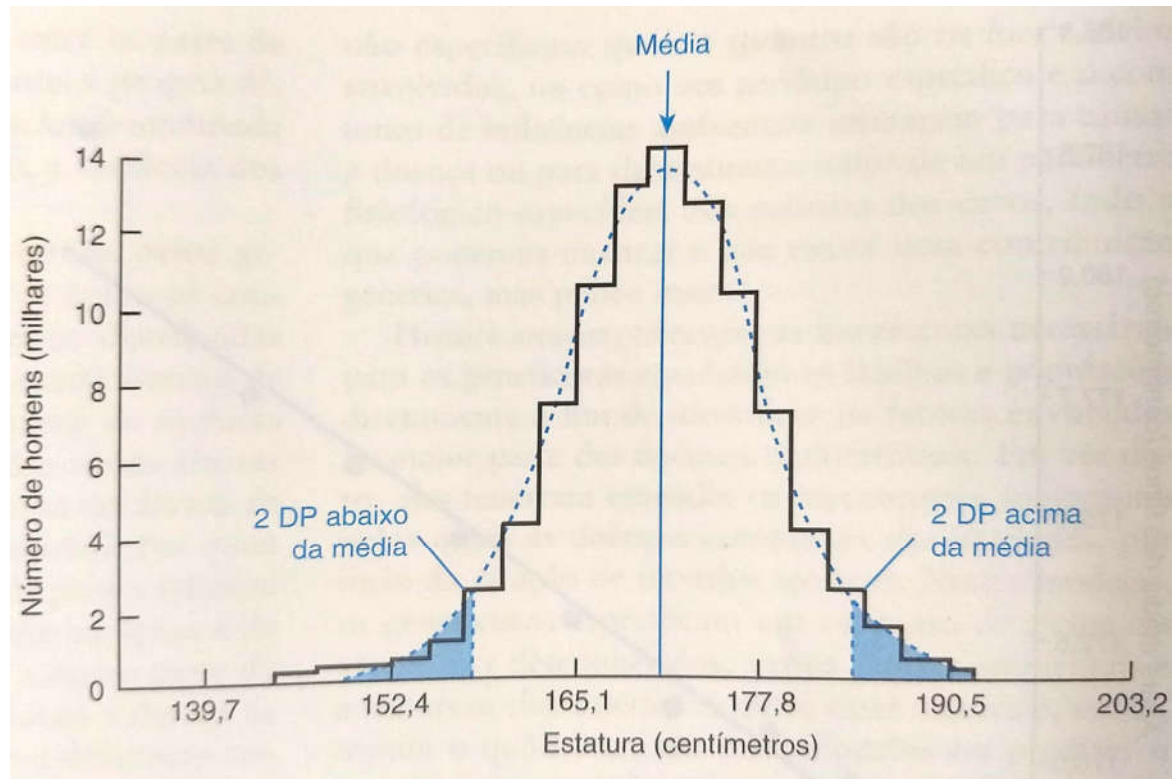
Outras limitações:

Gestações dicoriônicas e diamnióticas;

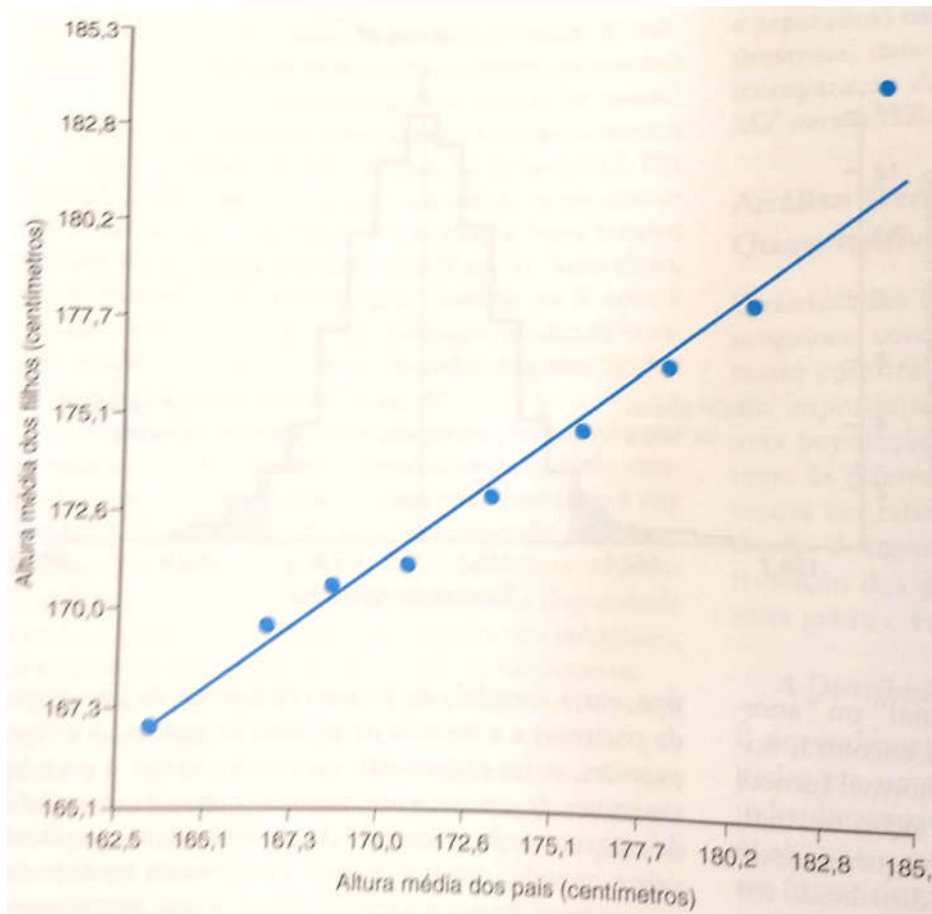
Heterogeneidade alélica, de locus ou mesmo entre causalidade genética e fenocópias;

Viés de recrutamento: um gêmeo convoca o outro versus populacional

# Fenótipos quantitativos



# Fenótipos quantitativos



Ao invés de se atribuir um valor de risco relativo (ou contribuição relativa) calculado com base na ocorrência ou não ocorrência, temos um valor de correlação:

$$r = 0$$

$$r = 1$$

$$r = -1$$

Altura de 200 casais versus 1000 filhos adultos ( $r \sim 0,6$ )

# Herdabilidade

Fenótipo

=

Genótipos

+

Ambiente

+

Interação Genótipo-Ambiente

Quanto?

Quanto?

Quanto?



# Herdabilidade

Fenótipo

=

Genótipos

+

Ambiente

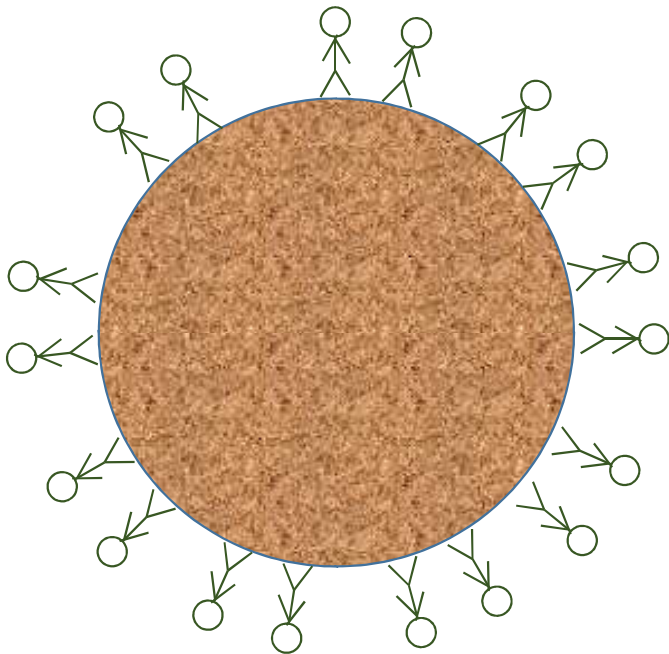
+

Interação Genótipo-Ambiente

$$\text{Herdabilidade} = \frac{(\text{total de variação genética})}{(\text{total de variação fenotípica})}$$

# Herdabilidade

$$\text{Herdabilidade} = \frac{\text{(total de variação genética)}}{\text{(total de variação fenotípica)}}$$



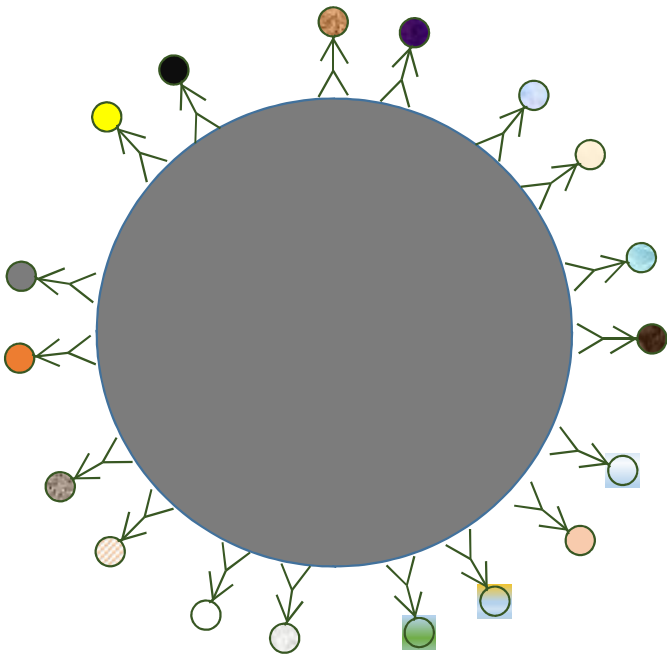
## Mundo hipotético 1

Todos clones, mas cada um vive em um ambiente distinto

Herdabilidade = 0

# Herdabilidade

$$\text{Herdabilidade} = \frac{\text{(total de variação genética)}}{\text{(total de variação fenotípica)}}$$



## Mundo hipotético 2

**Todos diferentes, mas vivem num mesmo ambiente**

**Herdabilidade = 1**

# Herdabilidade

Em gêmeos

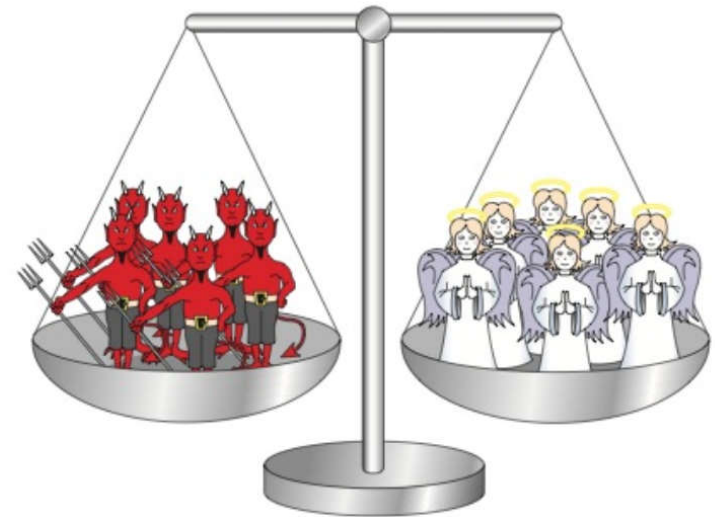
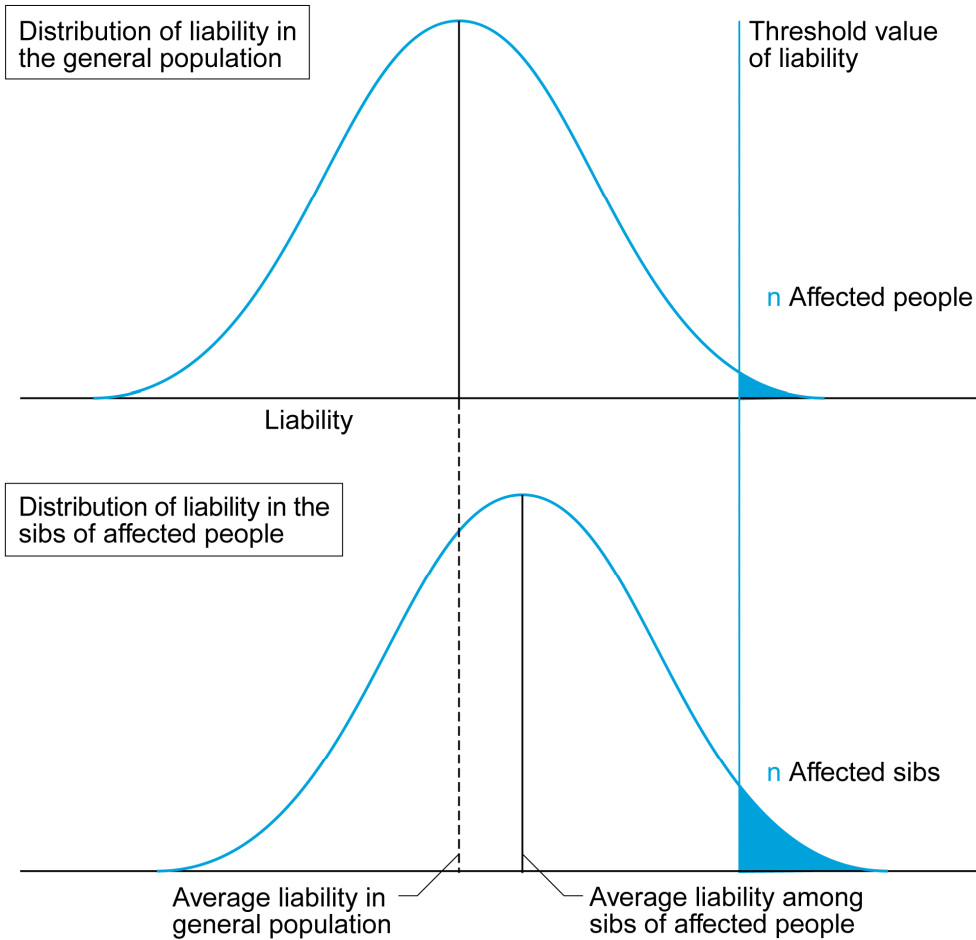
$$\text{Herdabilidade} = \frac{(\text{variância em DZ}) - (\text{variância em MZ})}{(\text{variância em DZ})}$$

Outra forma de estimar:

$$\text{Herdabilidade} = 2 \times (\text{correlação entre MZ} - \text{correlação entre DZ})$$

<https://www.youtube.com/watch?v=WRI7aC03Q1M>

# Liability



Human Molecular Genetics, Third Edition  
Book by Andrew P. Read and Tom Strachan

<http://mymds.bham.ac.uk/genetics/d2/multifactorial.htm>



# Exemplos

## Retinite Pigmentosa

- **Digênico: cada locus (periferina e ROM1 com alteração patogênica em heterozigose é insuficiente para manifestar fenótipo. Mas ambos juntos manifestam (Kajiwara, Science 264, 1994).**
- **Interação gene-gene (2 principais + n secundários)**

# Exemplos

## Trombose venosa

- Hipercoagulabilidade e intersecção das vias de coagulação
- Interação entre alguns genes (dois principais) e influência de fator ambiental:

### Fator V de Leiden

variante patogênica mais frequente (Arg506Gln) = 2,5% da população branca

**Heterozigotos (OR = 7)**

**Homozigotos (OR = 80)**

# Exemplos

## Trombose venosa

- Hipercoagulabilidade e intersecção das vias de coagulação
- Interação entre alguns genes (dois principais) e influência de fator ambiental:

### Protrombina

Variante em 3'UTR (20210G>A)  
em 2% da população branca

Heterozigotos (OR = 3 a 6)

Homozigotos (OR = ?)

70 casos na literatura

# Exemplos

## Trombose venosa

- Hipercoagulabilidade e intersecção das vias de coagulação
- Interação entre alguns genes (dois principais) e influência de fator ambiental:

Uso de estrogênio sintético

**OR = 14 a 22**

**Em combinação com variante em protrombina → OR = 30 a 150!**

Predictor

Outcome

Yes

No

Yes

A  
(VP)

B  
(FP)

No

C  
(FN)

D  
(VN)

$$OR = \frac{(A * D)}{(B * C)}$$

	<b>Câncer de pulmão</b>	<b>Sem cancer de pulmão</b>	<b>Total</b>
<b>Tabagistas</b>			
<b>Não tabagistas</b>			
<b>Total</b>			

# Caso controle

	Câncer de pulmão	Sem cancer de pulmão	Total
Tabagistas			
Não tabagistas			
Total	100	100	200

# Caso controle

	Câncer de pulmão	Sem cancer de pulmão	Total
Tabagistas	80		
Não tabagistas	20		
Total	100	100	200



# Caso controle

	Câncer de pulmão	Sem cancer de pulmão	Total
Tabagistas	80	30	
Não tabagistas	20	70	
Total	100	100	200

# Caso controle

	Câncer de pulmão	Sem cancer de pulmão	Total
Tabagistas	80	30	100
Não tabagistas	20	70	100
Total	100	100	200

# Caso controle

	Câncer de pulmão	Sem cancer de pulmão	Total
Tabagistas	80	30	100
Não tabagistas	20	70	100
Total	100	100	200

Chance de um fumante ter cancer de pulmão:

$$\mathbf{80/30}$$

$$= \mathbf{2,67}$$

Chance de um não fumante ter cancer de pulmão:

$$\mathbf{20/70}$$

$$= \mathbf{0.29}$$

Quantas vezes é **mais provável** ter **cancer de pulmão sendo tabagista** em relação a **ser tabagista** mas não ter o cancer?

$$\mathbf{Odds Ratio (OR) = (80*70)/(20*30) = 9,33}$$

# Diagnóstico genético para doença arterial coronariana

É possível?

**Dislipidemia**

**Hiperglicemia**

**Inflamação**

**Sexo**

**Tabagismo**

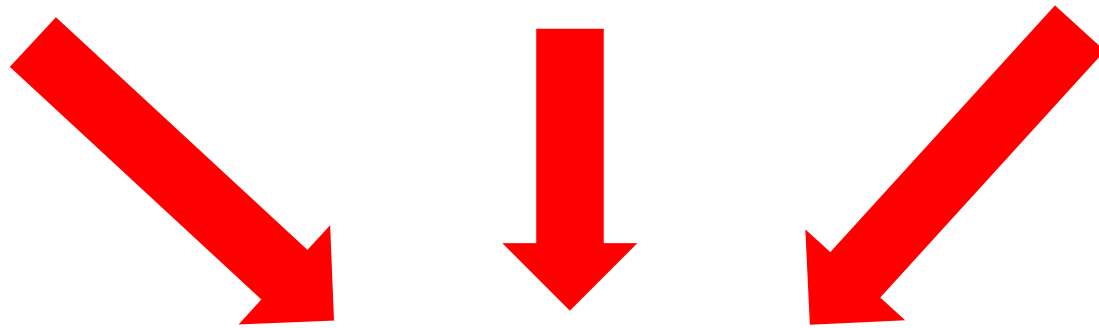
**Idade**

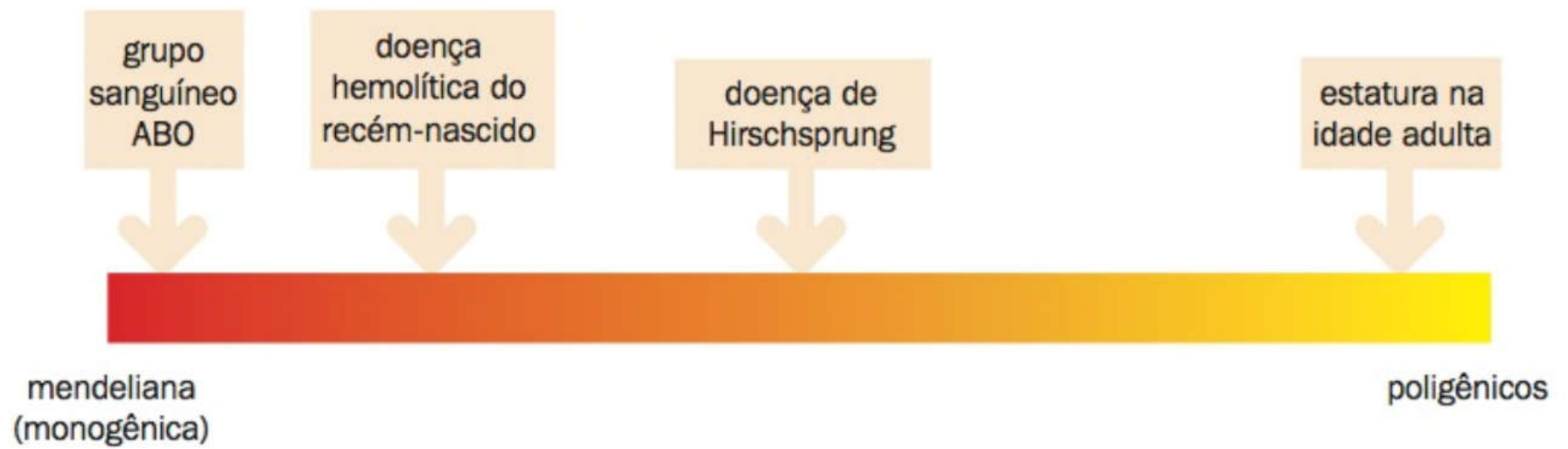
**Sedentarismo**

**Aterosclerose**

**Estilo de vida**

**Doença arterial coronariana (CAD)**







Journal of the American College of Cardiology

Volume 63, Issue 19, 20 May 2014, Pages 1935-1947

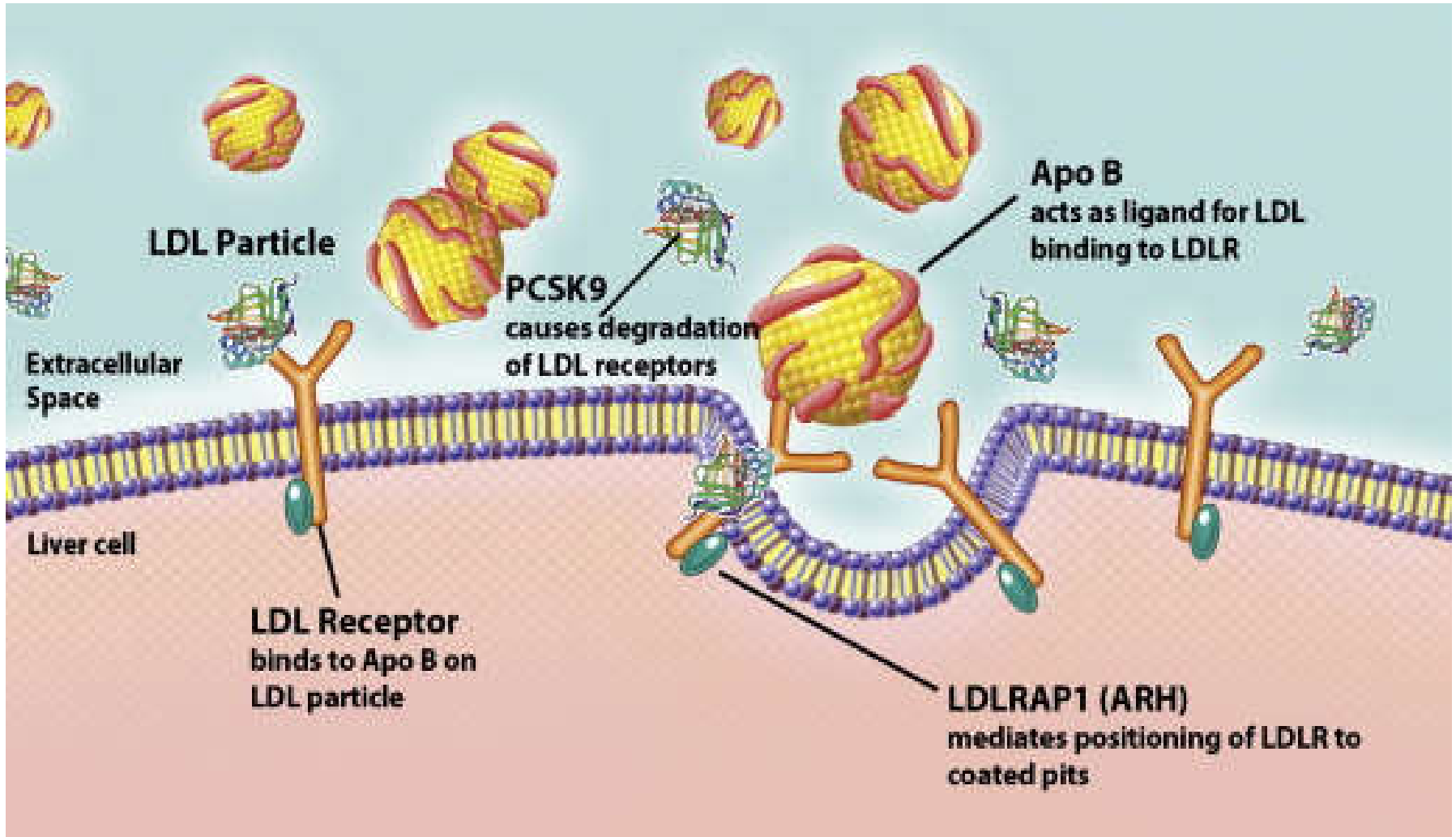


---

State-of-the-Art Paper

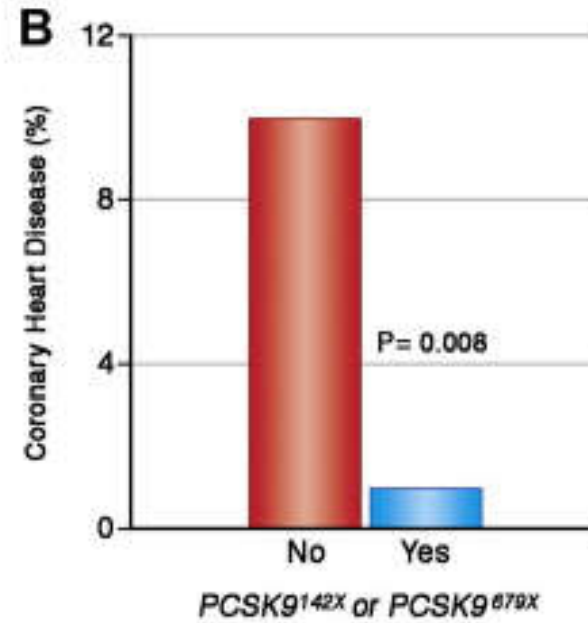
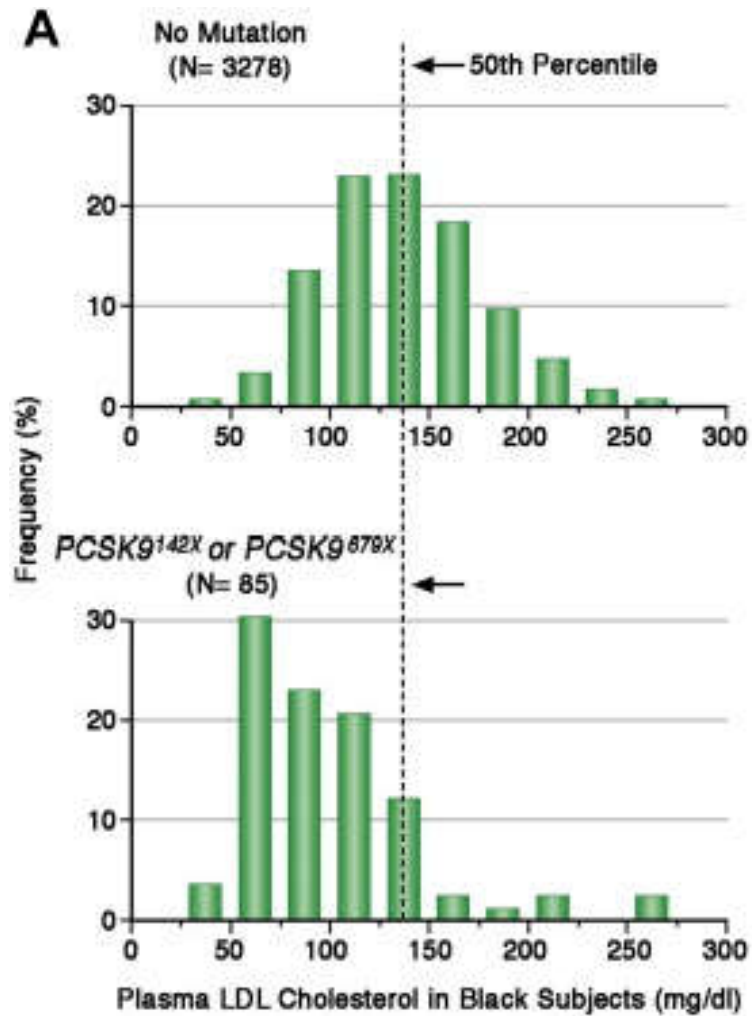
# The Severe Hypercholesterolemia Phenotype: Clinical Diagnosis, Management, and Emerging Therapies

Allan D. Sniderman MD \*  , Sotirios Tsimikas MD †  , Sergio Fazio MD, PhD ‡  



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714012911#fig1>





<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714012911#fig2>

PCSK9 is a secreted convertase that binds to the LDLR and targets it for lysosomal degradation mostly in the hepatocyte. Gain-of-function mutations in PCSK9 leading to elevated plasma LDL-C levels are an uncommon cause of FH [\(30\)](#). Interestingly, subjects with **loss-of-function mutations in PCSK9 have reduced plasma levels of LDL-C** and are significantly protected from coronary heart disease (CAD) [\(31\)](#). Indeed, the extent of protection is disproportionately large relative to the degree of LDL-C lowering, which suggests that a lifelong low LDL-C is a powerful determinant of low CVD risk

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa054013>

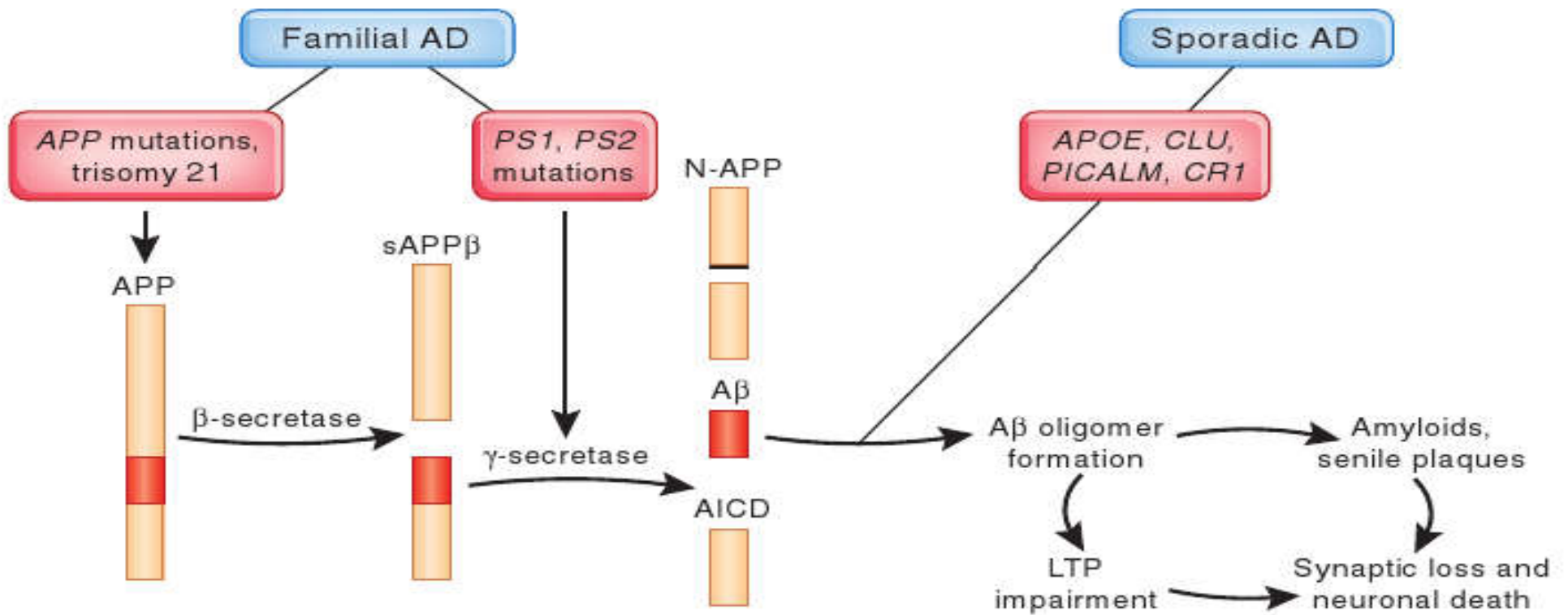
# Demências

**Demência de Alzheimer:** forma mais comum de demência. Lapsos de memória recente costumam ser os primeiros sintomas. Progressão muito variável. Início tardio em 95% dos casos (herança multifatorial, apresentação esporádica).

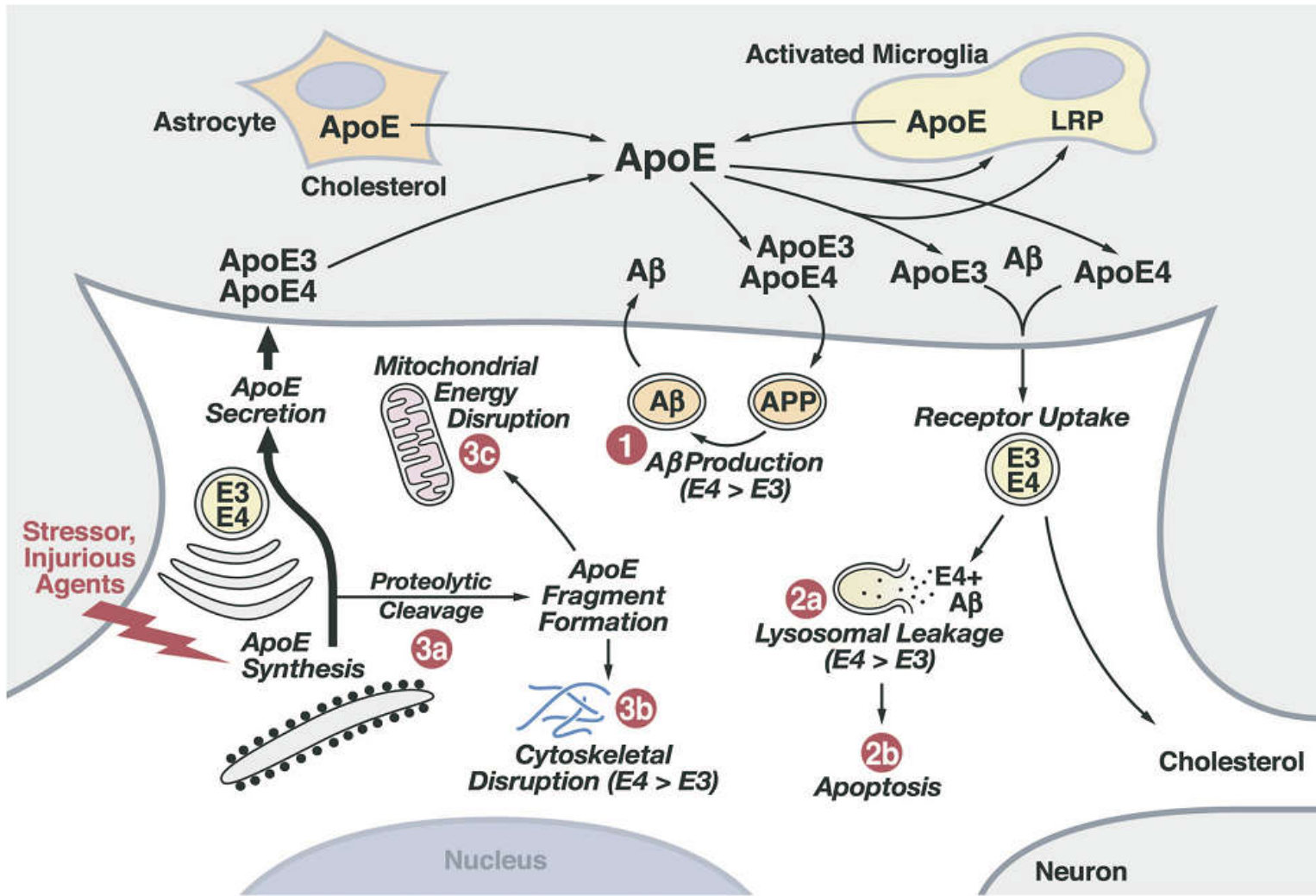
Início precoce familiar, autossômica dominante no restante dos casos.

- Fisiopatologia: Depósitos de placas  $\beta$ -amilóide (extracelulares)
  - + Acúmulo de tau fosforilada (intracelular) - NFTs
  - + (modificadores,  $\alpha$ -sinucleína, microarteriolasclerose etc.)
- = neuroinflamação, interrupção/falha sináptica, morte neuronal, atrofia hipocampal, atrofia cortical.

# Demências

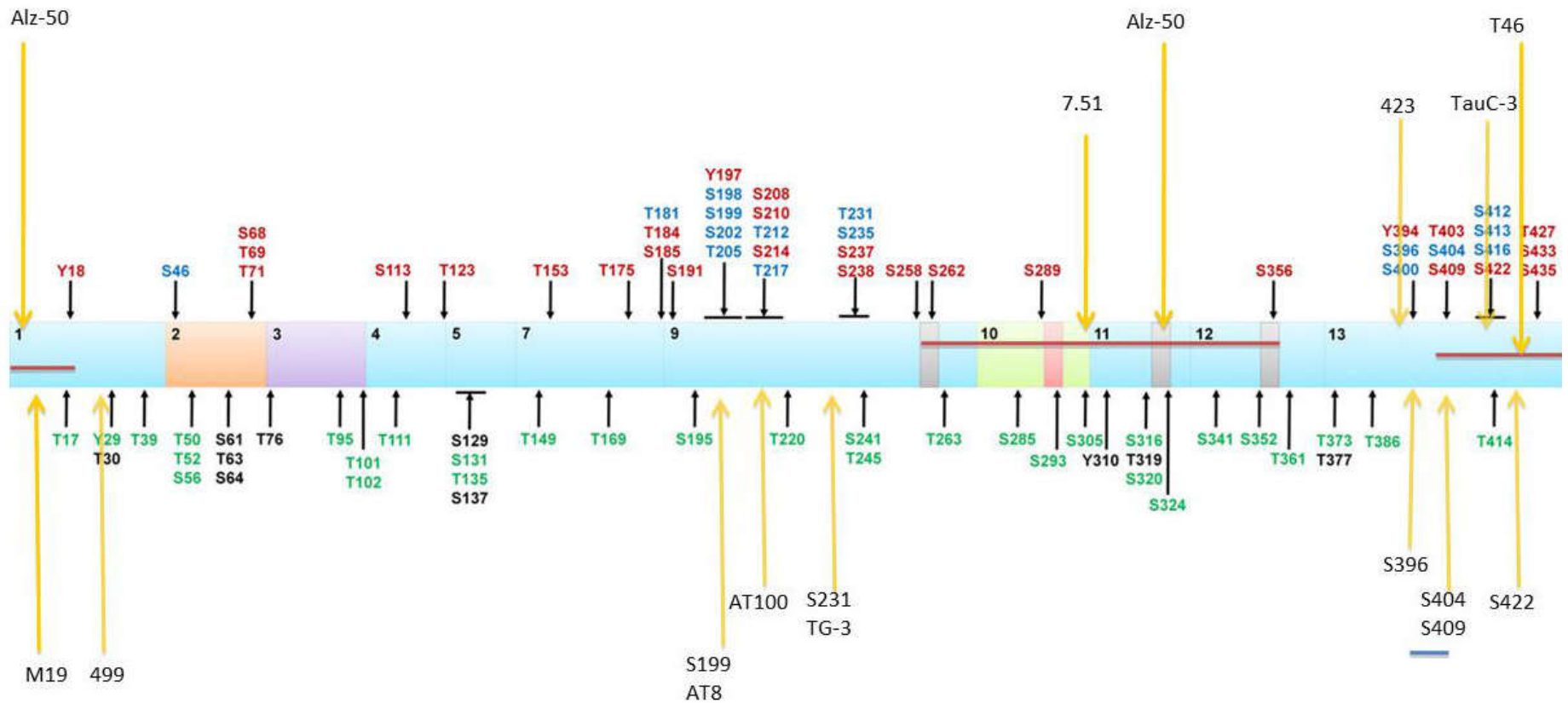


van Es & van den Berg, Nat Gen (2009)

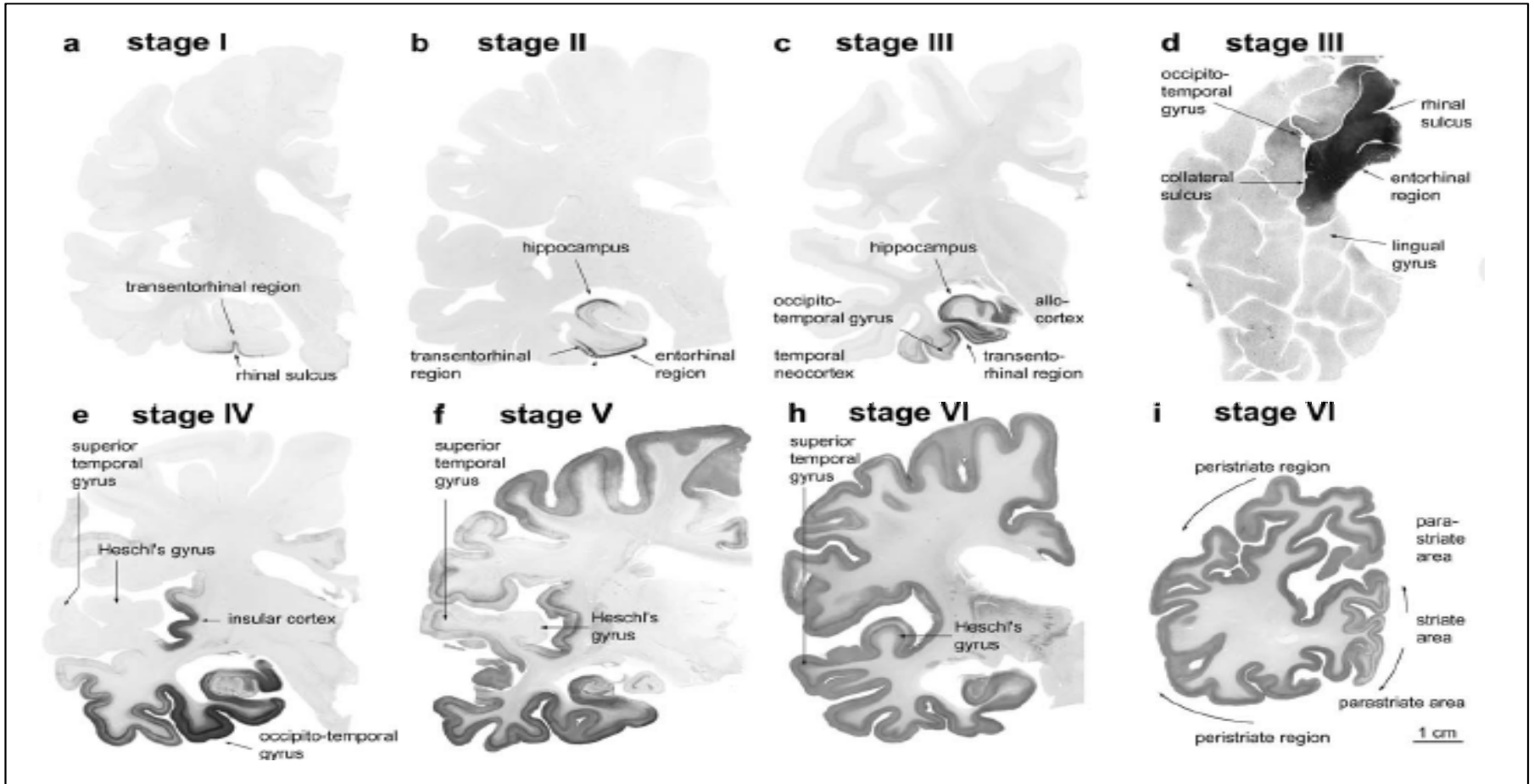


Mahley et al., 2006, PNAS

# Modificações na proteína Tau (gene *MAPT*)

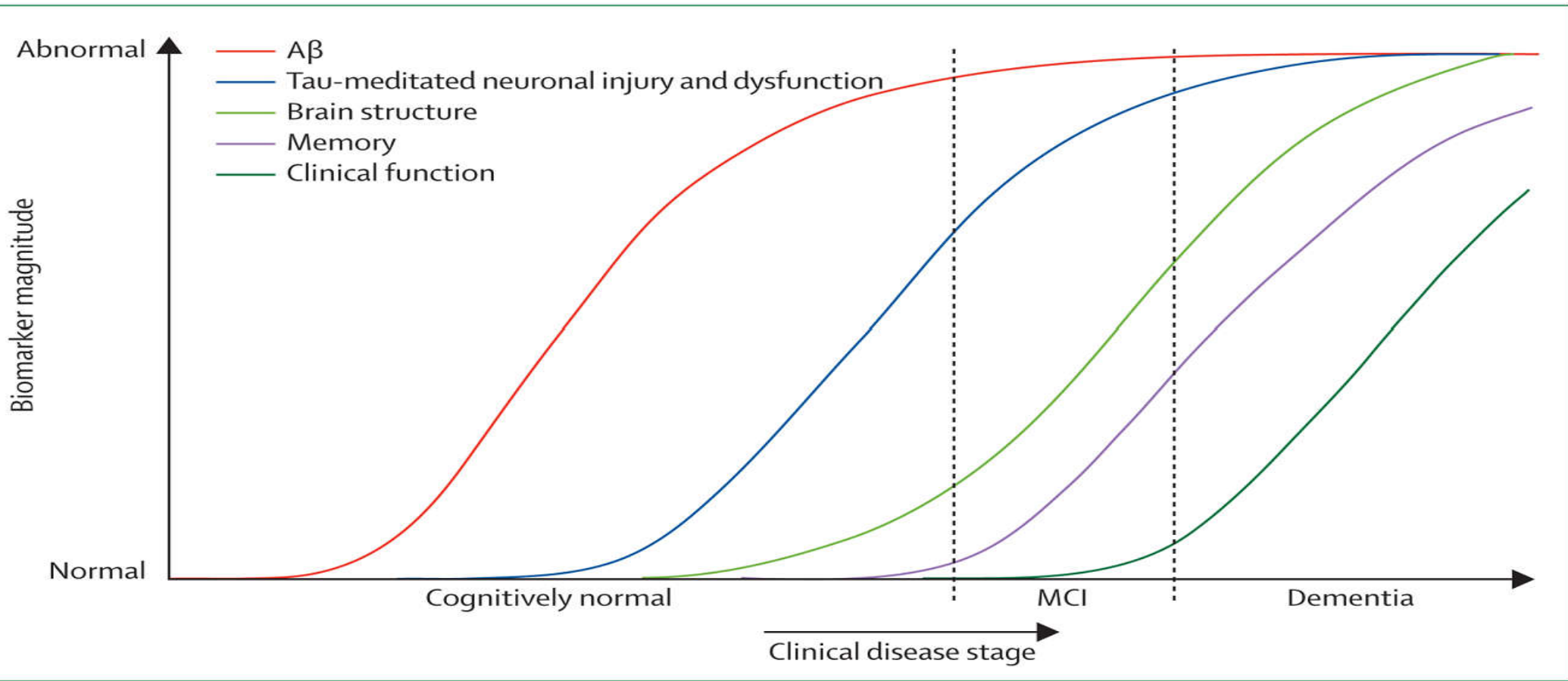


DOI: 10.5772/54228



Braak et al, Acta Neuropathol (2006)

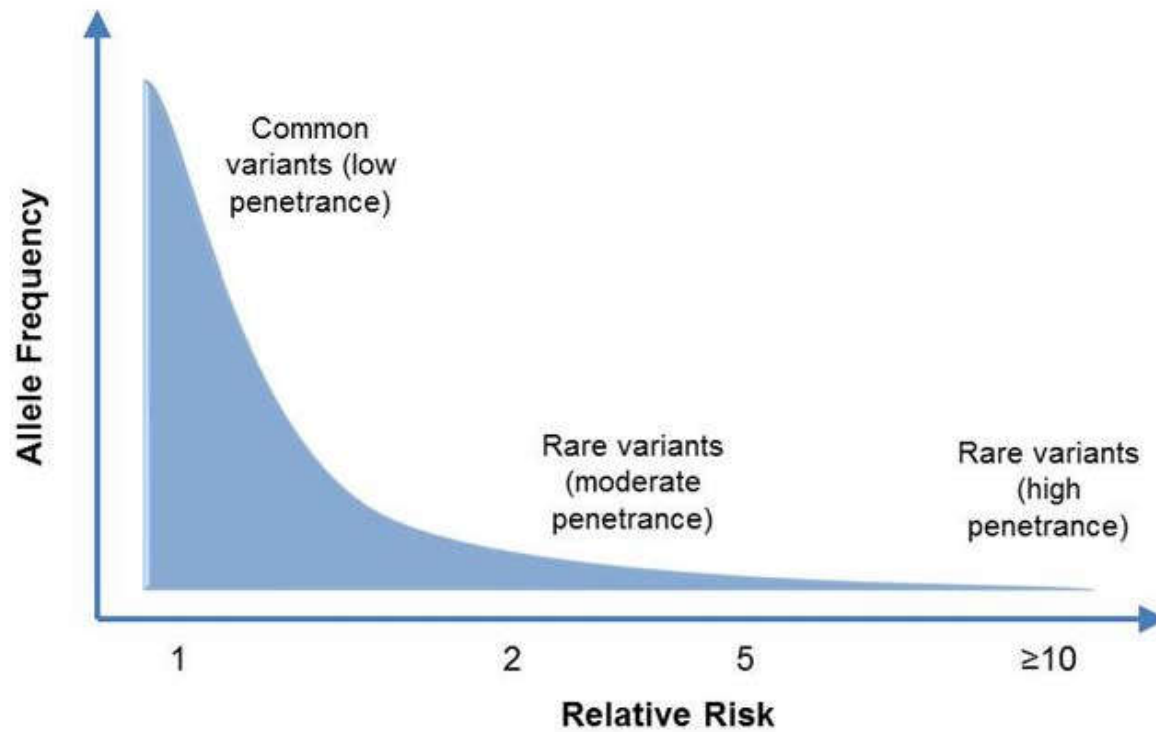
# Desafios em DA



Clifford et al, Lancet Neurol (2010)

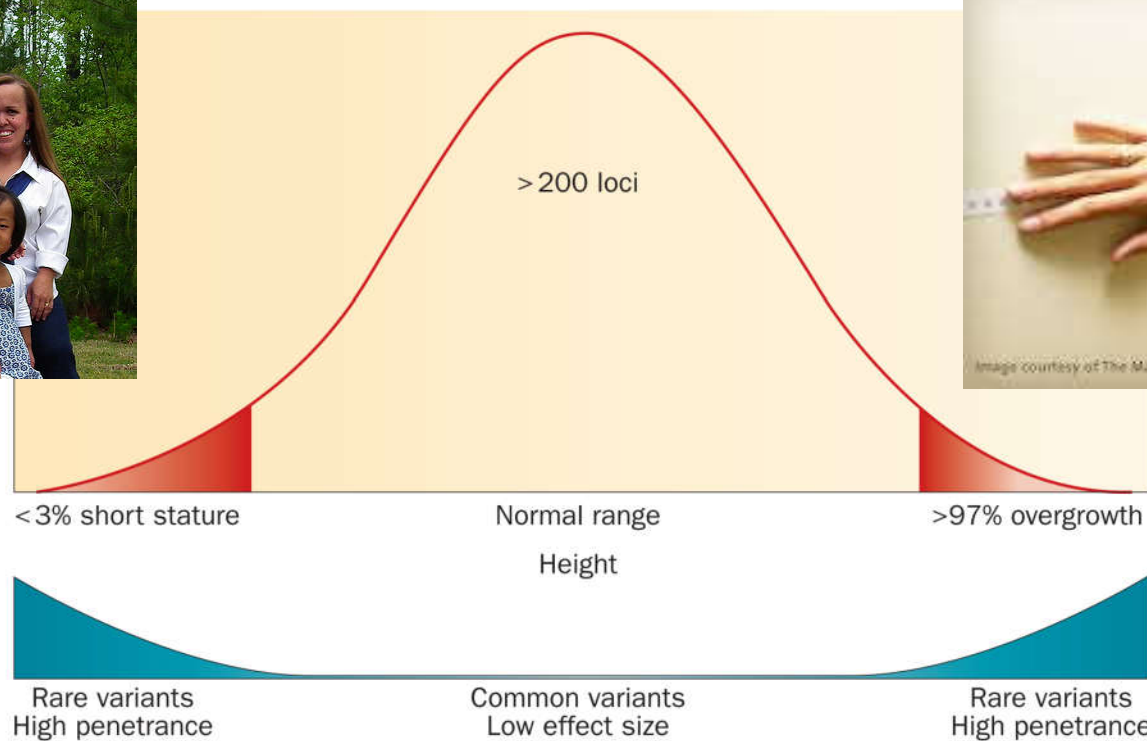


## Genetic Architecture of Cancer Risk

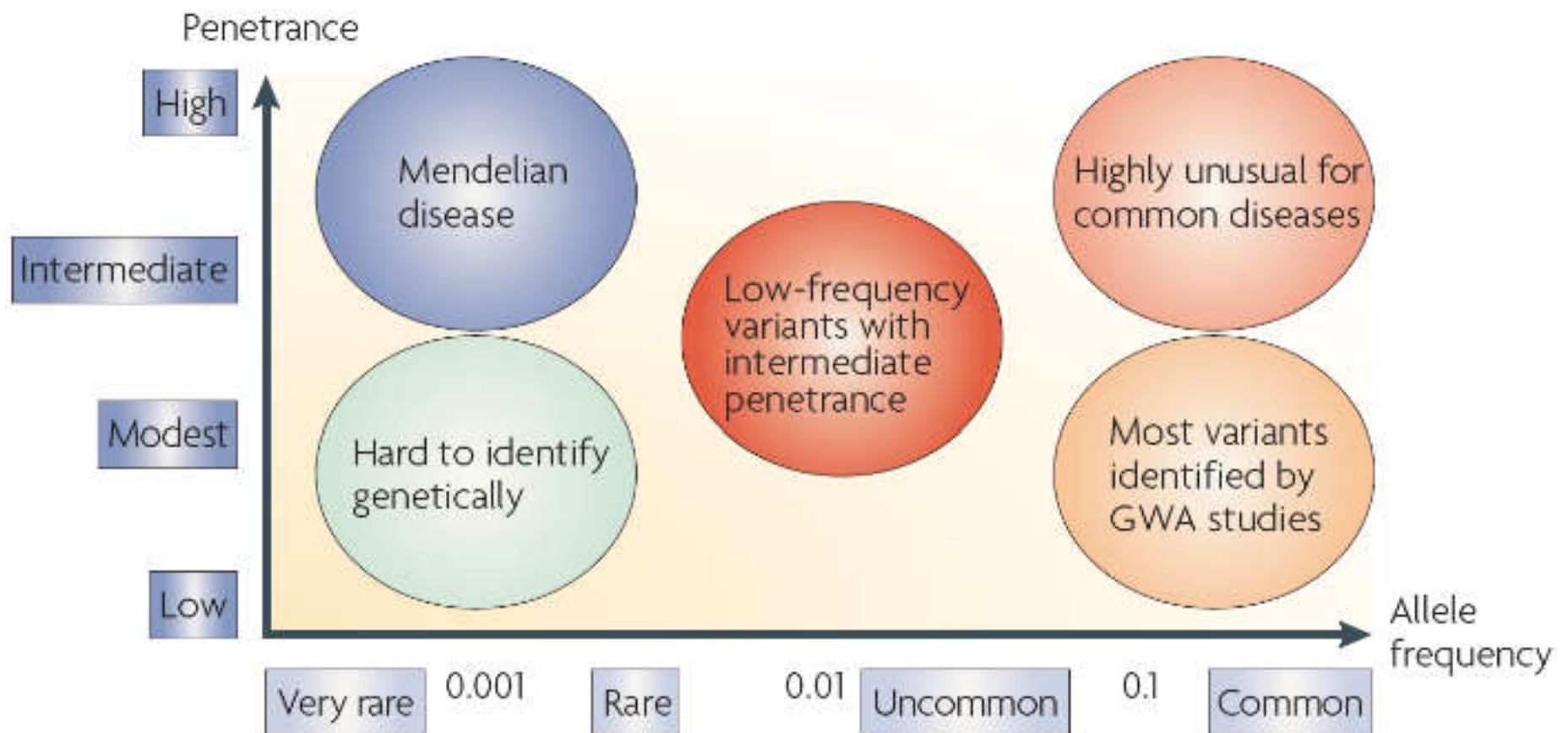


Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al.: Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr (38): 1-93, 2008

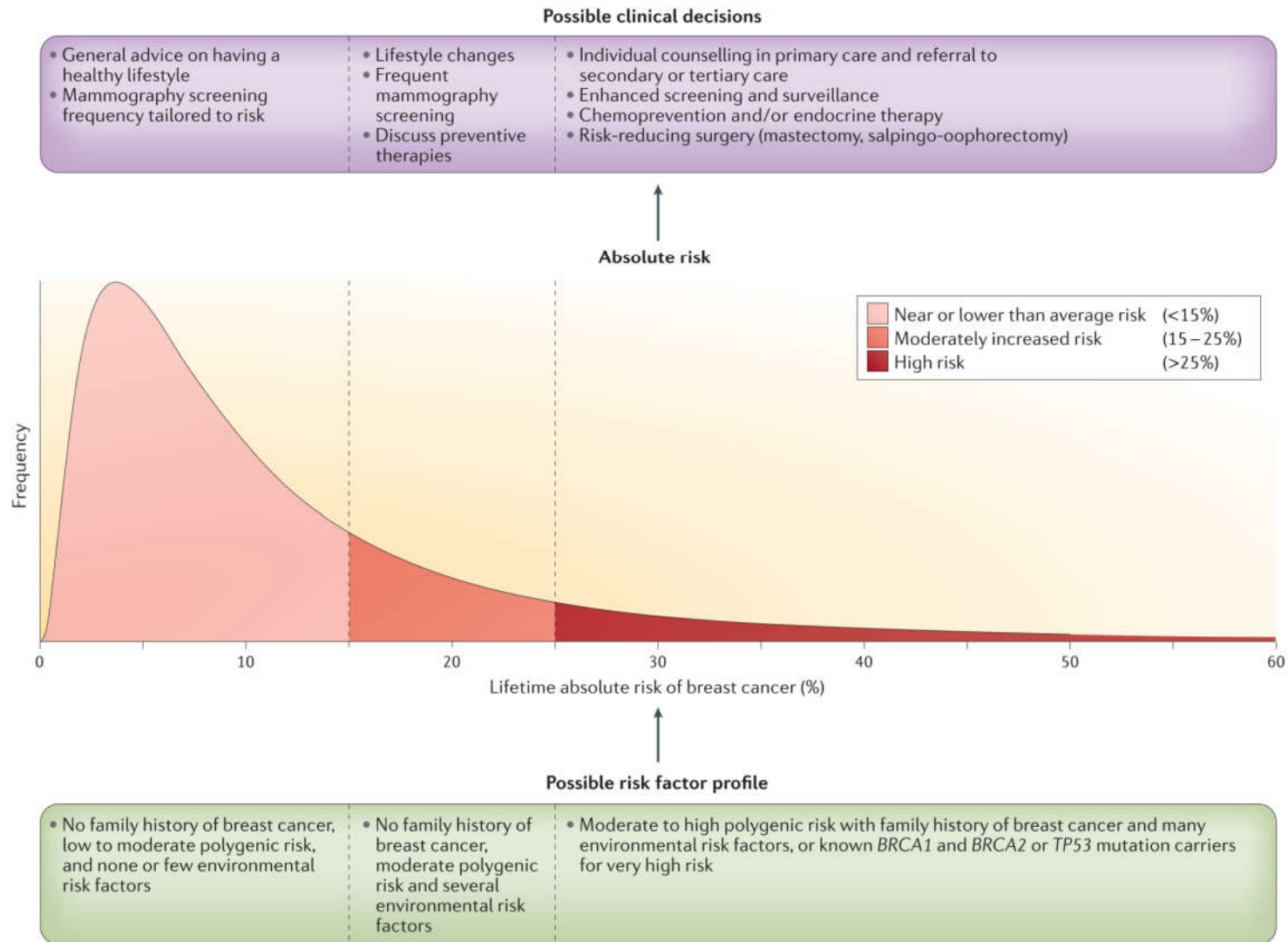
# Penetrância = Tamanho do efeito



- Durand & Rappold, Height matters-from monogenic disorders to normal variations. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013



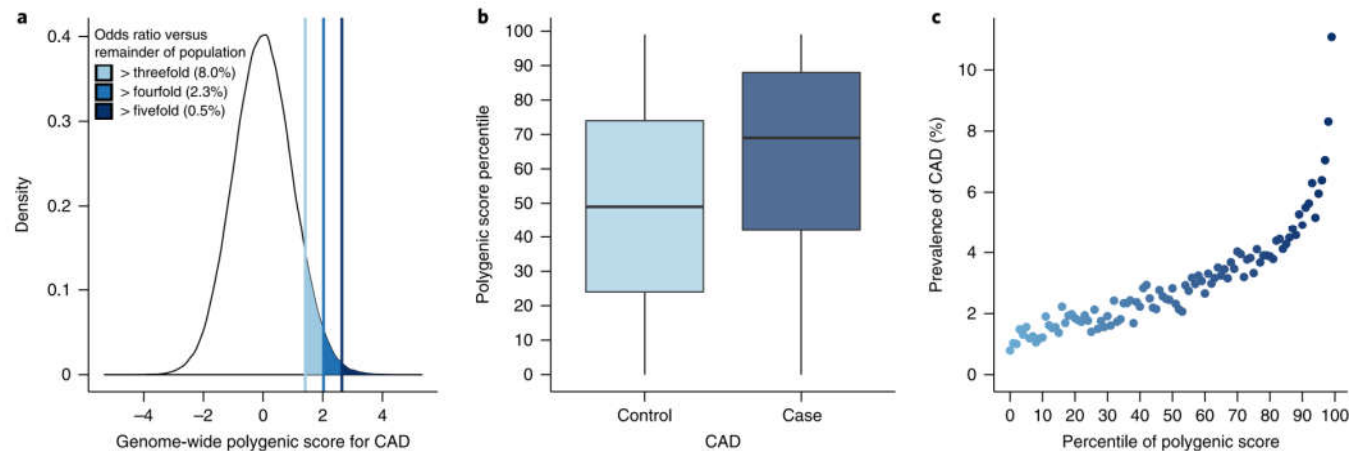
- McCarthy, M. I. *et al.* Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics* **9**, 367 (2009)



Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nature reviews Genetics*. 2016;17(7):392-406. doi:10.1038/nrg.2016.27.

# Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations

Amit V. Khera<sup>1,2,3,4,5</sup>, Mark Chaffin<sup>4,5</sup>, Krishna G. Aragam<sup>1,2,3,4</sup>, Mary E. Haas<sup>4</sup>, Carolina Roselli<sup>4</sup>, Seung Hoan Choi<sup>4</sup>, Pradeep Natarajan<sup>2,3,4</sup>, Eric S. Lander<sup>4</sup>, Steven A. Lubitz<sup>2,3,4</sup>, Patrick T. Ellinor<sup>2,3,4</sup> and Sekar Kathiresan<sup>1,2,3,4\*</sup>



# A Major Milestone in Consumer Health Empowerment

March 06, 2018

23andMe received the first-ever FDA authorization for a direct-to-consumer genetic test for cancer risk for its BRCA1/BRCA2 report. The report covers three variants in the BRCA1 and BRCA2 genes associated with increased risk for breast, ovarian, and prostate cancer. These variants are most common in people of Ashkenazi Jewish descent, and account for more than 90 percent of these BRCA1 and BRCA2 variants found in people of Ashkenazi Jewish descent.

[Read More](#)