

# ACONDROPLASIA



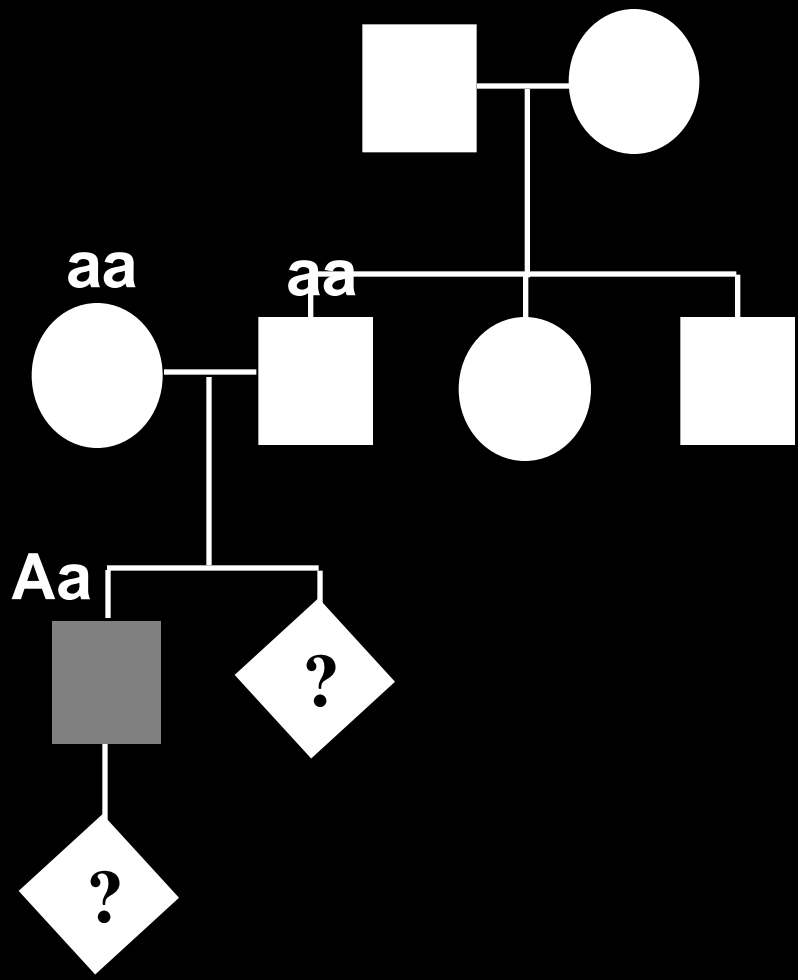
## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

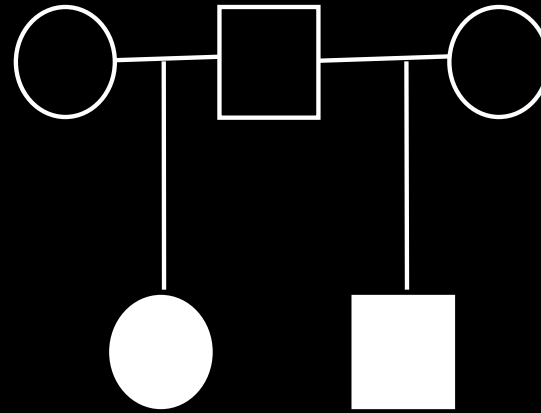
NANISMO DE MEMBROS CURTOS  
COM FÁCIAS TÍPICA

INCIDÊNCIA: 1 / 15.000

## GENÉTICA:

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





**2 MUTAÇÕES NA MESMA IRMANDADE**

**probabilidade:**

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

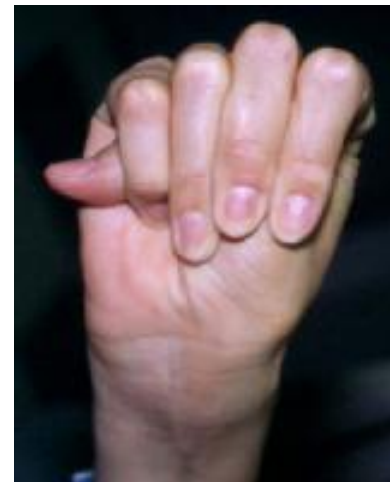
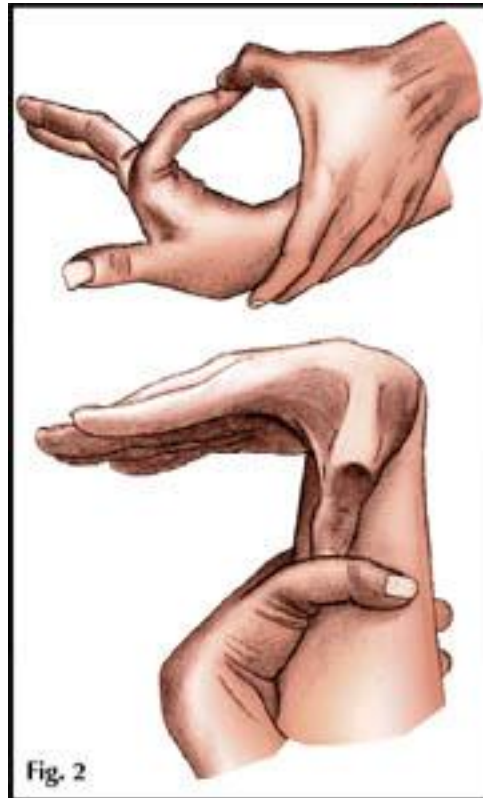


**Síndrome de Marfan**  
**Herança autossômica dominante**  
**Mutação no gene da fibrilina (*FBN1*)**

**Incidência: 1/5.000**  
**30% casos esporádicos**

# Síndrome de Marfan

## Hiperextensibilidade articular



# Síndrome de Marfan

## Aracnodactilia



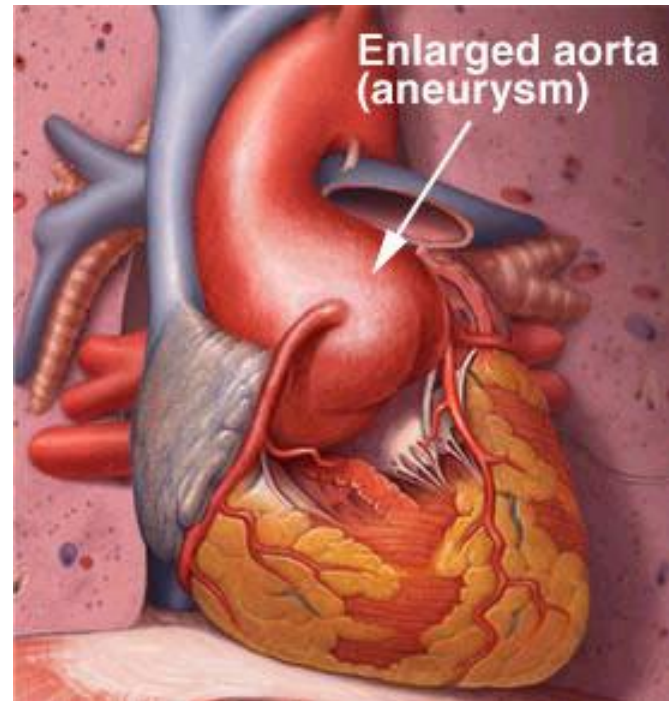
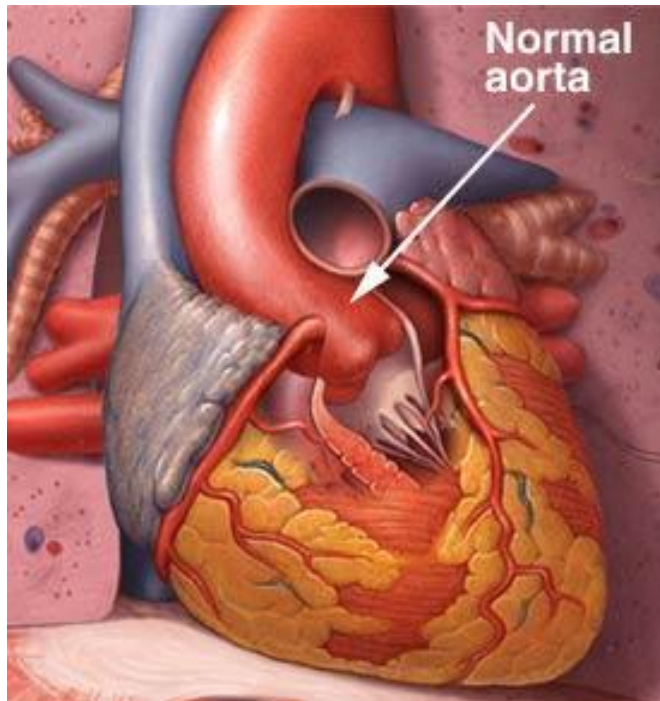
# Síndrome de Marfan

Pectus excavatum



# Síndrome de Marfan

## Dilatação da aorta





## Síndrome de Marfan Luxação do cristalino

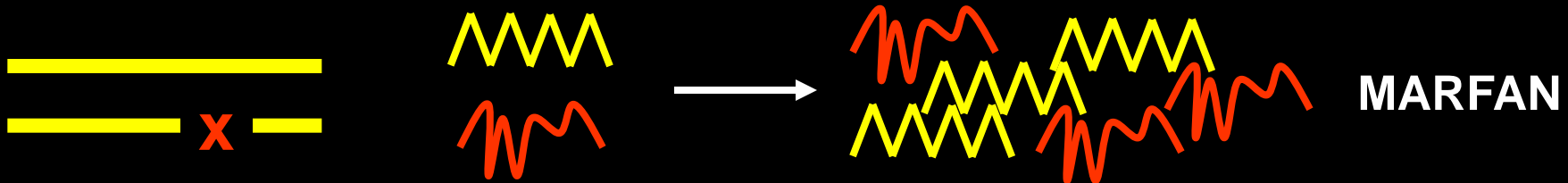
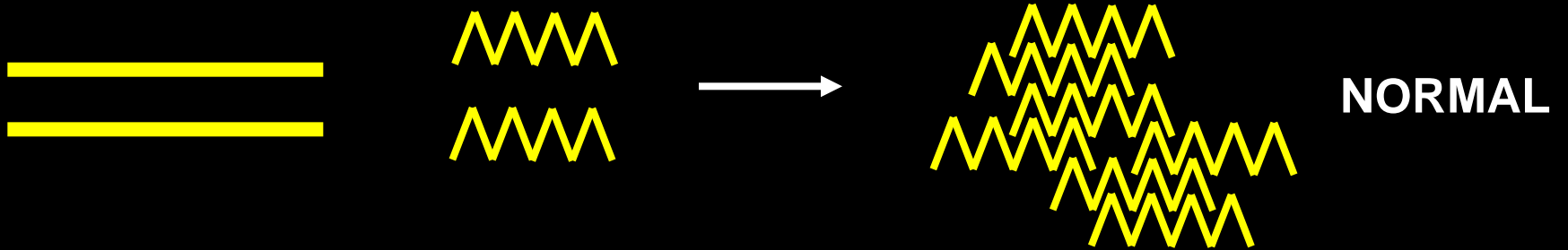




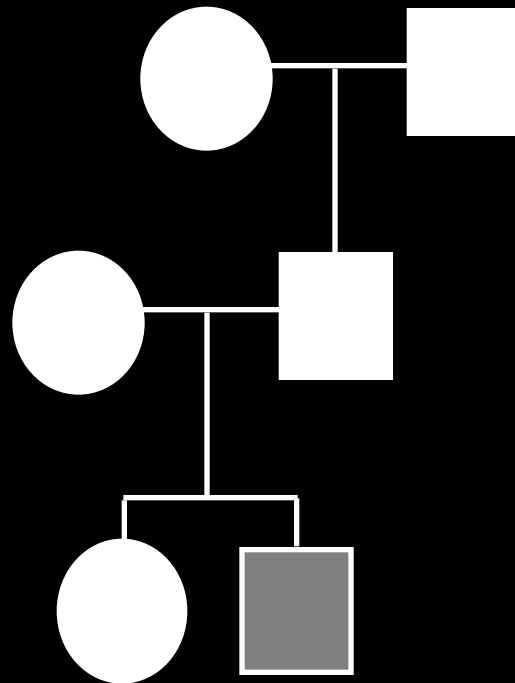
**Síndrome de Marfan**  
**Herança autossômica dominante**  
**Mutação no gene da fibrilina (*FBN1*)**

**Incidência: 1/5.000**  
**30% casos esporádicos**

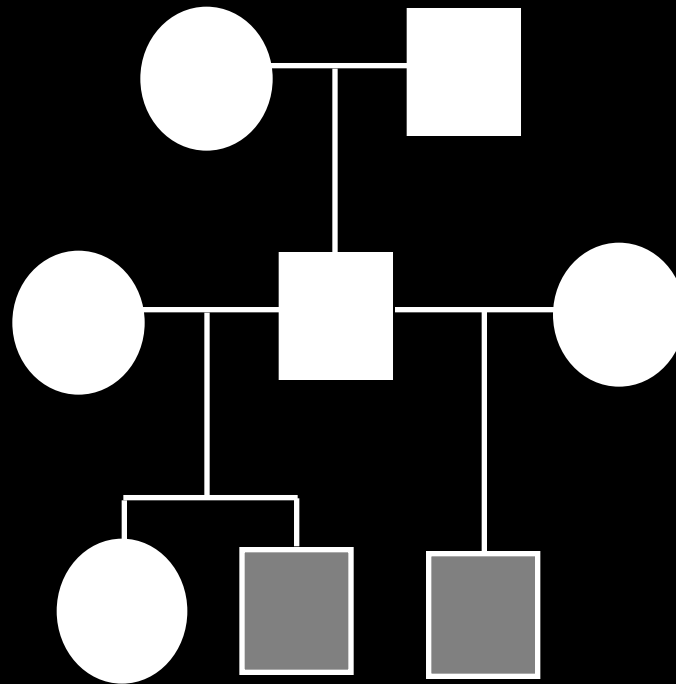
# DOMINANTE-NEGATIVO



# SÍNDROME DE MARFAN (AD)



# SÍNDROME DE MARFAN (AD)

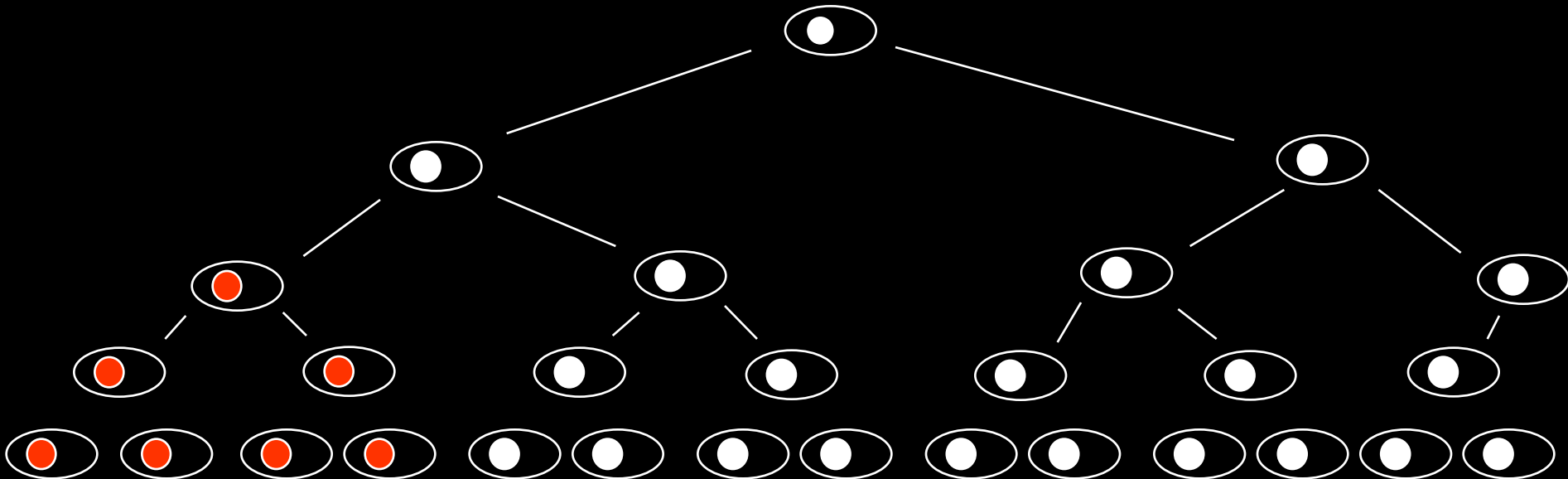


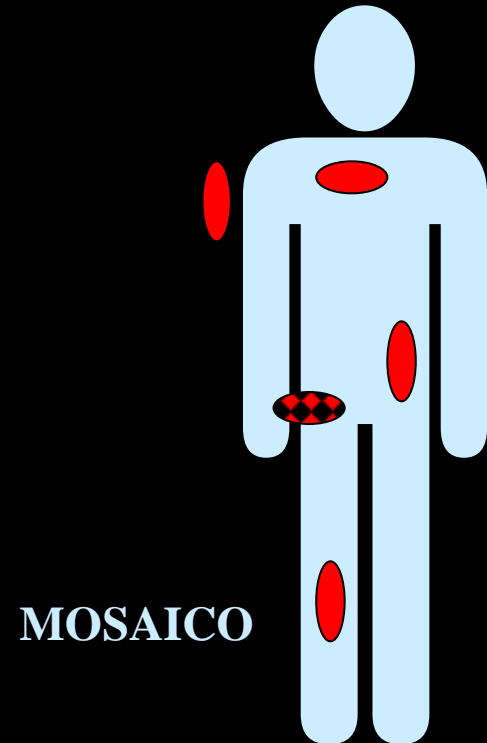
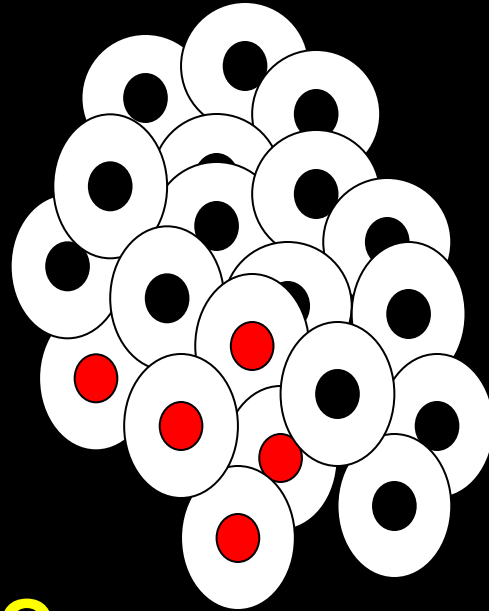
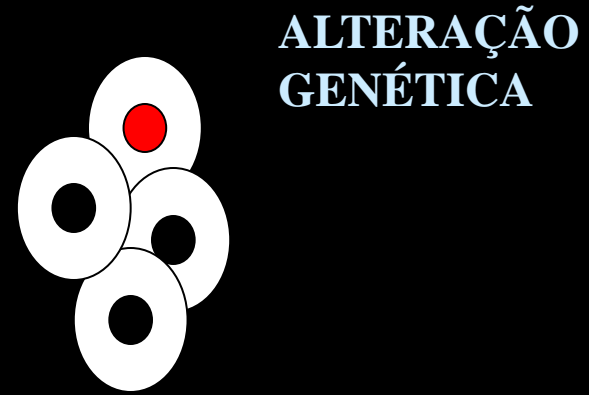
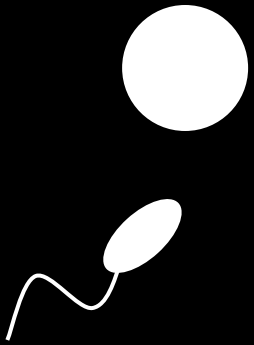
# MOSAICISMO

Presença em um indivíduo de

$\geq 2$  linhagens celulares GENETICAMENTE DIFERENTES

provenientes de UM ÚNICO ZIGOTO



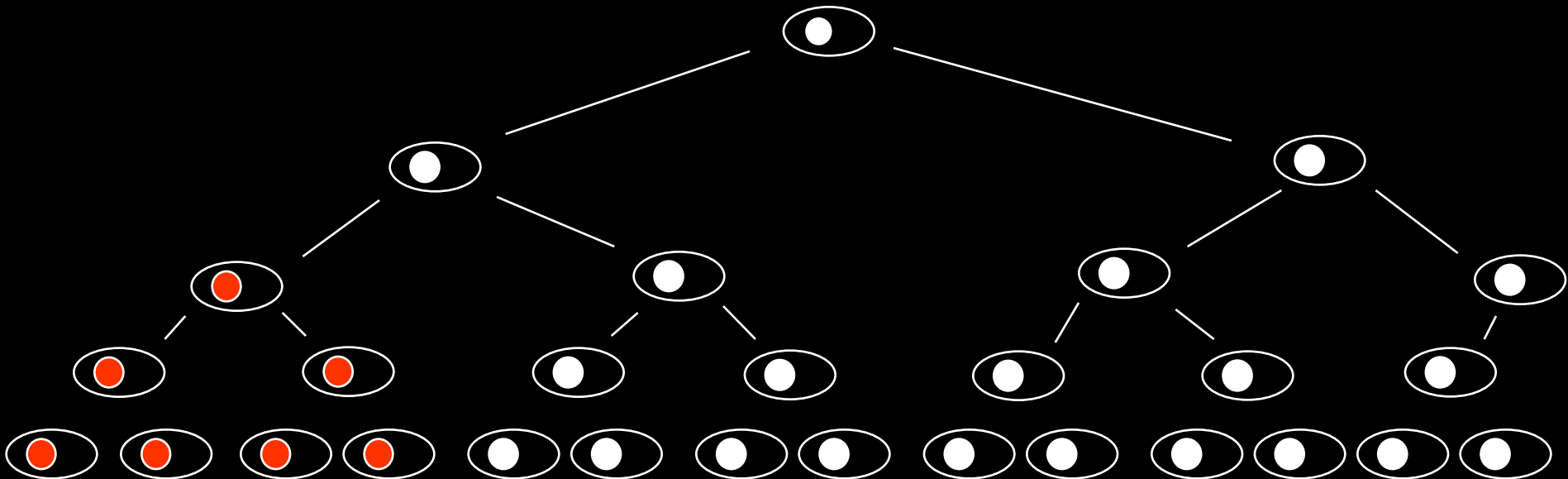


**MOSAICISMO  
GERMINATIVO**

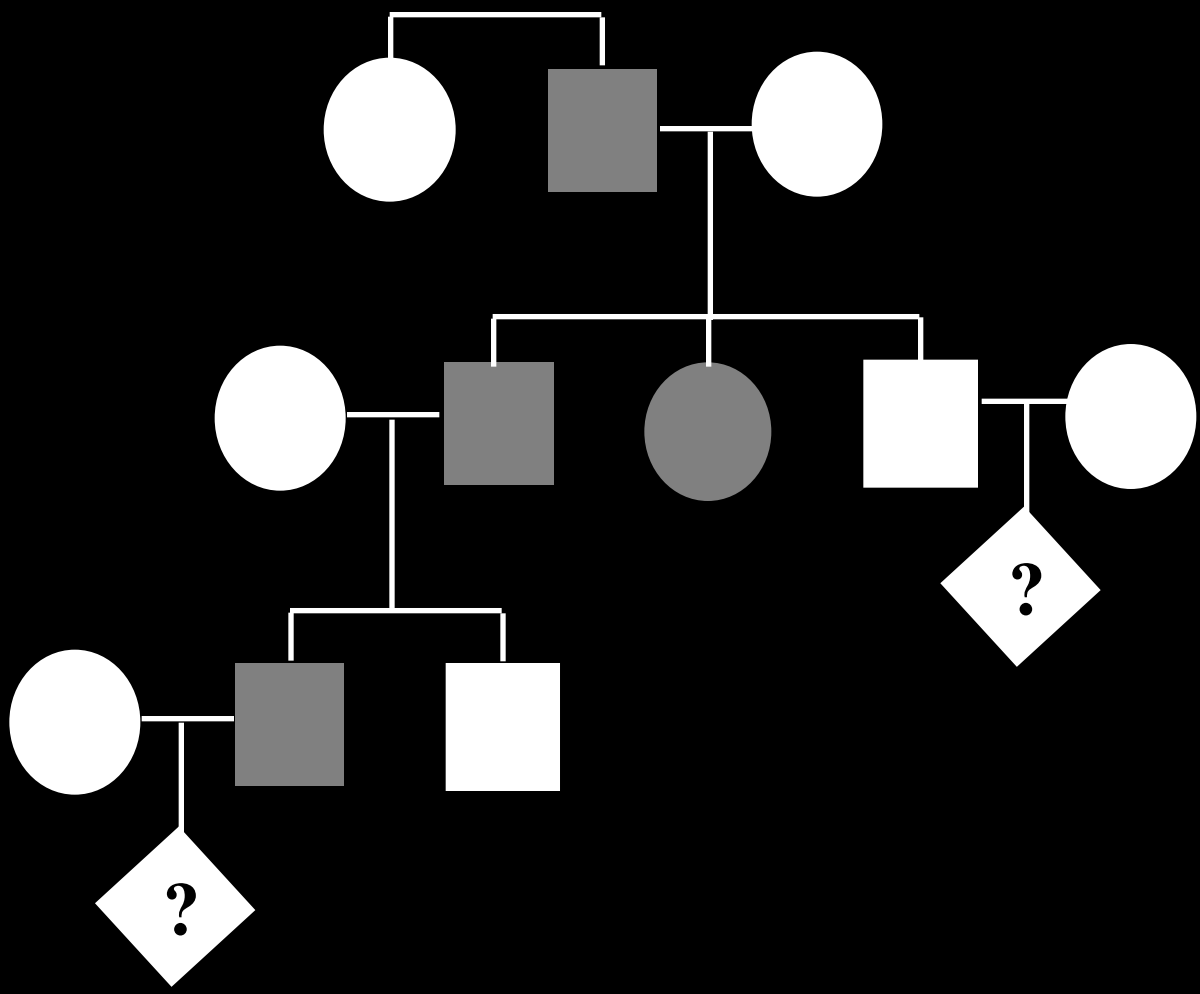
**MOSAICO**

**ALTERAÇÃO  
GENÉTICA**

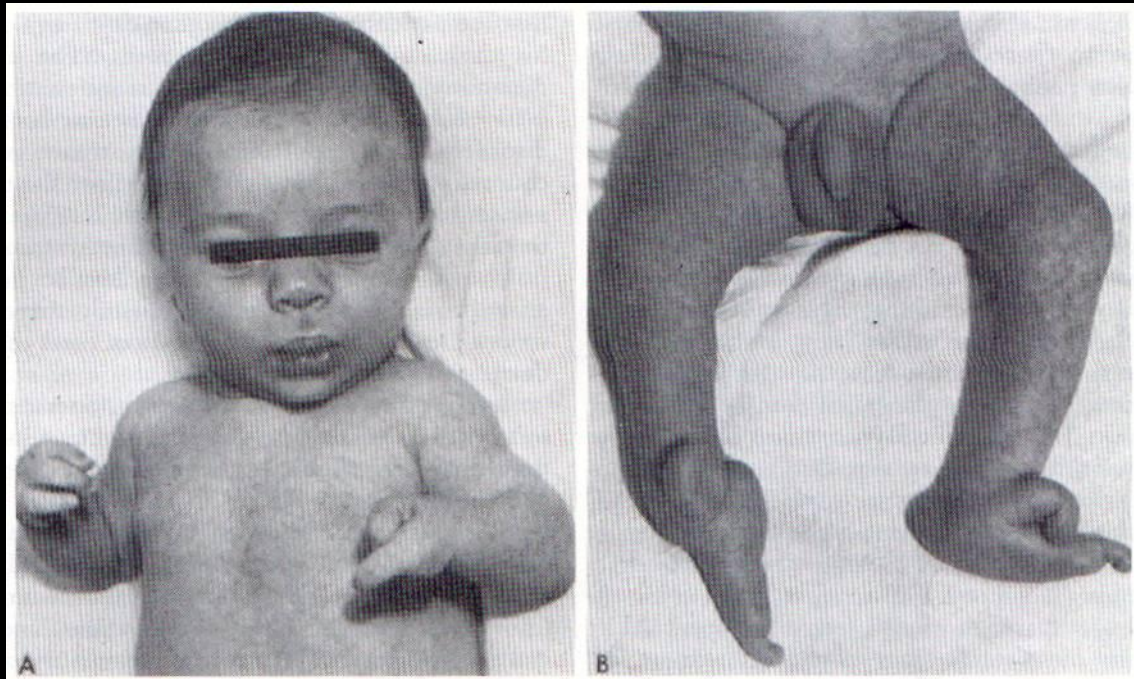
# MOSAICISMO SOMÁTICO X MOSAICISMO GERMINATIVO



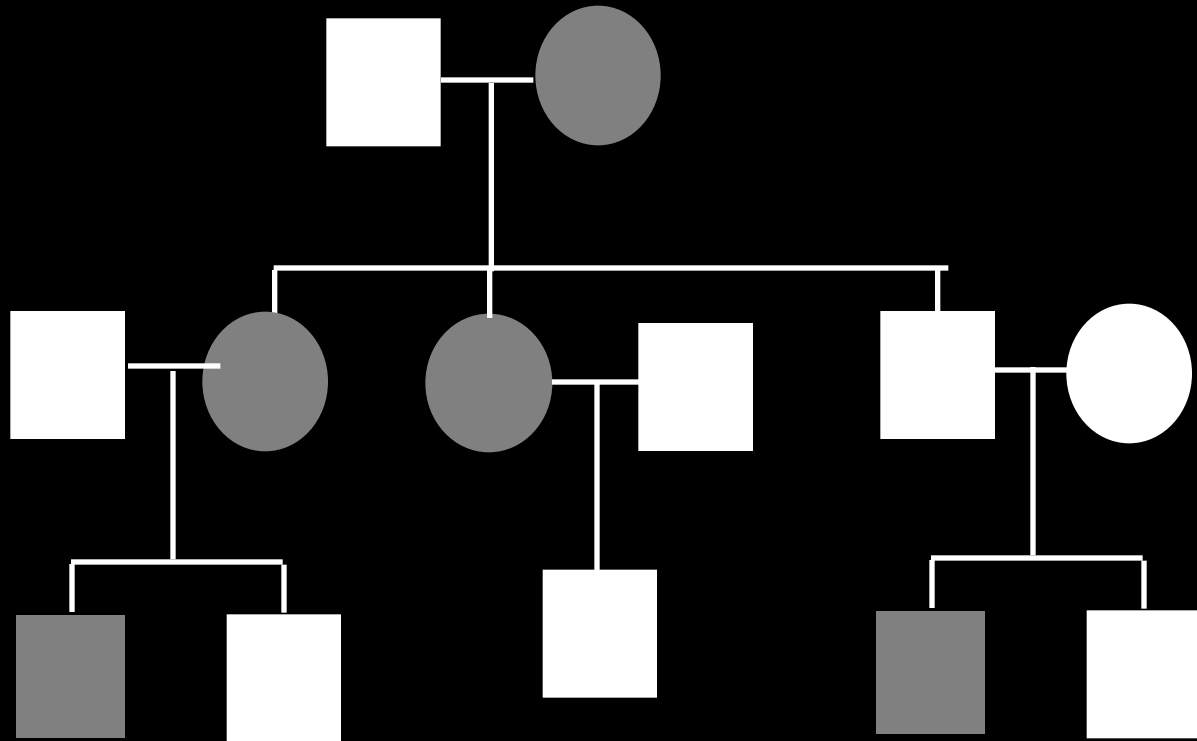




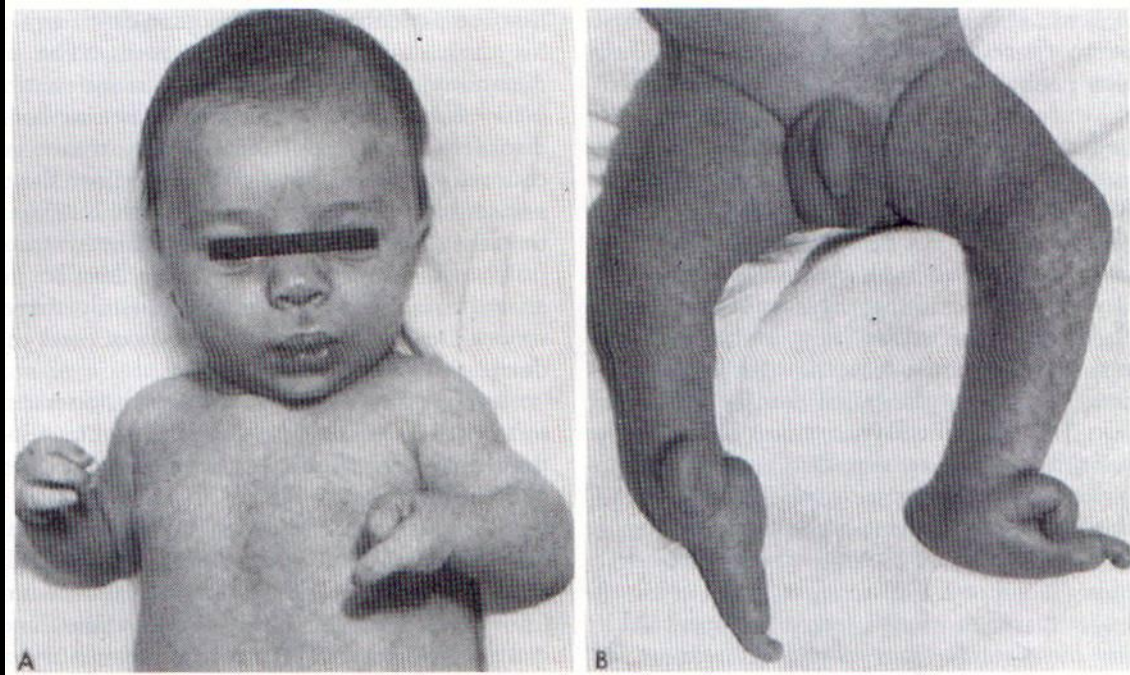
# MÃOS EM GARRA



# MÃOS EM GARRA



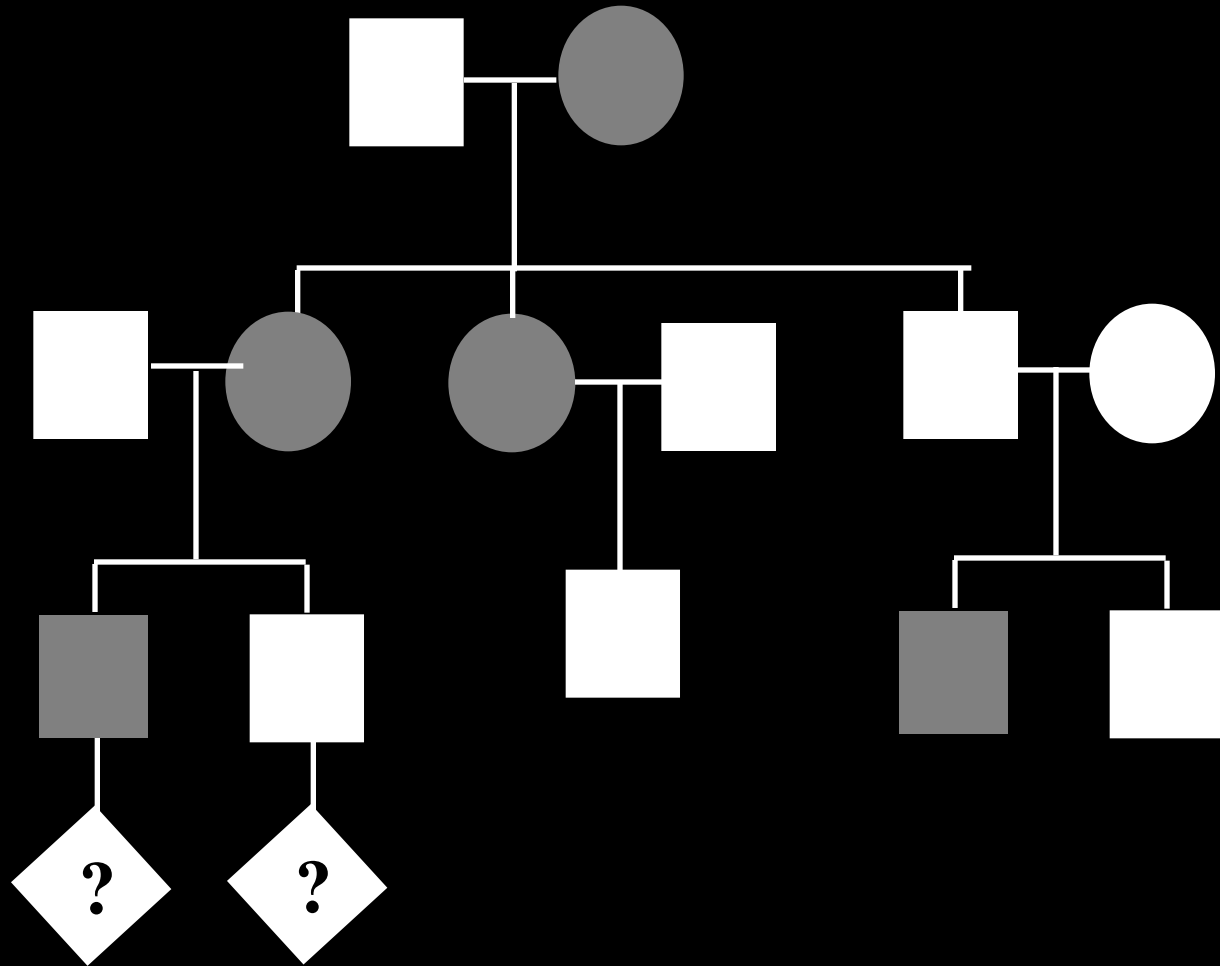
# MÃOS EM GARRA



## GENÉTICA:

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

# MÃOS EM GARRA



**Neurofibromatose**  
**Herança autossômica dominante**



# Neurofibromatose

## Herança autossômica dominante



**Neurofibromatose**  
**Herança autossômica**  
**dominante**

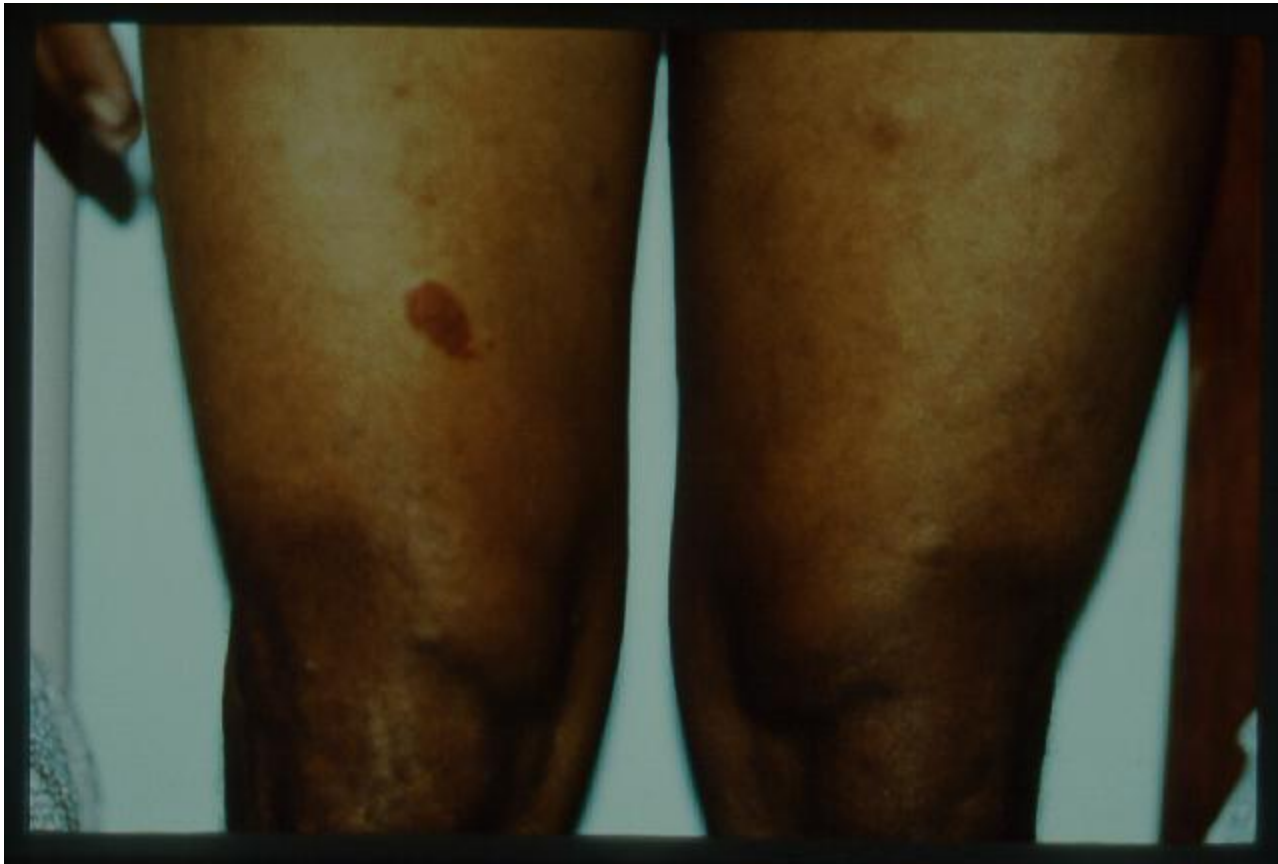




**Neurofibromatose**  
**Herança autossômica dominante**



**Neurofibromatose**  
**Herança autossômica dominante**



**Neurofibromatose**  
**Herança autossômica**  
**dominante**

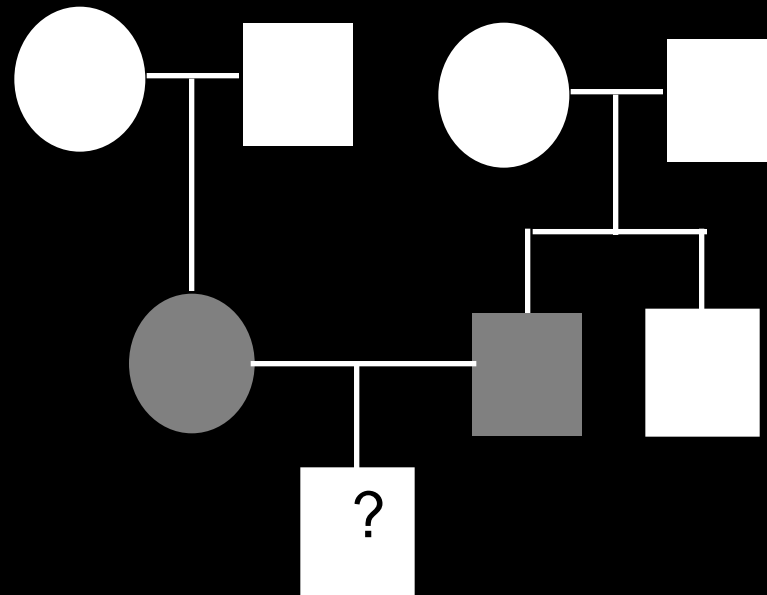


**Expressividade variável**

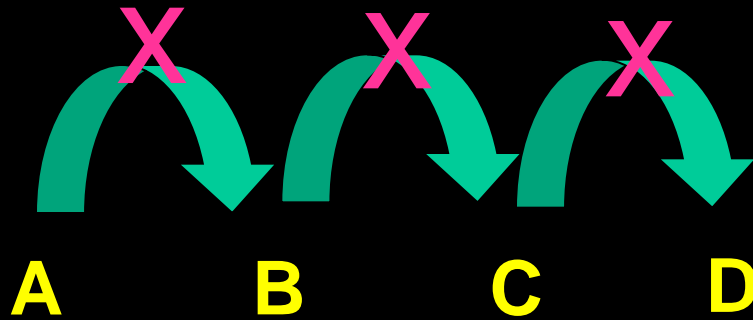
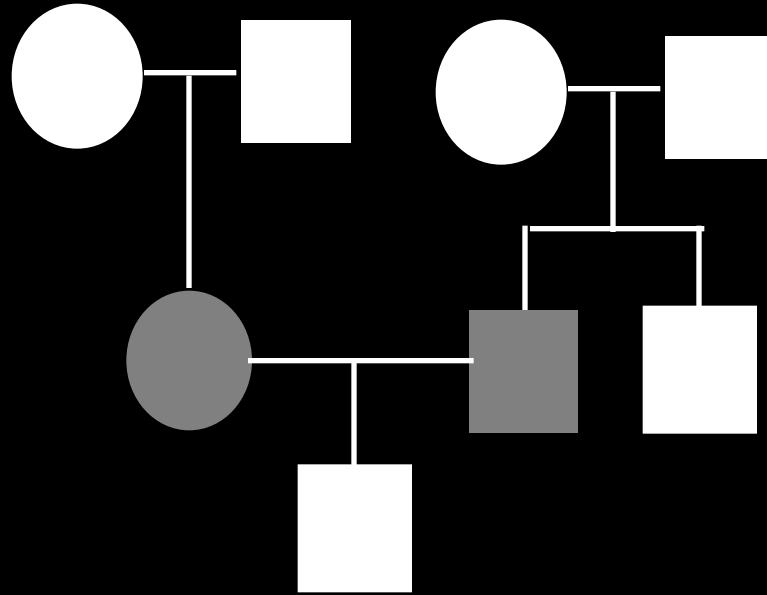
**X**

**Penetrância**

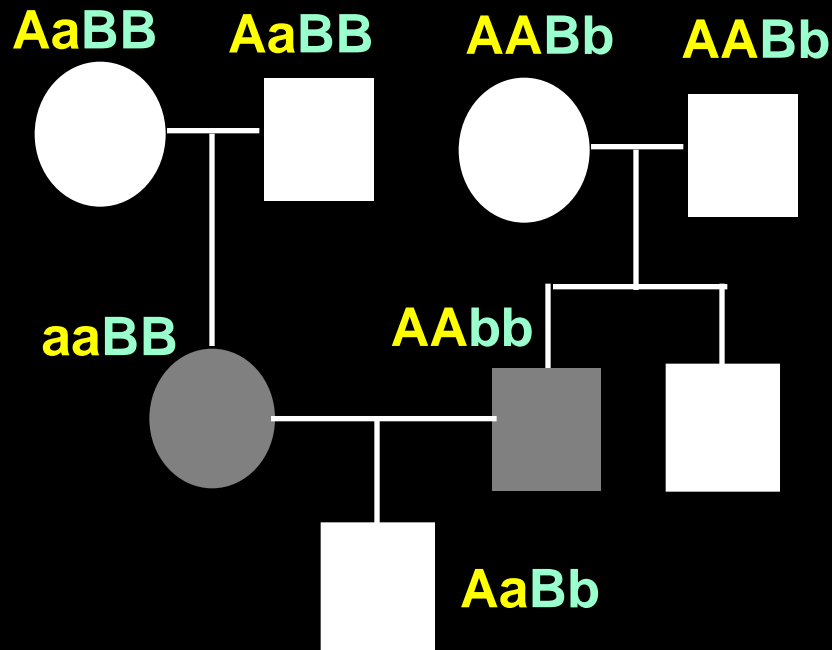
# ALBINISMO



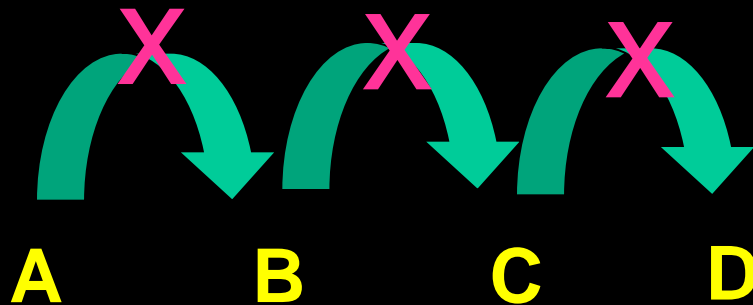
# ALBINISMO



# 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

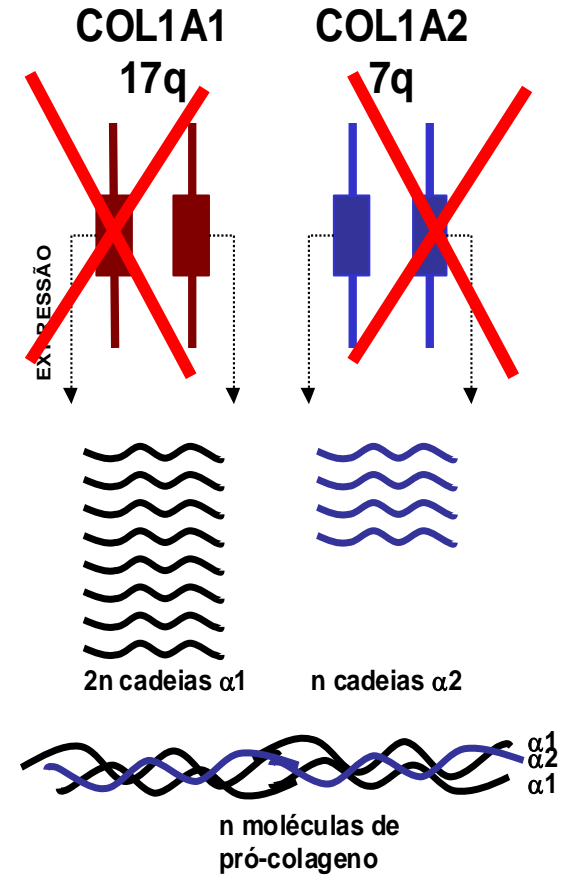


# HETEROGENEIDADE DE LOCUS

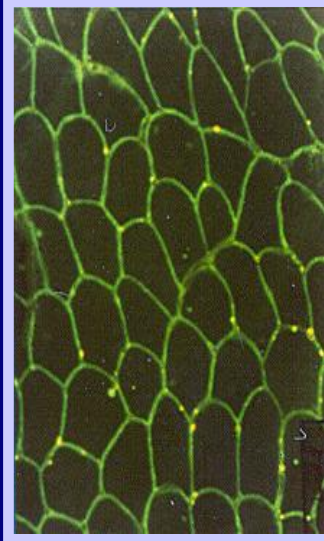
## OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



## COLÁGENO TIPO 1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



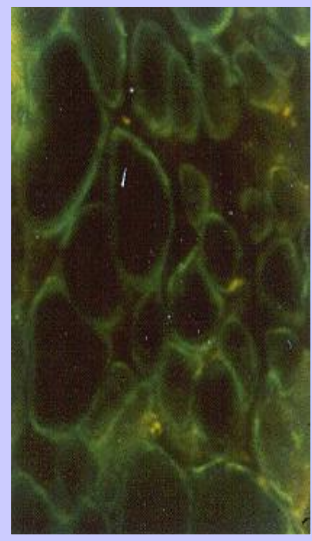
**NORMAL**



**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 ~~CGG~~ TCC TCG GCT CTT

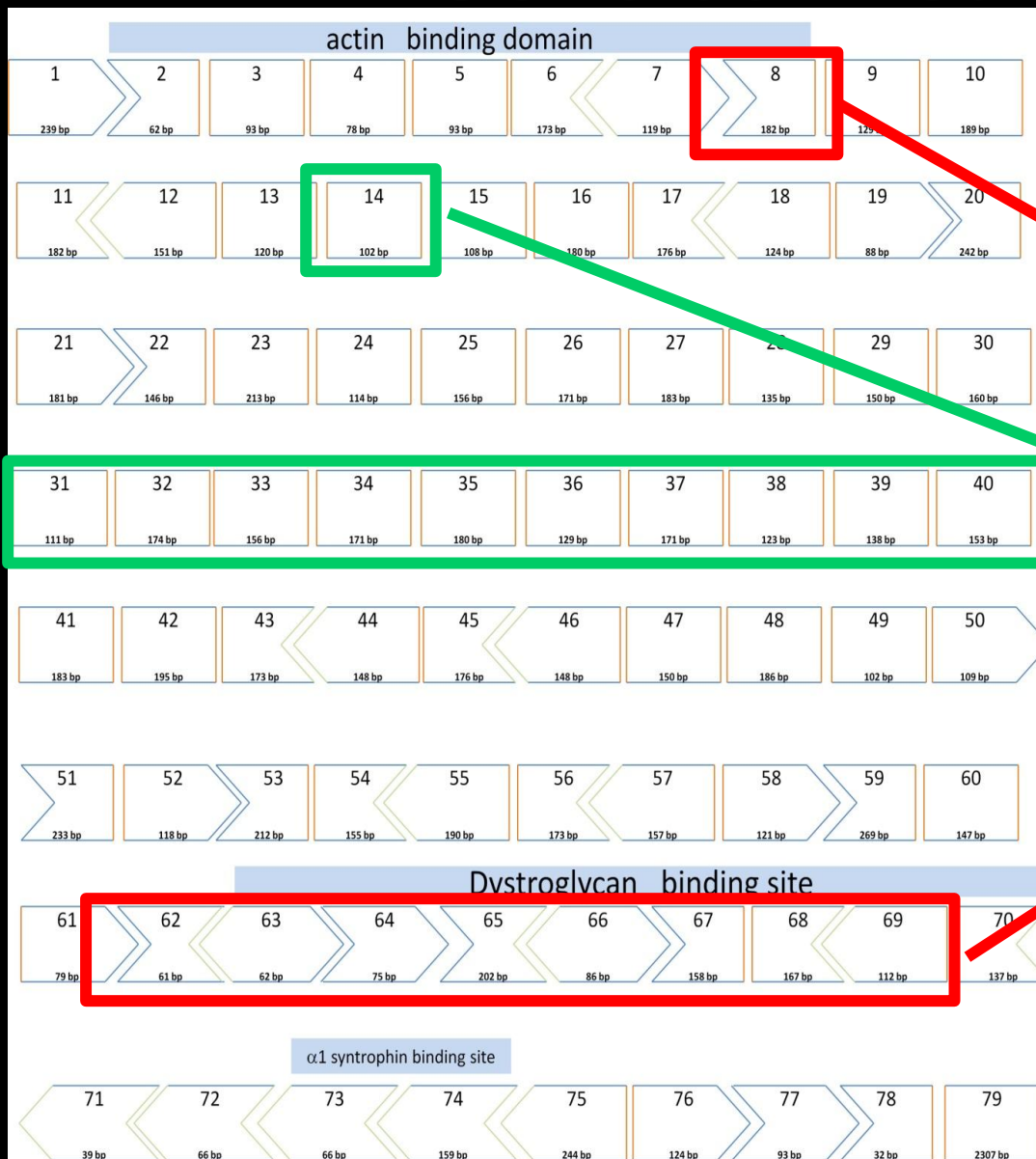
PROTEINA:Phe .....Stopcodon

DMD: TTC ~~CGG TCC~~ TCG GCT CTT

PROTEINA:Phe  Ser Ala Leu

# Heterogeneidade alélica

## Gene da Distrofina



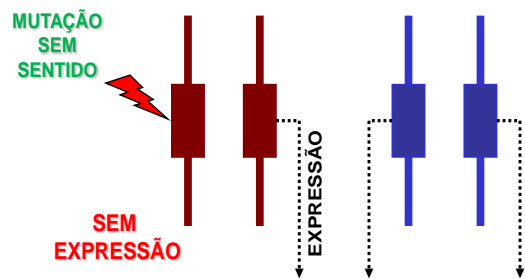
DMB

DMD

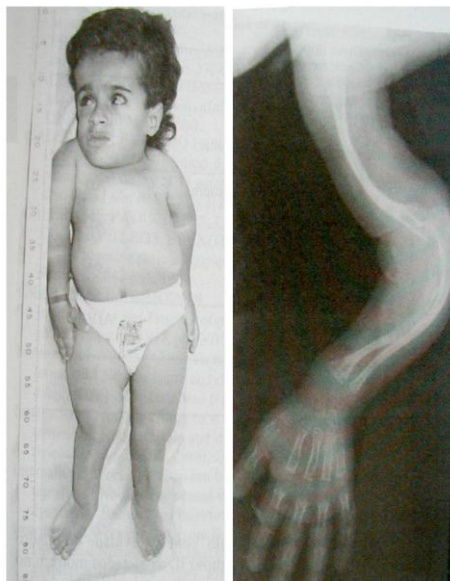


# HETROGENEIDADE ALÉLICA

## PERDA DE FUNÇÃO OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO III

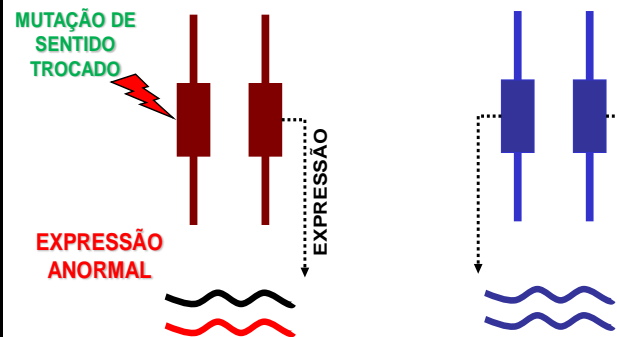


OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO III



Haploinsuficiência

## EFEITO DOMINANTE NEGATIVO OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO II



OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



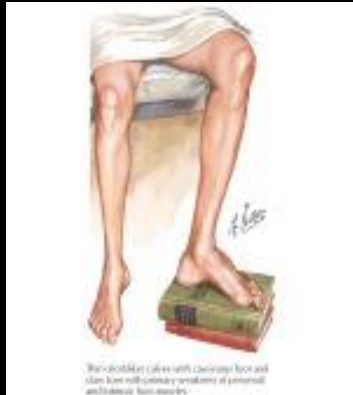
3n/4 moléculas de pró-colageno alteradas

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

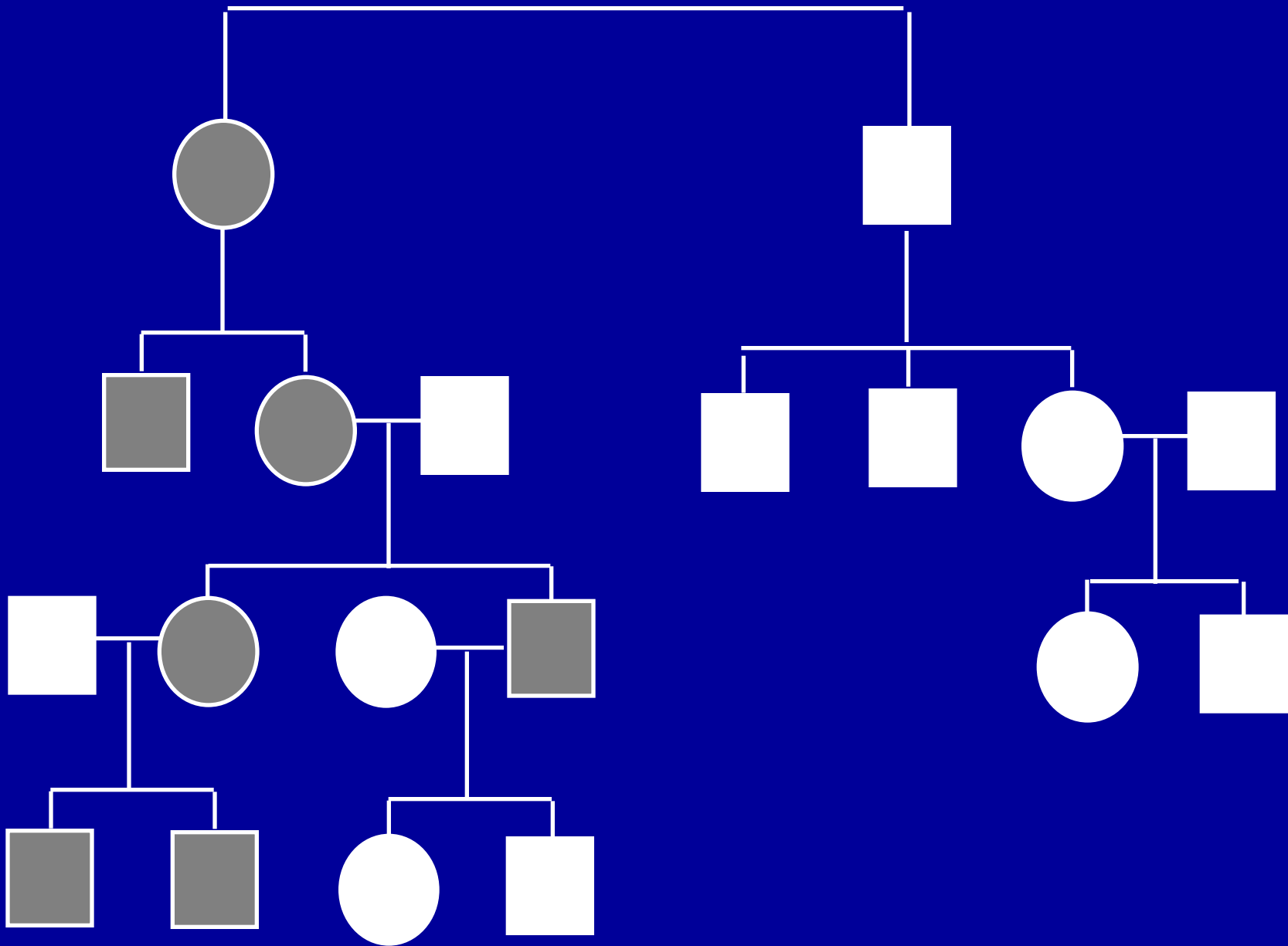
Daqui para frente...

## GENÉTICA

Bases genéticas comuns

Doenças com manifestações distintas







# MITOCÔNDRIA

**Gera energia celular (ATP) - fosforilação oxidativa**

**Localizada no citoplasma - segregação aleatória**

**Contém DNA próprio**

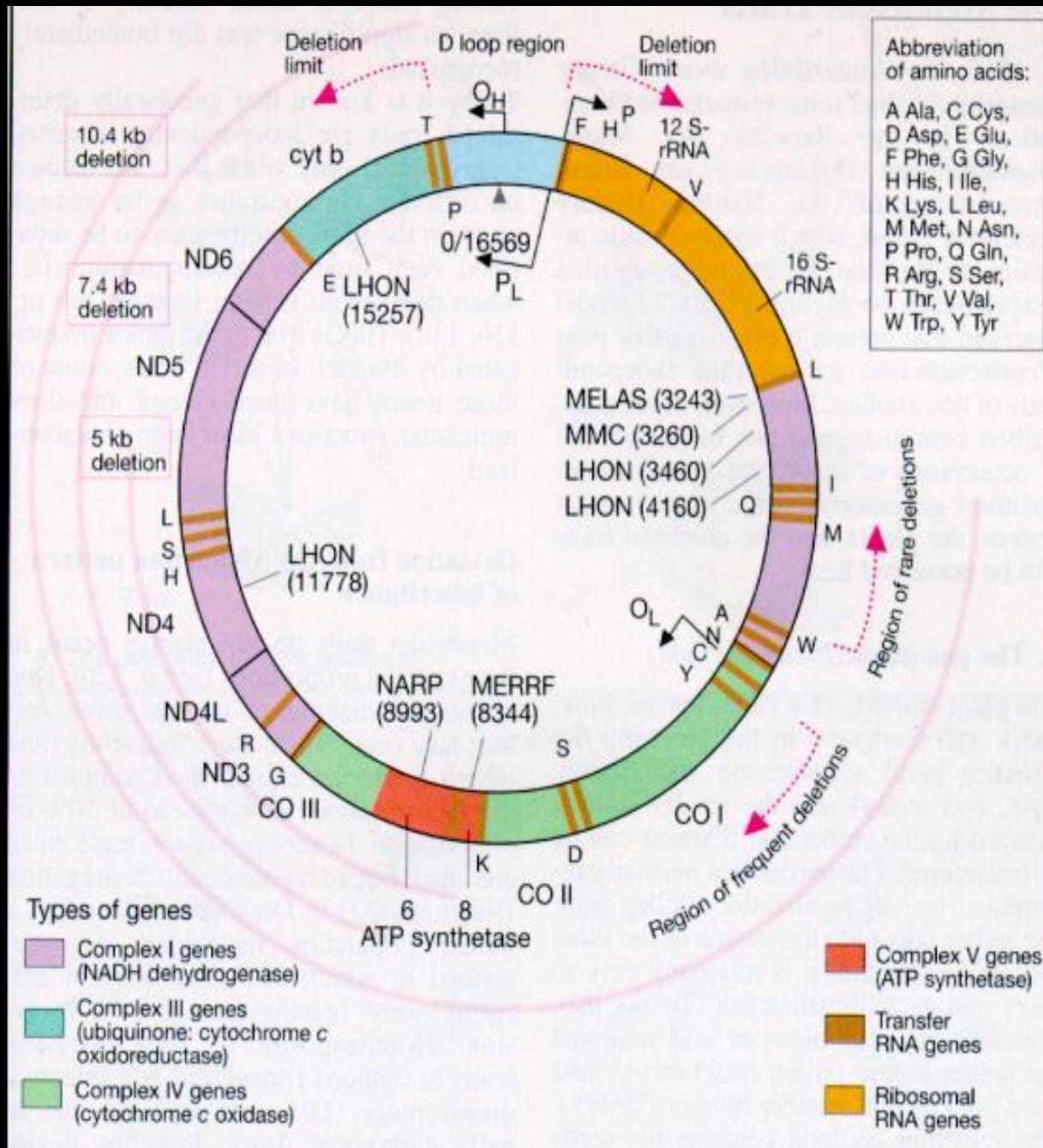
# DNA MITOCONDRIAL

## 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**

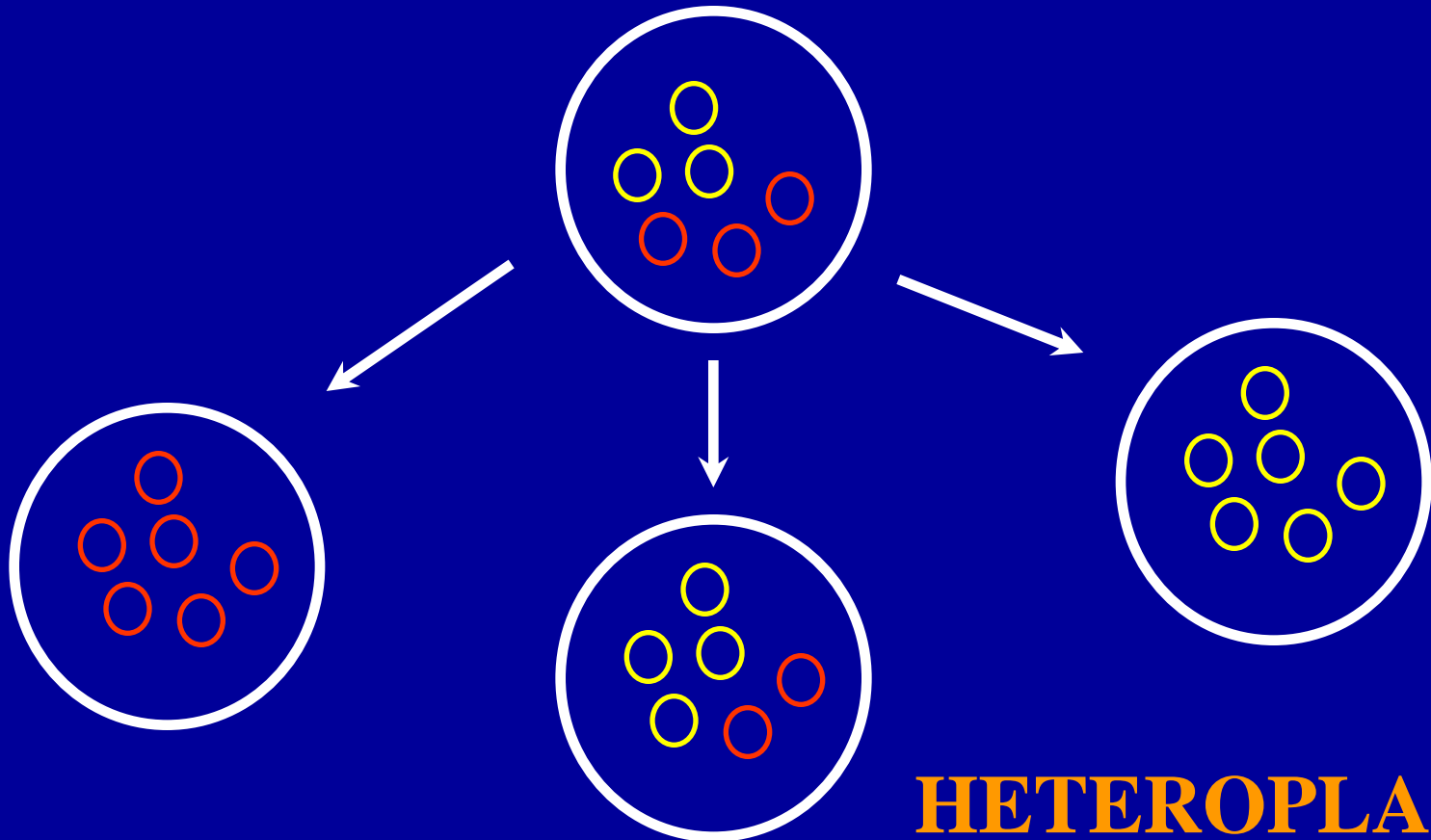
**LETAL**

**MESMA MUTAÇÃO !! (ATP6 - ATP synthase)**

# MITOCÔNDRIA

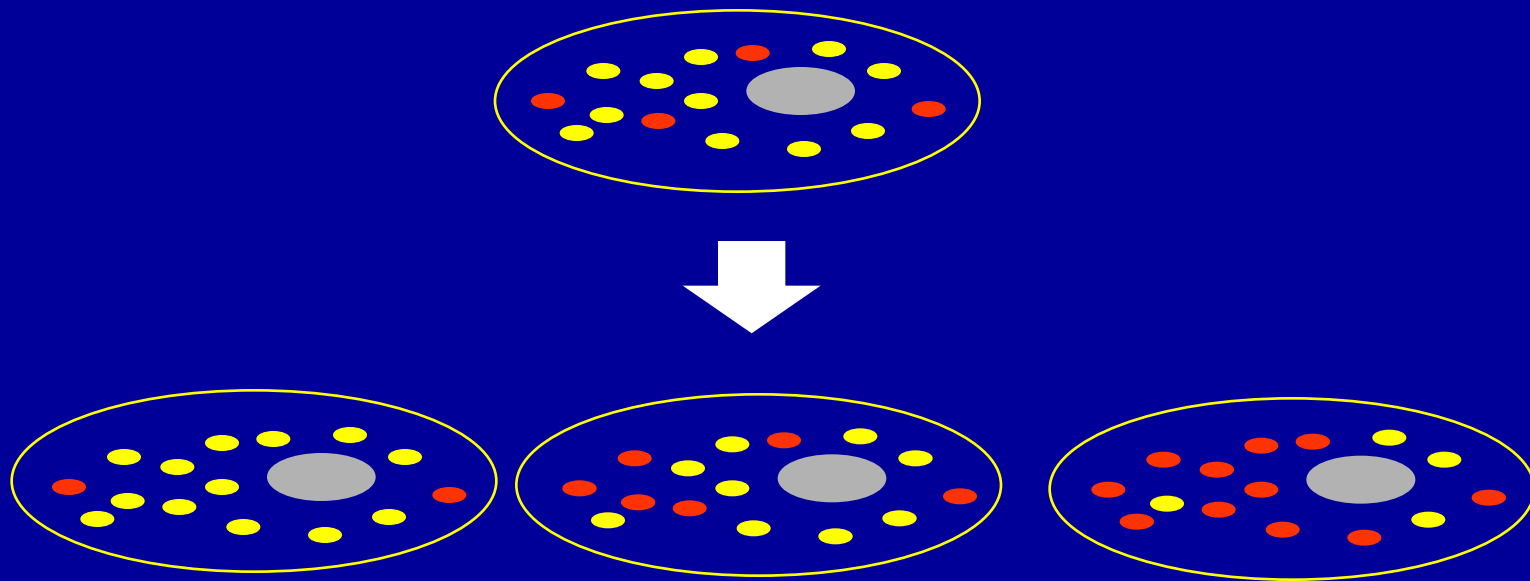
10 - 1.000 cópias DNA por célula

Localizada no citoplasma - segregação aleatória

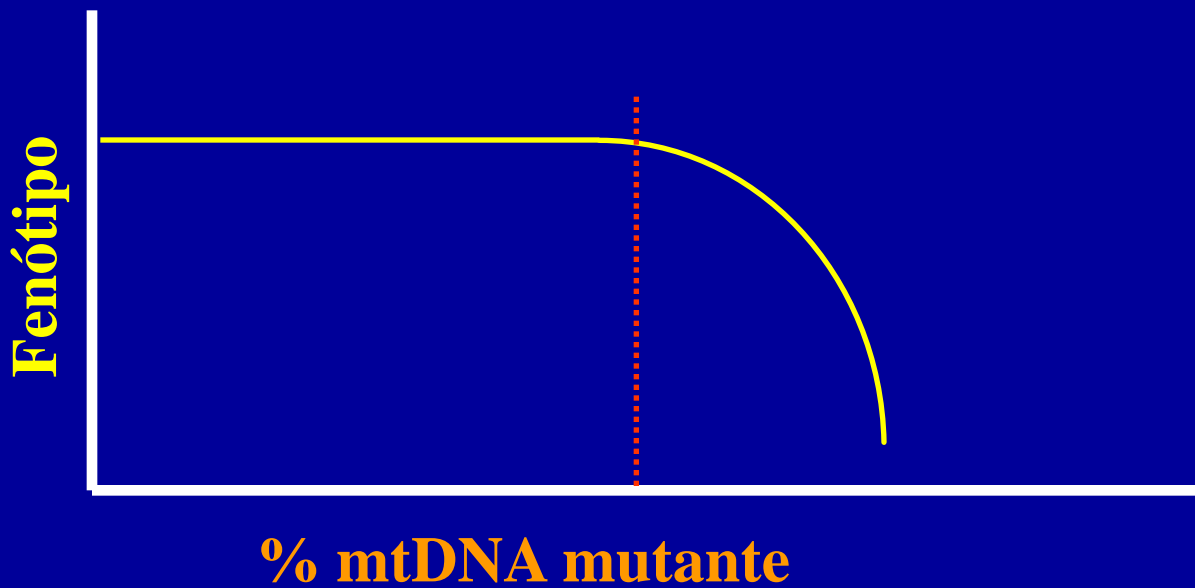


**HETEROPLASMIA**





**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**

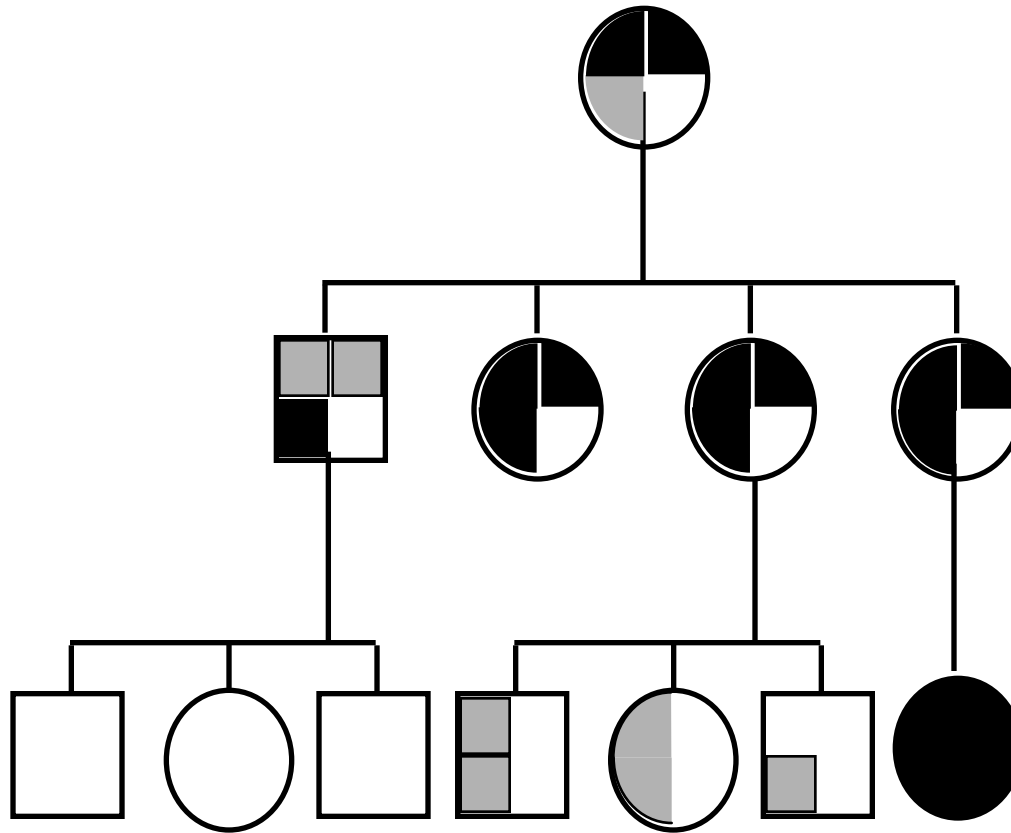
### **Síndrome de Leigh**

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

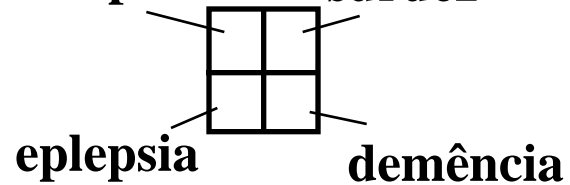
$$\frac{\text{mtDNA mutante}}{\text{mtDNA normal}} < 75\%$$

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

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



miopatia      surdez



■ GRAVE  
■ MODERADO