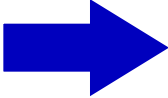
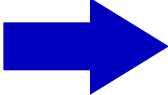


Gene “A” : **A** ou **a**  “normal” ou “mutado”

Gene "A" : **A** ou **a**  "normal" ou "mutado"





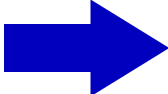
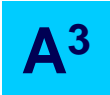
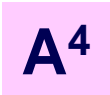

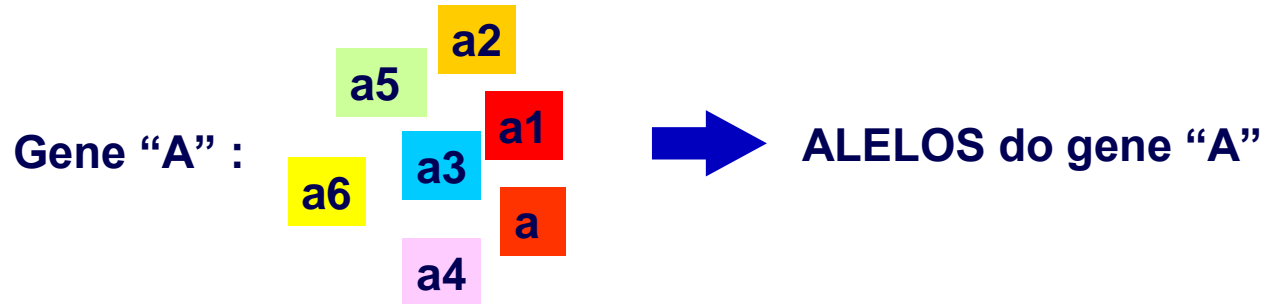
Gene "A" :  **A**  **A²**  **A¹**  **a**  **ALELOS** do gene "A"
 **A³**  **A⁴**  **A⁵**

FIGURA 4 - ALELOS e SNPs



Doença ou Saúde?

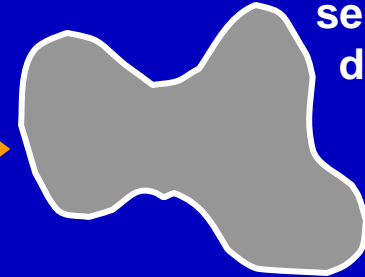
Seqüência do DNA

Indivíduo 1

A A A T T T

Proteína normal

Variações no DNA
sem efeitos
deletérios



Indivíduo 2

A A T T T T



Proteína não-funcional
ou ausente



Indivíduo 3

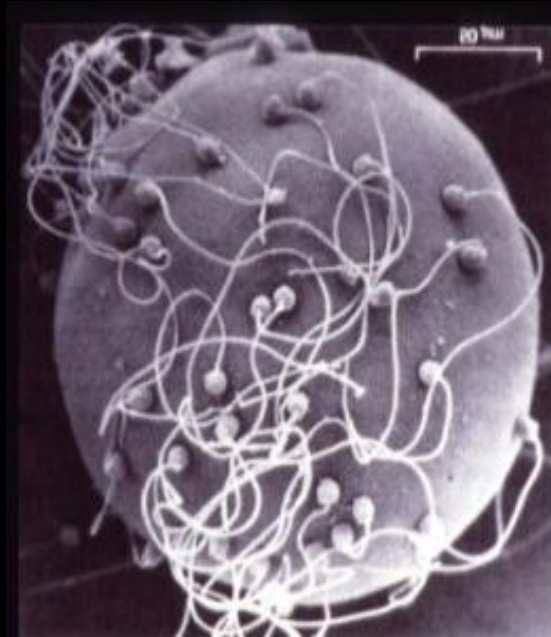
A A C T T T



Variações no DNA que
levam a doenças ou a maior
susceptibilidade a doenças

CONCEITOS BÁSICOS

Duas cópias de cada gene (materna + paterna)

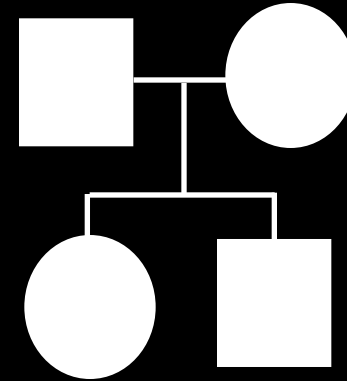


A^1A^2 A^3A^4

B^1B^2 B^3B^4

C^1C^2 C^3C^4

D^1D^2 D^3D^4

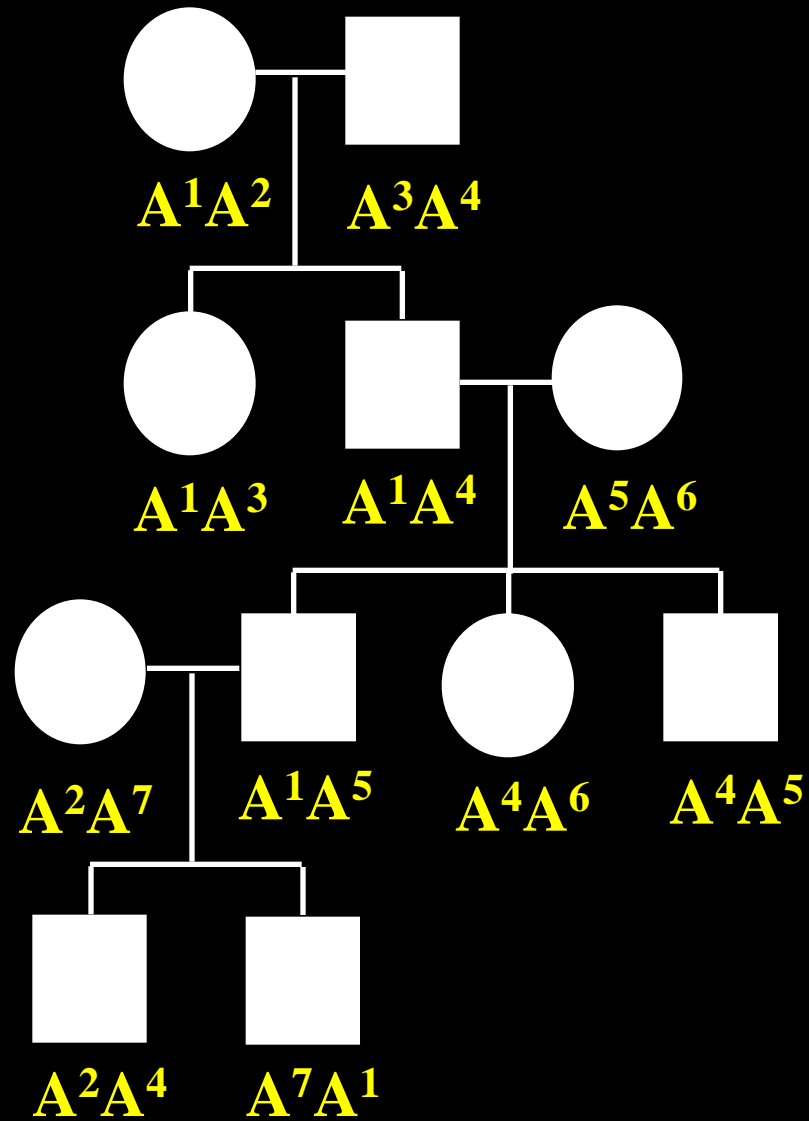


A^2A^4 A^1A^4

B^1B^4 B^1B^3

C^1C^3 C^2C^4

D^2D^4 D^2D^4



Anemia falciforme

Doença de Gaucher

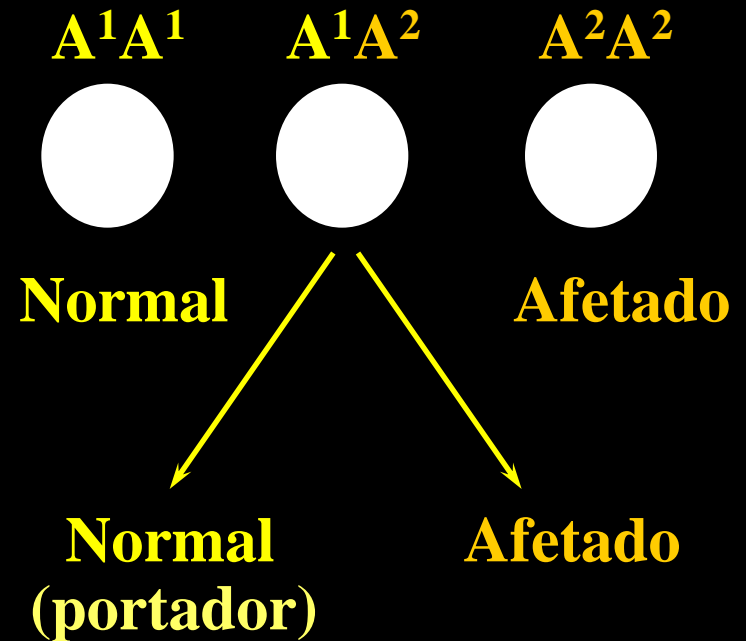
Fibrose cística

Distrofia de Duchenne

Síndrome de Marfan

A^1 = gene normal

A^2 = gene mutado



CARACTERÍSTICAS DETERMINADAS PELA INTERAÇÃO DE VÁRIOS GENES

Cor de olho

Altura

Hipertensão arterial

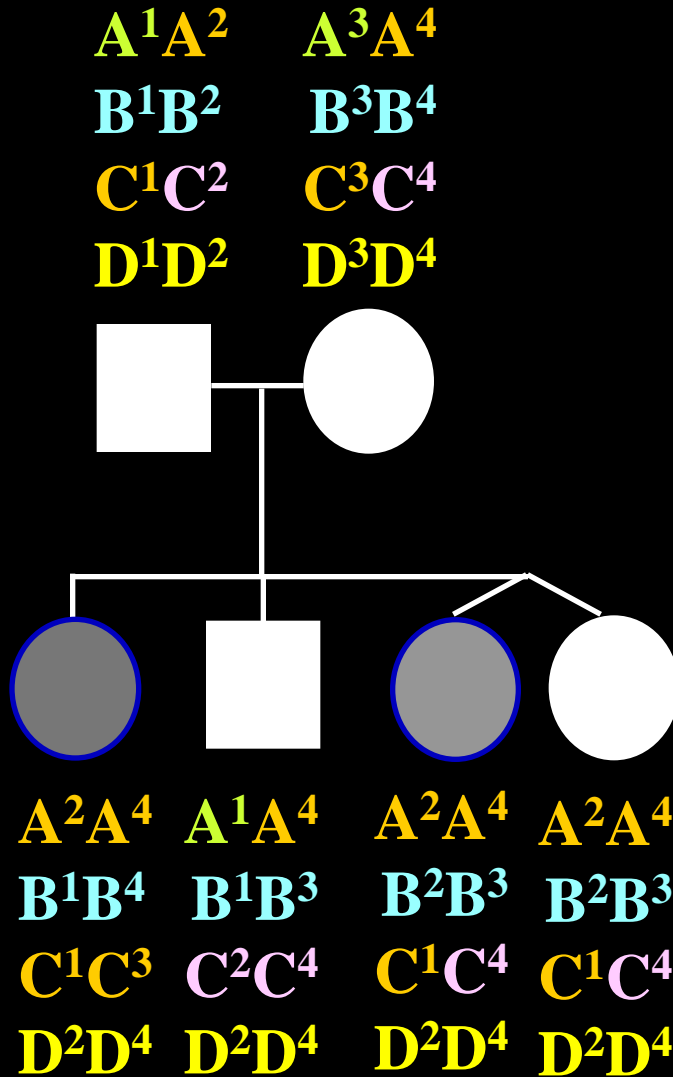
A + B + C + ... + K

Doença de Alzheimer

Esquizofrenia

Diabetes mellitus

TRAÇOS MULTIFATORIAIS



FENÓTIPO =

Σ (genes)

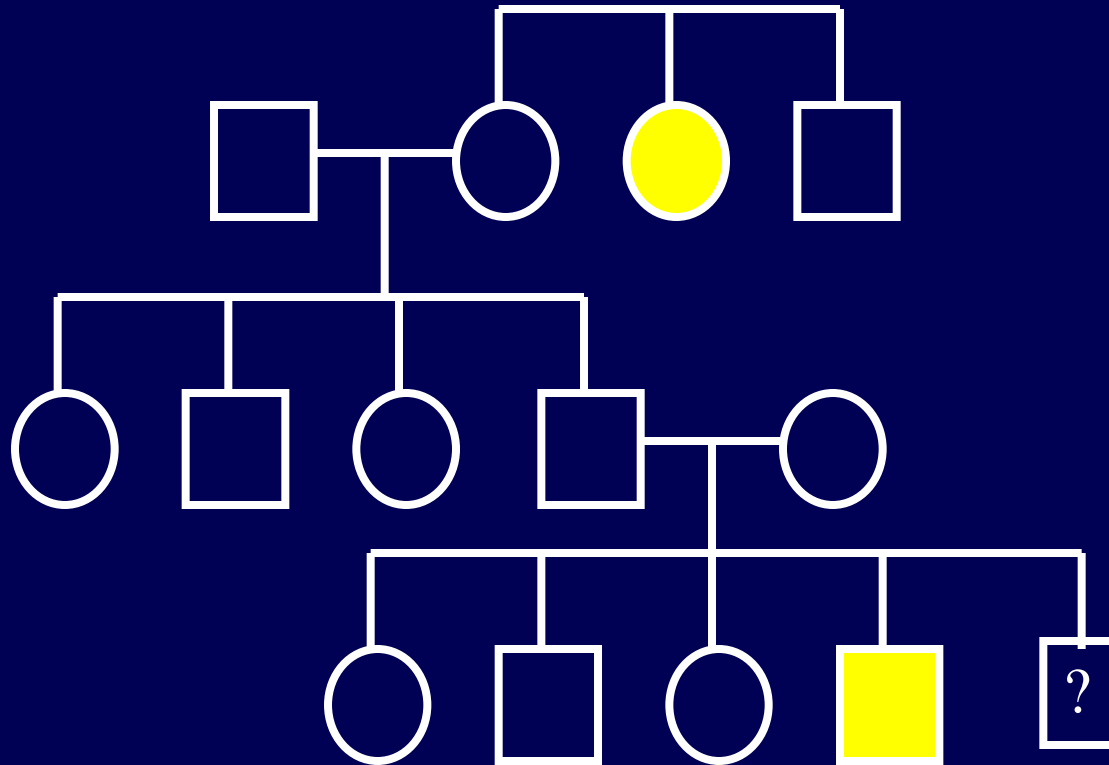
+

MEIO AMBIENTE!!!

Fenda Lábio Palatina



FL/P



A recorrência familiar é decorrente de fatores genéticos?
Qual o padrão de herança?

É hereditário?

Altura?

Inteligência?

Obesidade?

Fenda de lábio e palato?

Doenças de comportamento?

Susceptibilidade a tuberculose?

Susceptibilidade a AIDs?

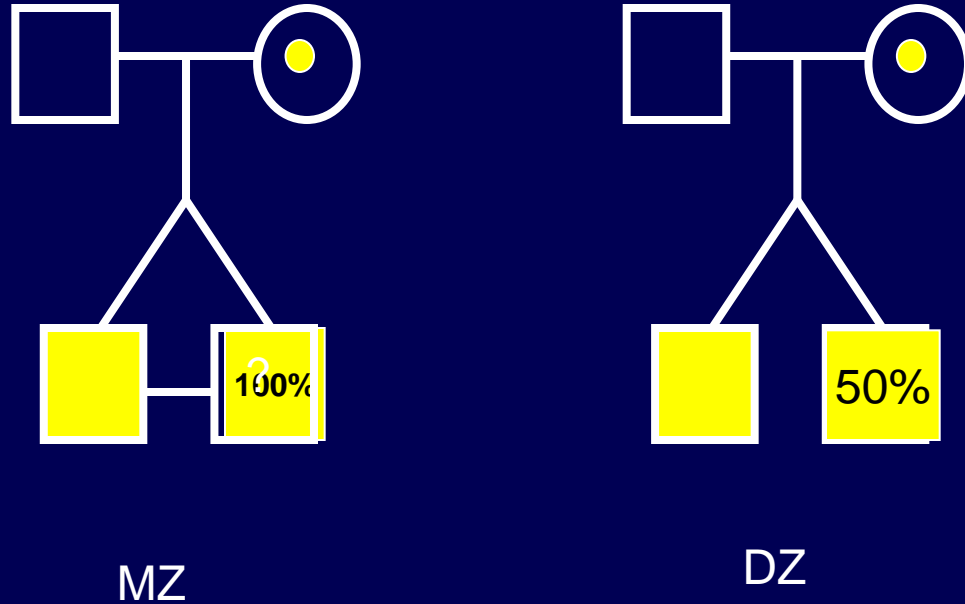
Componente genético?

- Estudos de correlação
 - Estudos de Adoção
- Estudos de Concordância de Gêmeos Monozigóticos e Dizigóticos

Estudos de Gêmeos

Concordância :
Gêmeos Monozigóticos
X
Gêmeos Dizigóticos

Concordância Gêmeos MZ x DZ



Doenças Mendelianas:
Concordância MZ = 100%
Concordância DZ = risco de recorrência conforme herança

Herdabilidade

$$H = \frac{(C_{mz} - C_{dz})}{(1 - C_{dz})}$$

Distrofia tipo Duchenne
Concordância MZ = 100%
Concordância DZ = 50%

$$H = \frac{100 - 50}{100 - 50} = 1$$

Estudo de Gêmeos

- Susceptibilidade ao sarampo:

$$C_{mz} = 95\% \quad C_{dz} = 95\%$$

$$H = ?$$

- Susceptibilidade a Tuberculose:

$$C_{mz} = 74\% \quad C_{dz} = 28\%$$

$$H = \frac{74 - 28}{100 - 28} = 0.64$$

$$100 - 28$$

Estudo de Gêmeos

Alcoolismo: $Cmz = 71\%$ $Cdz = 32\%$

Esquizofrenia: $Cmz = 58\%$ $Cdz = 13\%$

Autismo: $Cmz = 57\%$ $Cdz = 0$

Herdabilidade (H^2)

- Alcoolismo ➤ 0,57
- Esquizofrenia ➤ 0,52
- Autismo ➤ 0,57
- Tuberculose ➤ 0,64
- Retardo Mental ➤ 0,82
- Doença Bipolar ➤ 0,57

Estudo de Filhos Adotivos

- 105 homens (23-45 anos) adotados com 5 semanas de idade por pais não alcoólatras:



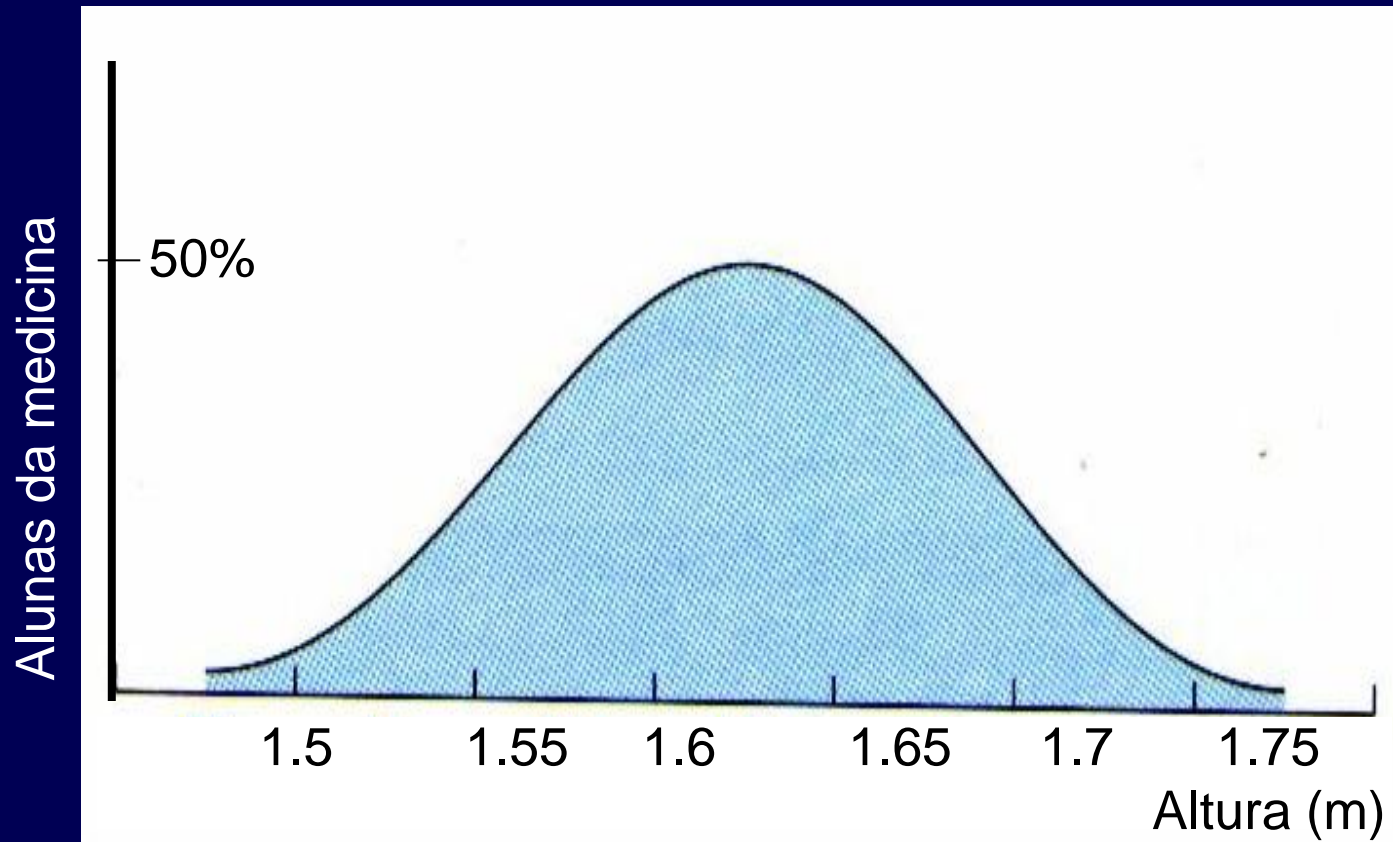
- 55 pais biológicos alcoólatras:
 - 20% de seus filhos se tornaram alcoólatras
- 50 pais biológicos não alcoólatras:
 - 5% dos seus filhos se tornaram alcoólatras!

Estudos de Gêmeos MZ Criados Separados

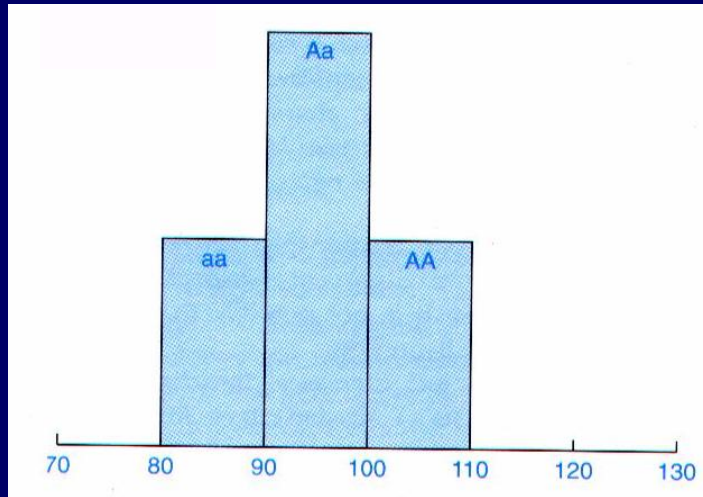
- Concordância :
 - característica determinada geneticamente
- Discordância:
 - característica determinada principalmente por fatores ambientais

Qual o modelo genético para explicar estas características? Doenças?

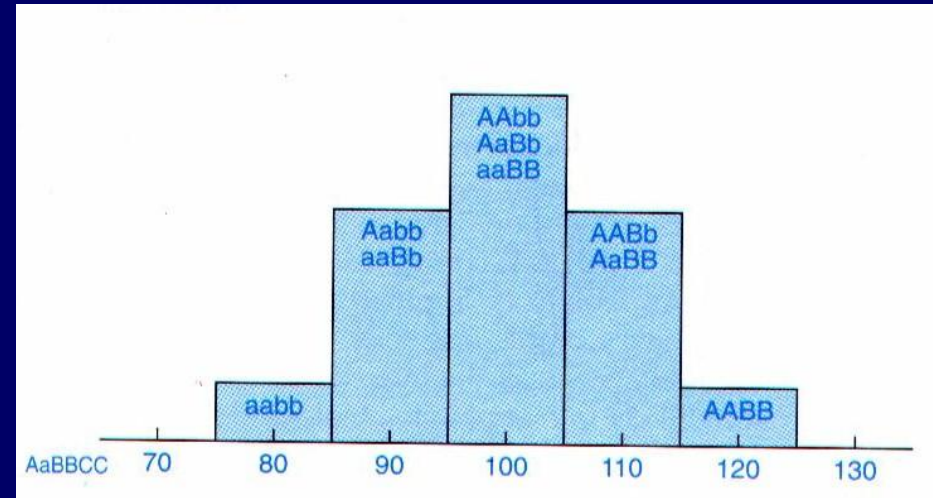
Altura x Distribuição



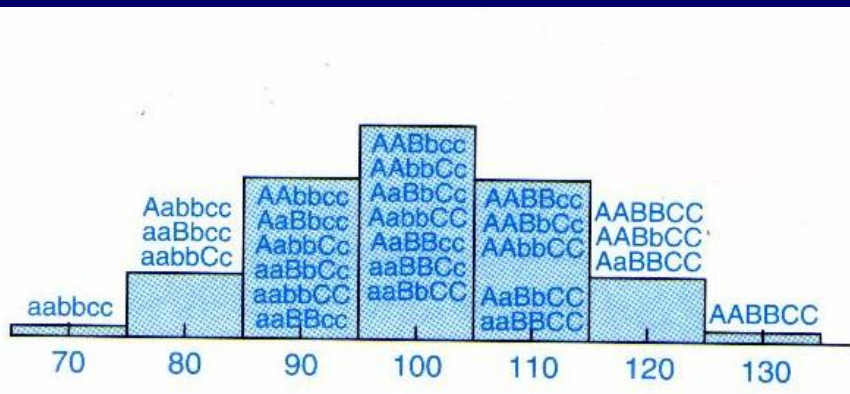
Um loco



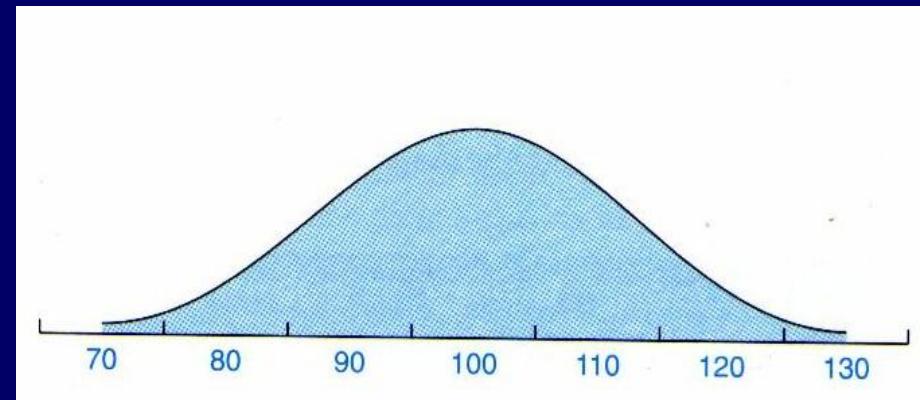
2 locos



3 locos



Vários



E como se aplica este modelo a
doenças?

Doença Bipolar?

Alcoolismo?

Susceptibilidade a tuberculose?

Susceptibilidade ao sarampo?

Fenda de lábio e/ou palato?

Defeito de Tubo neural?

Fenda de lábio e/ou palato (FL/P) “lábio leporino”

Incidência:

caucasóides : 1: 1.000 nascimentos

Negróides : 1: 2000 nascimentos

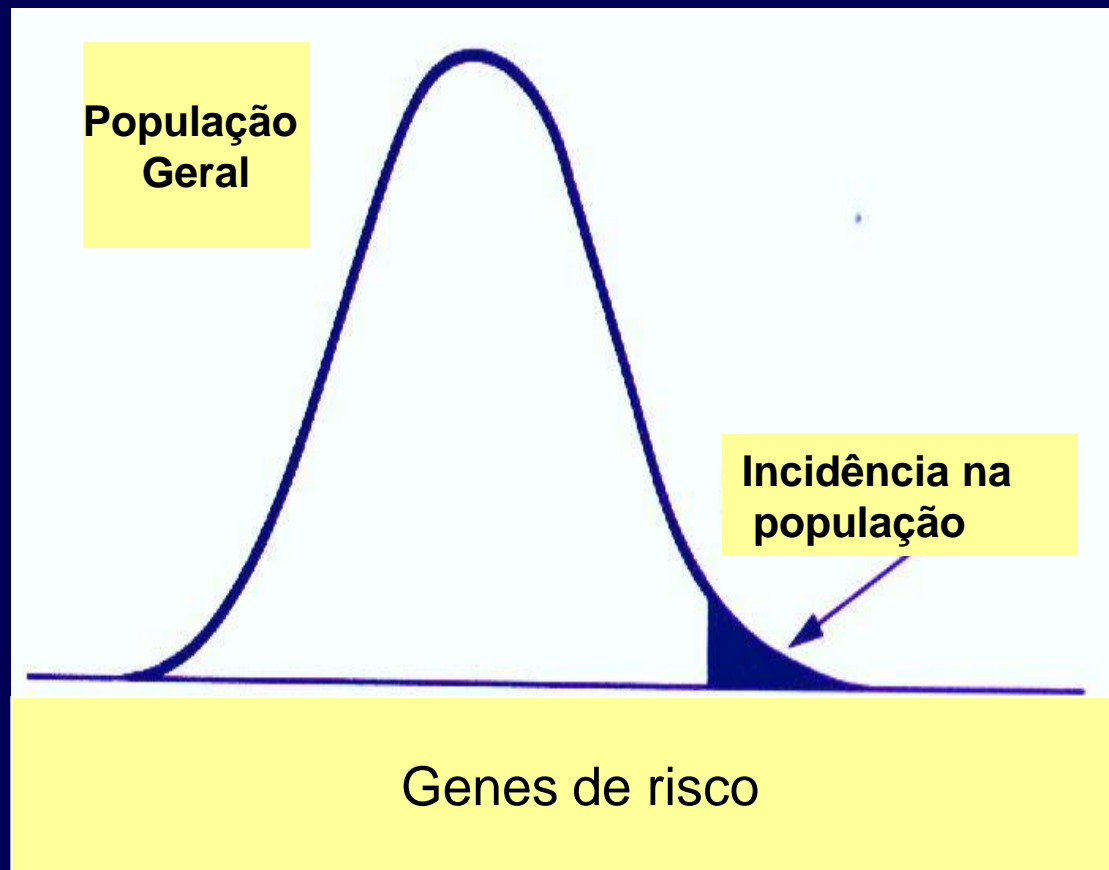
Filipinas: 1: 200 nascimentos

$$\text{Herdabilidade} = \frac{0.33 - 0.05}{1 - 0.05} = 0.30$$

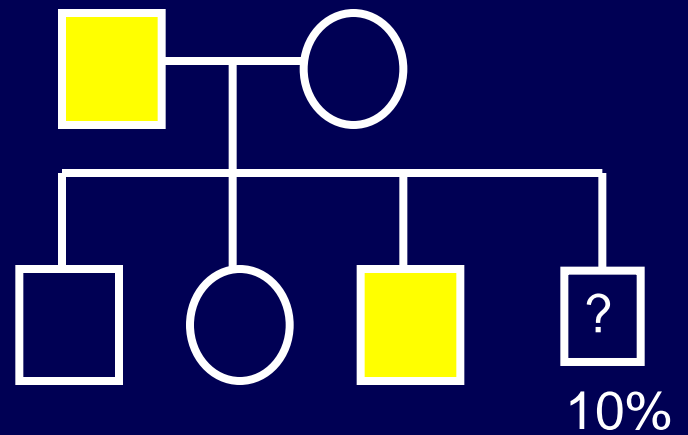
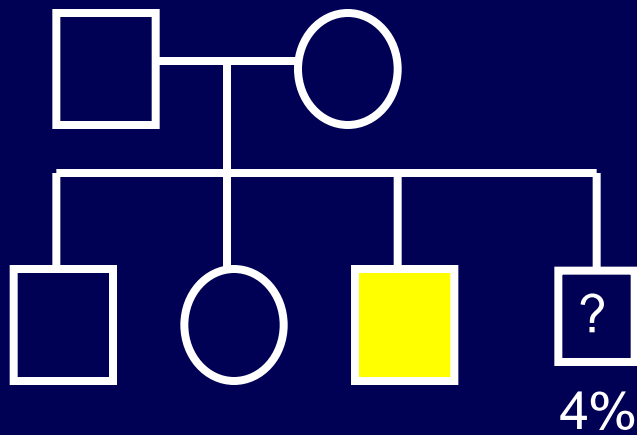
Fenda de Lábio e Palato

- Incidência Populacional
 - Orientais : 1.7/1000
 - Caucasóides: 1.0/1000
- Negros americanos: 0.4/1000
 - Brasileiros: 0.6-1.0/1000

Herança Multifatorial Discontínua e limiar



Risco de Recorrência?



Risco de Recorrência

- É maior quando há mais afetados na família
- É maior quando há consangüinidade entre os pais do propósito

Fenda de lábio e palato

- Genes ainda não identificados
- Metabolismo do Folato aparentemente alterado (dieta + genética)



- **Importante** : Suplementação de Ácido Fólico antes e início da gravidez

Risco de Recorrência

Quanto **mais grave** o defeito

maior o risco de recorrência!

Estenose do Píloro

Incidência

- Sexo masculino: 5/1000
- Sexo feminino: 1/1000

Estenose do Píloro

Concordância em gêmeos:

$$\text{MZ} = 65\%$$

$$\text{DZ} = 3\%$$

$$H = \frac{65-3}{100-3} = 64\%$$

Estenose do Píloro

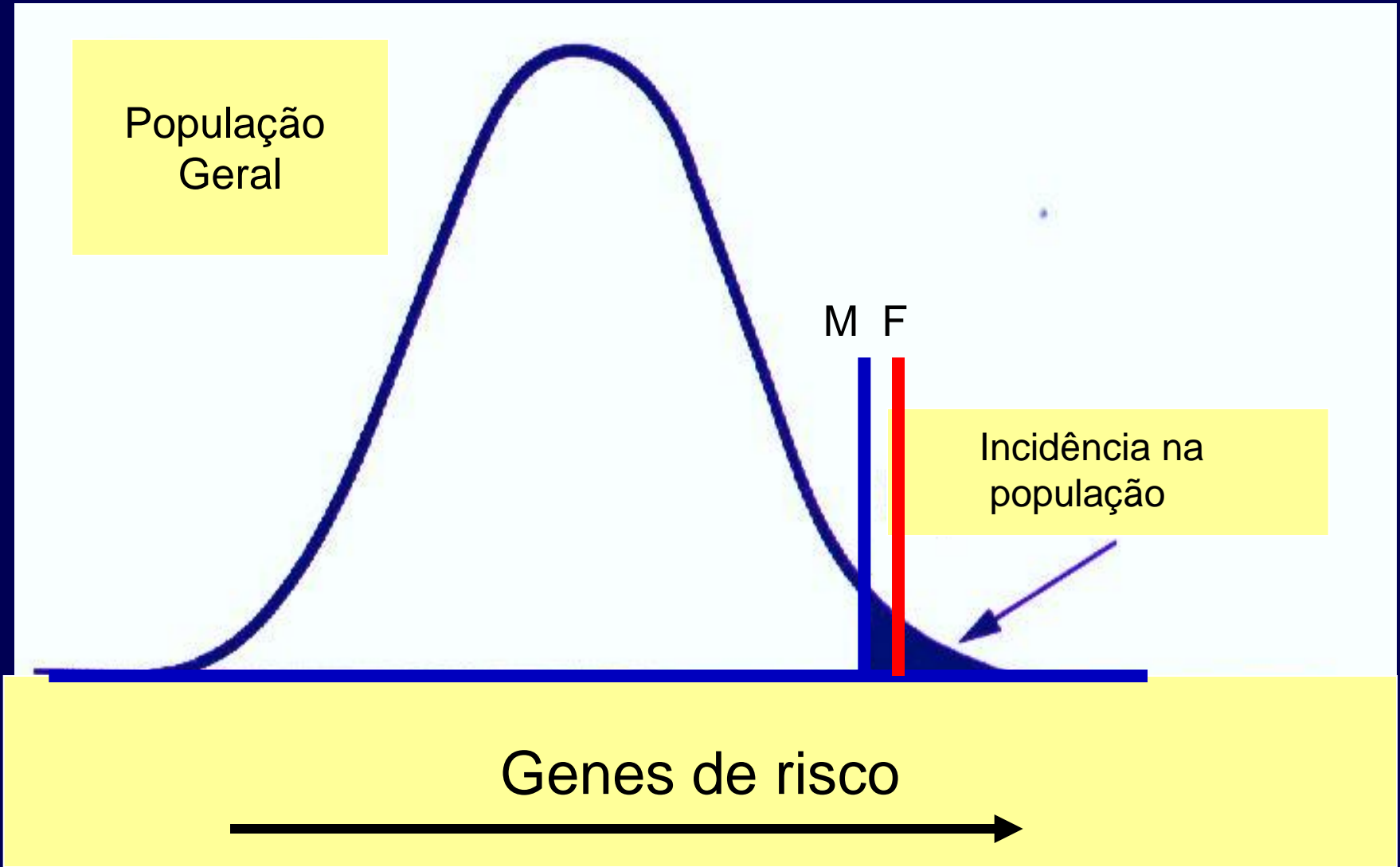
Risco de recorrência

- **Grau de parentesco**
- Filhos de PAIS afetados
- Filhas de PAIS afetados
- Filhos de MÃES afetadas
- Filhas de MÃES afetadas
- **Riscos**
- 1 em 18 (6%)
- 1 em 42 (2%)
- **1 em 5 (20%)**
- 1 em 14(7%)

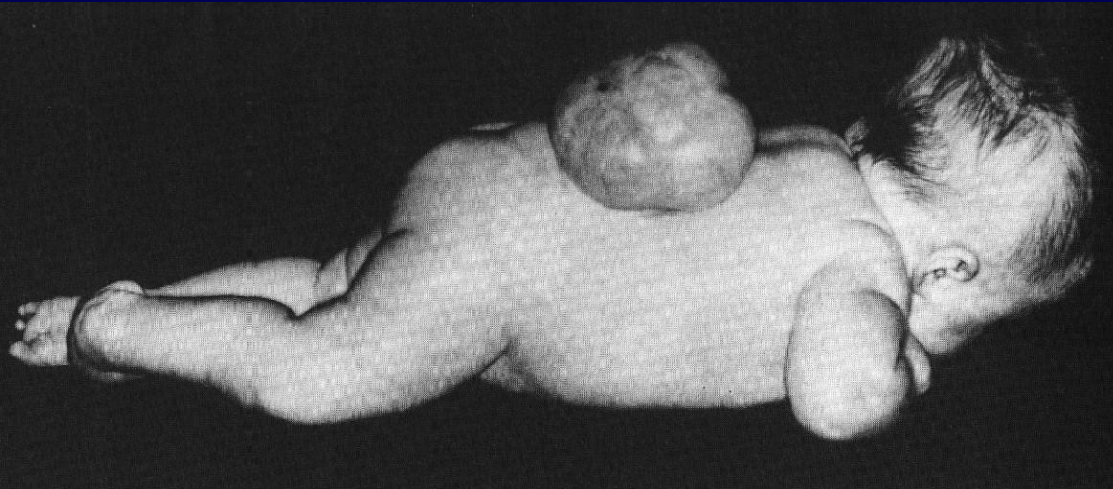
Incidência

- Sexo masculino: **5/1000**
- Sexo feminino: 1/1000

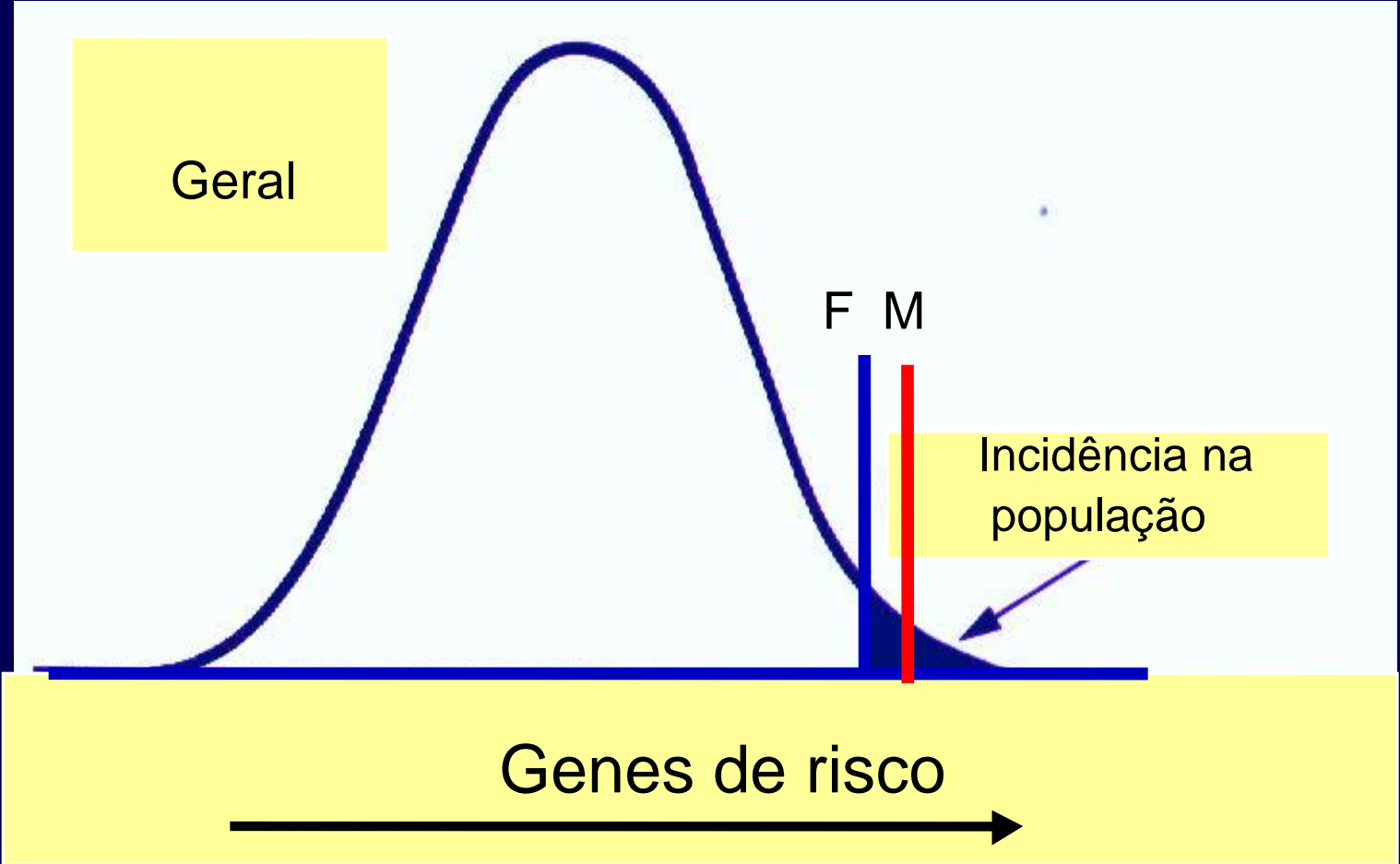
Herança Multifatorial Discontínua e limiar diferente entre os sexos



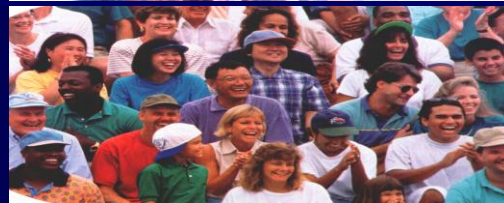
Defeito do Tubo Neural



Incidência:
1.5 : 1000
1H: 2 M

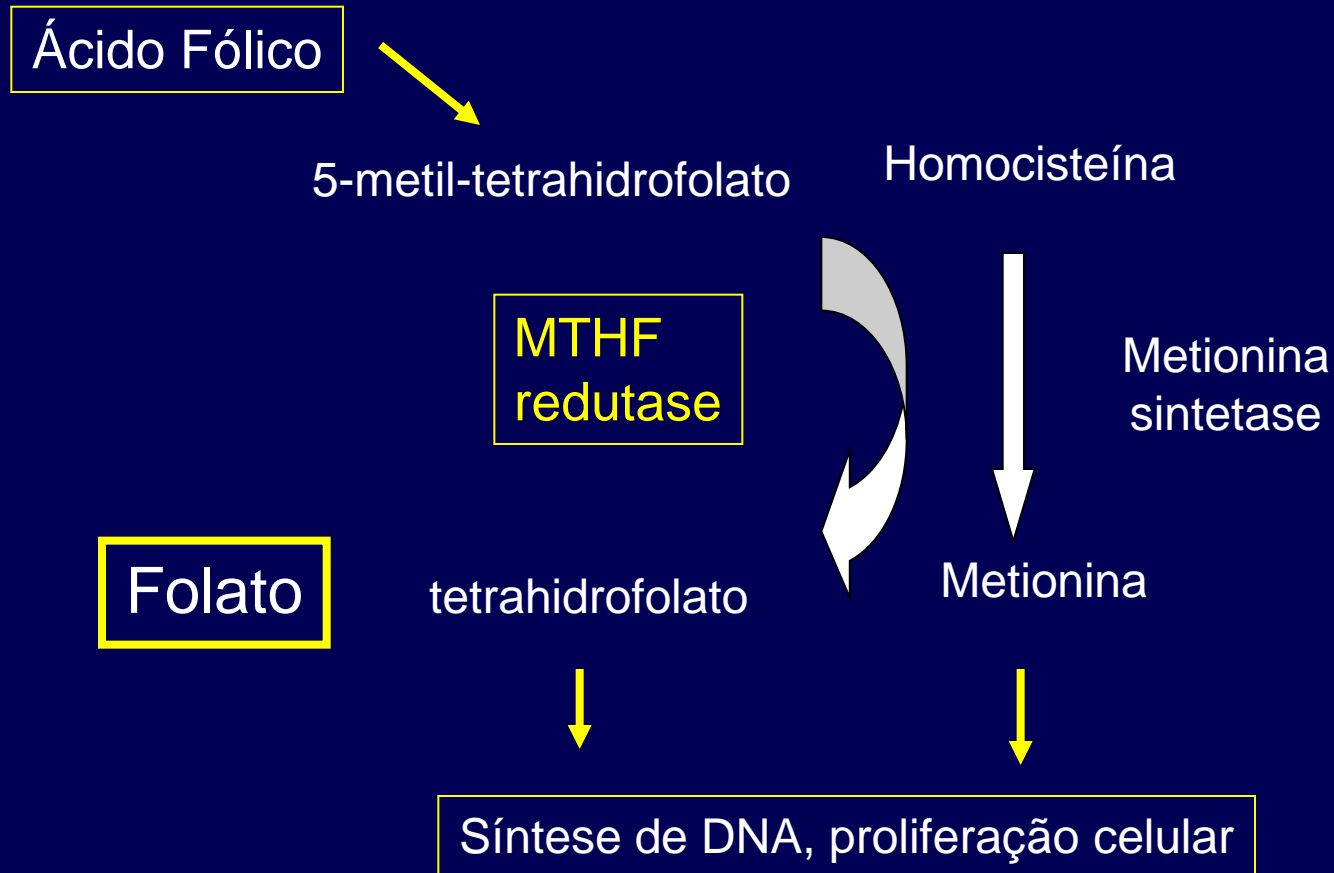


Genes de Risco : SNPs single nucleotide polymorphisms



AGAGTTCTGCTCG
AGGGTTATGCGCG

Metabolismo da Homocisteína



MTHFR

Mutação C677T:
12% dos alelos da população normal: polimorfismo?



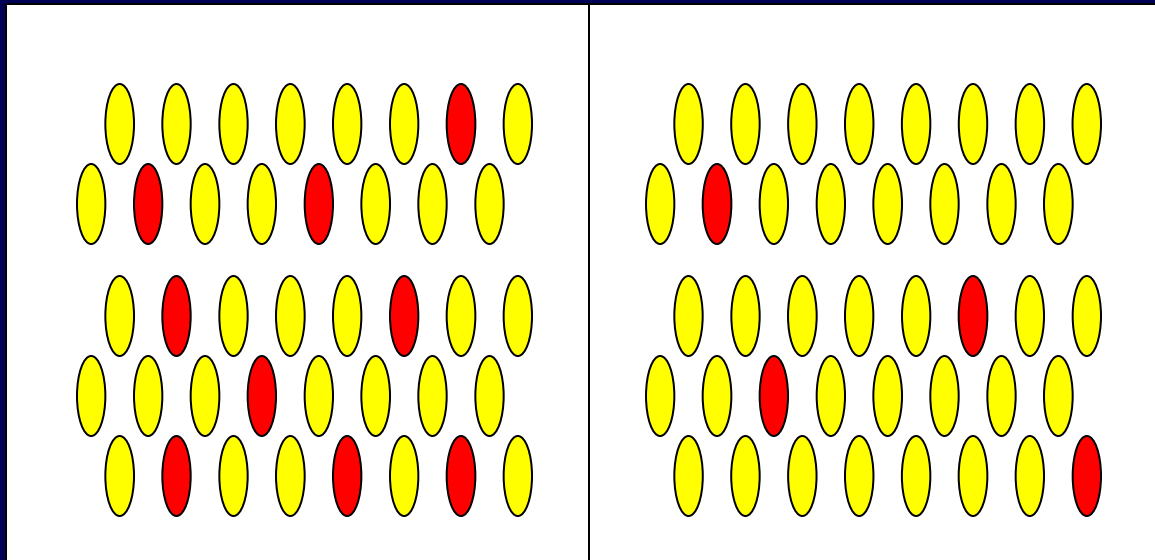
Diminui estabilidade da enzima

CC: níveis mais elevados
CT: níveis intermediários
TT: níveis mais baixos

Estudos de Associação

Defeito de tubo neural

Controles

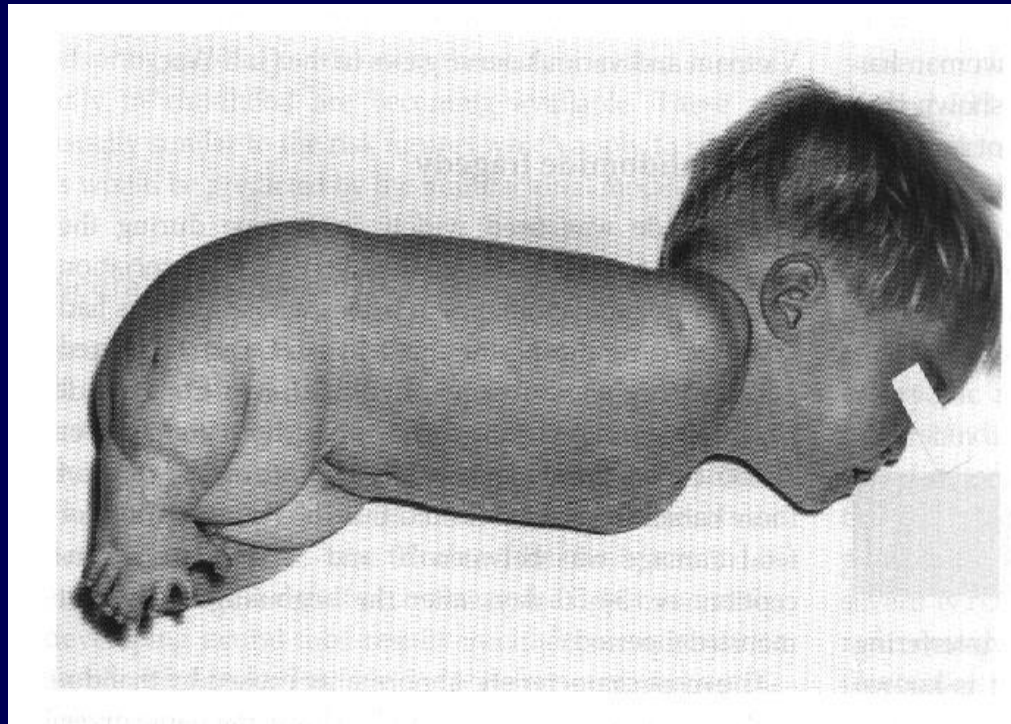


 = homozigoto TT  = Não TT

MTHFR x Defeito de Tubo Neural

- Homozigotos TT
- 16% dos afetados 8% dos controles
 - 14% mães de afetados
- Genótipo TT - mãe e afetado =
predisposição a defeito de tubo neural

Focomelia de membros superiores e inferiores



Malformações Congênitas

- | Causa Genética: | Porcentagem |
|------------------------------------|-------------|
| • Cromossômica | ☒ 6 |
| • Unigênicas | ☒ 7.5 |
| • Multifatorial | ☒ 20-30 |
| • Causa Não Genética | |
| • Drogas + infecção | ☒ 4 |
| • Agentes físicos + doença materna | ☒ 3 |
| • Desconhecida | ☒ 50 |

Doenças de início tardio

Adultos

Idosos

Doença Coronária Cardíaca

Fatores Genéticos?

- Há recorrência familiar
 - Indivíduos com história familiar:
 - risco de 2-7 vezes > de virem a ter a doença
- Quando início < 55 anos: recorrência familiar >
- Risco de recorrência (RR) na irmandade = 3%

Doença coronária cardíaca

- **Fatores ambientais**

- Fumo
- Obesidade
- Inatividade Física



- EUA ↓ em 50% da incidência através do controle destes fatores

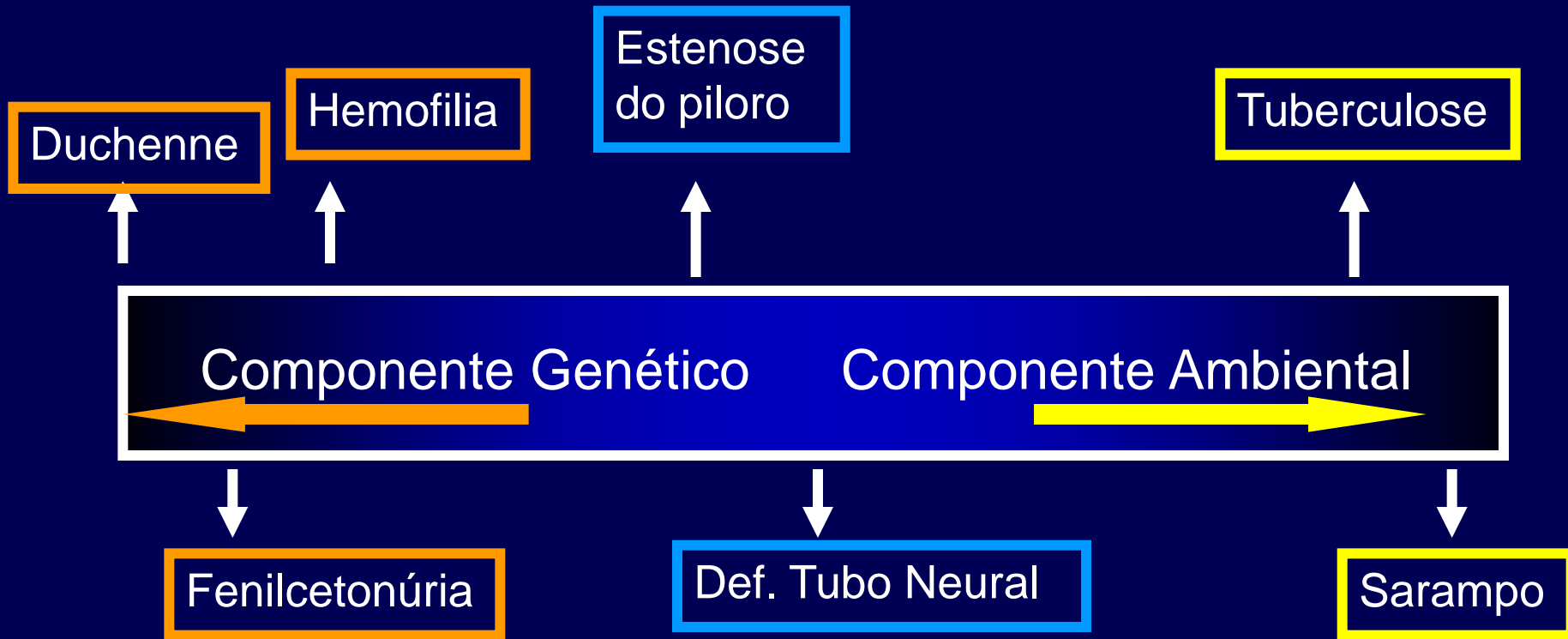
- **Fatores Genéticos:**

- Apolipoproteínas (9)
- Receptor de LDL
- Proteína de transferência do ester do colesterol
- Lipase de lipoproteína

Herança Multifatorial

- Muitas são tratáveis
- Medidas preventivas podem ser adotadas

Doenças Humanas



Doenças Raras
Alto risco de recorrência

Doenças **Comuns** (multifatoriais)
Baixo risco de recorrência