



UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO

**85 ANOS**  
1934 · 2019



Departamento de Genética  
USP Ribeirão Preto-FMRP

# T5 - MUTAÇÃO: ORIGEM E VARIABILIDADE GENÉTICA

APARECIDA MARIA FONTES

P  
A  
R  
T  
E 2

12 de Setembro de 2019

***REPETIÇÕES EXPANDIDAS  
DE TRINUCLEOTÍDEOS***

# CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS

- ✧ Apresenta uma característica peculiar que **não é transmitida de forma estável** de uma geração para outra.
- ✧ São conhecidas como **mutações dinâmicas**, isto é, que mudam de geração em geração.
- ✧ Ocorrem unidades repetidas de três ou mais nucleotídeos dentro de um segmento do DNA, consistindo em expansão instável.
- ✧ Em geral, os genes associados a essas doenças apresentam alelos selvagens polimórficos, isto é, existe uma variação no número de repetições que é normal na população.

# CLASSIFICAÇÃO ALÉLICA

<b>Allele classification</b>	<b>(CAG)<sub>n</sub> repeat range</b>
Normal allele	≤26 repeats
Intermediate allele	27–35 repeats
HD allele—reduced penetrance	36–39 repeats
HD allele	≤39 repeats

INFLUÊNCIA DO  
TAMANHO DA  
EXPANSÃO E  
IDADE DE  
MANIFESTAÇÃO  
DA DOENÇA

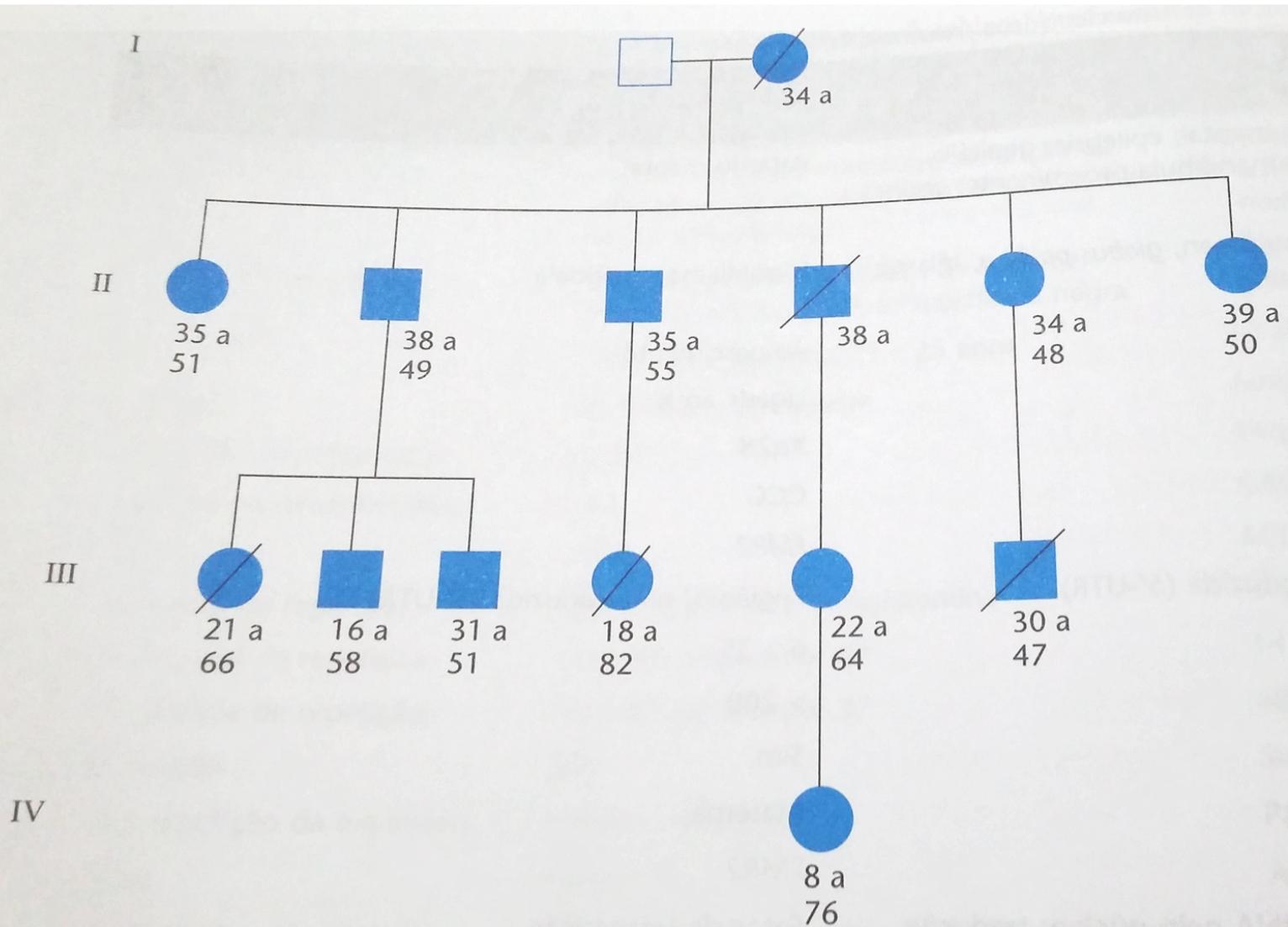
<b>CAG</b>	<b>Median age at onset (years)<sup>†</sup></b>	<b>95% CI for median age at onset (years)<sup>‡</sup></b>
39	66	72–59
40	59	61–56
41	54	56–52
42	49	50–48
43	44	45–42
44	42	43–40
45	37	39–36
46	36	37–35
47	33	35–31
48	32	34–30
49	28	32–25
50	27	30–24

# DEFINIÇÃO

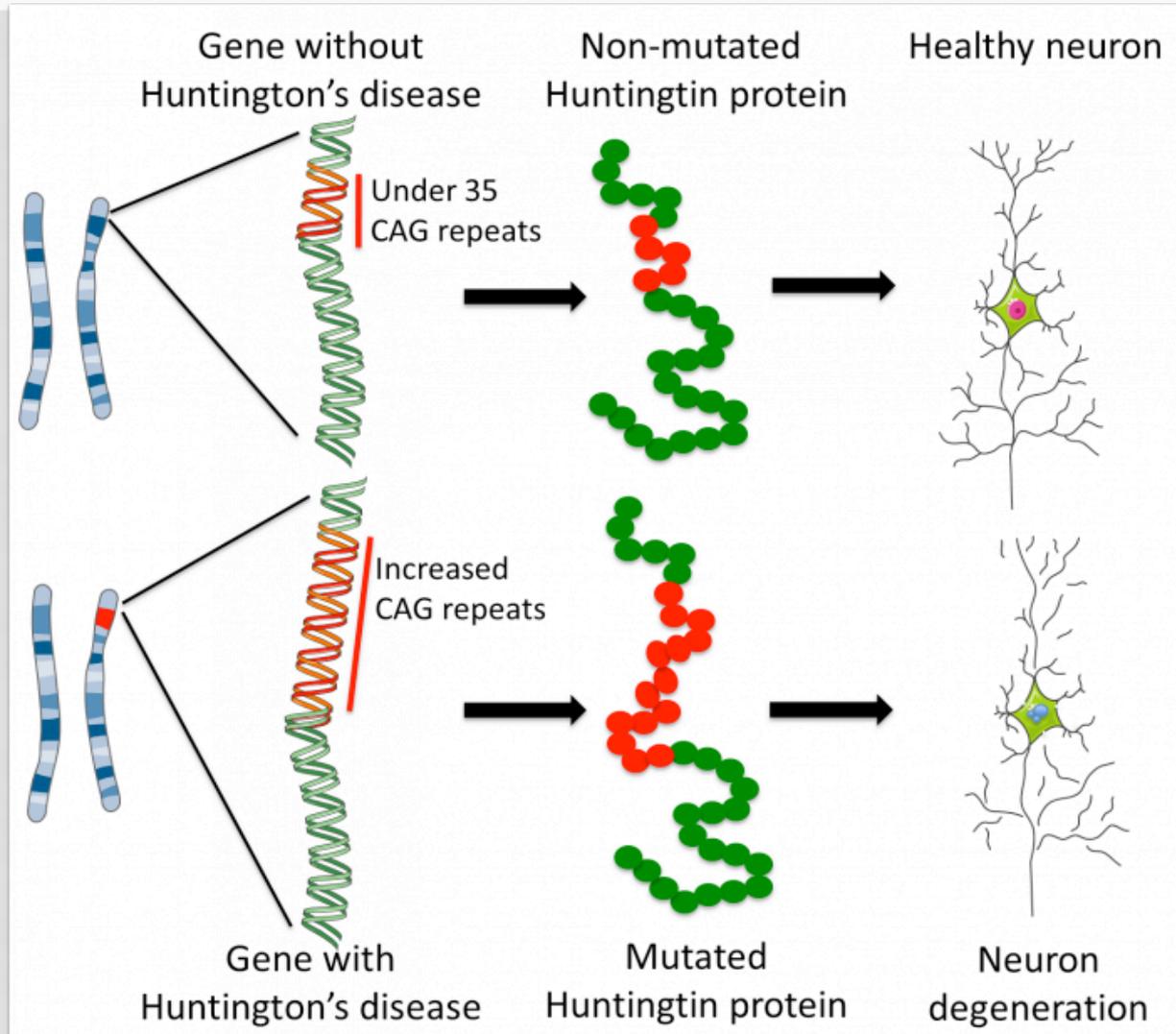
## O que é antecipação?

- ❑ Mecanismo de instabilidade genética que ocorre em doenças de expansão de trinucleotídeos em que há um probabilidade aumentada de expansão adicional.
- ❑ Como consequência em algumas famílias afetadas tornam-se mais graves e começam cada vez mais cedo em gerações sucessivas.

# ANTECIPAÇÃO



# DOENÇA DE HUNTINGTON



# OUTROS EXEMPLOS DE DOENÇAS COM EXPANSÕES DE TRINUCLEOTÍDEOS

	Padrão herança/ gene	Repetição trinucleotideo	Proteína	Faixa normal repetição	Faixa anormal repetição
Atrofia muscular espinobulbar	Ligada ao X/ AR	CAG	Receptor de andrógeno	12 a 30	40 a 72
Ataxia espinocerebelar	Autossômica dominante/ SCA	CAG	Ataxina	6 a 39	41 1 81
Sítio A de X frágil	Ligada ao X/ FMR1	CCG	fmr1	6 a 54	200 a 2.000

# MICROSATÉLITE E CNV

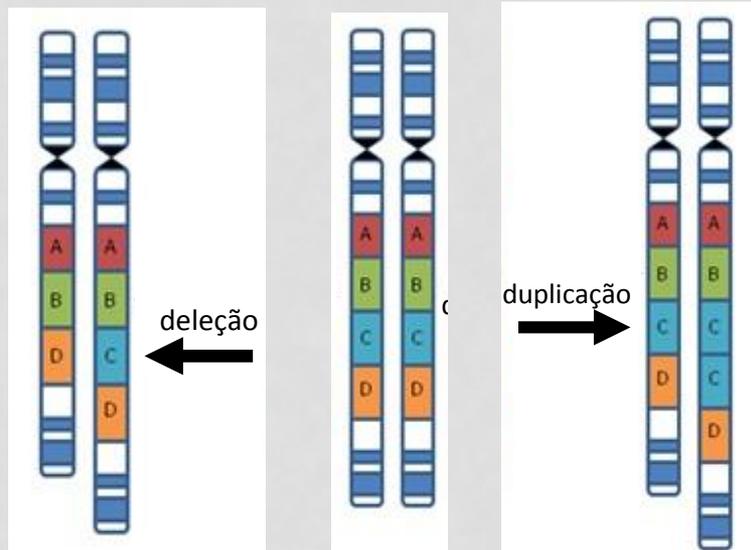
MICROSATÉLITE E COPY NUMBER VARIATION



# DEFINIÇÕES

**O que são variantes de número de cópias (copy number variation – CNV)?**

- ❑ Desvios do número de cópias normal esperado em um *locus* gênico que são encontradas no paciente

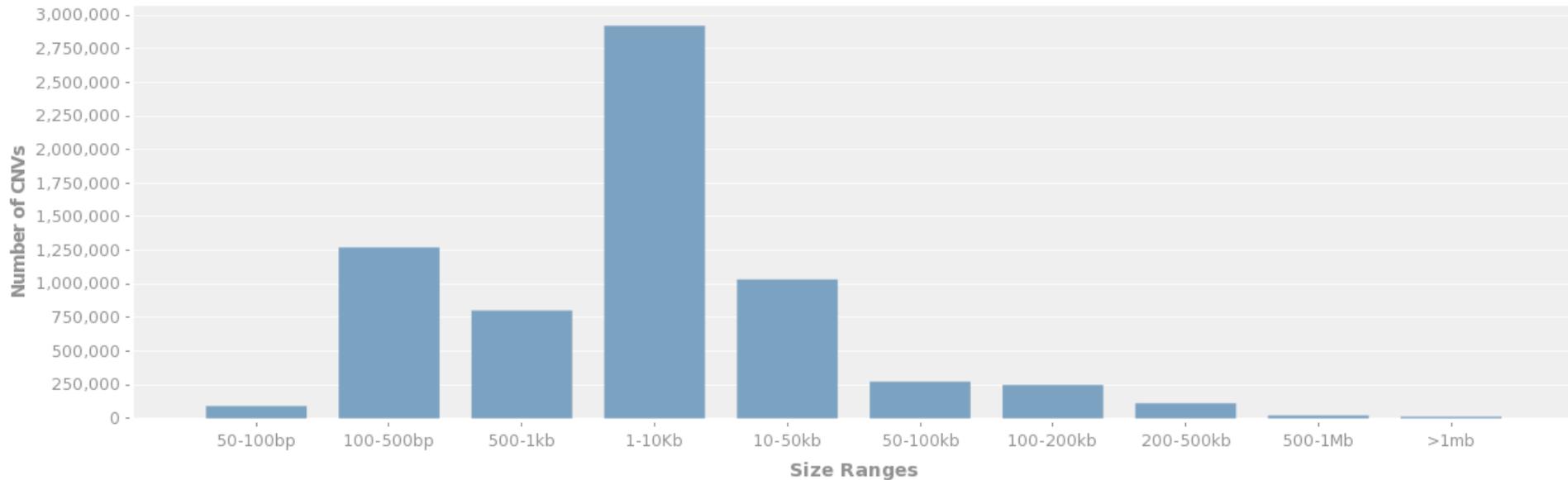


## **COPY NUMBER VARIATION: como classificá-las**

- CNV patogênica
- CNV possivelmente patogênica
- CNV de significado clínico incerto (VUS)
- CNV possivelmente benigna
- CNV benigna

# Tamanho e distribuição dos CNVs em DGV2

Size Distribution of CNVs in DGV2



## CNV: como detectá-las

Não é medida pela presença ou ausência de um alelo, o qual localiza-se em determinado *locus*

É determinado pelo número de cópias de DNA ao longo daquela região

## CNV: suas consequências

Efeito do CNV pode não ter a ver com a sequência de CNV *per se*, mas com o novo local no genoma que é copiado

Pode ter um efeito de dosagem gênica

# CNV e doenças genéticas

## Doença de Charcot-Marie Tooth tipo 1: duplicação da região do locus PM22



**Padrão de herança: autossômico dominante**  
**Localização: 17p11.2**

**PM22: proteína mielina periférica 22**

# DOENÇA DE CHARCOT-MARIE TOOTH TIPO 1

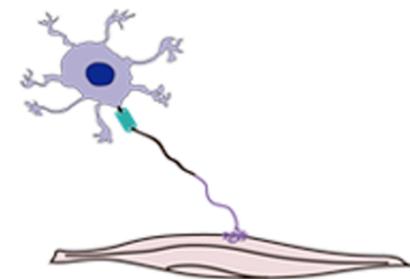
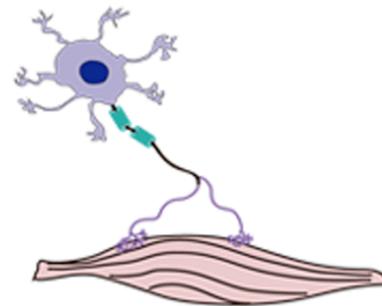
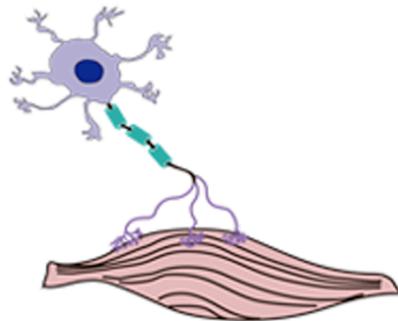
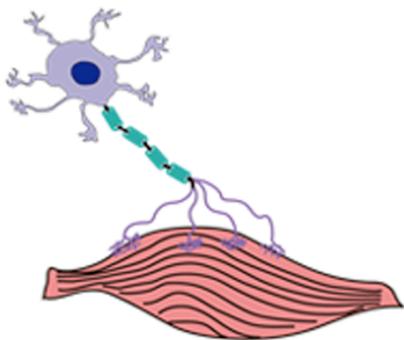


HEALTHY

MILD

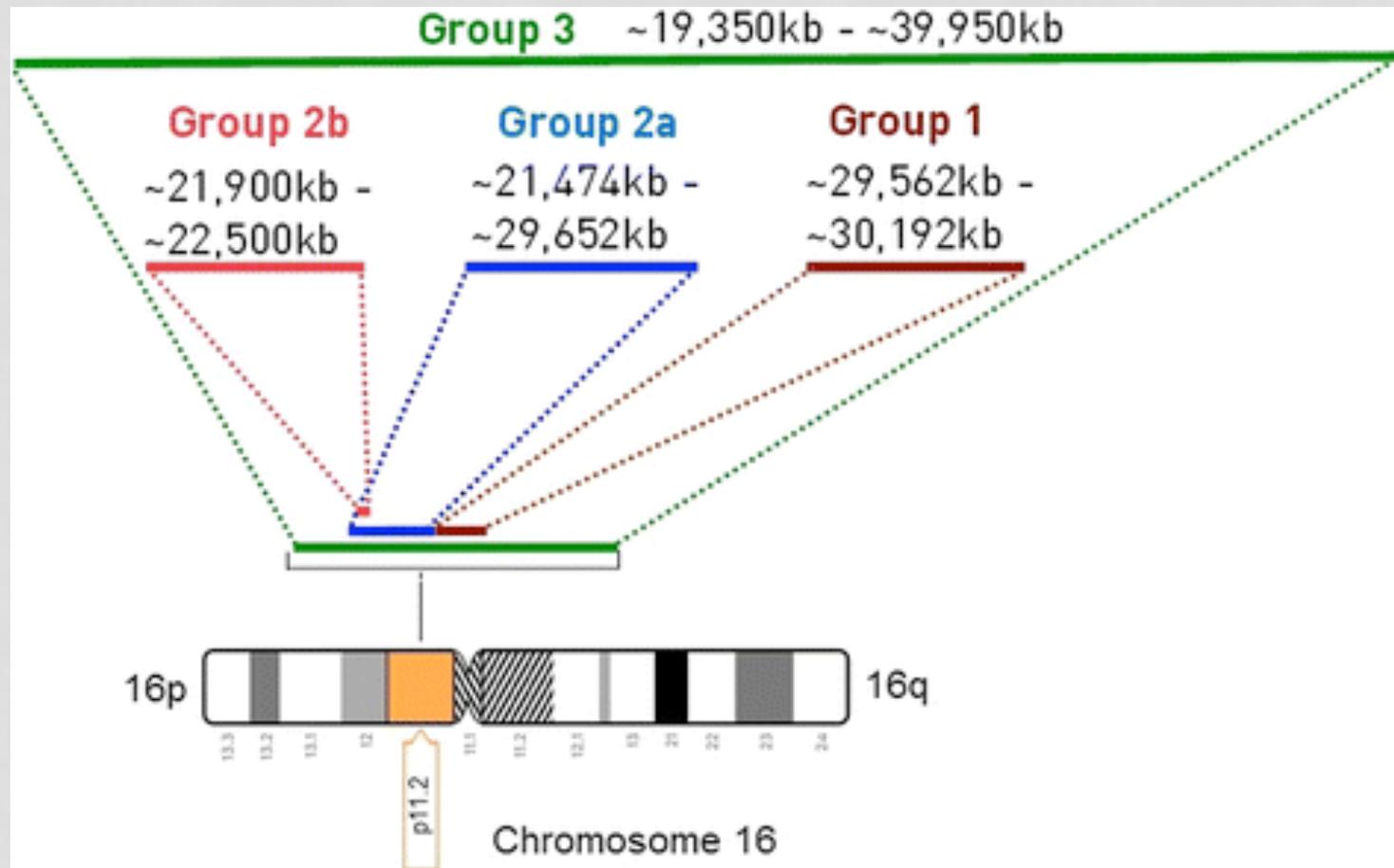
MODERATE

SEVERE



# CNV e doenças genéticas

## Autismo: microdeleção da região 16p11.2



# CNV e doenças genéticas

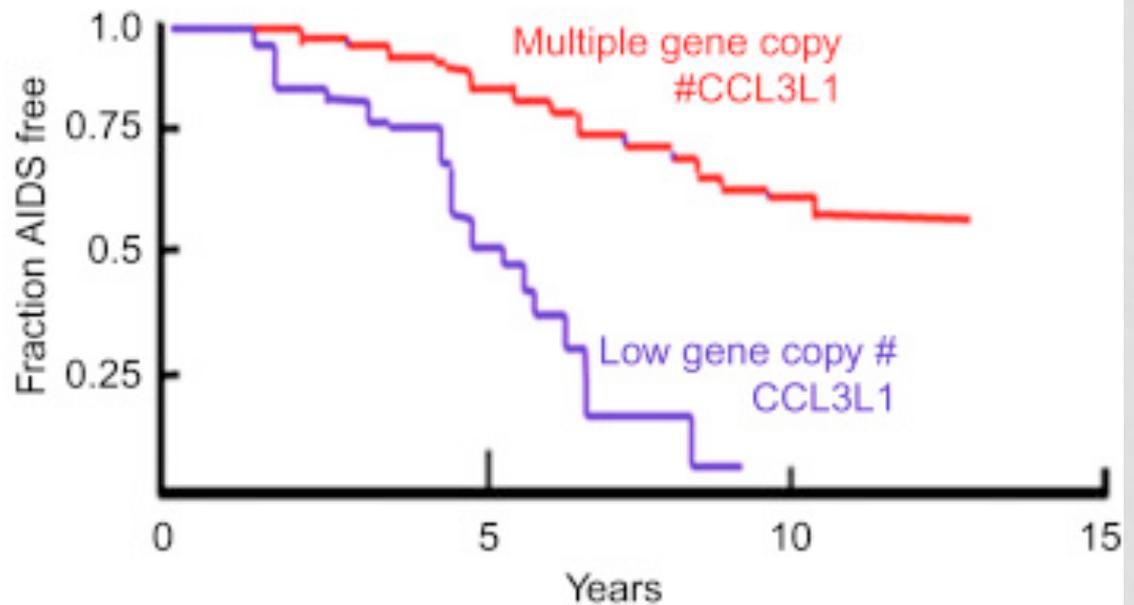
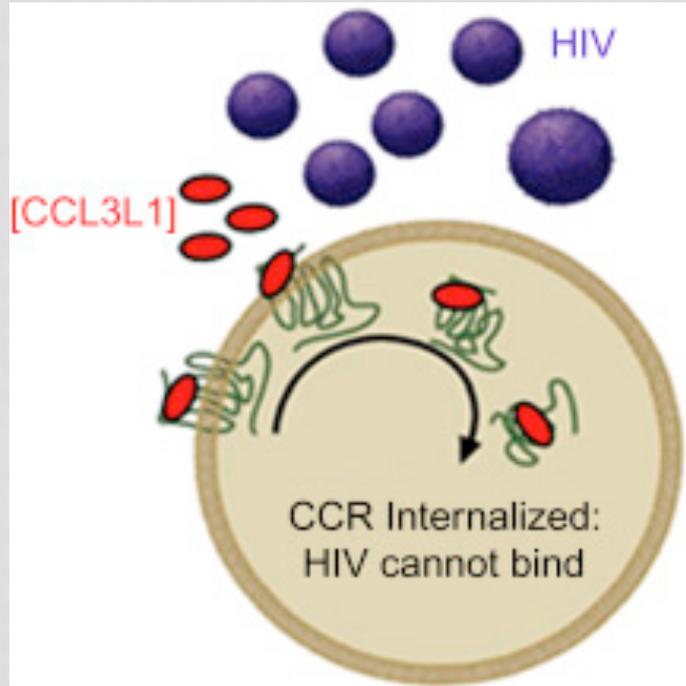
## Autismo: microdeleção da região 16p11.2



**Espectro completo:  
pacientes com deleção da  
região cromossômica  
16pq11 associada com  
atraso na fala, problemas  
cognitivos e  
comportamentais**

# CNV e efeito protetor

## Resistência ao HIV: aumento do número de cópias do *locus* CCL3L1

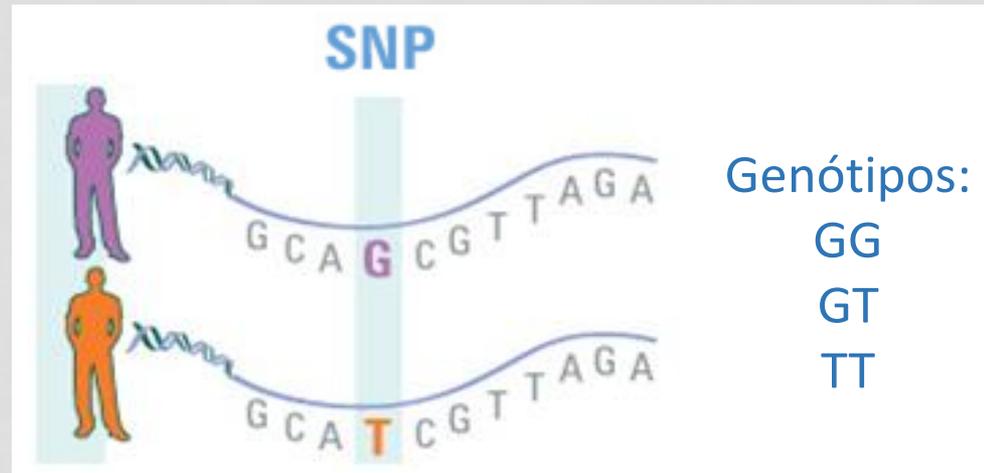
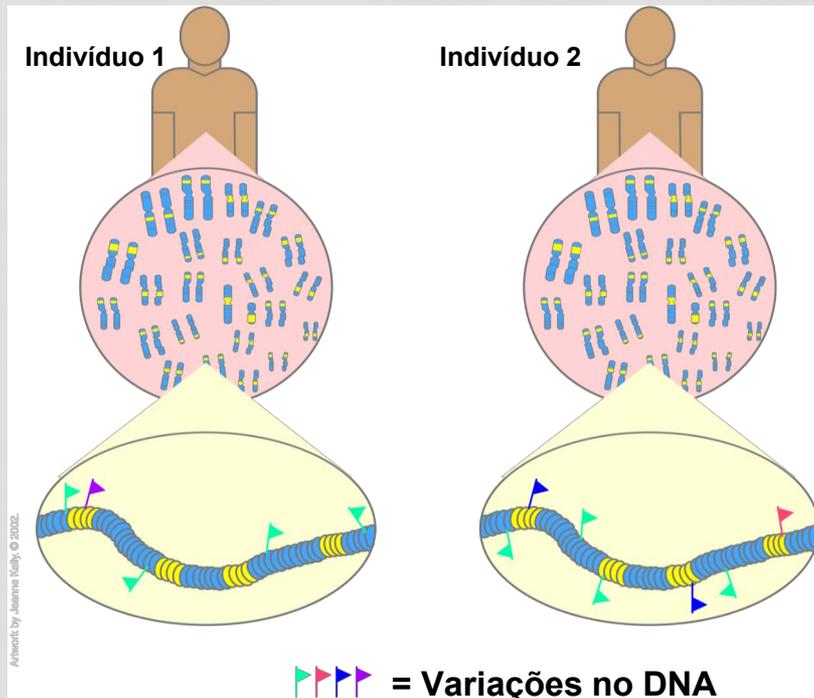


# GENOMA HUMANO

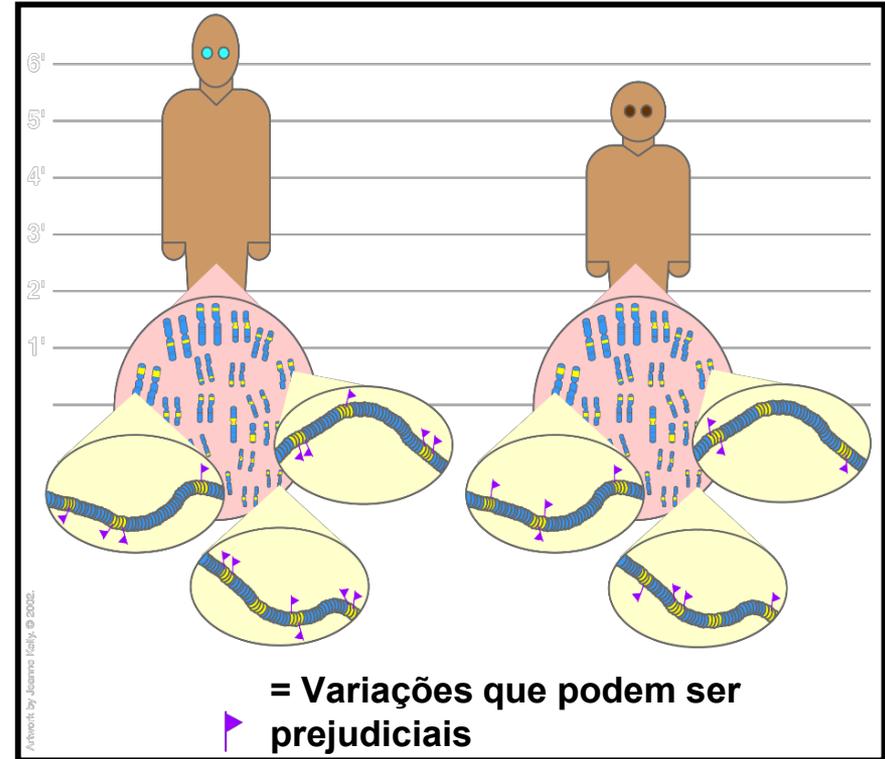
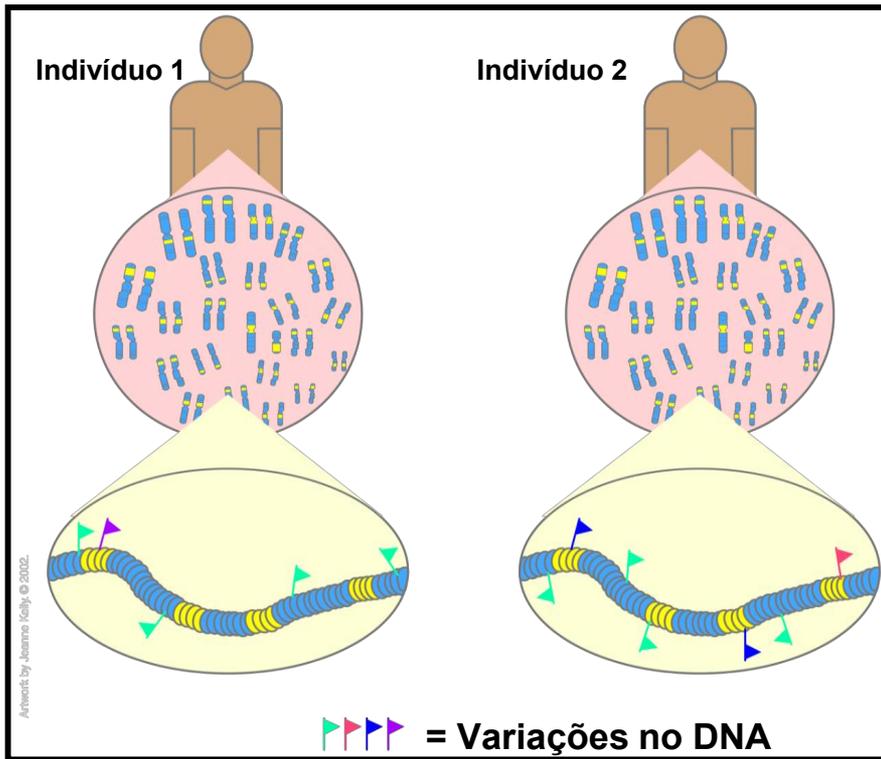
**SNP – Single Nucleotide Polymorphisms**

**Variação de nucleotídeo: 1 a cada 300 bp**

**Cada indivíduo possui: 3 a 5 milhões de SNPs comuns**



# GENOMA HUMANO



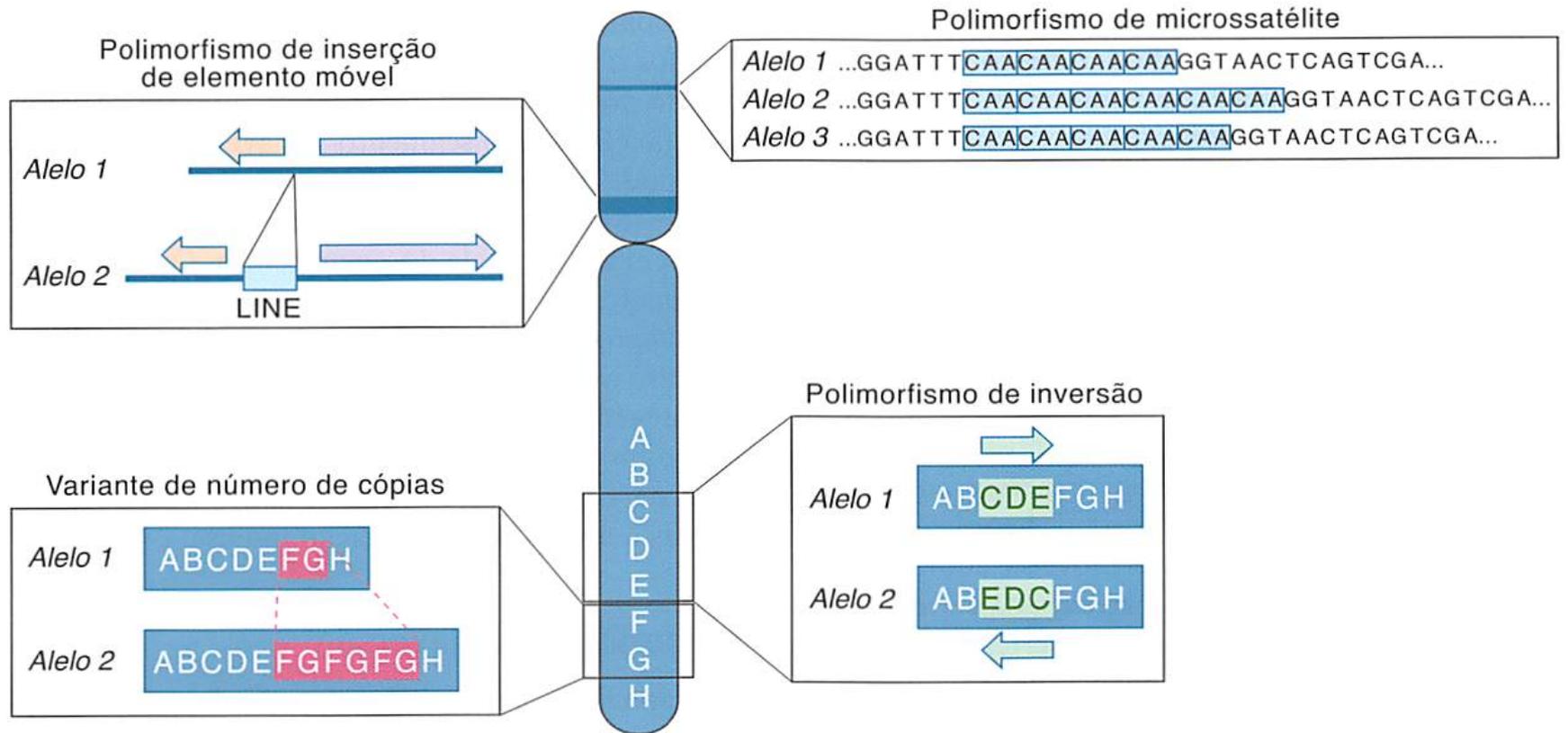
Significado clínico?

# DEFINIÇÕES

**Alelos: versões alternativas da sequência de DNA no *locus***

- ❑ Alguns genes tem uma variedade de formas, as quais são localizadas na mesma posição, ou *locus* gênico, em um cromossomo.
- ❑ Humanos são denominados organismos diplóides porque tem dois alelos para cada *locus* gênico.

# ALELOS



# ALELO: CONCEITOS ASSOCIADOS



# HETEROGENEIDADE ALÉLICA

**O que é *heterogeneidade genética alélica*?**

- Diferentes alelos mutantes no mesmo *locus*.
- Podem causar fenótipos distintos

**Fibrose Cística**

**Acondroplasia**

# FIBROSE CÍSTICA

Gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

**Mutação:**

**$\Delta F508$**

**G551D**

**G542X**

**621+1(G>T)**

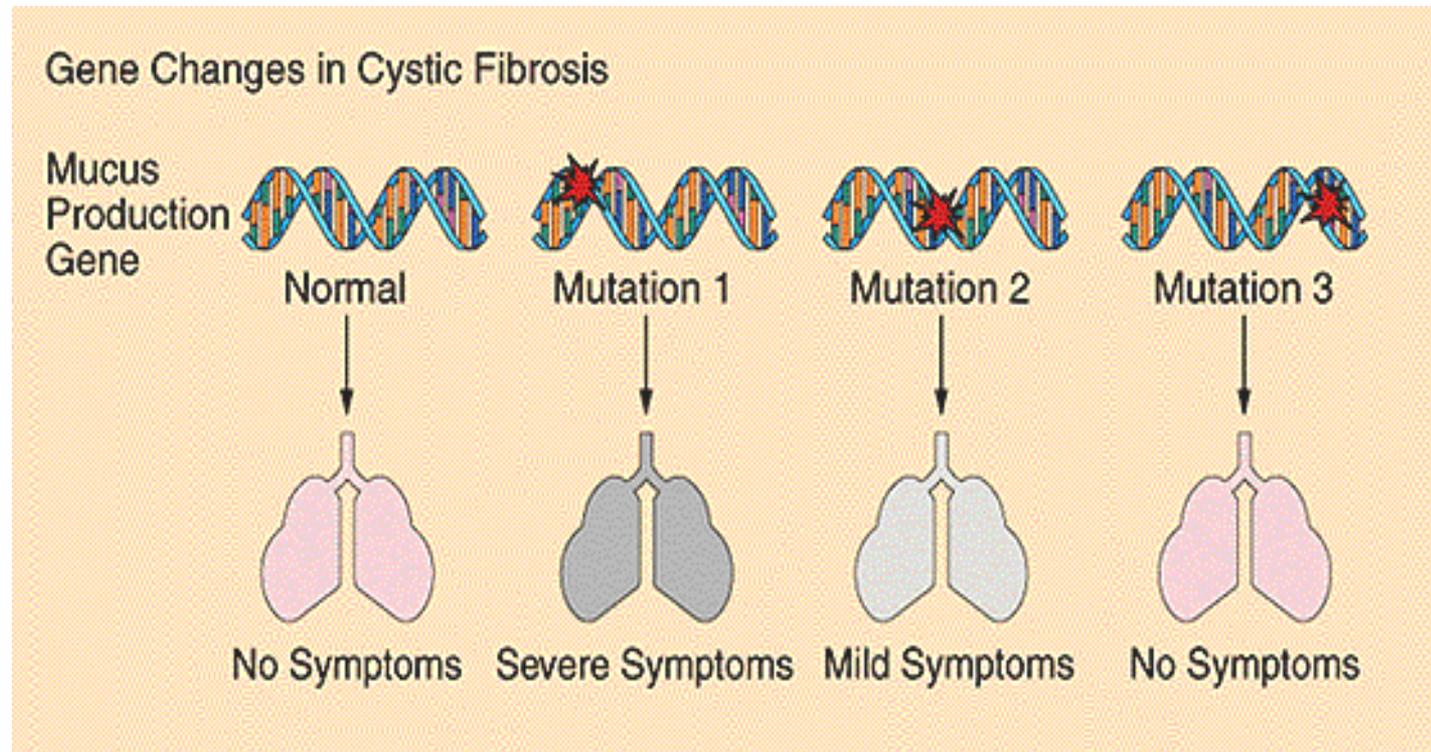
**1717-1(G>A)**

**R117H**

**R553X**

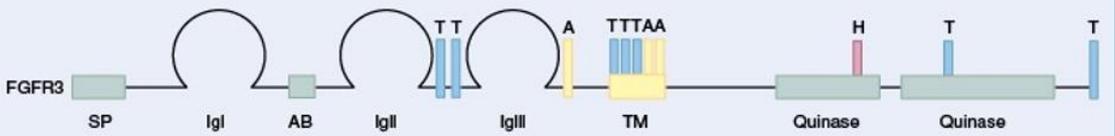
**N1303K**

**etc.**



# ACONDROPLASIA

Proteína do gene **FGFR3** (receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos)



Diferentes domínios funcionais

Mutação	Doença	Características Clínicas
A	Hipocondroplasia (A)	Membros moderadamente curtos
T	Displasia tanatofórica (T)	Letal = a mais comum entre as displasias esqueléticas letais
H	Acondroplasia (H)	Membros curtos em relação ao corpo e macrocefalia

**A**

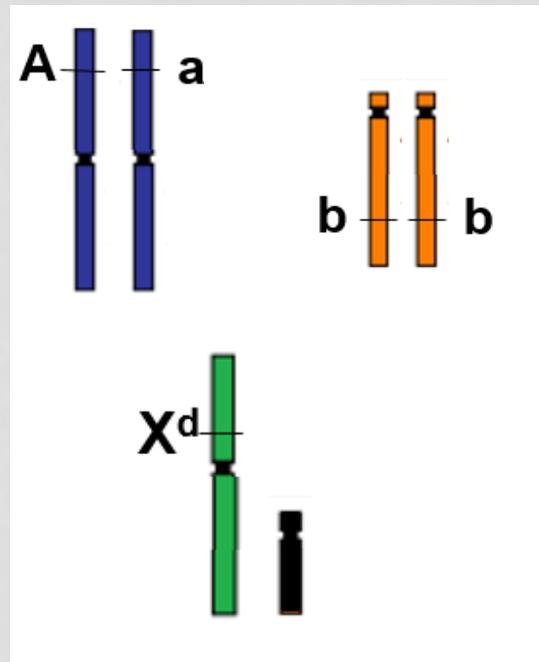
**B**

**C**

# HETEROGENEIDADE GENÉTICA NÃO ALÉLICA

O que é *heterogeneidade genética não alélica*?

- ❑ Mutações em dois ou mais *loci* distintos produzem o mesmo fenótipo ou fenótipos semelhantes



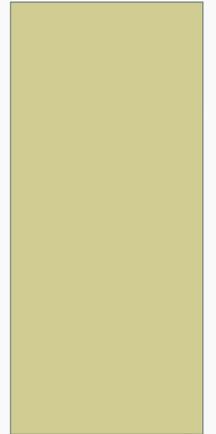
# NEUROFIBROMATOSE

- ❑ Mutações em NF1, NF2 e SPRED1



# DINÂMICA DE GRUPO: PASSA E REPASSA ACADÊMICO

LEIA PÁGS 408-409; 423-424



# BIBLIOGRAFIA

- 1. Thompson e Thompson, 2016 – 8ª Edição: Nussbaum, McInnes e Willard - Genética Médica – Capítulo 4: Diversidade Genética Humana: Mutação e Polimorfismo**
- 2. Schaefer e Thompson Jr, 2015 – 1ª Edição: - Genética Médica – Uma Abordagem Integrada – Capítulo 7: Mutação**