

# Padrões de Herança II

## Heranças não clássicas e multifatorial

- Prof. David De Jong
- Depto. de Genética

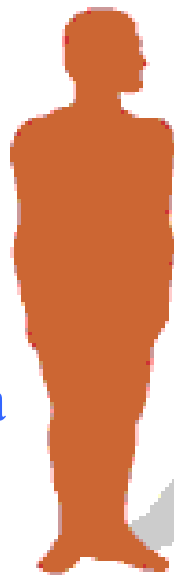
# Distúrbios com herança simples

- Monogênica
  - Geralmente rara
- Anomalia cromossômica
  - ou mutação em um gene
- Mas há muitos distúrbios com agregação familiar sem herança mendeliana convencional

# Doenças causadas por genes isolados

- Anemia falciforme
- Distrofia muscular Duchenne
- Fibrose cística
- Herança Mendeliana
- Uma pequena parte das doenças!

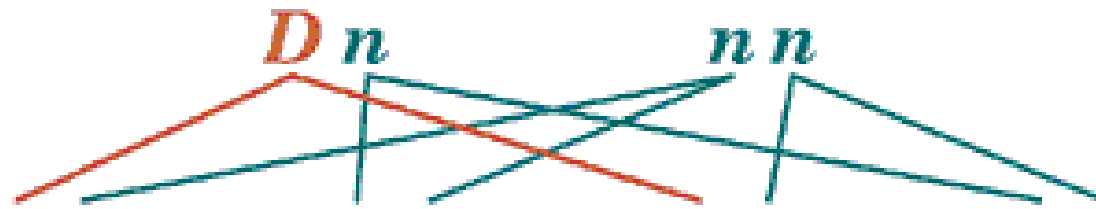
*AFFECTED  
FATHER*



*NORMAL  
MOTHER*



**Característica  
dominante**



*D n*



*AFFECTED  
female*

*n n*



*NORMAL  
male*

*D n*



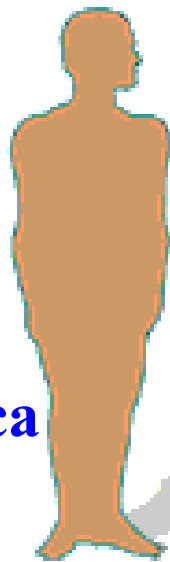
*AFFECTED  
male*

*n n*



*NORMAL  
female*

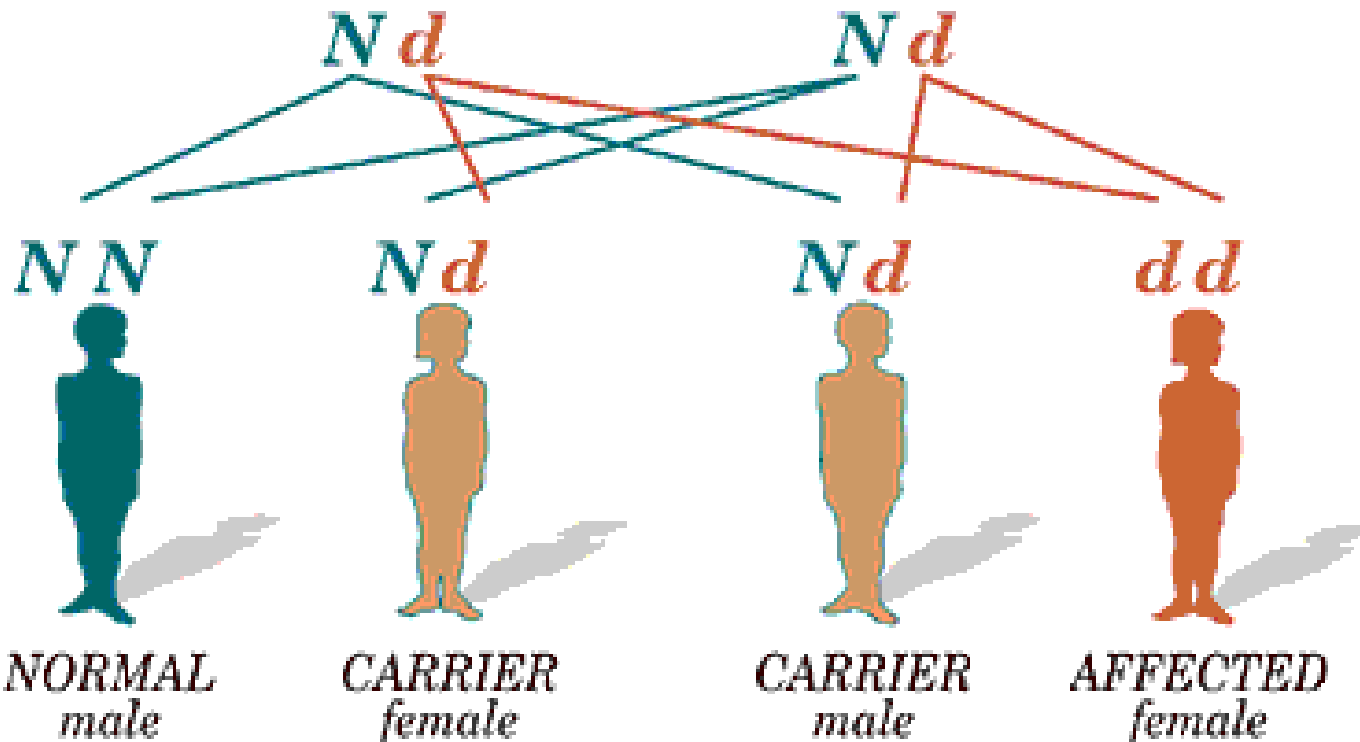
*CARRIER  
FATHER*

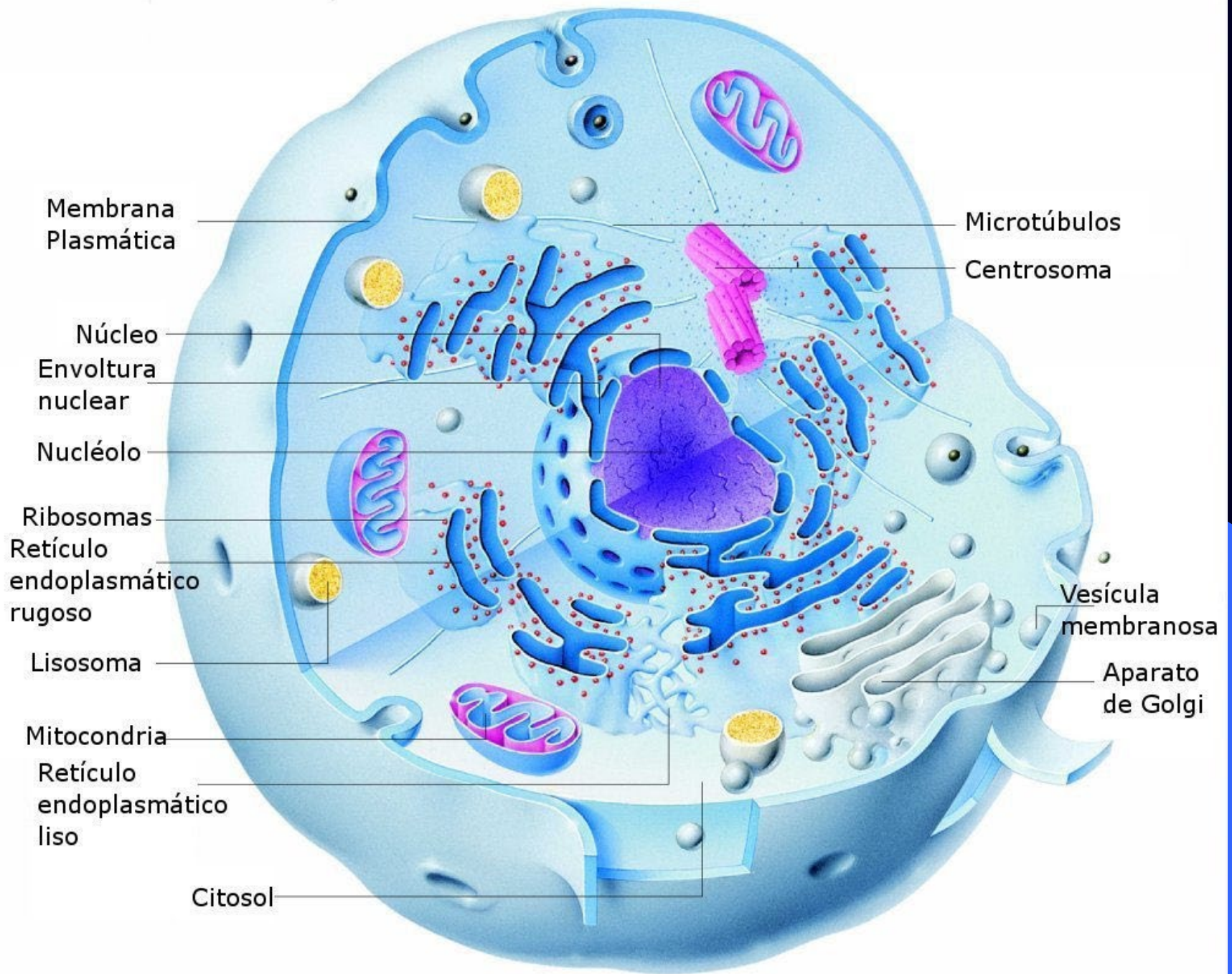


*CARRIER  
MOTHER*



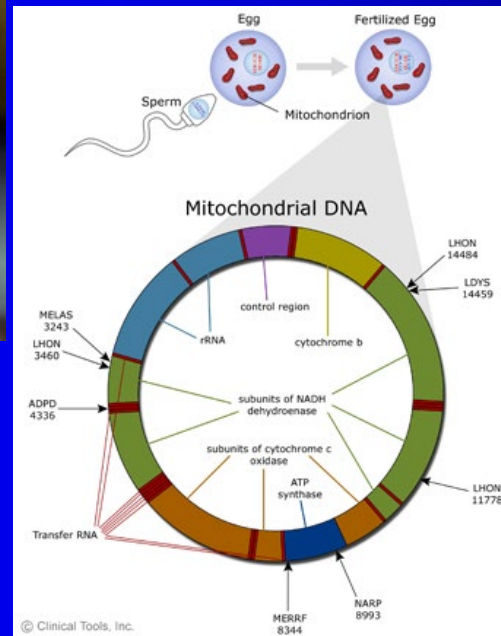
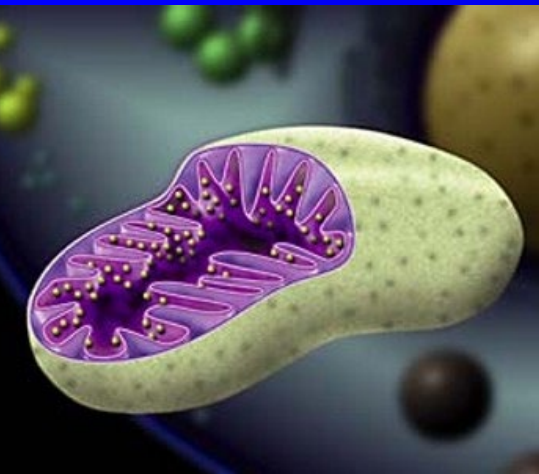
**Característica  
recessiva**



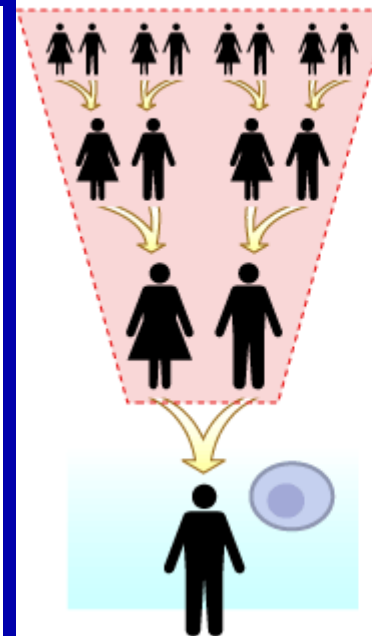


# Herança mitocondrial

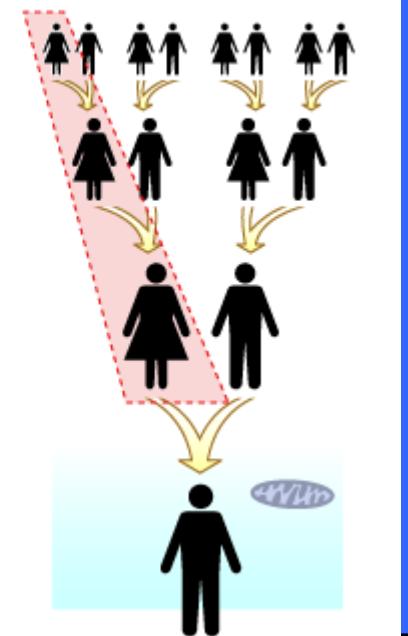
- Vem da mãe
- Afeta metabolismo, e órgãos que usam bastante energia – coração, olhos, rim, fígado, pâncreas, músculos, sistema nervoso



A. Nuclear DNA is inherited from all ancestors.



B. Mitochondrial DNA is inherited from a single lineage.



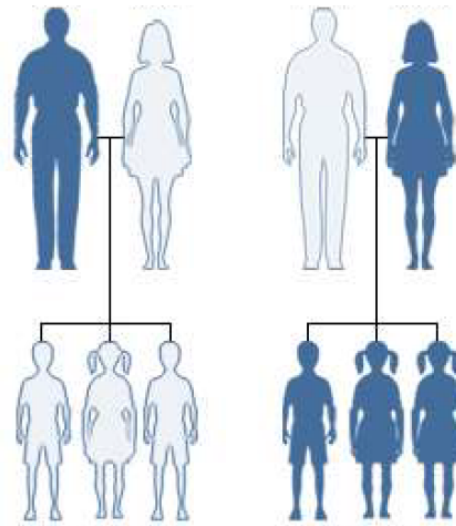


# Herança mitocondrial

## Herança materna

Aplicabilidade:  
Estudos de ancestralidade

Pai normal   Mãe afetada   Pai afetado   Mãe normal

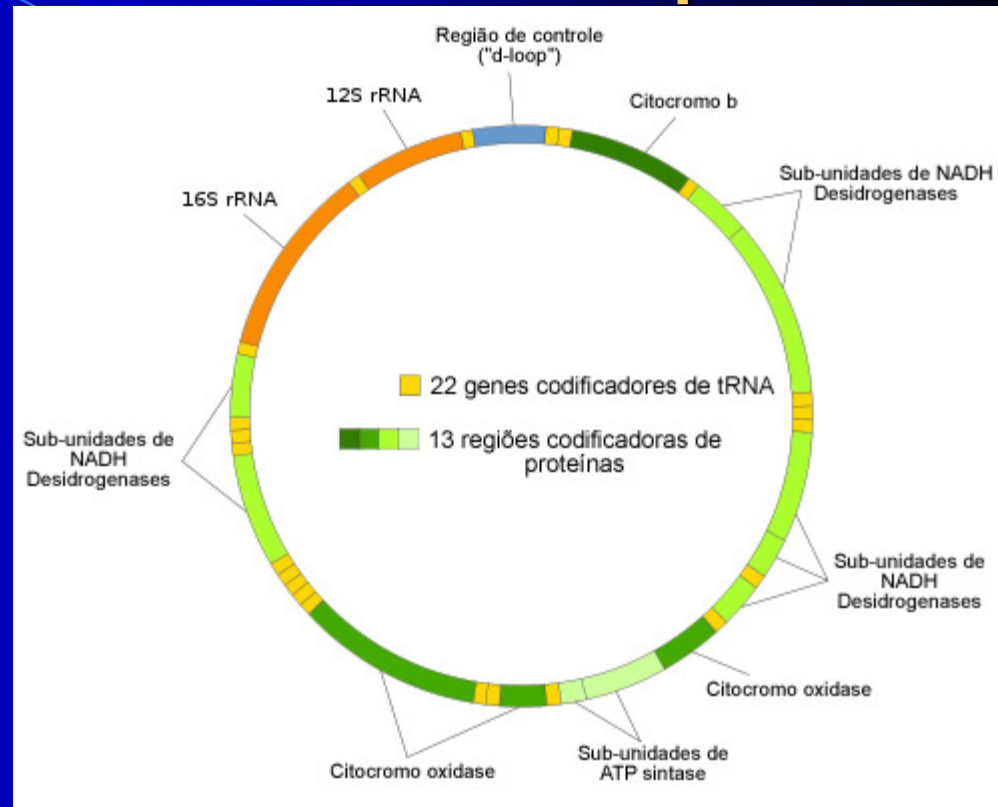
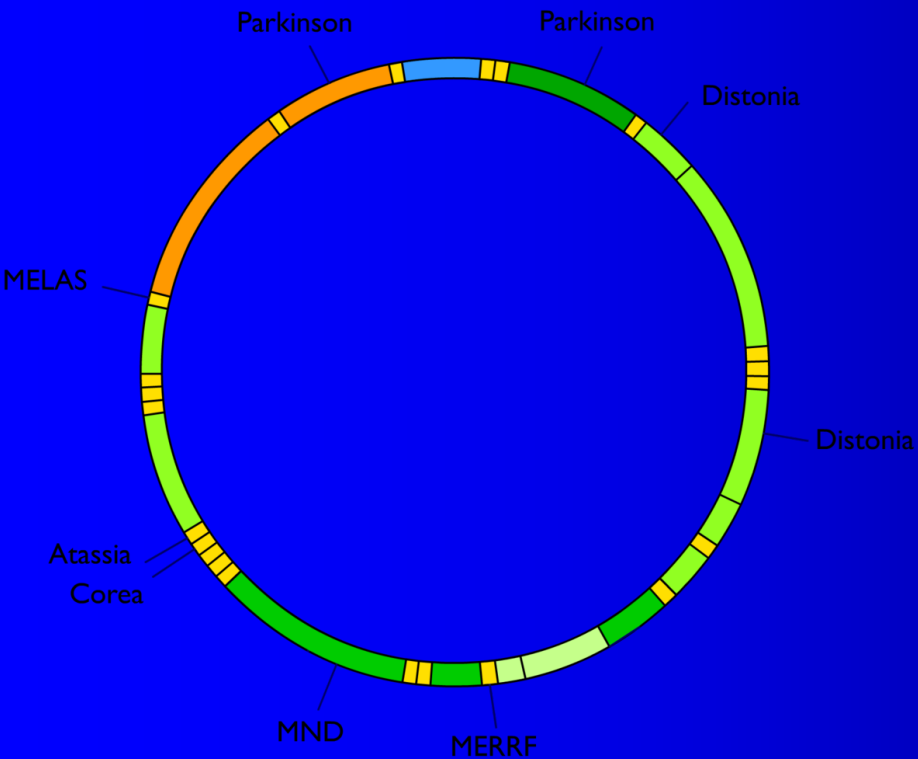


Filhos afetados

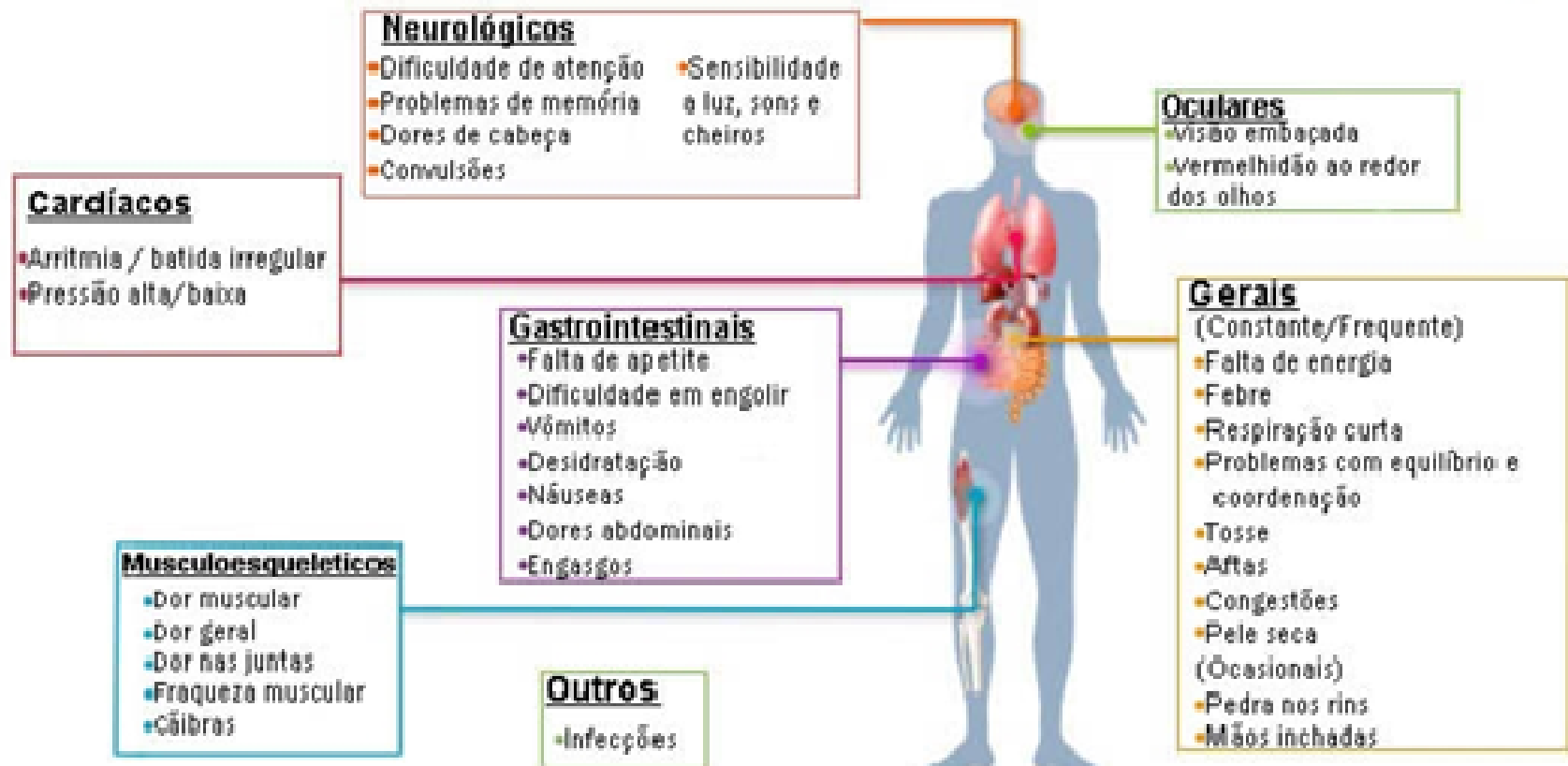
Filhos normais



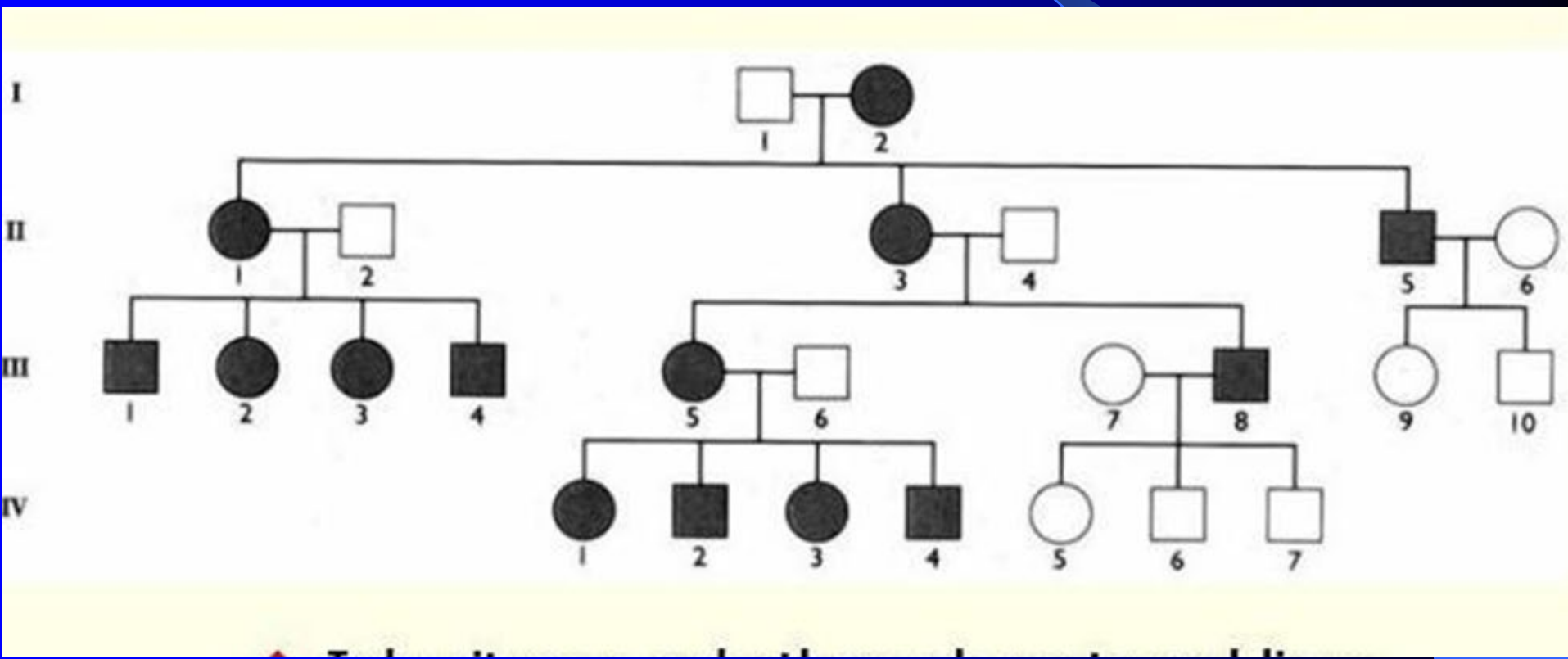
# DNA mitocondrial – 16.545 pb

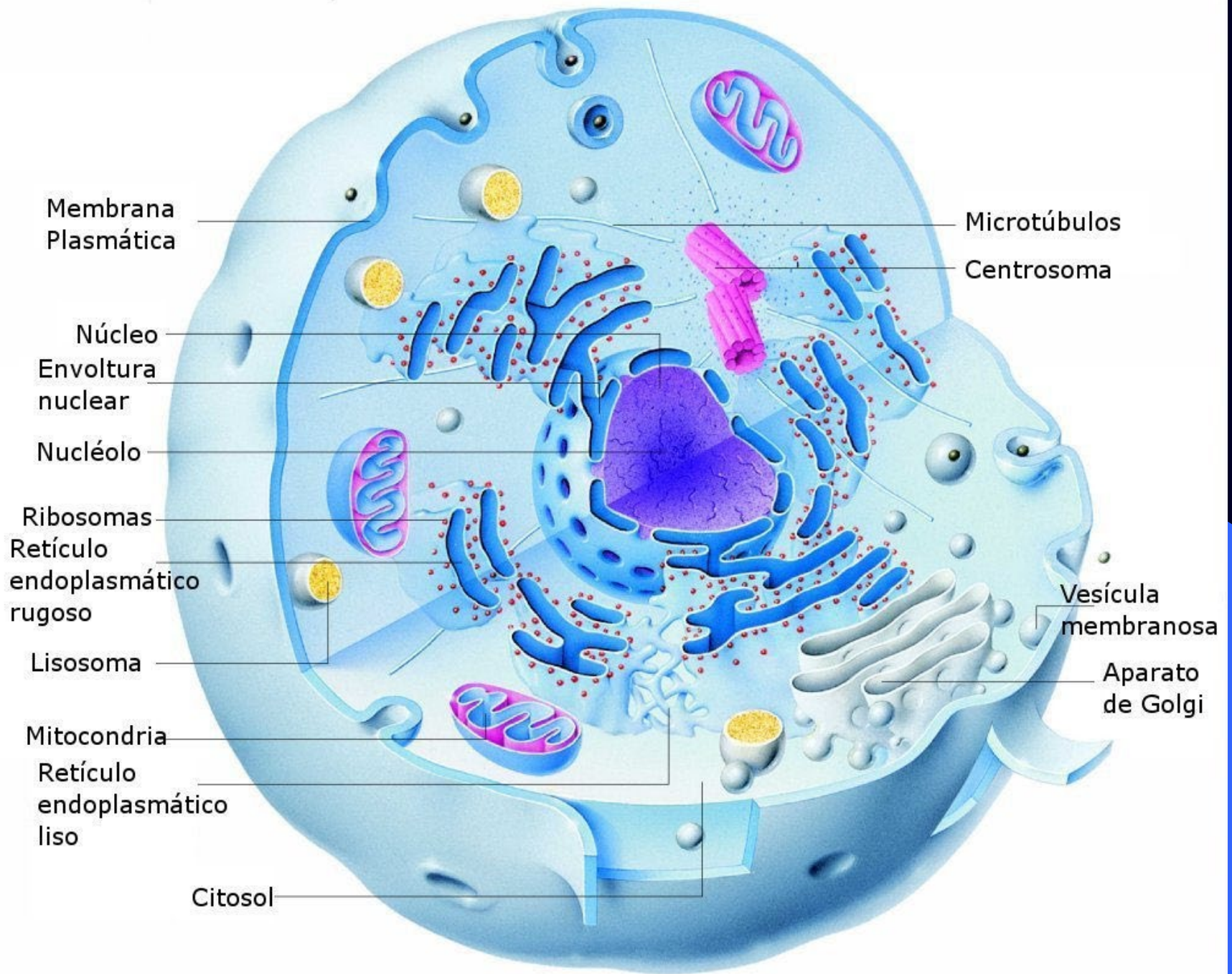


# Sintomas Clínicos de Miopatias Mitocondriais

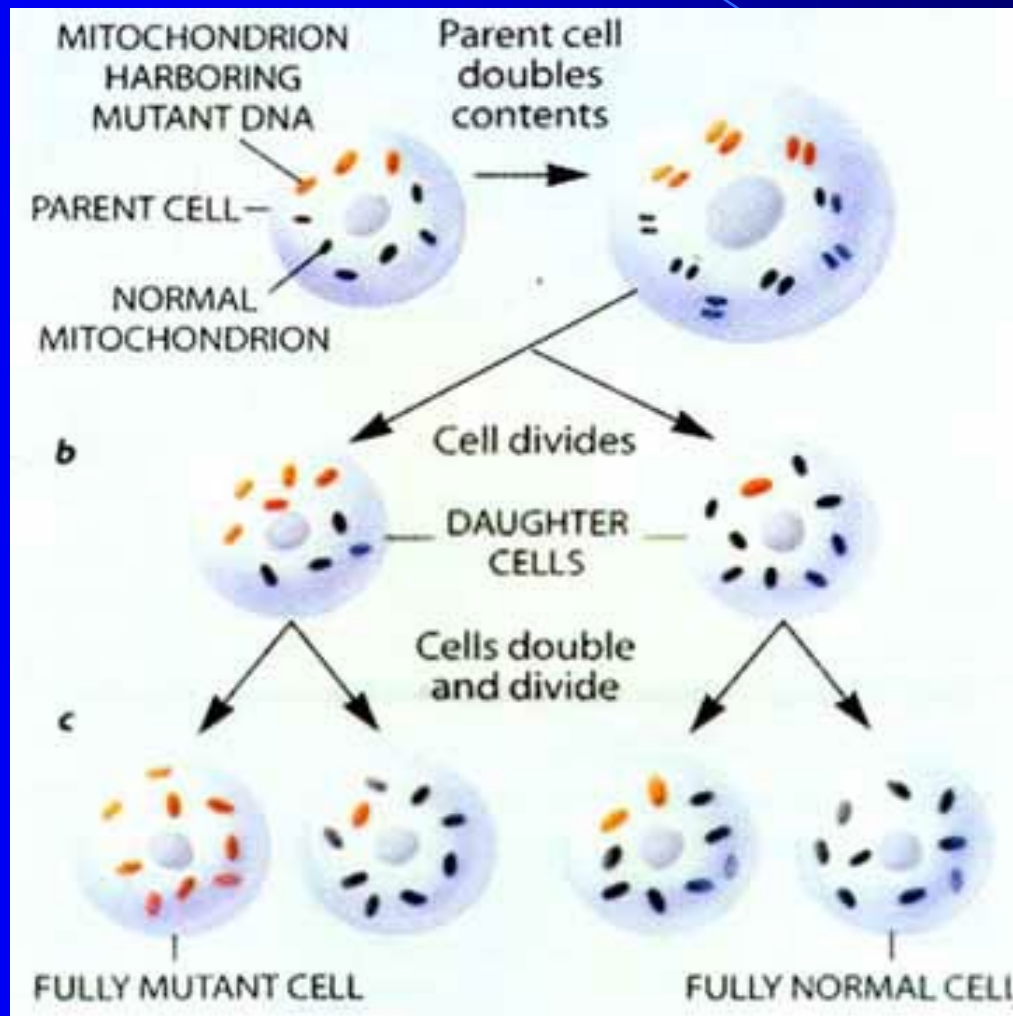


# Herança mitocondrial



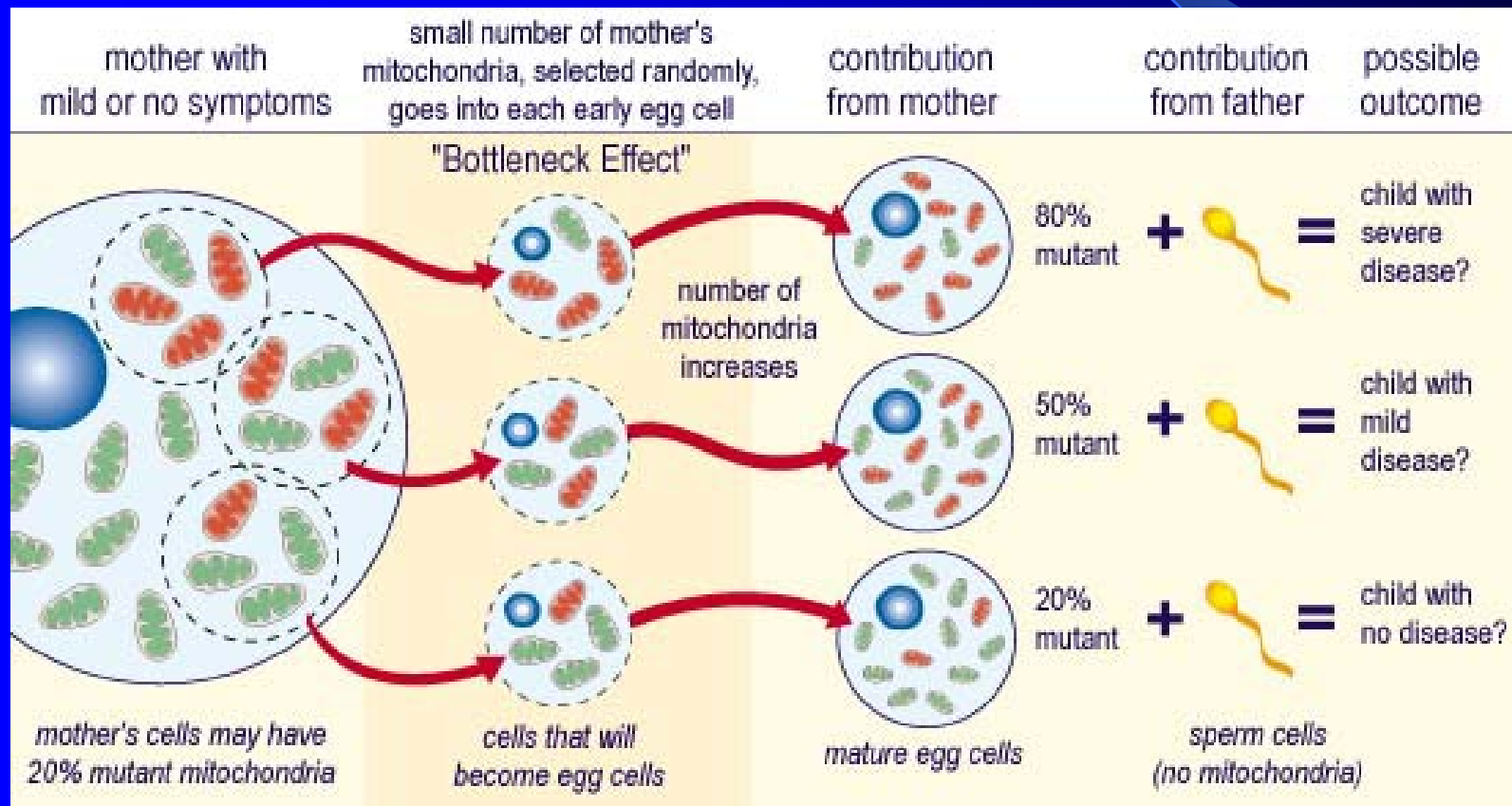


# Divisão desigual



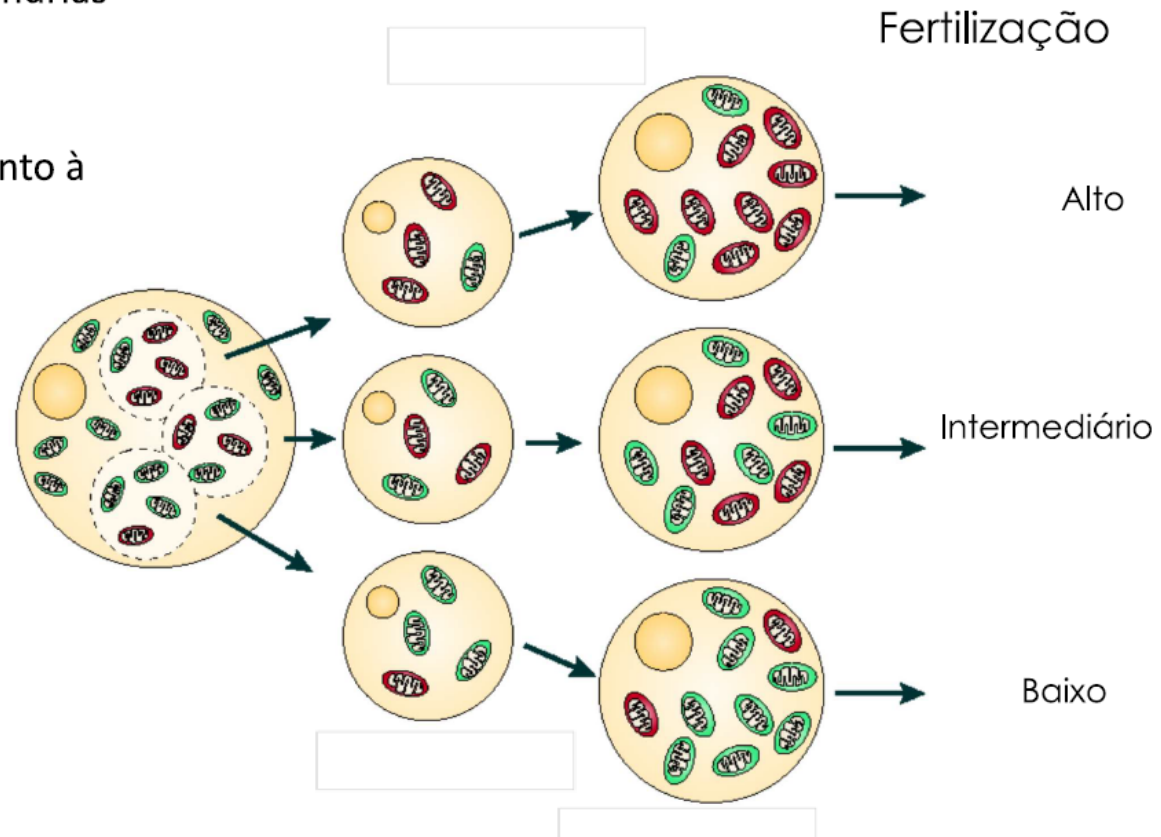
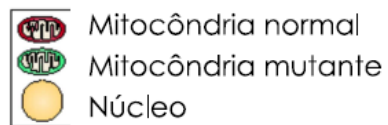


# Divisão desigual – consequências



# Heteroplasmia

- Célula: centenas de mitocôndrias
- Divisão aleatória
- Descendentes diferem quanto à composição do DNAm





# HERANÇA MITOCONDRIAL

## Exemplos de doenças causadas por mutações no DNA mitocondrial

Doença	Fenótipo	Mutações mais frequentes no DNA mitocondrial
Neuropatia ótica hereditária de Leber	Morte rápida do nervo ótico, com cegueira em adultos jovens	Substituição Arg340His em ND1 do gene de transporte de elétrons e outras mutações missense
NARP, doença de Leigh	Neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa, , retardo mental e acidemia láctica	Mutações de ponto na subunidade 6 do gene de ATPase
MELAS	Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a derrames, ou diabetes mellitus	Mutação de ponto no tRNA <sup>leu</sup>
MERRF	Epilepsia mioclônica, fibras musculares em forma de farrapos, ataxia, surdez sensorineural	Mutação de ponto no tRNA <sup>Lys</sup>
Surdez	Surdez progressiva sensorineural, frequentemente induzida por aminoglicosídeos	Mutação A1555G no RRNA 12S
Oftalmoplegia externa progressiva crônica	Enfraquecimento progressivo dos músculos extraoculares	Mesma de MELAS e grandes mutações semelhantes às de KSS
Síndrome de Pearson	Insuficiência pancreática, pancitopenia e acidose láctica	Deleções grandes
Síndrome de Kearns-Sayre	PEO com aparecimento precoce com bloqueio cardíaco e pigmentação da retina	Deleção grande de 5 kb

## Síndromes Mitocondriais

- MELAS (Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e acidente vascular cerebral)
- MERRF (Epilepsia Mioclônica com Fibras Rotas Vermelhas )
- Diabetes *melitus*, surdez de herança materna

**Como reconhecer um distúrbio mitocondrial ?**

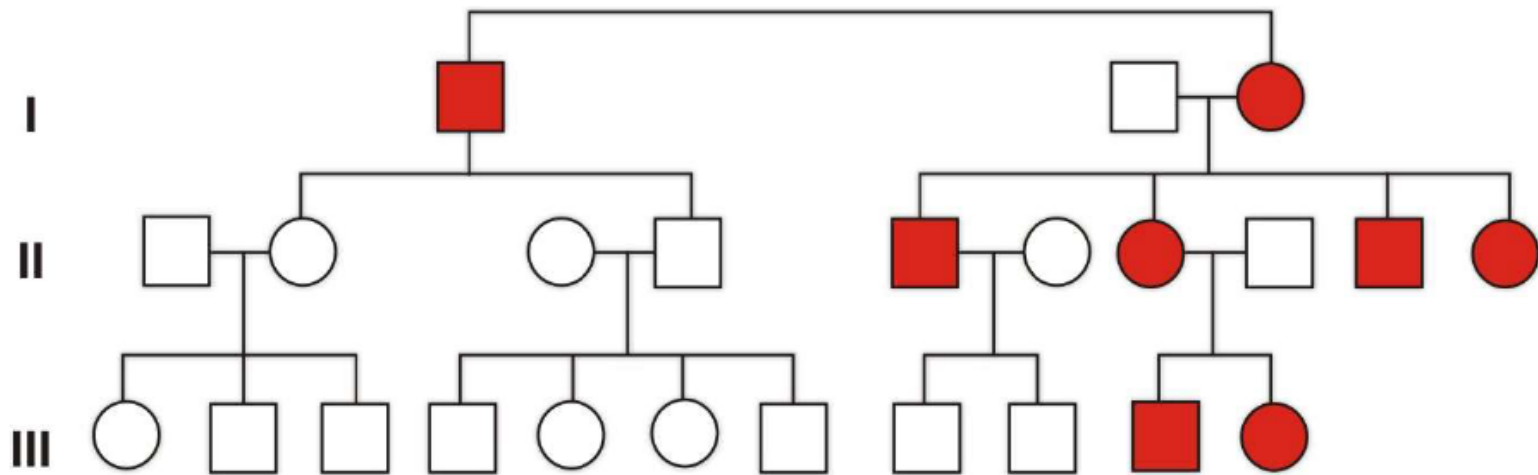
# Reconhecendo os distúrbios mitocondriais

---

- Exibir um padrão de herança materna
- Síndromes clássicas
- Mutação específica de genes mitocondriais
- Refletir a deficiência bioenergética
- Patologias de expressão clínica heterogênea
- Multissistêmicas
- Achados clínicos e laboratoriais incomuns

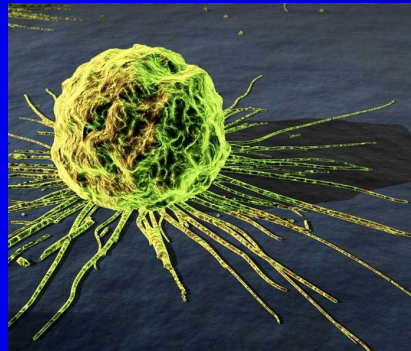
# HERANÇA MITOCONDRIAL

## Padrão de Herança Mitocondrial

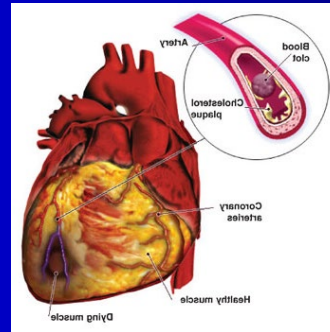


# Interação ambiente - gene

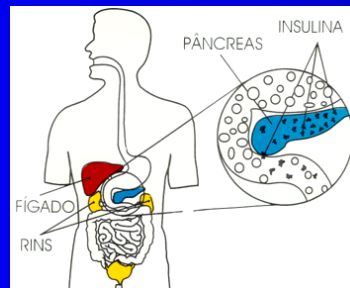
- Câncer



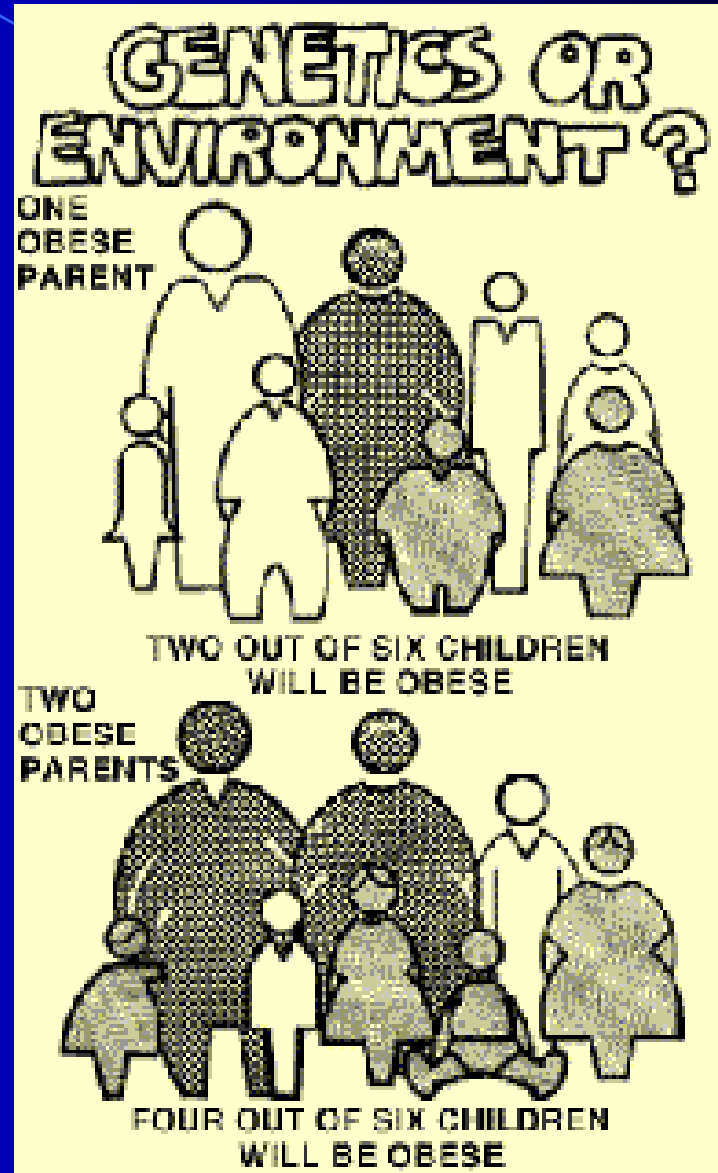
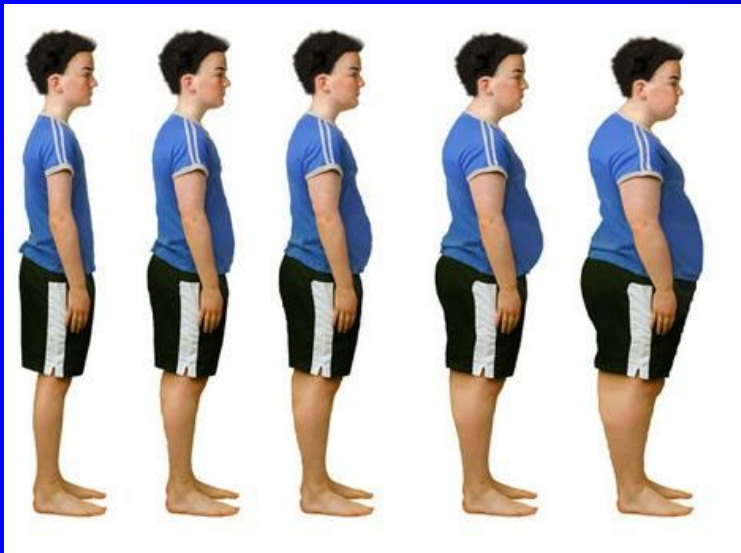
- Doenças cardíacas



- Diabetes



# Separando fatores genéticos e ambientais



# Doenças complexas

- Doenças que se apresentam ao nascimento
- - alguns tipos de defeitos cardíacos
- Doenças que ocorrem mais tarde - diabetes e esquizofrenia
  
- Mais do que um locus
- Oligogênica ou poligênica
- Fatores ambientais e múltiplos genes - multifatorial



# Herança multifatorial

- Efeitos combinados de múltiplos genes – poligenicas – “muitos genes”
- Muitas características quantitativas (como pressão sanguínea) são multifatoriais
- Causadas pelos efeitos aditivos de muitos fatores genéticos e ambientais – tendem a seguir uma distribuição normal

# Critérios para identificar a herança multifatorial

- Distribuição populacional da característica em forma de uma curva normal
  - A distribuição fica mais para uma curva normal quando tem mais locos e mais alelos em cada loco
  - Dois alelos co-dominantes A e a, um loco
  - 3 fenotipos:  $\frac{1}{4}$  AA,  $\frac{1}{2}$  Aa,  $\frac{1}{4}$  aa

# Exemplos de características multifatoriais

## ● Normais

- Altura
- Cor de cabelo
- Cor dos olhos
- Peso
- Pressão sanguínea

## ● Patológicas

- Diabete
- Dislexia
- Glaucoma
- Epilepsia (um tipo)
- Retardo Mental leve

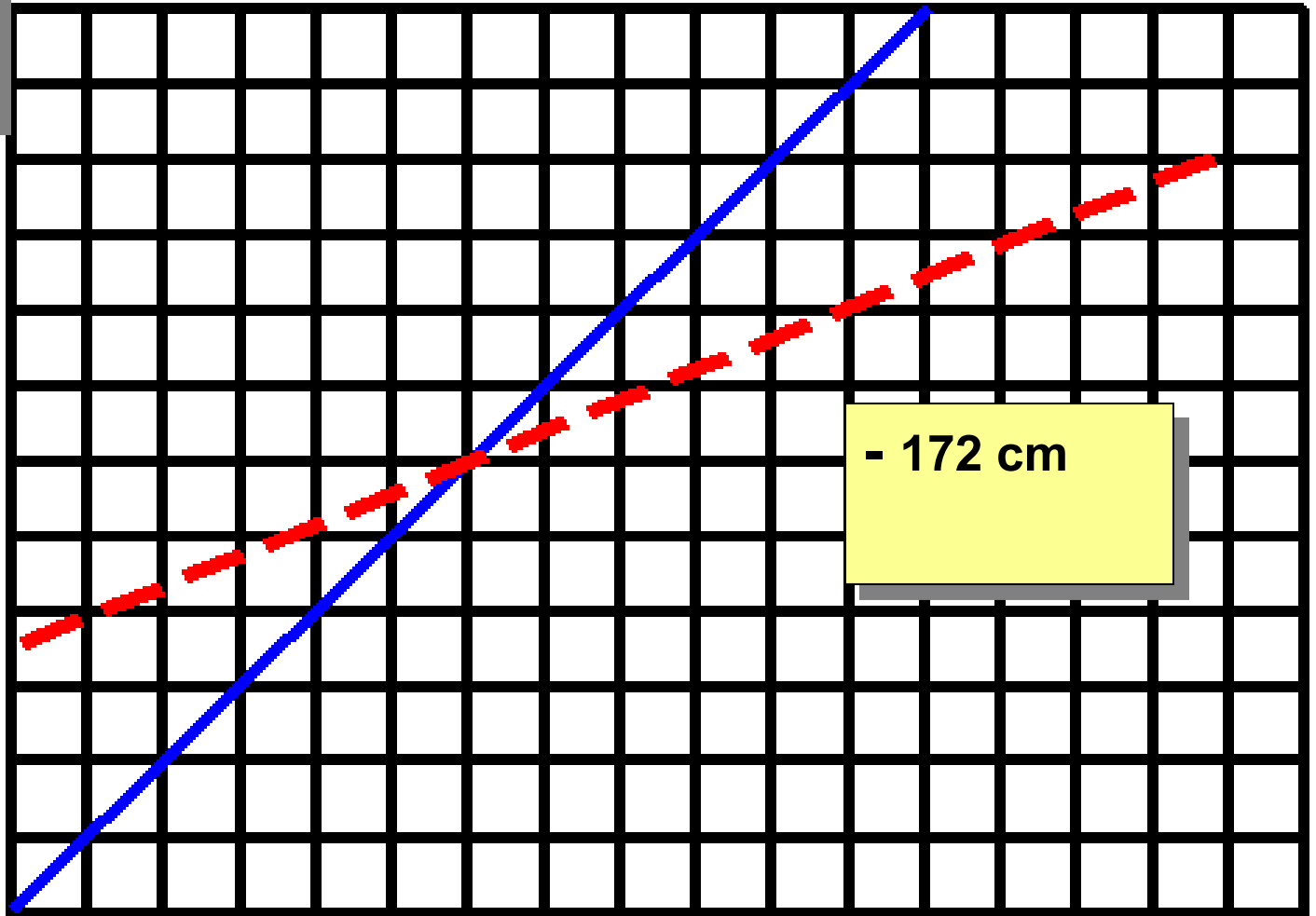
# Tendencias

- Regredir para mediocridade (mediana)
- Filhos de pais muito altos são mais baixos
- Filhos de pais muito baixos são mais altos
- - Regressão à média da população

203 cm -

Altura do filho

152 cm -



- 172 cm

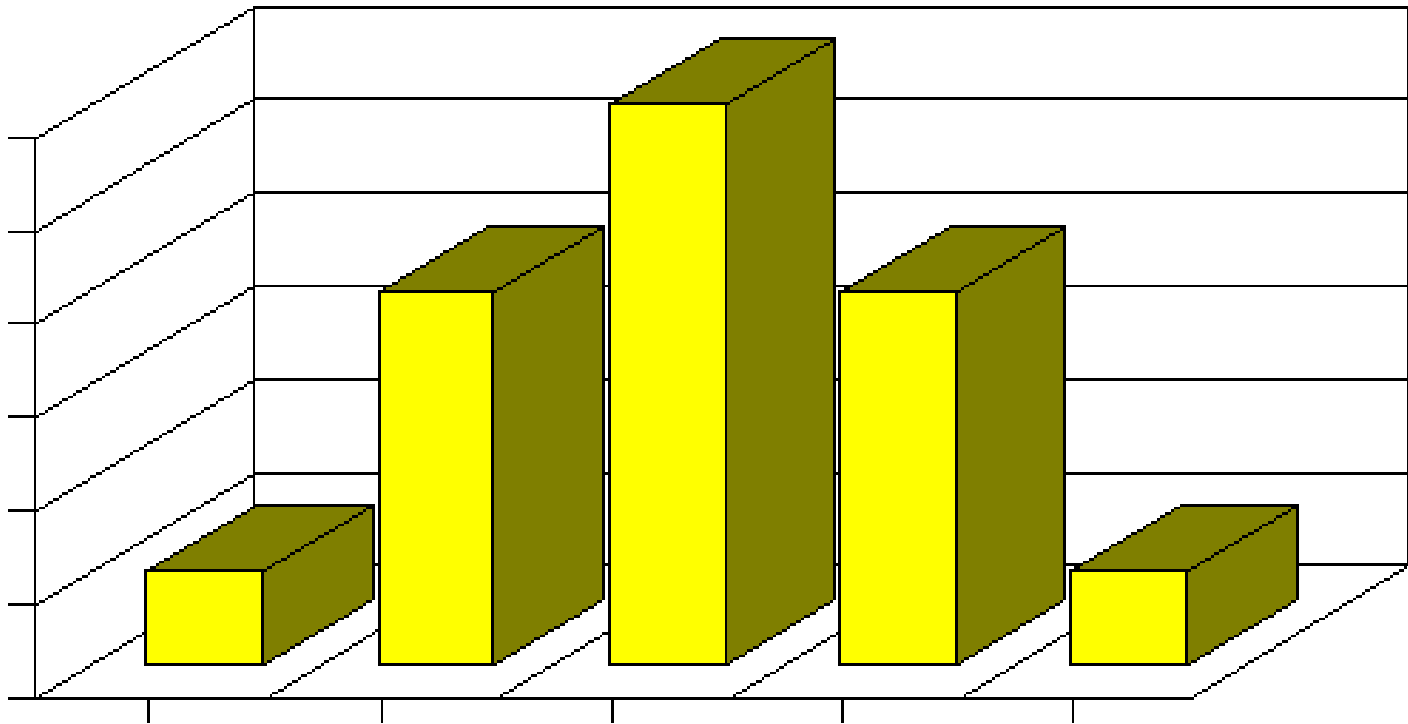
60"

172 cm

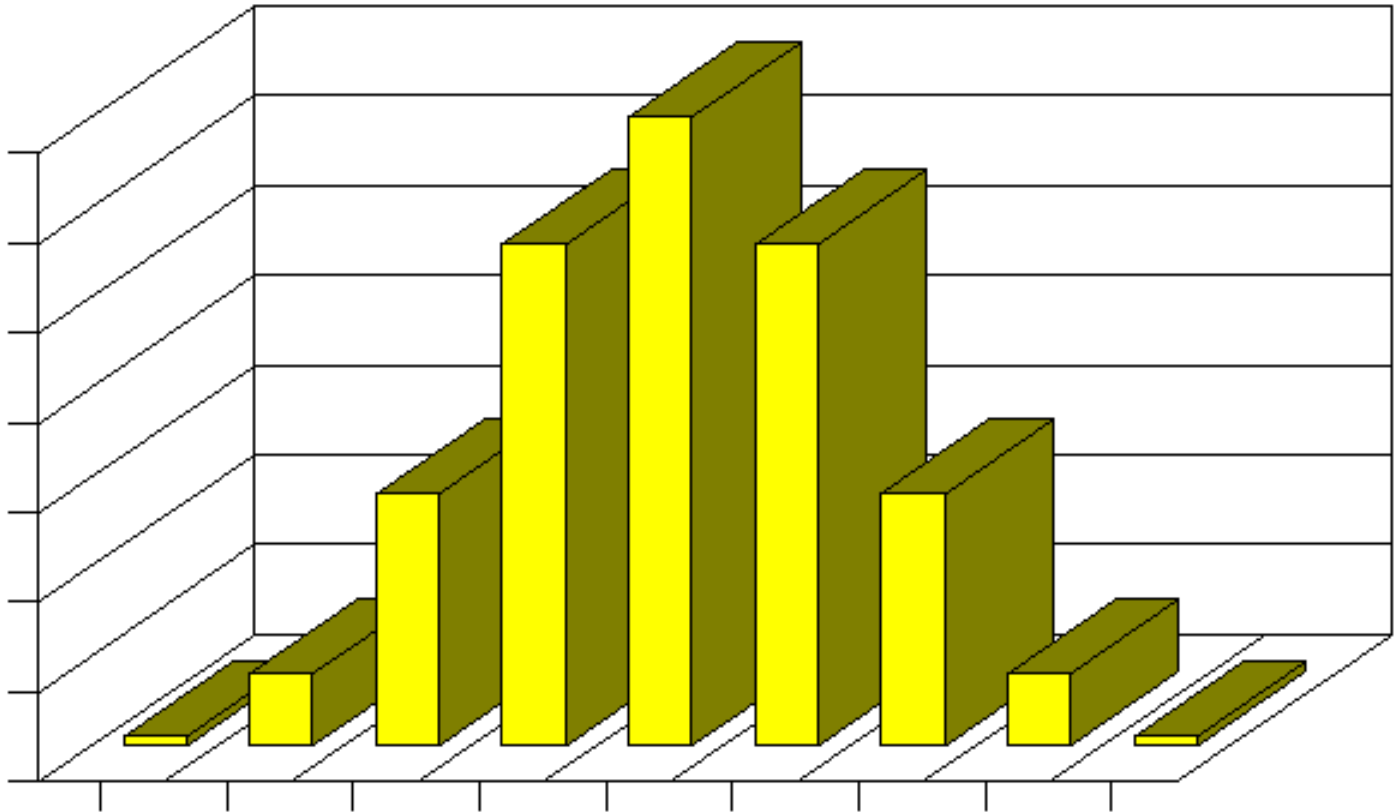
203 cm

Altura do pai

# Altura – 1 loco, 3 alelos



# Altura – 2 locos, 3 alelos





**Conforme mais locos são incluídos temos duas consequências:**

- 1. O simples relacionamento um a um de genótipo e fenótipo desaparece; exceto nos fenótipos extremos não é possível inferir o genótipo através do fenótipo.**
- 2. Conforme aumenta o numero de locos a distribuição parece mais e mais como um distribuição normal.**

# O Modelo de Limiar

- Doenças que não seguem distribuição normal
- Presente ou ausente – mas não seguem padrões esperados nas doenças monogênicas
- Limiar de sensibilidade
- Estenose pilórica – 1/200 homens,
- 1/1.000 mulheres

# Estenose pilórica

- Limiar masculino mais baixo
- Menos fatores causadores da doença são necessários par gerar o distúrbio nos homens

# Risco – Recorrendia (%) Etenose Pilórica

Parentes	Probandos masculinos	Probandos femininos
Irmãos	3,8	9,2
Irmãs	2,7	3,8

# Autismo Infantil

- Quadro similar
- Proporção masculino/feminino 4:1
- Risco de irmãos de probandos masculinos 3,5%
- Risco de irmãos de probandos femininos 7,0%

Características multifatoriais são aquelas que resultam da interação entre múltiplos genes e frequentemente múltiplos fatores ambientais.

## Exemplos de características multifatoriais

Características antropométricas: peso, altura, diâmetro cefálico, etc.	Características fenotípicas: Cor de cabelo, cor de pele, cor dos olhos, tipo de cabelo, etc.
Malformações congênitas: Lábio leporino, palato fendido, pé torto congênito, etc.	Doenças comuns: Diabetes, hipertensão, obesidade, artrite reumatóide, etc.

# Estimativas de herdabilidade de doenças de etiologia multifatorial

<b>Doença</b>	<b>Freq. (%)</b>	<b>Herd. (%)</b>
Esquizofrenia	1	85
Asma	4	80
Lábio leporino	0,1	76
Estenose pilórica	0,3	75



# Estimativas de herdabilidade de doenças de etiologia multifatorial

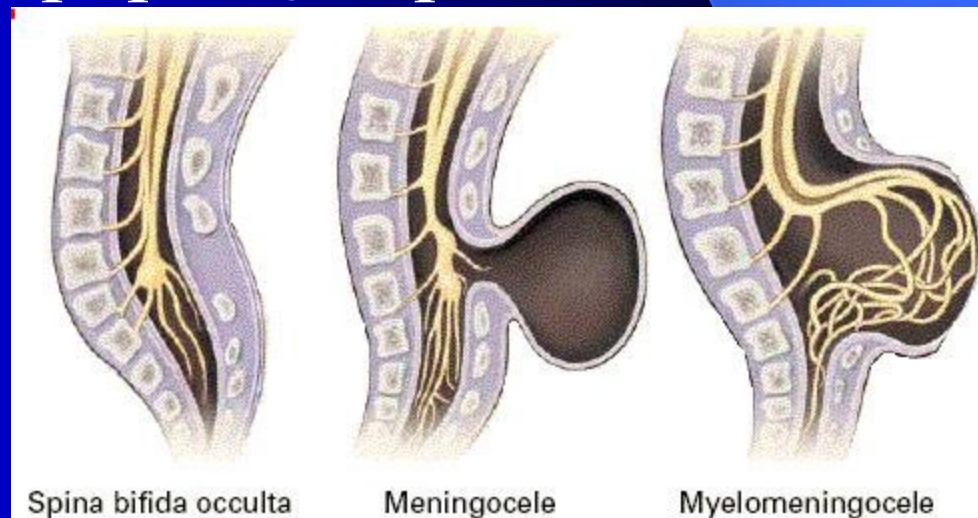
<b>Doença</b>	<b>Freq. (%)</b>	<b>Herd. (%)</b>
Espondilite anquilosante	0,2	70
Pé torto	0,1	68
Doença arterial coronaria	3	65
Hipertensão arterial	5	62

# Estimativas de herdabilidade de doenças de etiologia multifatorial

<b>Doença</b>	<b>Freq. (%)</b>	<b>Herd. (%)</b>
Deslocamento congênito do quadril	0,1	60
Anencefalia com espinha bífida	0,3	60
Úlcera péptica	4	37
Doença cardíaca congênita	0,55	35

# Riscos de recorrência

- Riscos empíricos
- Na Inglaterra 5% dos irmãos de casos com defeitos de tubo neural também o tem
- Nos EUA é de 2-3%
- Os riscos de recorrência para doenças multifatoriais podem mudar substancialmente de uma população para outra



# ○ Defeitos do tubo neural (DTNs)

## Espinha bífida



**Craniorachischisis**  
Completely open brain and spinal cord



**Anencephaly**  
Open brain and lack of skull vault



**Encephalocele**  
Herniation of the meninges (and brain)



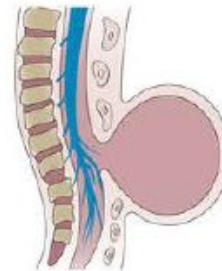
**Iniencephaly**  
Occipital skull and spine defects with extreme retroflexion of the head



**Spina bifida occulta**  
Closed asymptomatic NTD in which some of the vertebrae are not completely closed



**Closed spinal dysraphism**  
Deficiency of at least two vertebral arches, here covered with a lipoma



**Meningocele**  
Protrusion of the meninges (filled with CSF) through a defect in the skull or spine



**Myelomeningocele**  
Open spinal cord (with a meningeal cyst)

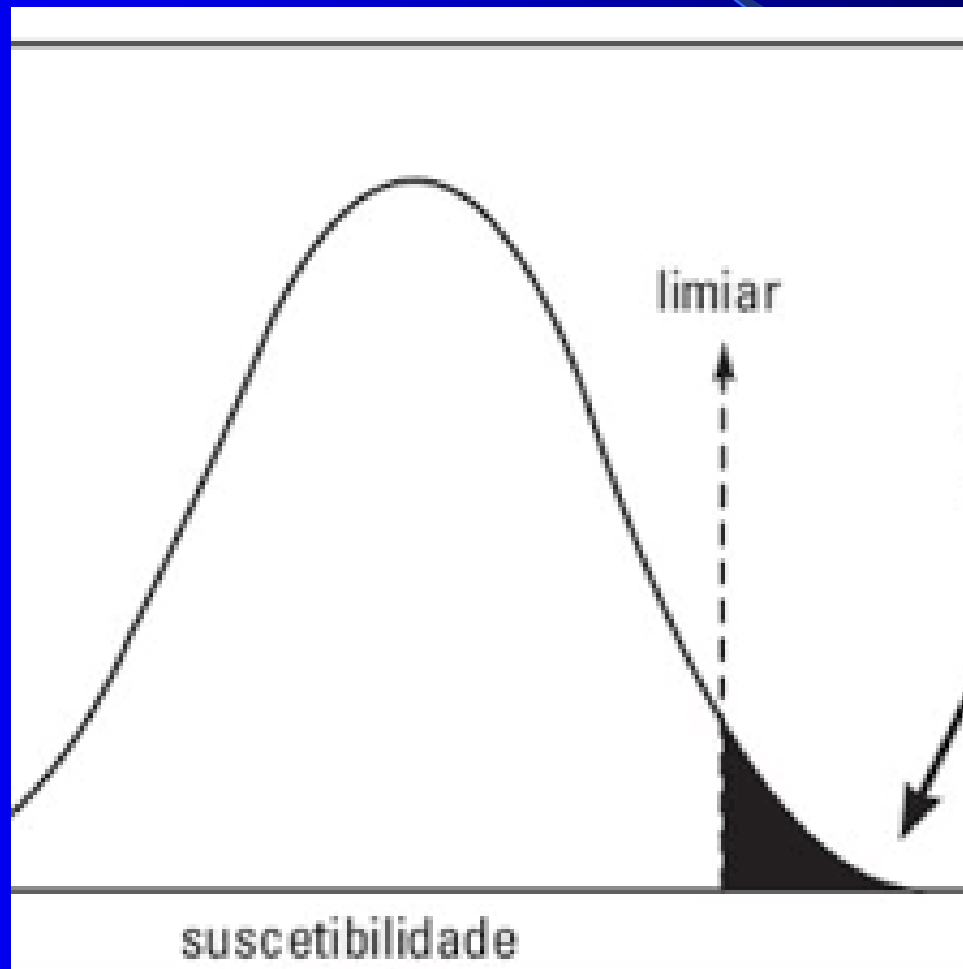
Nature Reviews | [Disease Primers](#)

## Anencefalia

# Diferenciar tipos de herança

- Multifatoriais ou poligenicas
- Doenças monogenicas com penetrancia reduzida ou expressividade variavel
- Como diferenciar?

# Modelo de limiar para doenças



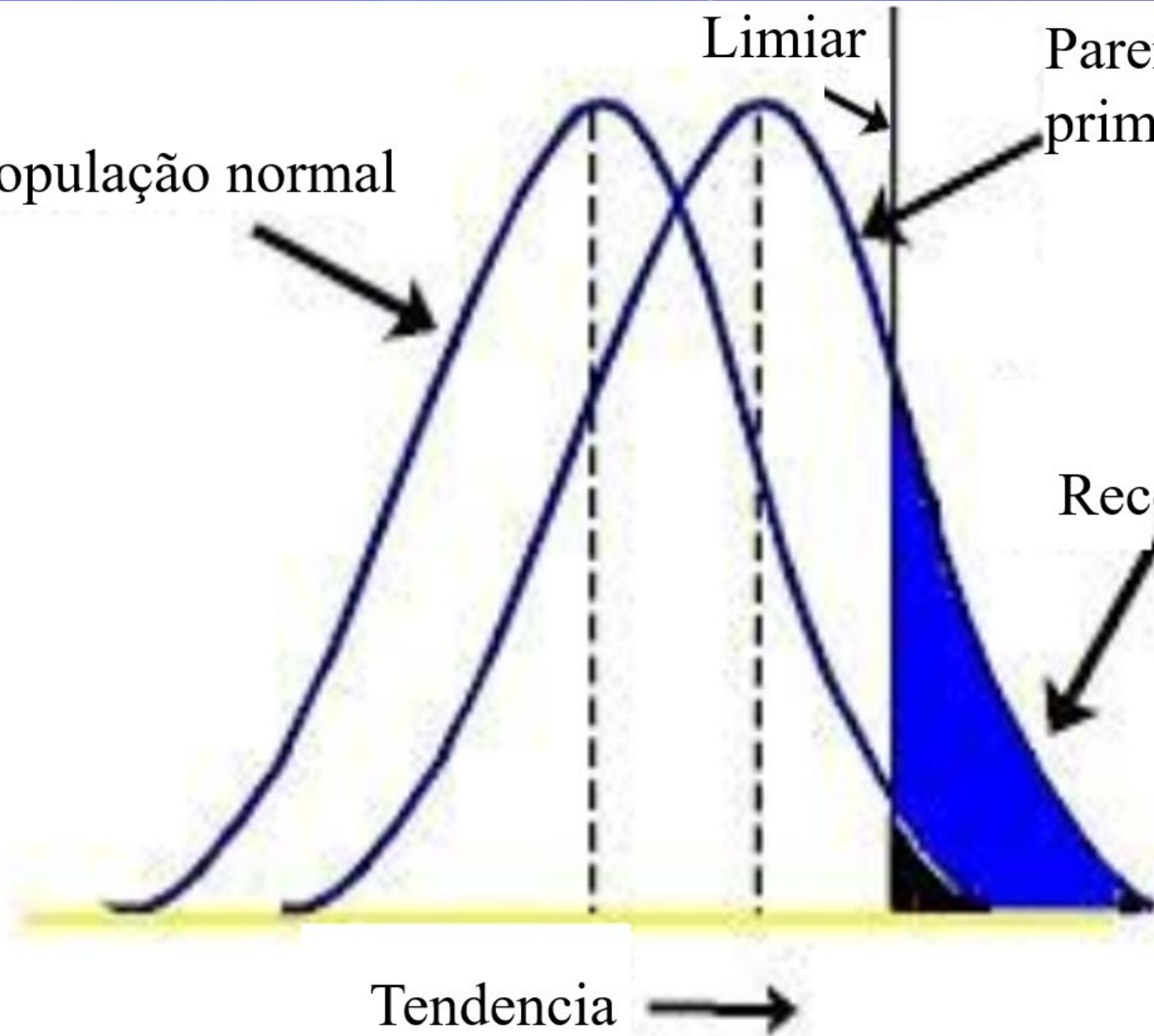
População normal

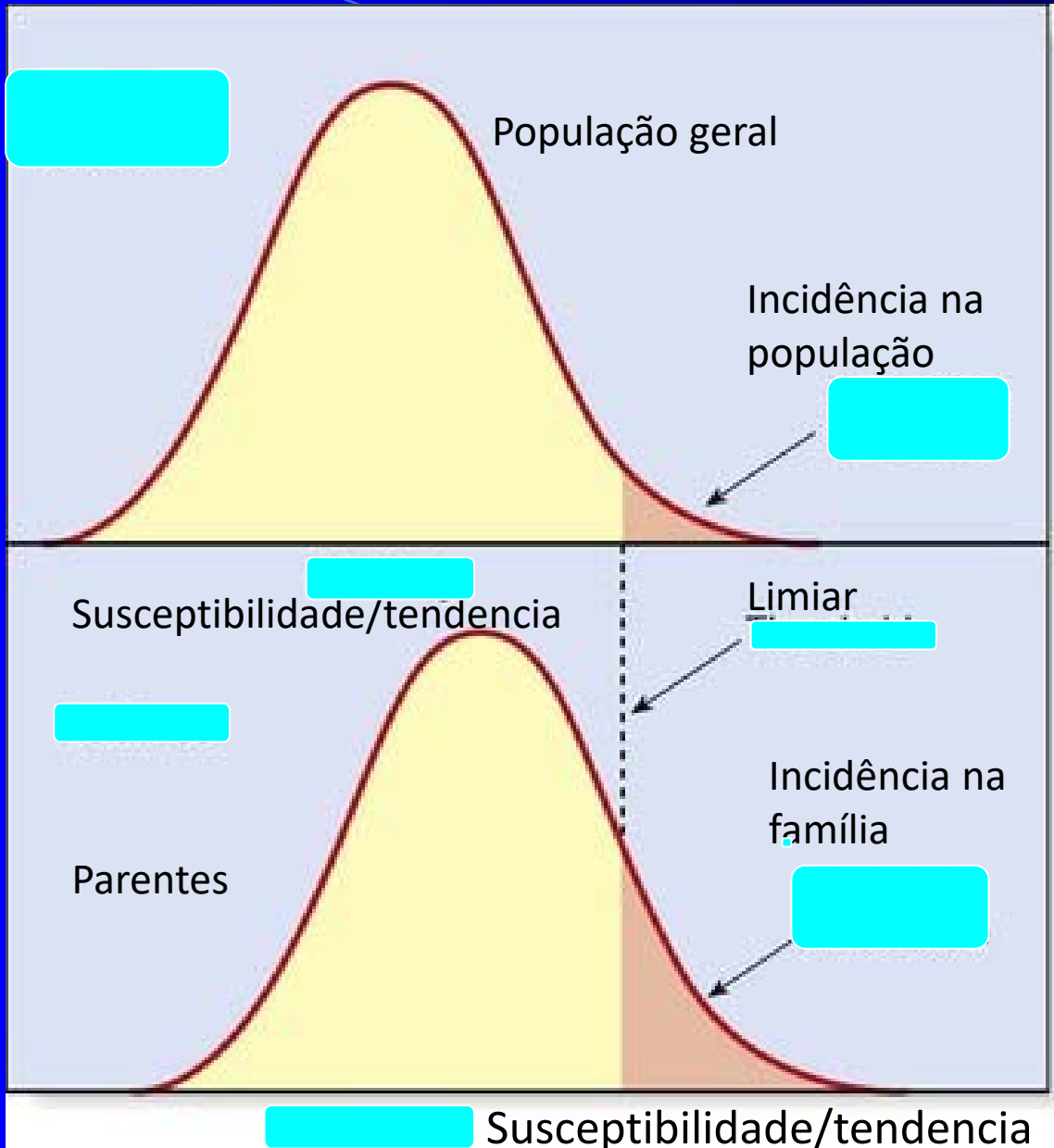
Limiar

Parentes de primeiro grau

Recorrência

Tendencia







# Critérios para identificar a herança multifatorial

- 1. O risco aumenta se mais de um membro da família for afetado
- Exemplo: risco de recorrência de um irmão para um defeito de septo ventricular (VSD)
- 3% se tiver um irmão com VSD
- 10% se tiver dois irmãos.
- O risco para doenças monogênicas não muda

# Critérios para identificar a herança multifatorial

- 2. Se a expressão no probando é mais grave, o risco de recorrência é maior
- Indica que a pessoa afetada está em um extremo da distribuição de suscetibilidade
- Exemplo – ocorrência bilateral de fenda labial/palatina

# Fenda lábio leporino

---

Incidência: 1.0/1000 caucasiana

Pode ser isolado, associado a outras MF e a síndromes.



Unilateral cleft lip



Bilateral cleft lip

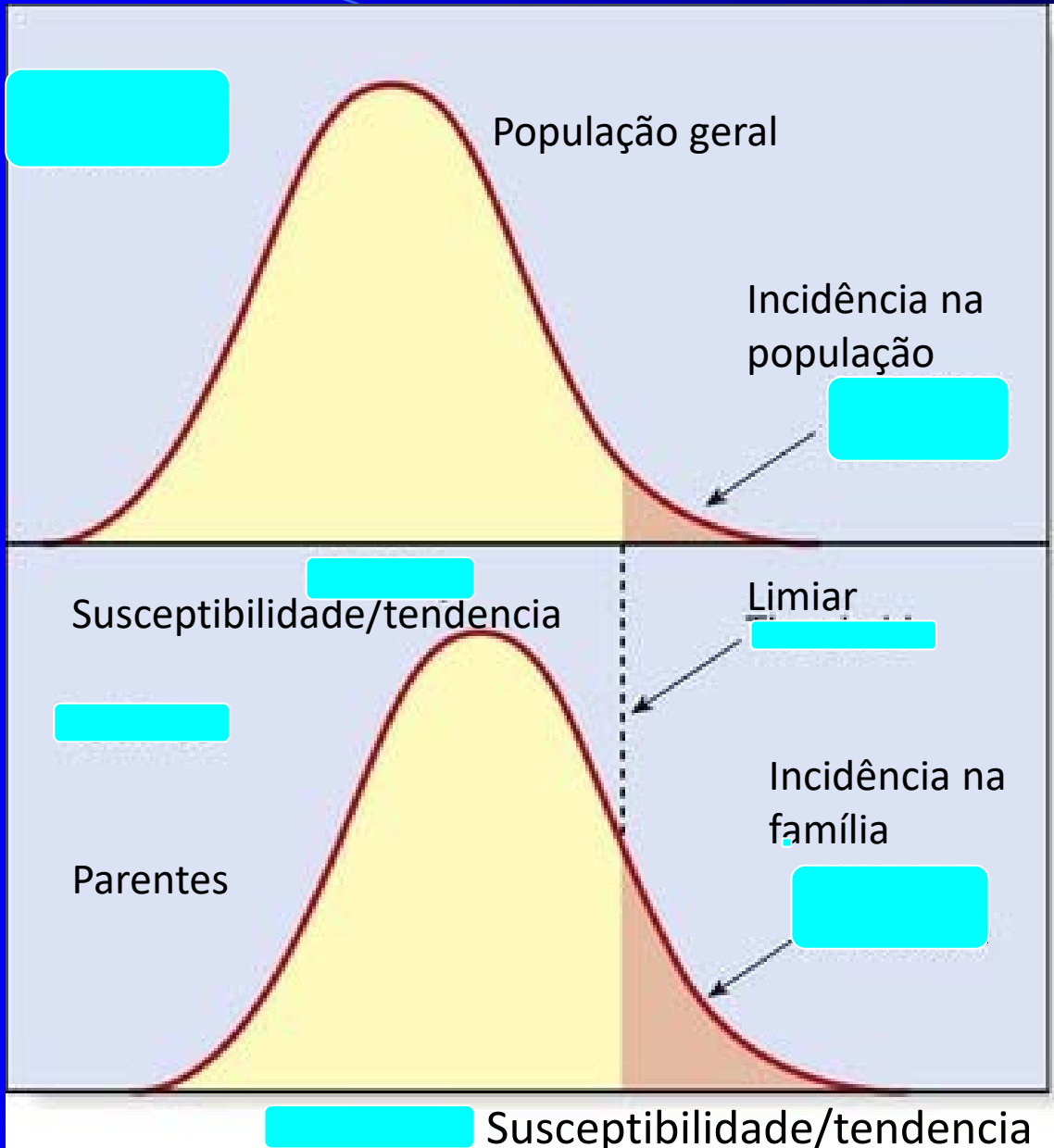
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

- a) Prevalência de 2 homens:1 mulher
- b) Concordância em gêmeos MZ=40% e DZ= 5%.

OBS: A Fenda Palatina isolada é outra condição independente também multifatorial.

# Critérios para identificar a herança multifatorial

- 3. O risco de recorrência é maior se o probando é do sexo menos comumente afetado
- Porque uma pessoa afetada do sexo menos suscetível está em geral numa posição mais extrema na distribuição de suscetibilidade.



# Critérios para identificar a herança multifatorial

- 4. O risco de recorrência para a doença diminui em geral rapidamente nos parentes mais distantes entre si.
- Nos monogênicos 50% a cada grau de parentesco. 50% irmãos, 25% para tio-sobrinho, 12,5% primos em primeiro grau
- Mais rápido em herança multifatorial

Doença	Risco			
	1 grau	2 grau	3 grau	geral
Fenda labial	4.0	0.7	0.3	0.1
Pé torto	2.5	0.5	0.2	0.1
Autismo infantil	4.5	0.1	0.05	0.04



# Critérios para identificar a herança multifatorial

- 5. Se a prevalência da doença em uma população é  $f$ , o risco para o prole e irmão dos probandos é de aproximadamente o raiz quadrado de  $f$ .



- Se uma doença multifatorial tem uma frequência de um em 2.500 na população,
- calcula o risco de recorrência em uma família onde o primeiro filho exibiu a doença.

- $1/2500 = 0,0004 = 0,02 \times 0,02$

- $1/2500 = 1/50 \times 1/50$  - então o risco de recorrência seria  $1/50$  ou  $0,02$

# Estenose pilórica

- Frequência varia nas populações, mais comum em caucasianos e em homens
- Supondo 9 em cada 10.000 na população
- = 0,0009
- $0,03 \times 0,03 = 0,0009$

# Natureza e ambiente

- Separação dos efeitos do gene e dos efeitos do ambiente.
- Estudos de gêmeos
- Estudos de adoção

# Comparar gêmeos

- Gêmeos monozigóticos
  - Idênticos
- Gêmeos dizigóticos
  - Fraternais
- Se ambos os membros de um par de gêmeos compartilham uma característica – são concordantes
- Discordantes

## Concordance rates in MZ and DZ twins

Disorder	Concordance (%)	
	MZ	DZ
Nontraumatic epilepsy	70	6
Multiple sclerosis	17.8	2
Type 1 diabetes	40	4.8
Schizophrenia	53	15
Osteoarthritis	32	16
Rheumatoid arthritis	12.3	3.5
Psoriasis	72	15
Cleft lip with/without cleft palate	30	5
Systemic lupus erythematosus	22	0

Característica ou doença	MZ	DZ	Herdabilidade
Alcoolismo	>0,60	<0,30	0,60
Altura	0,94	0,44	1,0
QI	0,76	0,51	0,50
Fenda labial	0,38	0,08	0,60
Esclerose mult.	0,28	0,03	0,50
Índice de massa corporal	0,95	0,53	0,84

# Estudos de Adoção

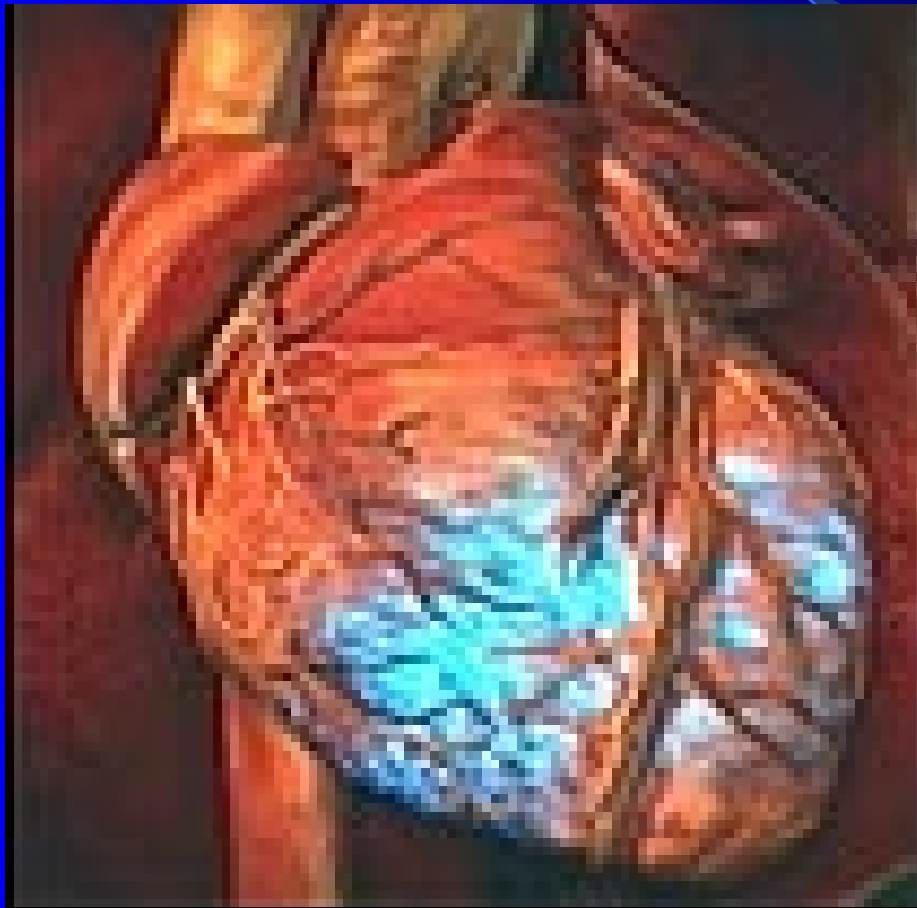
- Crianças de um genitor com uma doença
- Separar efeito do ambiente
- 8-10% dos filhos adotados de um genitor esquizofrênico desenvolvem esquizofrenia
- Apenas 1% dos filhos adotados de genitores não afetados tornam se esquizofrênicos



# Defeitos do tubo neural (NTD)

- Anencefalia, Encefalocele
- Espinha bifida – hidrocefalia secundaria
- 1-3/1.000
- Tubo neural se fecha – 4 semana
- Acido fólico para a mãe reduz 50-70%
- Gatilho ambiental
- Se tiver um filho com NTD, aumenta para 3%

# Doenças cardíacas coronárias



# Doenças cardíacas coronárias

- Aterosclerose
- Obesidade, fumo
- Historia familiar
- 3X se parentes de primeiro grau tiver
- Defeitos do receptor para LDL

# Câncer de próstata

- Parente próximo – aumenta 2-3 X
- Cerca de 5-10% dos casos são resultantes de mutações herdadas

# Alcoolismo

- Componente ambiental
- Componente familiar
- Tipo I – mais tardia  $h = 0,21$
- Tipo II – mais cedo  $h = 0,88$
- Genes para suscetibilidade
- 100 bi

# Diabete

- Entre 12 e 20 loci para tendência de ter problemas com diabete
- Através de estudos de ligação genética
- Fatores ambientais fortes
- Muitos genes envolvidos
- !

# Multifatorial

- Aglomeração familiar mas sem padrão de herança monogênica
- Oligogênico ou poligênico
- Identificados por estudos familiares, de gêmeos e de adoção
- Diabetes mellitus tipo I
- Doença de Alzheimer
- Esquizofrenia