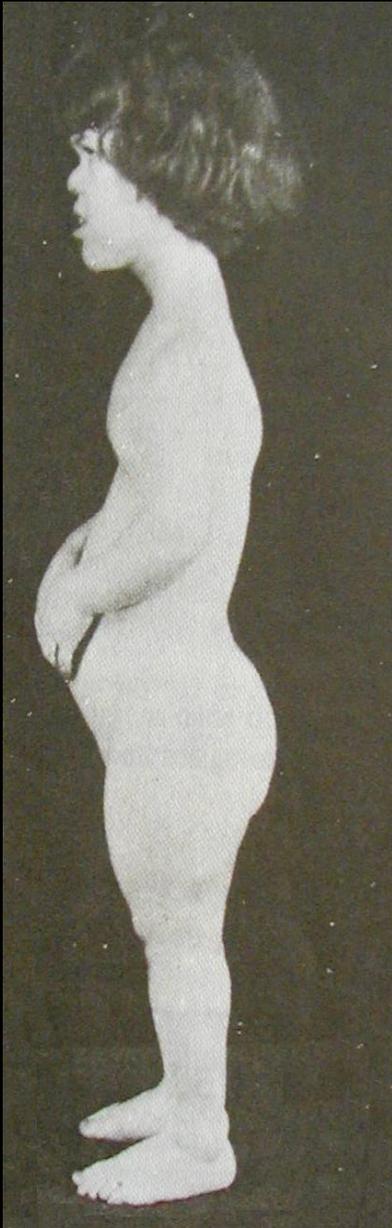


ACONDROPLASIA



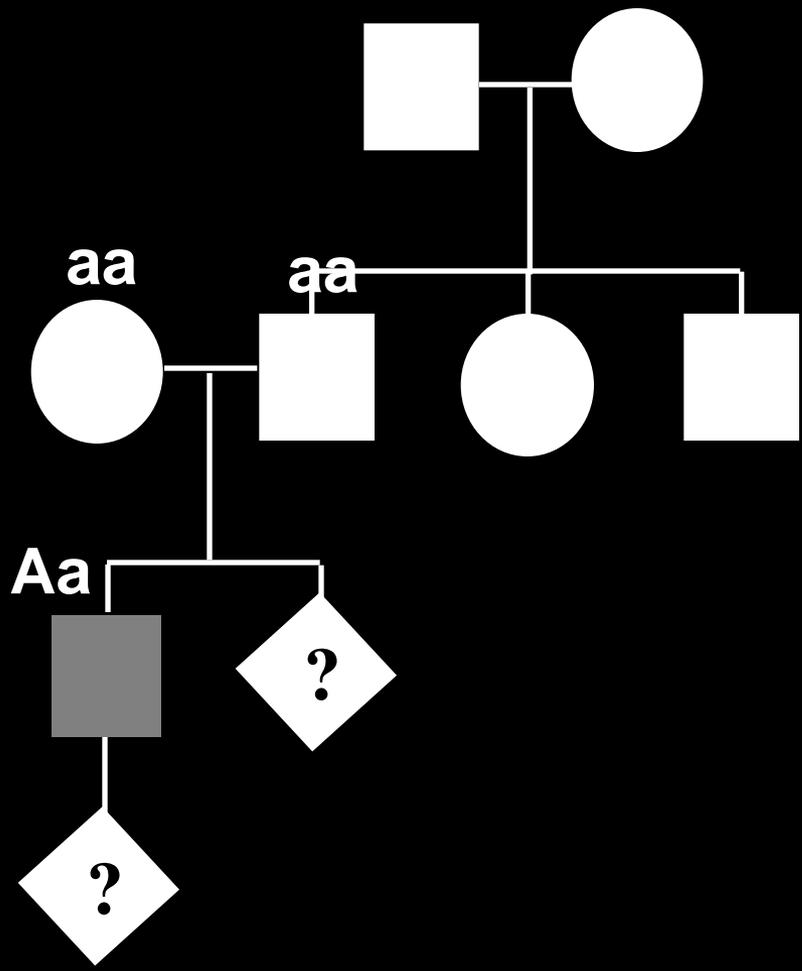
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

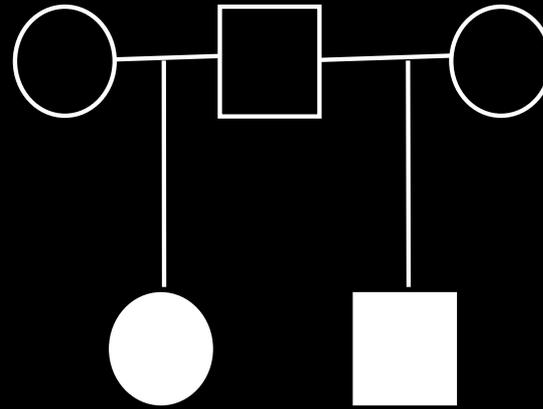
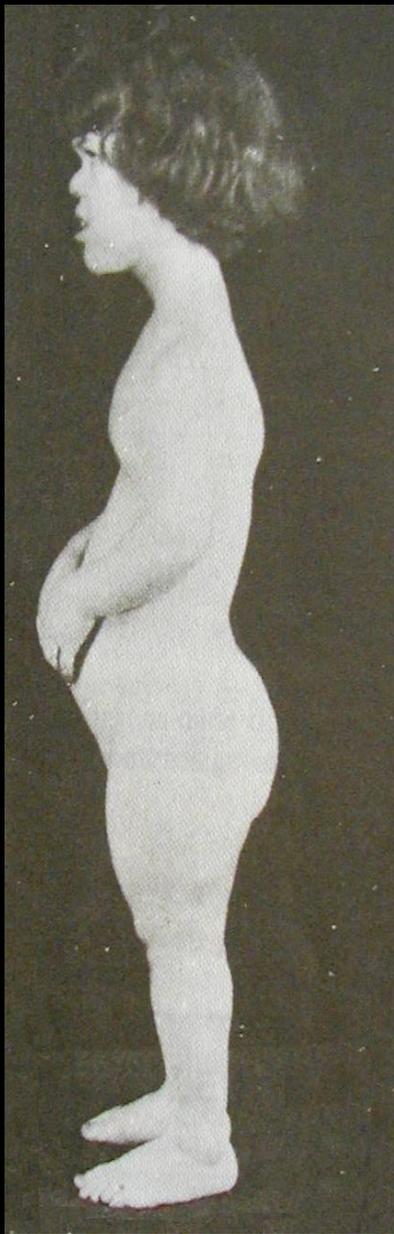
NANISMO DE MEMBROS CURTOS
COM FÁCIAS TÍPICA

INCIDÊNCIA: 1 / 15.000

GENÉTICA:

- ♦ AUTOSSÔMICA DOMINANTE
- ♦ **> 90% DOS CASOS SÃO ESPORÁDICOS**





2 MUTAÇÕES NA MESMA IRMANDADE

probabilidade:

$$1/15.000 \times 1/15.000 = 1/225.000.000$$

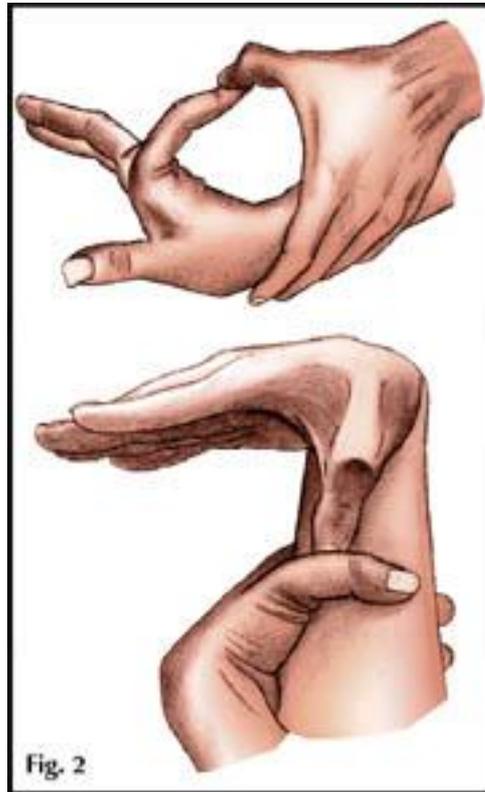


Síndrome de Marfan
Herança autossômica dominante
Mutação no gene da fibrilina (*FBN1*)

Incidência: 1/5.000
30% casos esporádicos

Síndrome de Marfan

Hiperextensibilidade articular



Síndrome de Marfan

Aracnodactilia



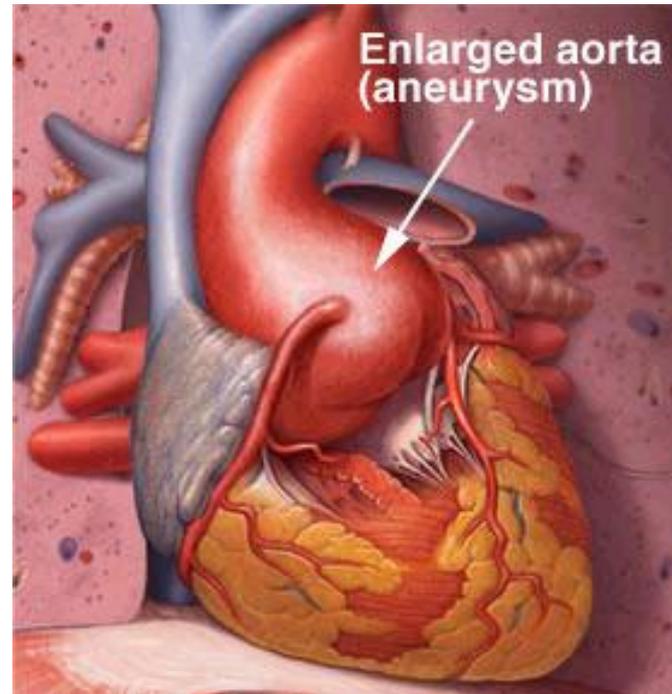
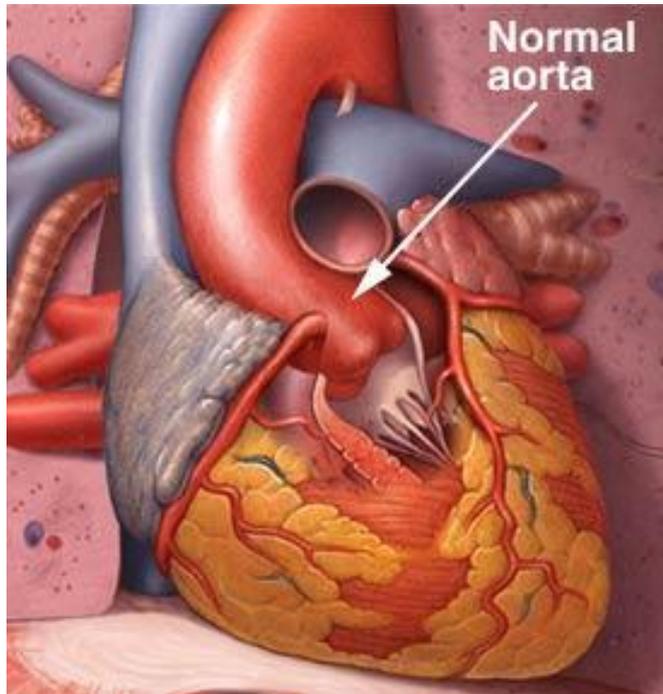
Síndrome de Marfan

Pectus excavatum



Síndrome de Marfan

Dilatação da aorta



Síndrome de Marfan

Luxação do cristalino

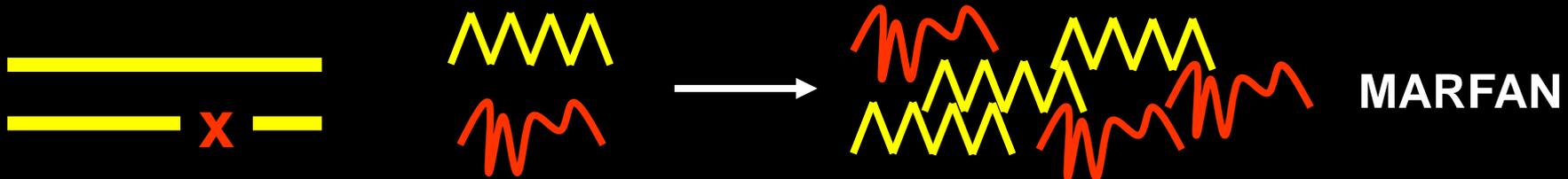
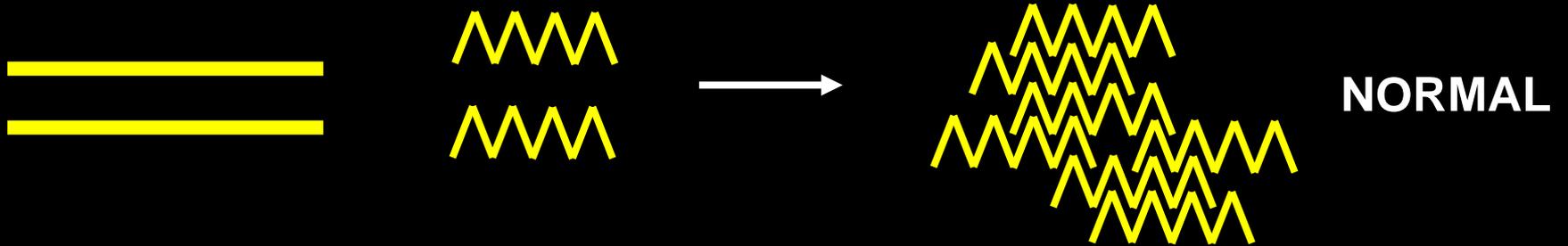




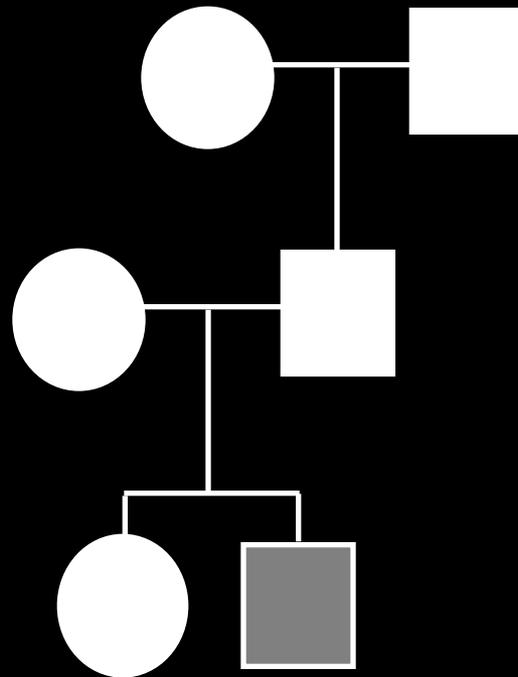
Síndrome de Marfan
Herança autossômica dominante
Mutação no gene da fibrilina (*FBN1*)

Incidência: 1/5.000
30% casos esporádicos

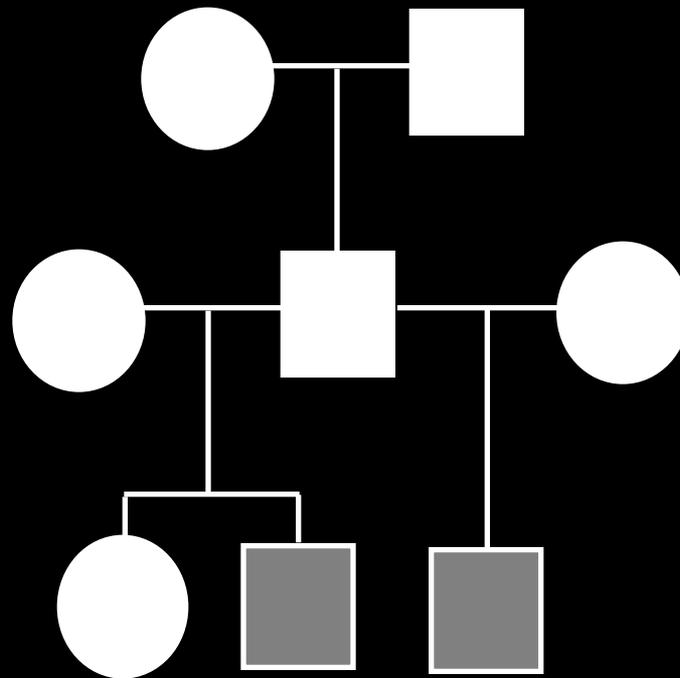
DOMINANTE-NEGATIVO



SÍNDROME DE MARFAN (AD)



SÍNDROME DE MARFAN (AD)

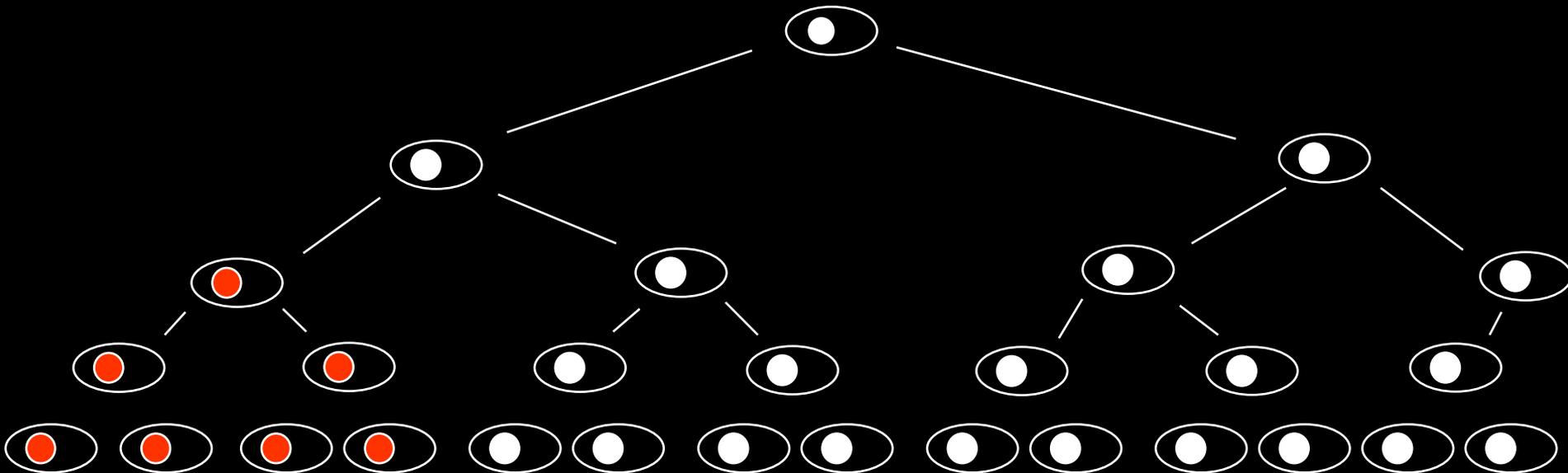


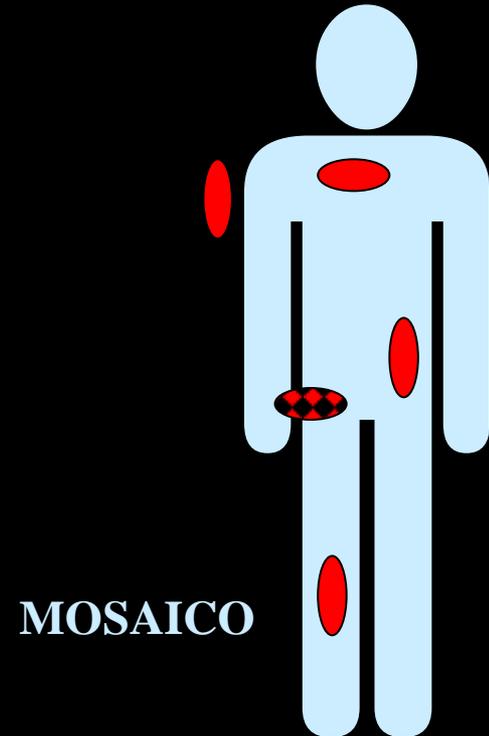
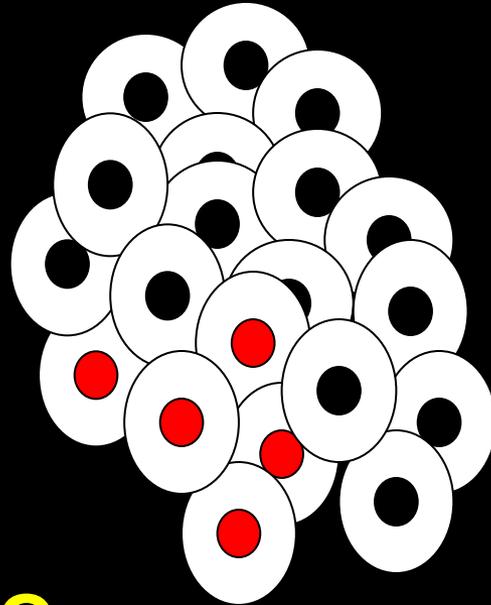
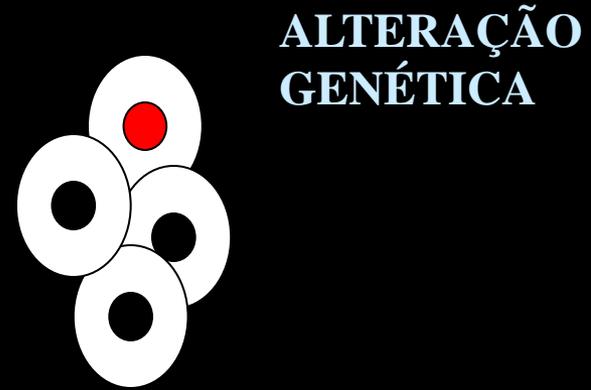
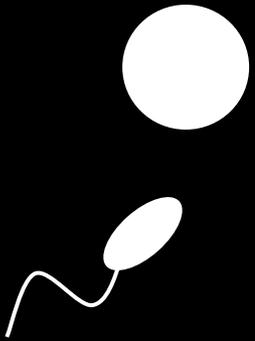
MOSAICISMO

Presença em um indivíduo de

≥ 2 linhagens celulares GENETICAMENTE DIFERENTES

provenientes de UM ÚNICO ZIGOTO



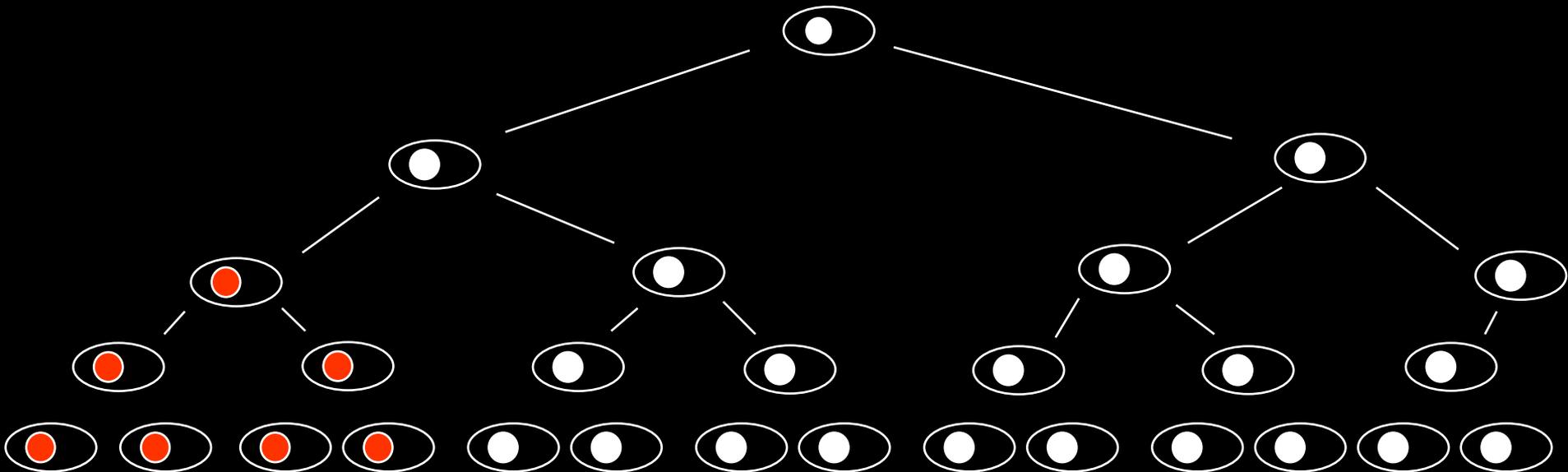


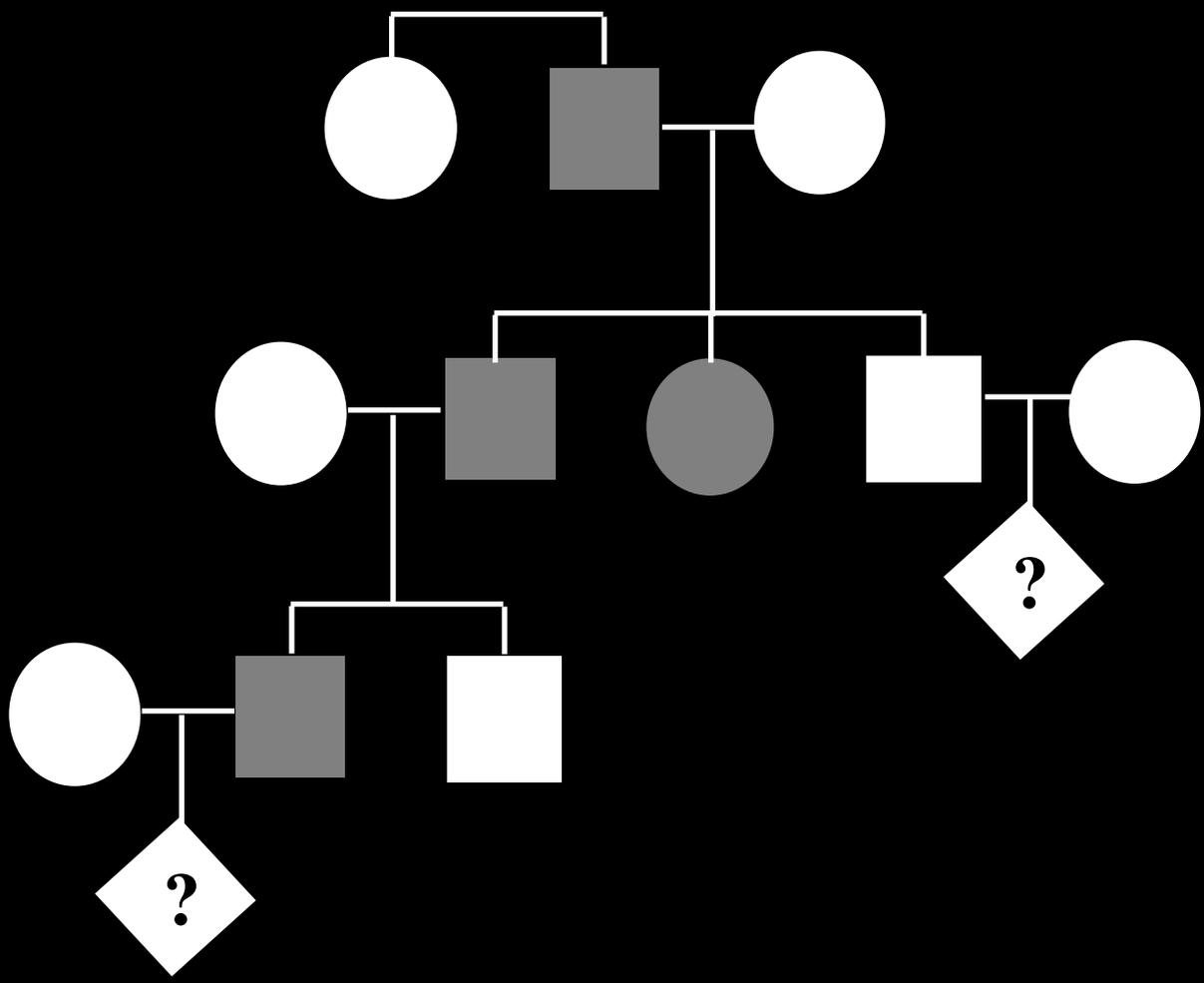
**MOSAICISMO
GERMINATIVO**

MOSAICO

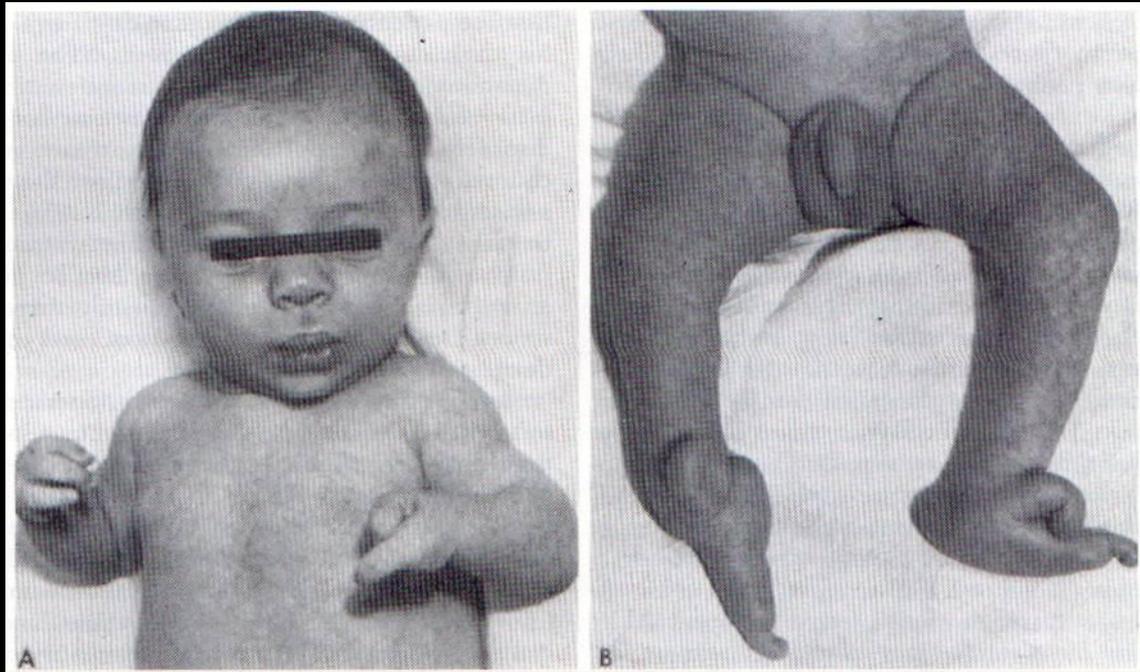
**ALTERAÇÃO
GENÉTICA**

MOSAICISMO SOMÁTICO X MOSAICISMO GERMINATIVO

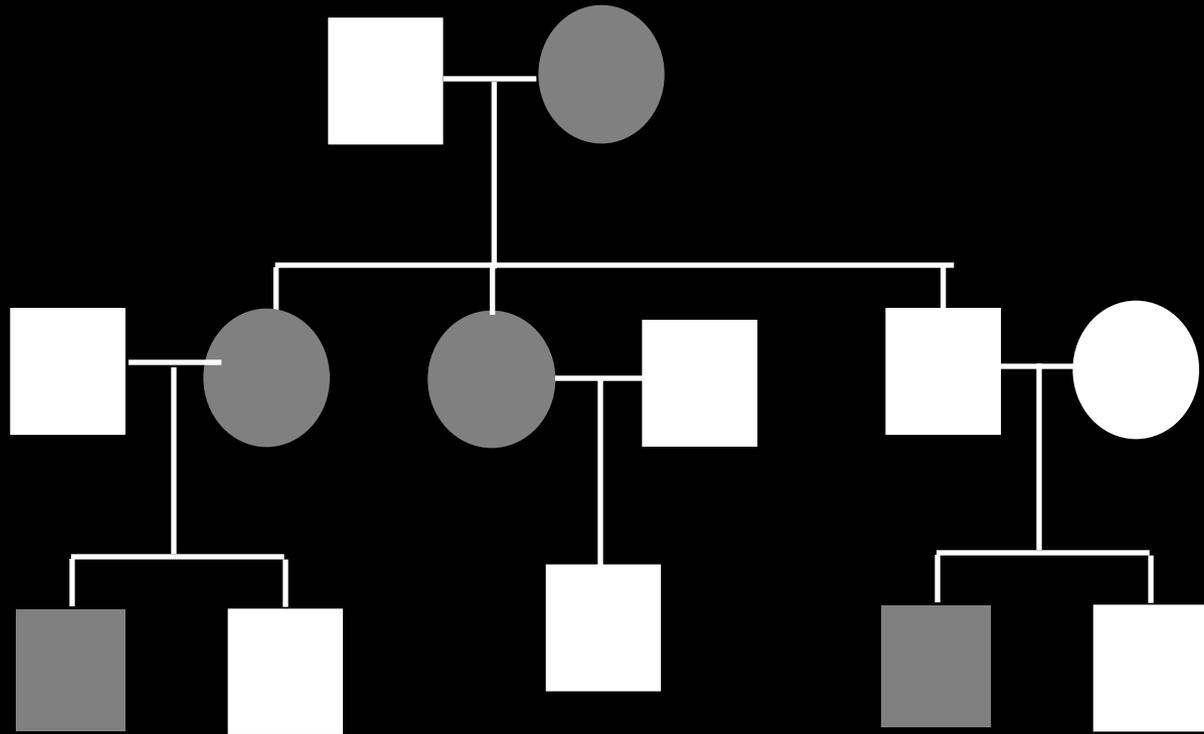




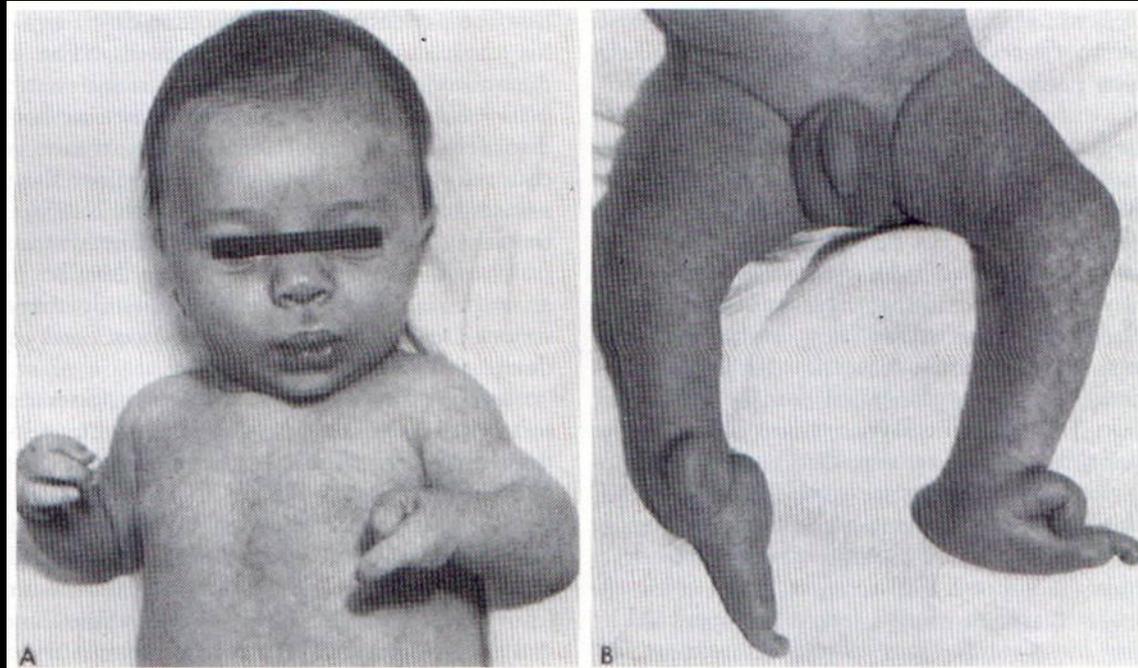
MÃOS EM GARRA



MÃOS EM GARRA



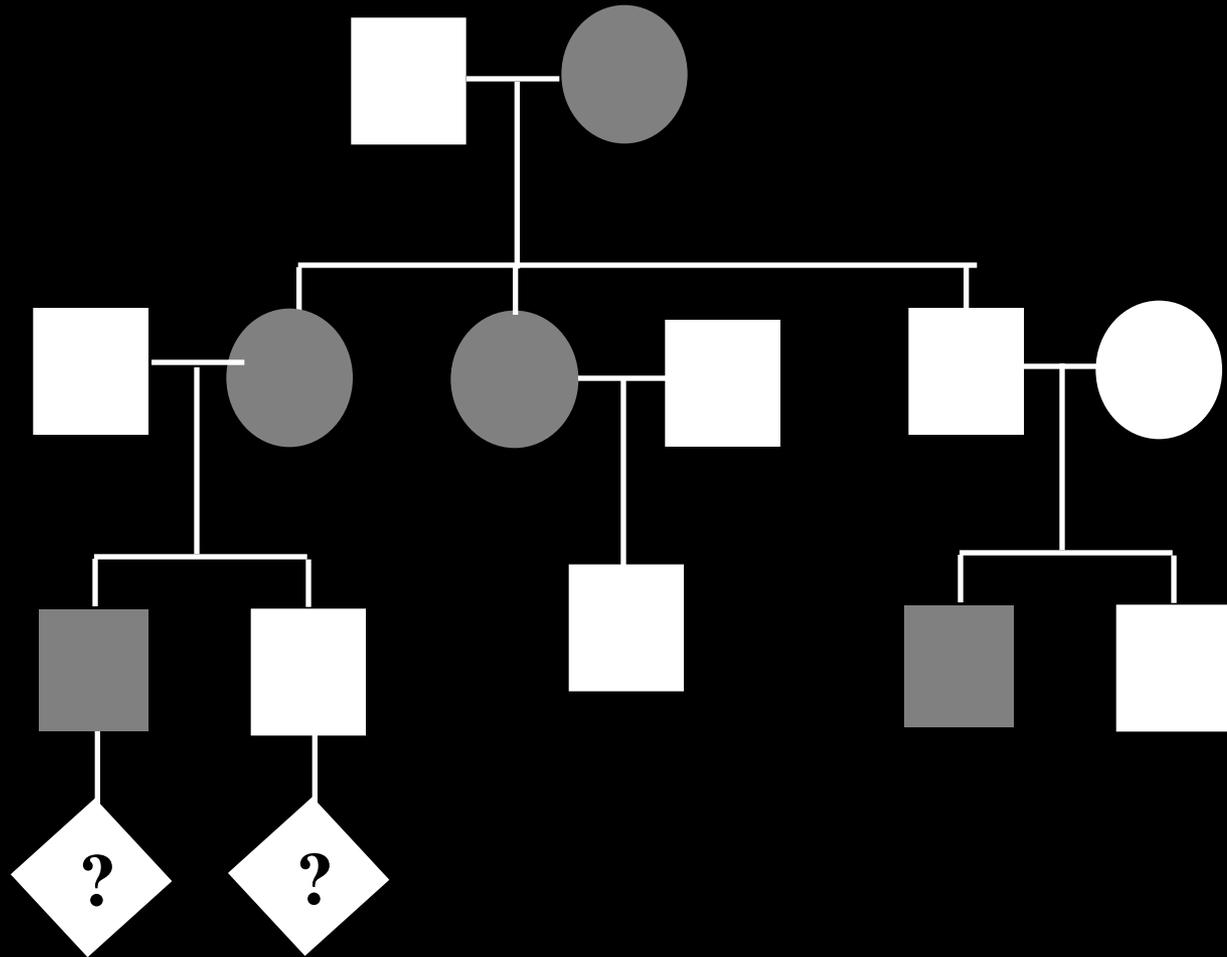
MÃOS EM GARRA



GENÉTICA:

- ♦ AUTOSSÔMICA DOMINANTE
- ♦ **PENETRÂNCIA = 70%**

MÃOS EM GARRA



Neurofibromatose
Herança autossômica dominante



Neurofibromatose

Herança autossômica dominante



Neurofibromatose
Herança autossômica
dominante



Neurofibromatose
Herança autossômica dominante



Neurofibromatose
Herança autossômica dominante



Neurofibromatose
Herança autossômica
dominante

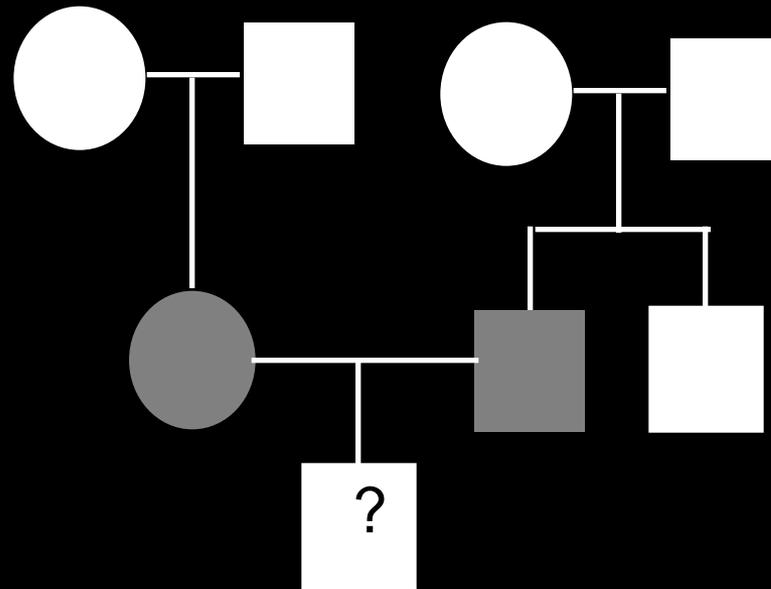


Expressividade variável

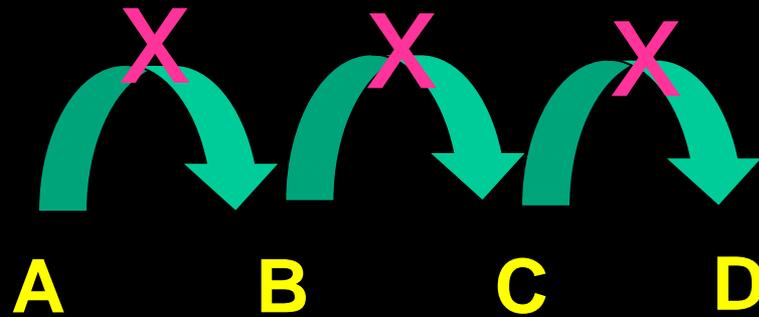
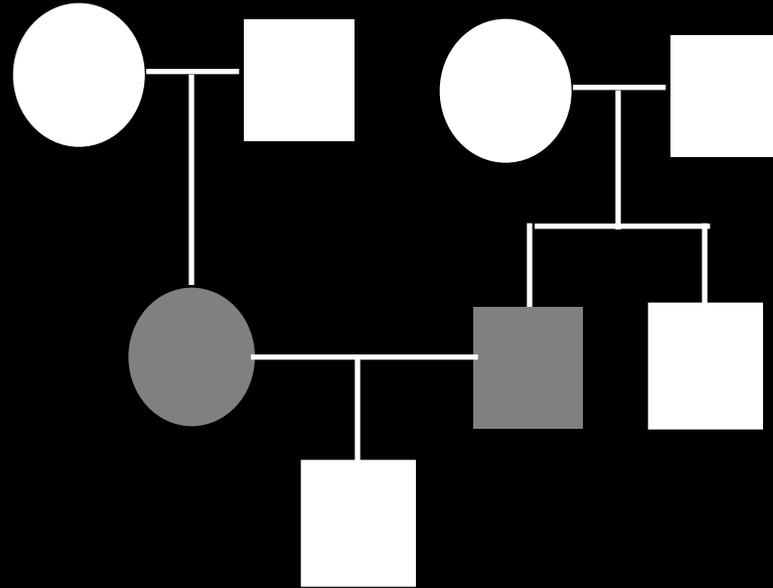
X

Penetrância

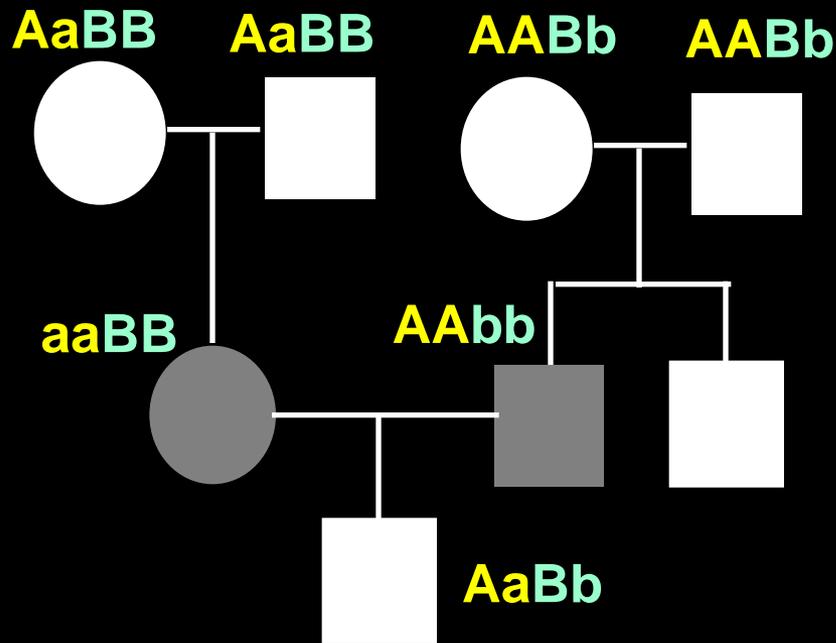
ALBINISMO



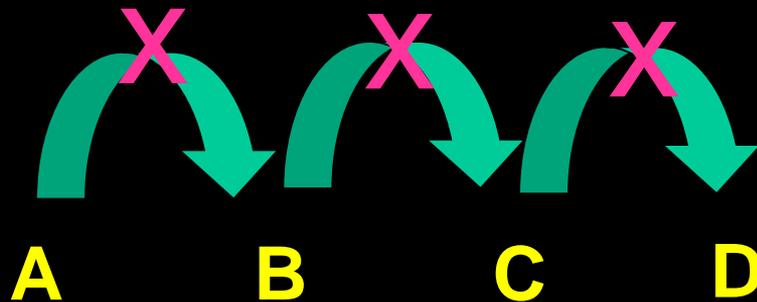
ALBINISMO



ALBINISMO



HETEROGENEIDADE GENÉTICA



Osteogênese Imperfeita tipo II

Freqüência: 1/20.000



- Ossos quebradiços
- fraturas múltiplas
- graves deformidades
- morte intra-uterina ou dentro de 1 mês

COLÁGENO TIPO 1

COL1A1
17q

COL1A2
7q



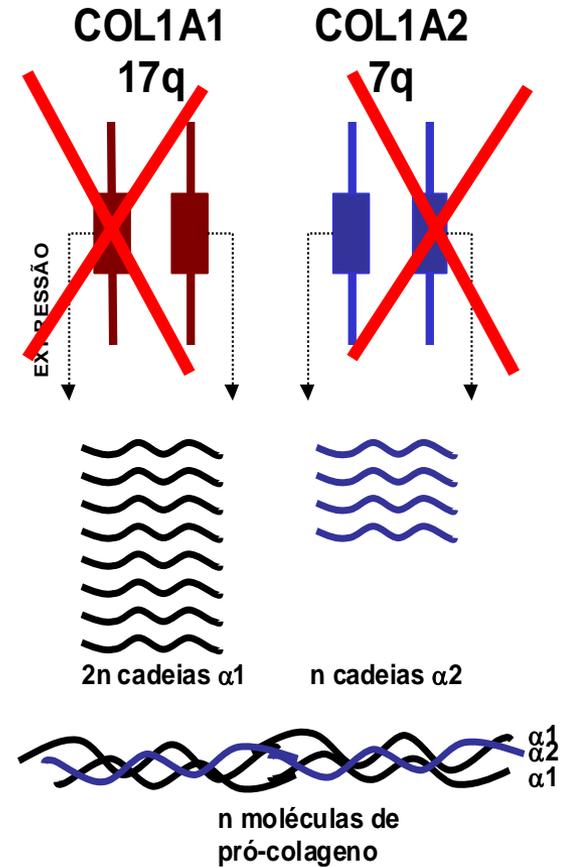
n moléculas de
pró-colageno

HETEROGENEIDADE DE LOCUS

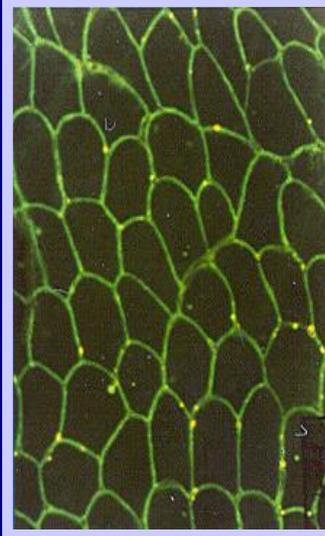
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



COLÁGENO TIPO 1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



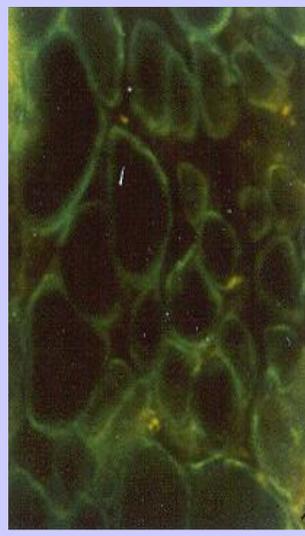
NORMAL



DMD



DMB



SUBSTITUIÇÕES DE AMINOÁCIDOS

Sem sentido - non sense

...	...	CGG	CUA	GUA	CAA	GAG	...
...	...	Arg	Leu	Val	Gln	Glu	...
...	...	CGG	CUA	GUA	UAA	GAG	...
...	...	Arg	Leu	Val	Stop		

Efeito:

- Proteína truncada (viabilidade variável)
- mRNA instável

DELEÇÕES e INSERÇÕES

- efeito depende do quanto elas geram uma ruptura do quadro de leitura (nucleotídeos múltiplos de 3)
- exemplo de DMD/BMD

DNA: TTC CGG TCC TCG GCT CTT

PROTEINA:Phe Arg Trp Ser Ala Leu

DMD: TTC  TCC TCG GCT CTT

PROTEINA:PheStopcodon

DMD: TTC  TCC TCG GCT CTT

PROTEINA:Phe  Ser Ala Leu

Heterogeneidade alélica

Gene da Distrofina



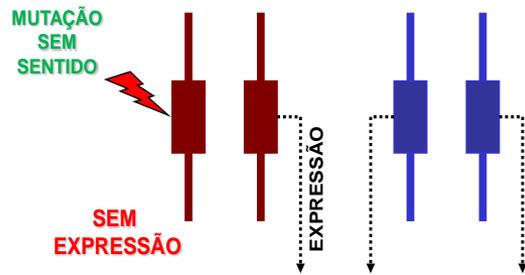
DMB

DMD



HETROGENEIDADE ALÉLICA

PERDA DE FUNÇÃO OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO III

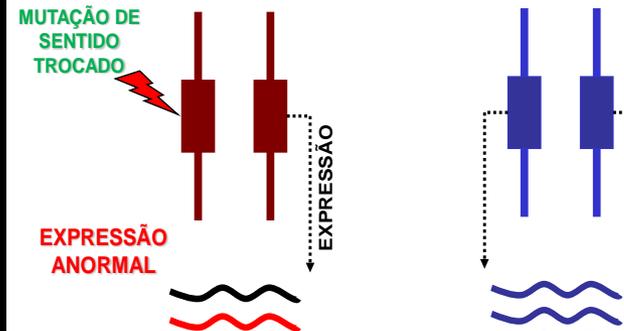


OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO III



Haploinsuficiência

EFEITO DOMINANTE NEGATIVO OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II



OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



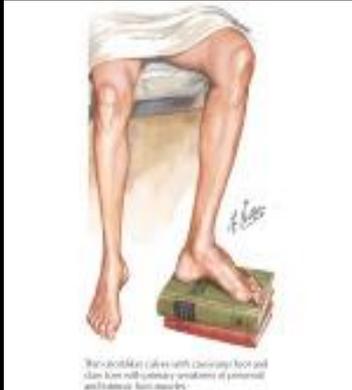
3n/4 moléculas de pró-colageno alteradas

Efeito dominante negativo

HETROGENEIDADE ALÉLICA

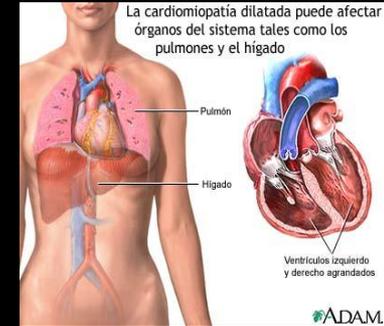
Gene LMNA

Codifica a lamina A/C na membrana nuclear das células



Charcot-Marie-Tooth

Distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss



Cardiomiopatia dilatada



•Lipodistrofia parcial tipo Dunnigan
Falta de tecido adiposo nos membros distais



Progeria



Displasia mandibuloacral

NOVOS CONCEITOS NA DEFINIÇÃO DE DOENÇAS

Modo como as doenças foram classificadas ao longo da historia

Ate o século XVIII

SINTOMATOLOGIA

Manifestações externas:

- causam dores
- comprometem movimentos
- provocam manchas
- febres....

A partir do século XVIII

FISIOPATOLOGIA

Com avanço científicos e desenvolvimento de aparelhos diagnósticos

Maior compreensão de como as doenças são causadas

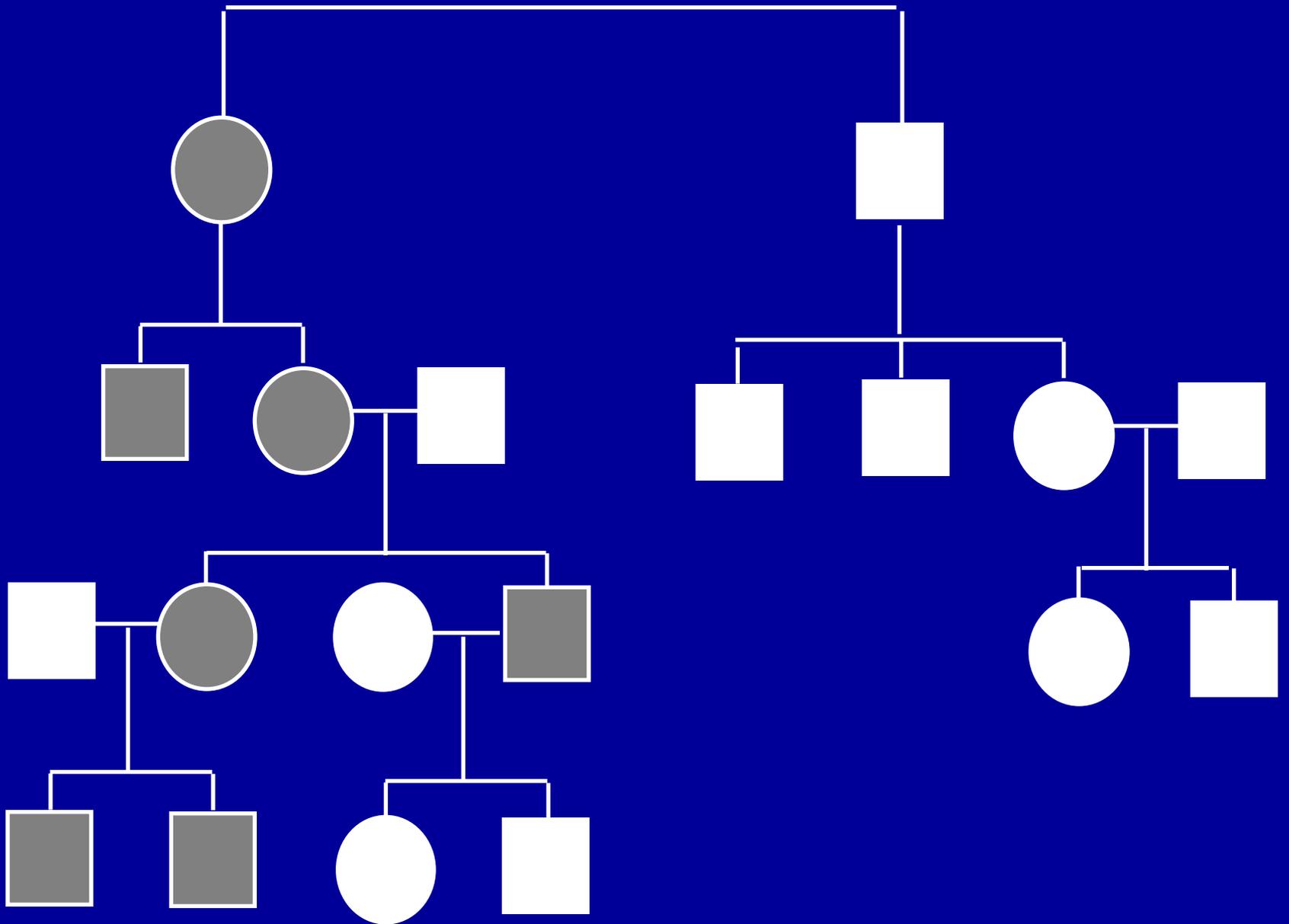
Em ~1850 – 1ª classificação internacional – 140 distúrbios
Atualmente: ~15000 doenças classificadas

Daqui para frente...

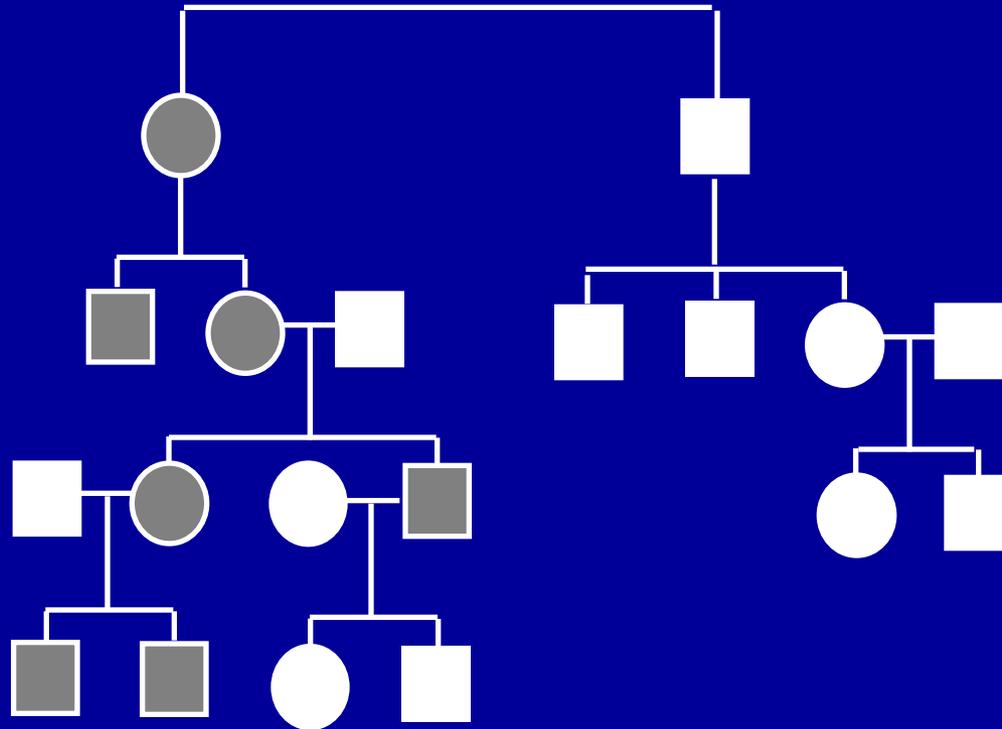
GENÉTICA

Bases genéticas comuns

Doenças com manifestações distintas



HERANÇA MITOCONDRIAL



Transmissão MATERNA

MITOCÔNDRIA

Gera energia celular (ATP) - fosforilação oxidativa

Localizada no citoplasma - segregação aleatória

Contém DNA próprio

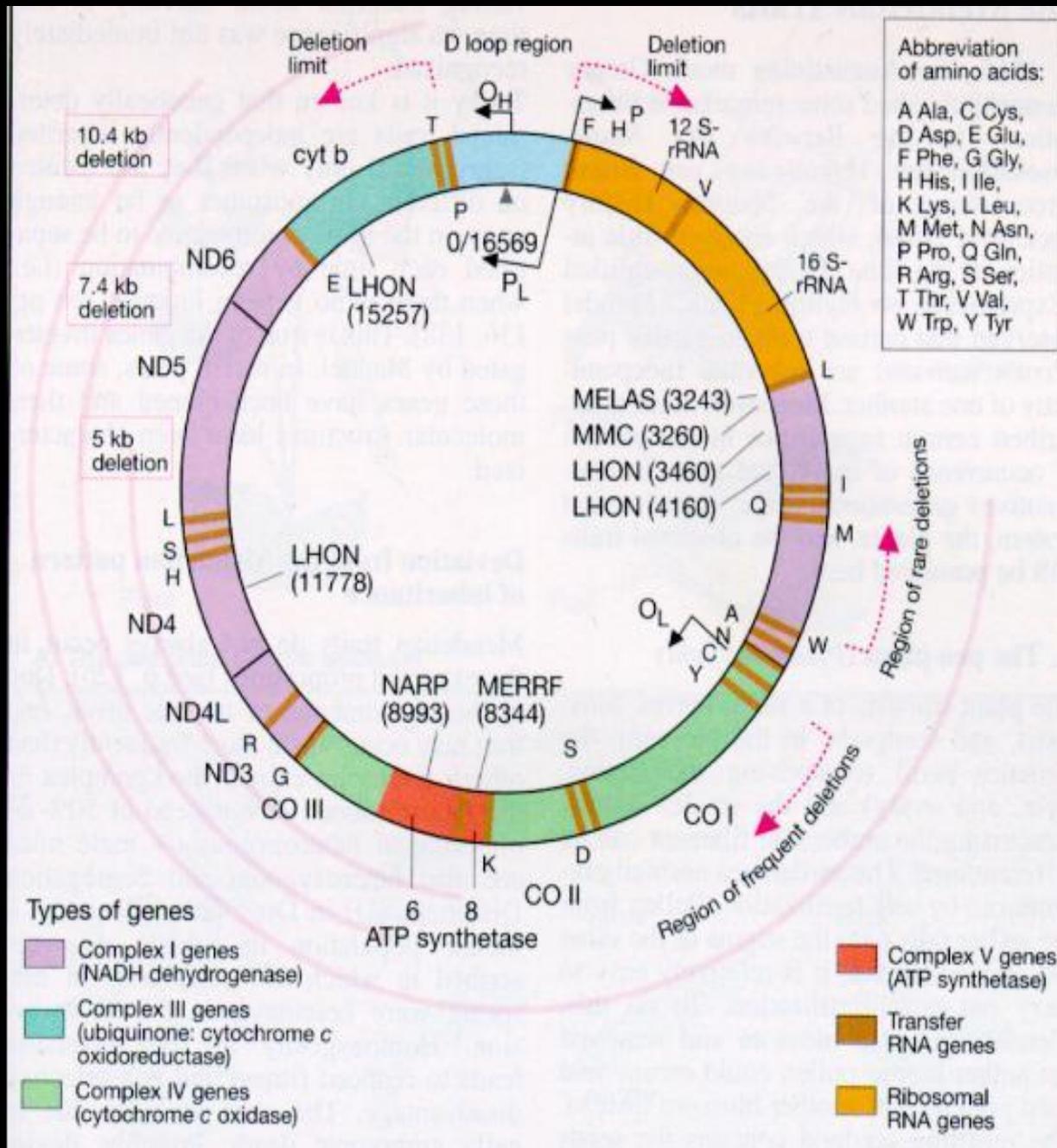
DNA MITOCONDRIAL

DNA NÃO NUCLEAR !

- **circular - 16.5 kb**

genes de tRNA, rRNA, enzimas fosforil. oxid.

- **5 - 10 cópias / mitocôndria**
- **2 - 100 mitocôndrias / célula**
- **Taxa de mutação 20 x maior**



DOENÇAS MITOCONDRIAIS

Energia celular (ATP) - fosforilação oxidativa

- **Tecidos mais suscetíveis:**
 - coração**
 - músculo esquelético**
 - sistema nervoso central**

MIOPATIAS e ENCEFALOPATIAS

- **Início tardio e PROGRESSIVAS**

FATOR LIGADO À IDADE

DOENÇAS MITOCONDRIAIS

VARIABILIDADE DE QUADRO CLÍNICO

NARP

**fraqueza muscular, ataxia,
retinitis pigmentosa**

Síndrome de Leigh

INÍCIO PRECOCE

ataxia, hipotonia,

desenvolv. retardado,

atrofia óptica,

degeneração ganglia basal

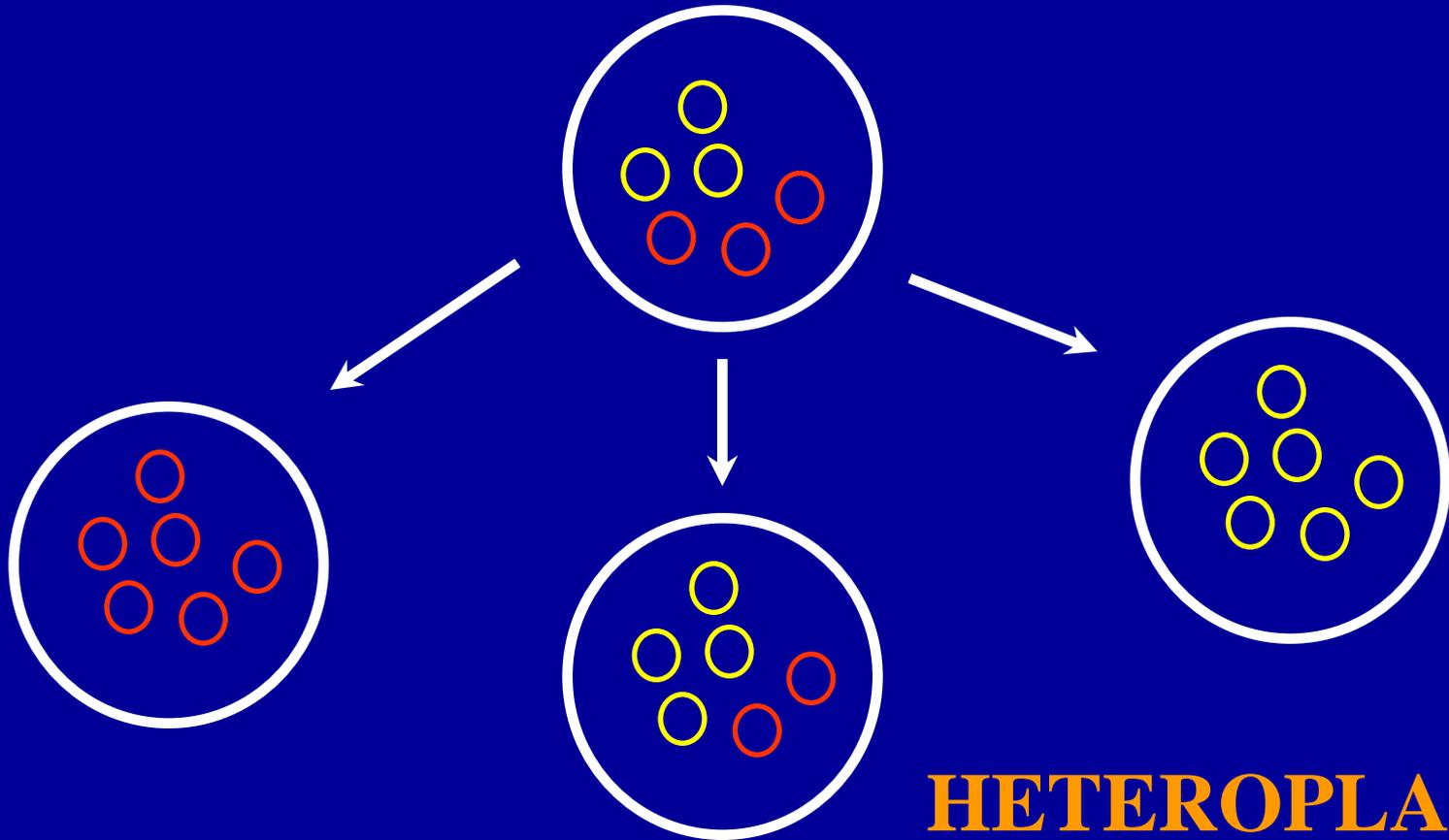
LETAL

MESMA MUTAÇÃO !! (ATP6 - ATP synthase)

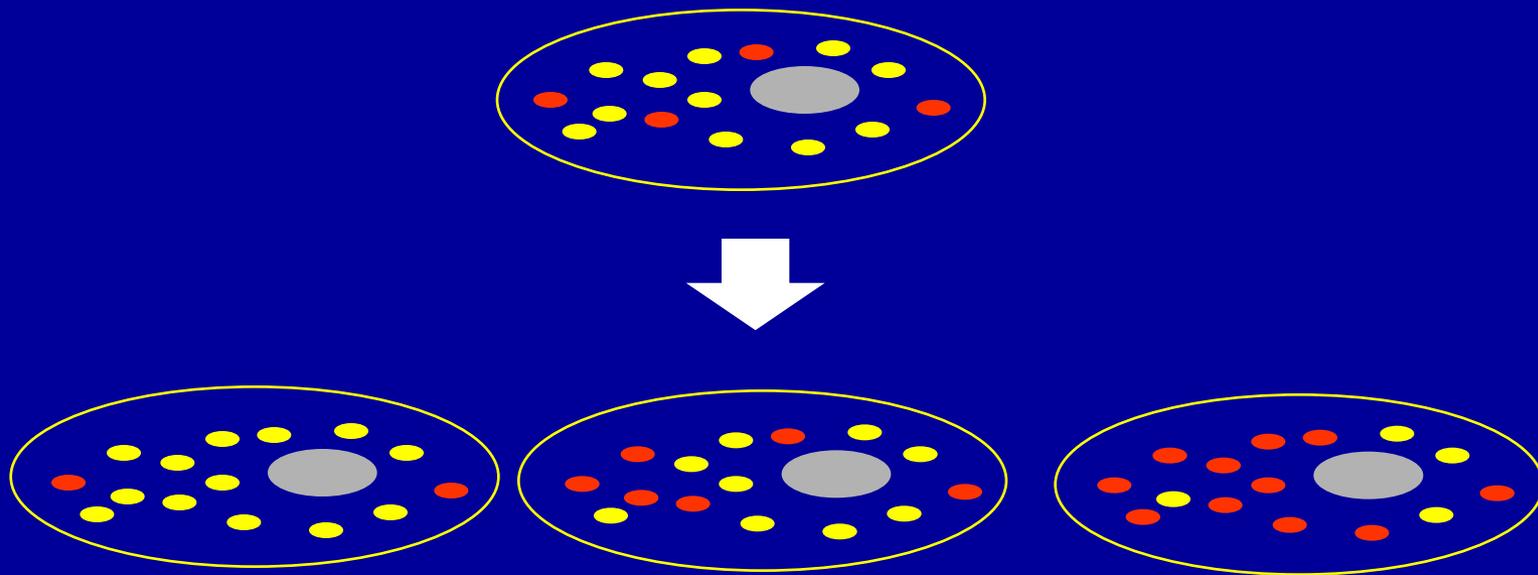
MITOCÔNDRIA

10 - 1.000 cópias DNA por célula

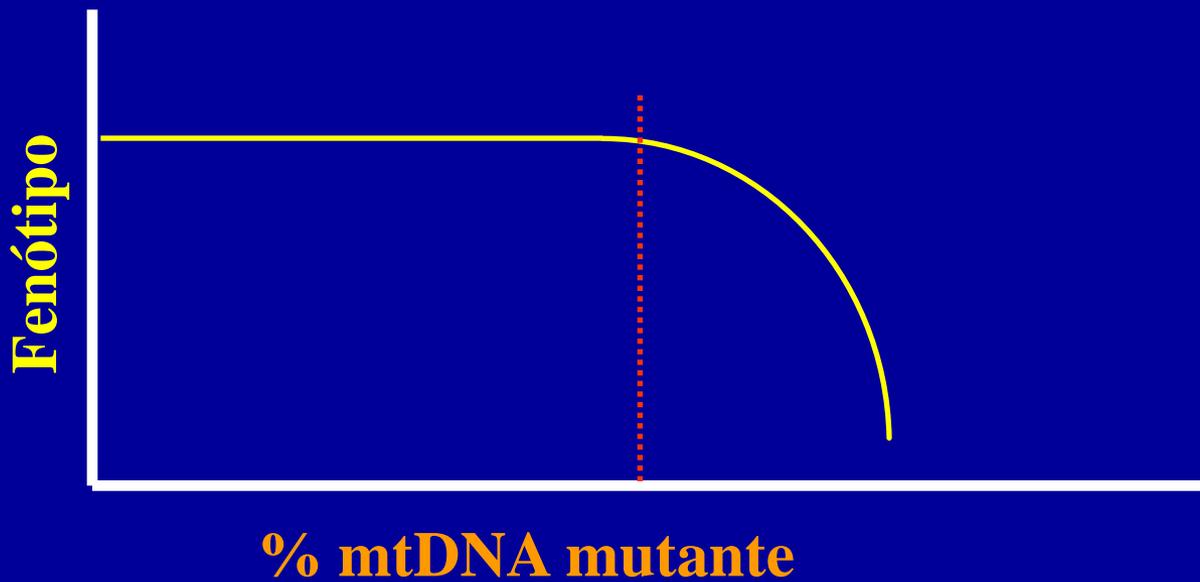
Localizada no citoplasma - segregação aleatória



HETEROPLASMIA



HETEROPLASMIA



DOENÇAS MITOCONDRIAIS

VARIABILIDADE DE QUADRO CLÍNICO

FENÓTIPO

=

mtDNA mutante

mtDNA normal

+

Distribuição TECIDOS

DOENÇAS MITOCONDRIAIS

VARIABILIDADE DE QUADRO CLÍNICO

MESMA MUTAÇÃO !! (ATP6 - ATP synthase)

NARP

**fraqueza muscular, ataxia,
retinitis pigmentosa**

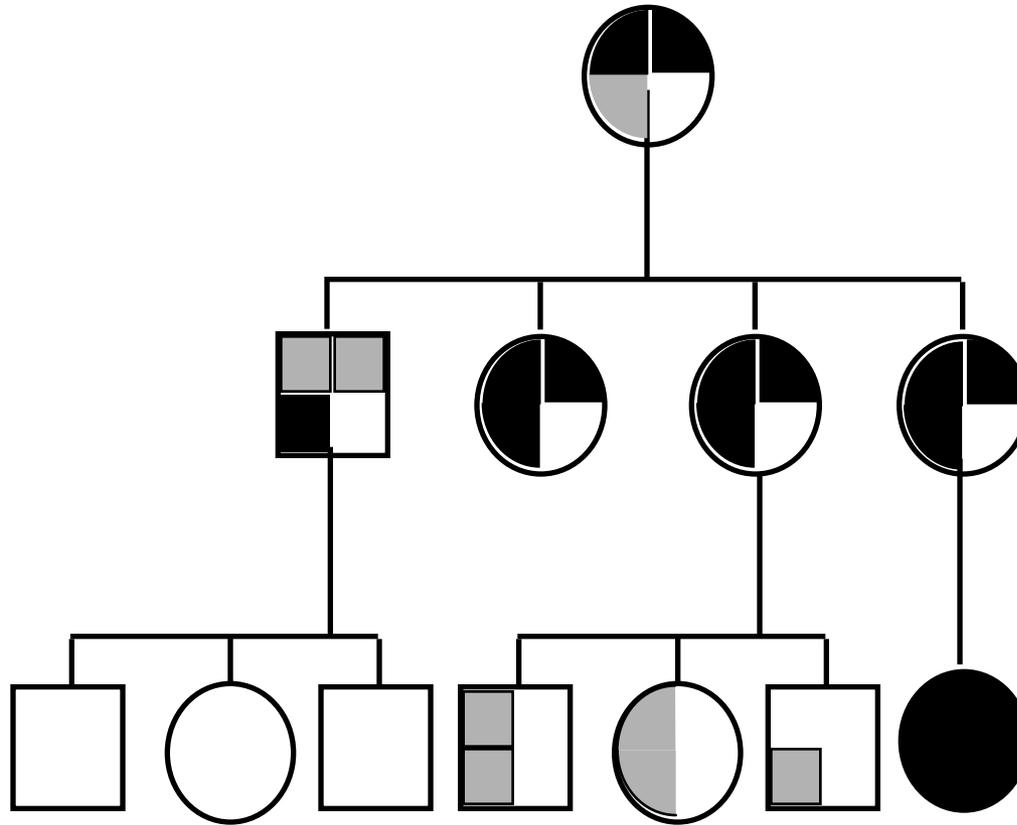
Síndrome de Leigh

INÍCIO PRECOCE
ataxia, hipotonia,
desenvolv. retardado,
atrofia óptica,
degeneração ganglia basal
LETAL

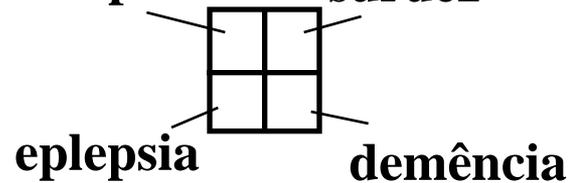
$$\frac{\text{mtDNA mutante}}{\text{mtDNA normal}} < 75\%$$

$$\frac{\text{mtDNA mutante}}{\text{mtDNA normal}} > 95\%$$

MERRF (encefalopatia mitocondrial com fibras musculares “raged-red”)



miopatia surdez



■ GRAVE
■ MODERADO