Problemas para resolver - Herança Multifatorial

1. Explique o modelo de limiar para doenças multifatoriais.

Trata-se de um modelo estatístico para prever o acometimento de um distúrbio genético de caráter multifatorial. Ele leva em consideração fatores ambientais, a gravidade da doença, o histórico familiar e o sexo de indivíduos afetados (probandos) para determinar limites de suscetibilidade ao distúrbio (limiar). O acometimento de uma pessoa ao distúrbio se dá quando a mesma possui o número suficiente de alelos envolvidos na doença mais os fatores ambientais para transpor o limiar, caso contrário, não há manifestação.

Este modelo também pode ser usado para ajudar a explicar a probabilidade de recorrência em uma família. Quando há um indivíduo com a condição, há um aumento da probabilidade de um próximo filho ser acometido em comparação com a população geral. A curva de probabilidades (que tem forma de uma curva normal) desloca-se para a direita e a linha de limiar acaba ficando mais para a esquerda. Isto ajuda a explicar por que há uma probabilidade maior de recorrência.

2. (ANULADA)Faça um gráfico mostrando a frequência x suscetibilidade para uma população geral de uma doença multifatorial mais comum em homens. Demonstre a frequência em relação ao limiar de ocorrência e no mesmo gráfico adicione novas curvas de frequência ilustrando o risco de recorrência no caso de:

A) Um probando masculino;
B) Dois irmãos com a doença;
C) Como isto muda se o probando for uma mulher? Use cores diferentes de caneta para destacar as diferentes curvas.

Probando: indivíduo afetado.

Nesta questão, o aluno deveria propor uma curva fictícia com x indicando "suscetibilidade à doença" e y com "frequência daquele evento".

Lembrando que na herança multifatorial você tem variação na característica herdável. Essas variações serão maiores conforme há o aumento no número de genes e alelos envolvidos. Os slides 13 da aula ilustra esta situação. A distribuição das variáveis da característica assumiria então o que nós chamamos de distribuição normal. A ilustração da curva normal está na figura 02. É baseado nela que o aluno deveria elaborar o gráfico de suscetibilidade x frequência.

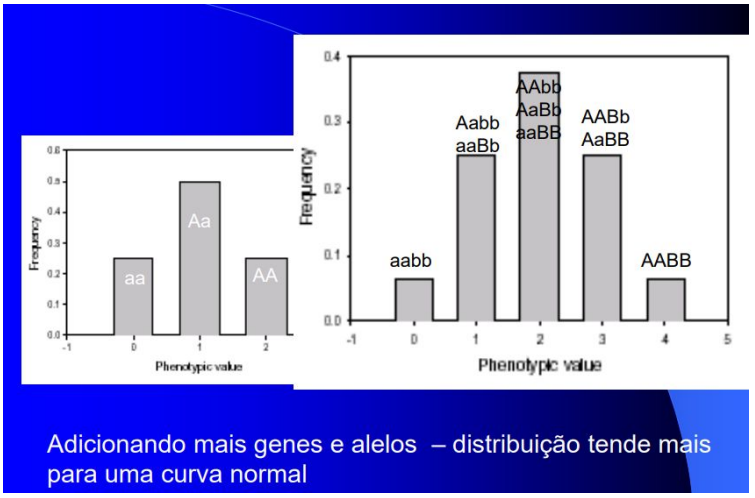


Figura 01. Slide 13 ilustrando como adição de alelos leva a curva de distribuição assumir a forma de uma curva normal.

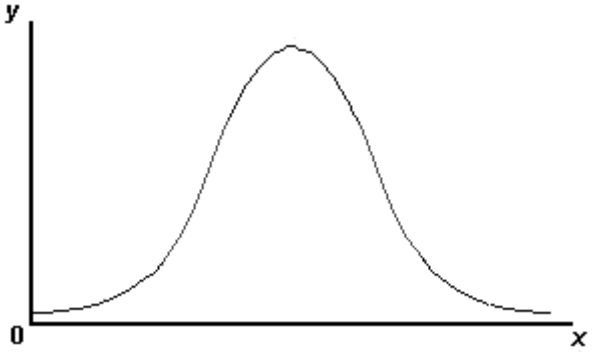


Figura 02. Curva normal.

De acordo com o enunciado, o aluno deveria indicar na **mesma curva** as seguintes situações:

a) limiar de ocorrência de um probando masculino;
b) limiar de recorrência de um probando masculino e dois irmãos afetados;
c) limiar de recorrência um probando masculo, dois irmãos afetados e um probando feminino;

Ressalta-se aqui a diferença de ocorrência e recorrência. Entende-se como ocorrência o acontecimento de um fato. Recorrência seria a adição de fatores para que haja aquele acontecimento novamente.

A curva esperada está na figura 03. Onde a curva de cor verde ilustra o limiar de ocorrência para um probando masculino. A curva vermelha o limiar de recorrência na situação de um probando masculino e dois irmãos afetados. A curva azul para limiar de recorrência um probando masculo, dois irmãos afetados e um probando feminino;

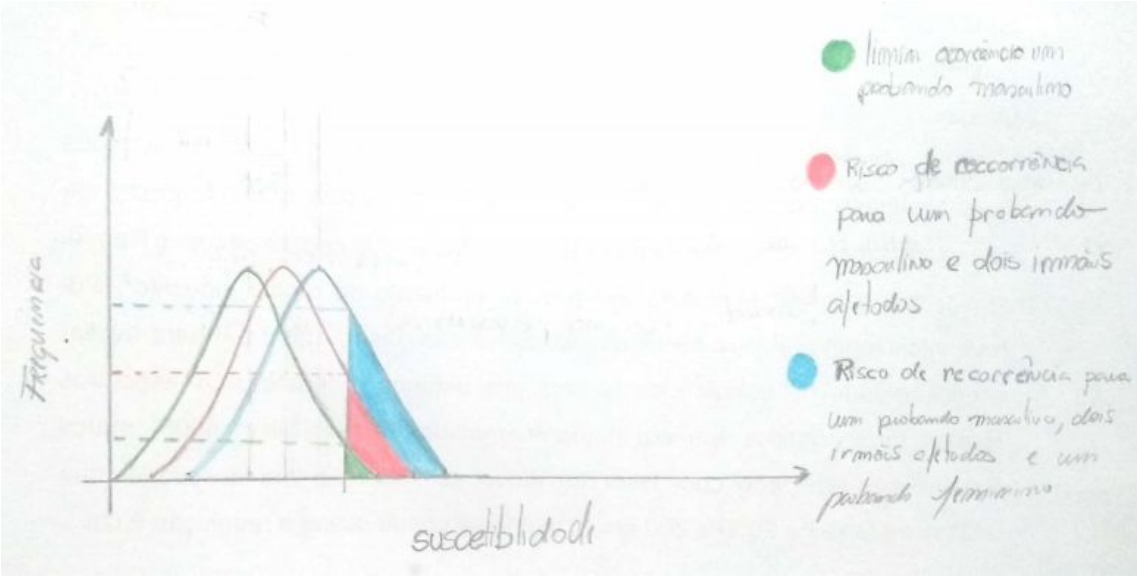
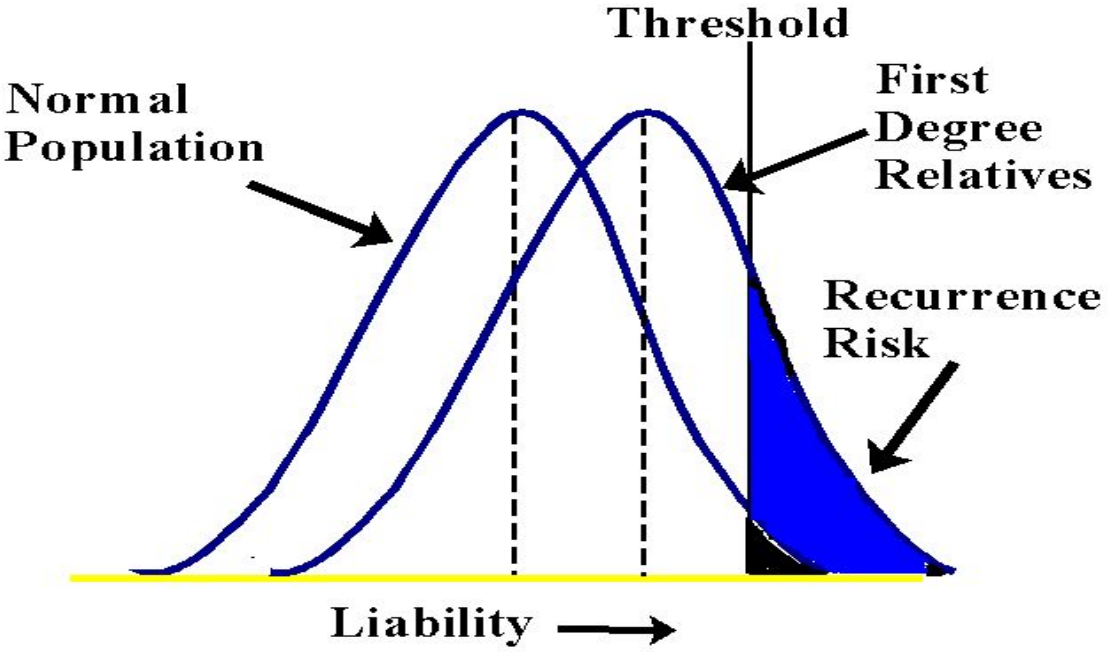


Figura 03. Resposta do exercício 02.

Aqui o "first degree relatives" seria a nova curva de probabilidades de recorrências em famílias que já tem um indivíduo afetado em comparação com a população geral (normal population). O "threshold" é a linha de limiar. Quando há mais indivíduos afetados na família, a linha de limiar acaba ficando mais para a esquerda.



3. **O câncer de pulmão é uma doença multifatorial? Explicar sua resposta, incluindo informação sobre a importância do histórico familiar e indicando possíveis influências ambientais. Há pessoas que fumam durante 50 anos e não desenvolvem câncer e outros que com 25 anos de idade, fumantes desde os 15, morrem de câncer de pulmão. Explique com suas palavras porque isto ocorre.**

O câncer de pulmão é uma doença multifatorial pois depende de fatores genéticos e ambientais. No caso da explicação da afirmação, esperava-se do aluno a associação de que o acometimento de indivíduo pela doença não se dá somente pelo hábito de fumar mas sim pelo conjunto: estilo de vida e mutações em conjunto de genes. Exemplo: caso a pessoa tenha o hábito de fumar constantemente mas tem pouca tendência genética pode ser que ela não manifeste o câncer. No entanto, um indivíduo com muita tendência genética tem grande chance de desenvolver o câncer de pulmão mesmo que fume pouco.

4. Por que o risco de recorrência para uma doença multifatorial diminui em geral rapidamente nos parentes mais distantes entre si em comparação com uma doença monogênica?

Neste caso deve-se atentar ao fato que a herança multifatorial é poligênica, ou seja, depende da ação conjunta de vários genes e fatores ambientais. Levando isso em consideração e também os eventos de recombinação e translocações entre cromossomos durante cruzamentos, há uma grande possibilidade que o grupo de genes com alelos mutados responsáveis pela herança multifatorial se percam e ocorra a diminuição do aparecimento da doença. Desta forma, ao longo das gerações o risco de recorrência cai rapidamente.

No caso da herança monogênica, somente um gene causa a doença e mesmo após os cruzamentos, ele terá uma maior probabilidade de estar presente do que múltiplos genes. A probabilidade de recorrência cai proporcional ao grau de parentesco (geralmente 50% para cada geração). No caso, o acometimento do indivíduo por doenças monogênicas levará em consideração a natureza dominante (somente um alelo mutado) ou recessiva (os dois alelos são mutados) e a influência de fatores ambientais.

5. Listar 10 doenças que aparentemente são doenças multifatoriais e explicar por que podem ser classificadas assim.

Nesta questão, o aluno deveria listar 10 doenças multifatoriais e explicar de forma simples o porquê delas serem classificadas assim, seguindo o mesmo princípio da questão 3.

As doenças multifatoriais são causadas pela combinação de fatores ambientais e fatores genéticos, por isso denominadas multifatoriais ou complexas. São exemplos: obesidade, vários tipos de câncer (de seio, ovariano), diabetes, alzheimer, hipertensão arterial, fenda palatina, artrose, doença cardíaca aterosclerótica, alcoolismo, artrite, obesidade, esquizofrenia, defeito congênitos da coração e defeitos do tubo neural.