

BIO0229 - Genética Humana

Lista de Exercícios 8

Questão 1. Pessoas que fumam uma grande quantidade de cigarros ou trabalhadores industriais expostos a agentes carcinogênicos que induzem mutações no DNA normalmente não iniciam o desenvolvimento do seu câncer característico até 10, 20 ou mais anos após a exposição. Sugira uma explicação para esse longo atraso.

Questão 2. A síndrome de Li-Fraumeni está associada a mutações no gene que codifica a proteína p53. O *TP53* é considerado o “guardião” do genoma, atuando como um importante gene supressor de tumor. Pacientes com mutações em p53 apresentam risco aumentado para desenvolver diversos tipos de câncer ao longo da vida.

a) Por que a maioria dos pacientes dessa síndrome desenvolvem tumores por volta dos 65-70 anos de idade?

b) Suponha que um indivíduo seja portador de síndrome de Li-Fraumeni. O sequenciamento do gene *TP53* revelou uma mutação de ponto no éxon 5, que resulta na substituição de um resíduo de alanina por um de prolina. Seus familiares realizaram o mesmo teste, e não se identificou a presença da mutação em nenhum deles. Crie duas hipóteses para explicar a mutação encontrada nesse indivíduo.

c) Por que membros de uma mesma família afetada pela síndrome de Li-Fraumeni frequentemente desenvolvem tumores diferentes?

Questão 3. Suponha que você queira descobrir mecanismos e genes envolvidos no crescimento acelerado de uma linhagem de células tumorais mantida em cultura. Considere que para essa investigação, você seja capaz de introduzir o DNA de alelos selvagens de p53 (que é um gene supressor) e *ras* (que é um proto-oncogene) nessas células tumorais.

a) Imagine que o fenótipo observado (crescimento celular acelerado) é devido a alguma mutação no gene de p53. Nesse caso, você esperaria que a introdução do DNA correspondente ao alelo selvagem de p53 poderia restaurar o crescimento controlado dessas células?

b) Considere agora que o fenótipo observado nessas células é devido a mutações em *ras*, gerando o oncogenes. Nesse caso, a introdução do alelo selvagem de *ras* poderia inibir o crescimento celular?

Justifique suas respostas baseado em mecanismos de perda ou ganho de função de genes.