

Varição Genética nas Populações

Nos capítulos anteriores exploramos a natureza da variação genética e genômica e da mutação e da herança de alelos diferentes nas famílias. No geral, mencionamos as diferenças nas frequências de alelos diferentes em diferentes populações, sejam avaliadas através da análise de diferentes polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), indels, ou variações no número de cópias (CNVs) nos genomas de muitos milhares de indivíduos estudados em todo o mundo (Cap. 4), ou inferidas pela determinação de indivíduos com fenótipos específicos e distúrbios genéticos entre as populações ao redor do globo (Caps. 7 e 8). Aqui, consideraremos mais detalhadamente a genética das populações e os princípios que influenciam a frequência dos genótipos e fenótipos nessas populações.

Genética de populações é o estudo quantitativo da distribuição da variação genética nas populações e como as frequências de genes e de genótipos são mantidas ou mudam ao longo do tempo, tanto dentro de uma população quanto entre populações. A genética de populações está preocupada tanto com fatores genéticos, tais como mutação e reprodução, quanto com fatores ambientais e sociais, tais como a seleção e migração, que juntos determinam a frequência e a distribuição dos alelos e genótipos nas famílias e nas comunidades. Uma descrição matemática do comportamento dos alelos nas populações é um elemento importante de muitas disciplinas, incluindo a antropologia, biologia evolutiva e genética humana. No momento, os geneticistas humanos usam os princípios e métodos da genética de populações para resolver muitas perguntas sem resposta no que diz respeito à história e à estrutura genética das populações humanas, ao fluxo de alelos entre as populações e entre as gerações e, muito importante, aos métodos ideais para a identificação de suscetibilidade genética a doenças comuns, que introduzimos no Capítulo 8. Na prática da genética médica, a genética de populações fornece conhecimento sobre vários genes de doença que são comuns em diferentes populações. Tais informações são necessárias para o diagnóstico clínico e o aconselhamento genético, incluindo a determinação das frequências alélicas necessárias para os cálculos de risco precisos.

Neste capítulo, descrevemos o conceito central e organizador da genética de populações, o **equilíbrio de Hardy-Weinberg**. Consideramos seus pressupostos e os fatores que podem causar desvio verdadeiro ou aparente do equilíbrio em populações reais, em oposição às populações idealizadas. Por fim, fornecemos algumas reflexões sobre como as

diferenças em variantes alélicas ou nas frequências do gene da doença surgem entre os membros de grupos diferentes, mais ou menos geneticamente isolados.

GENÓTIPOS E FENÓTIPOS NAS POPULAÇÕES

Frequências Alélicas e Genotípicas nas Populações

Para ilustrar a relação entre as frequências alélicas e genotípicas nas populações, começamos com um exemplo importante de um traço autossômico comum regido por um único par de alelos. Considere o gene *CCR5*, que codifica um receptor de citocina de superfície celular que serve como um ponto de entrada para determinadas cepas do vírus da imunodeficiência humana (HIV), que provoca a **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**. Uma deleção de 32 pb nesse gene resulta em um alelo ($\Delta CCR5$) que codifica uma proteína não funcional devido a uma mudança de fase de leitura e término prematuro. Indivíduos homocigotos para o alelo $\Delta CCR5$ não expressam o receptor na superfície de suas células imunes e, como consequência, são resistentes à infecção pelo HIV. A perda da função do *CCR5* parece ser um traço benigno, e sua única consequência fenotípica conhecida é a resistência à infecção pelo HIV. Uma amostra de 788 indivíduos da Europa ilustra a distribuição dos indivíduos que eram homocigotos para o alelo *CCR5* selvagem, homocigotos para o alelo $\Delta CCR5$, ou heterocigotos (Tabela 9-1).

Com base nas frequências genotípicas observadas, podemos determinar diretamente as frequências alélicas, simplesmente contando os alelos. Nesse contexto, quando nos referimos à frequência de um alelo na população, estamos considerando um **pool genético** hipotético como uma coleção de todos os alelos em um *locus* específico para toda a população. Para *loci* autossômicos, o tamanho do *pool* genético em um *locus* é duas vezes o número de indivíduos na população, porque cada genótipo autossômico consiste em dois alelos; ou seja, um indivíduo $\Delta CCR5/\Delta CCR5$ possui dois alelos de $\Delta CCR5$ e um indivíduo *CCR5*/ $\Delta CCR5$ tem um alelo de cada tipo. Neste exemplo, então, a frequência observada do alelo *CCR5* é:

$$\frac{(2 \times 647) + (1 \times 134)}{788 \times 2} = 0,906$$

Da mesma forma, podemos calcular a frequência do alelo $\Delta CCR5$ como 0,094, somando quantos alelos de $\Delta CCR5$

TABELA 9-1 Frequências Genotípicas para o Alelo Selvagem CCR5 e o Alelo de Deleção ΔCCR5

Genótipo	Número de Indivíduos	Frequência do Genótipo Observado	Alelo	Frequências Alélicas Derivadas
CCR5/CCR5	647	0,821		
CCR5/ΔCCR5	134	0,168	CCR5	0,906
ΔCCR5/ΔCCR5	7	0,011	ΔCCR5	0,094
Total	788	1,000		

Dados de Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion. *Nat Genet* 16:100-103, 1997.

estão presentes $[(2 \times 7) + (1 \times 134)] = 148$, de um total de 1.576 alelos nessa amostra], o que resulta em uma frequência de alelo ΔCCR5 de $148/1.576 = 0,094$. Alternativamente, (e de forma mais simples), podemos subtrair a frequência do alelo normal CCR5, 0,906, de 1, porque as frequências dos dois alelos devem dar um total de 1, resultando em uma frequência do alelo ΔCCR5 de 0,094.

A Lei de Hardy-Weinberg

Como acabamos de demonstrar com o exemplo de CCR5, podemos usar uma amostra de indivíduos com genótipos conhecidos em uma população para derivar as estimativas das frequências alélicas, simplesmente contando os alelos em indivíduos com cada genótipo. Mas, e o contrário? Podemos calcular a proporção da população com genótipos diferentes uma vez que sabemos quais são as frequências alélicas? Derivar as frequências genotípicas a partir das frequências alélicas não é tão simples como contar, porque na verdade não sabemos de antemão como os alelos são distribuídos entre homozigotos e heterozigotos. Se uma população preenche certas suposições (veja mais adiante), no entanto, há uma equação matemática simples para calcular as frequências genotípicas a partir das frequências alélicas. Essa equação é conhecida como a lei de Hardy-Weinberg. Essa lei, a pedra angular da genética de populações, foi denominada assim em homenagem a Godfrey Hardy, um matemático inglês, e a Wilhelm Weinberg, um médico alemão, que, independentemente, a formularam em 1908.

A lei de Hardy-Weinberg tem dois componentes críticos. O primeiro é que, sob certas condições ideais (Quadro), existe uma relação simples entre as frequências alélicas e as frequências genotípicas em uma população. Suponha que p seja a frequência do alelo A , e q seja a frequência do alelo a no pool genético. Assuma que os alelos se combinam em genótipos aleatoriamente; ou seja, o casamento na população ocorre completamente ao acaso em relação aos genótipos nesse locus. A chance de que dois alelos A irão emparelhar-se para dar o genótipo AA é então p^2 ; a chance de que dois alelos a se unirão para dar o genótipo aa é q^2 ; e a chance de ter um par com um A e um a , resultando no genótipo Aa , é $2pq$ (o fator 2 vem do fato de que o alelo A poderia ser herdado da mãe e o alelo a do pai, ou vice-versa). A lei de Hardy-Weinberg diz que a frequência dos três genótipos AA , Aa e aa é dada pelos termos da expansão binomial $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$. Essa lei se aplica a todos os loci autossômicos e ao cromossomo X nas mulheres, mas não para os loci ligados ao X em homens que têm apenas um único cromossomo X.

A LEI DE HARDY-WEINBERG

A lei de Hardy-Weinberg baseia-se nesses pressupostos:

- A população em estudo é grande e os casamentos são aleatórios em relação ao locus em questão.
- As frequências alélicas permanecem constantes ao longo do tempo por causa do seguinte:
 - Não há nenhuma taxa apreciável de mutação nova.
 - Os indivíduos com todos os genótipos são igualmente capazes de casar e transmitir seus genes; ou seja, não há seleção contra qualquer genótipo específico.
 - Não tem havido imigração significativa de indivíduos de uma população com frequências alélicas muito diferentes da população endógena.

Uma população que parece razoavelmente preencher esses pressupostos é considerada em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A lei pode ser adaptada para genes com mais de dois alelos. Por exemplo, se um locus tem três alelos, com frequências p , q e r , a distribuição genotípica pode ser determinada por $(p + q + r)^2$. Em termos gerais, as frequências genotípicas para qualquer número conhecido de alelos a_n com frequências alélicas p_1, p_2, \dots, p_n podem ser derivadas dos termos da expansão de $(p_1 + p_2 + \dots + p_n)^2$.

Um segundo componente da lei de Hardy-Weinberg é que, se as frequências alélicas não mudam de geração em geração, a proporção de genótipos não mudará também, ou seja, as frequências genotípicas da população de geração para geração permanecerão constantes, em equilíbrio, se as frequências alélicas p e q permanecerem constantes. Mais especificamente, quando há casamento aleatório em uma população que está em equilíbrio e genótipos AA , Aa e aa estão presentes nas proporções p^2 , $2pq$, q^2 , então as frequências genotípicas na próxima geração permanecerão nas mesmas proporções relativas, p^2 , $2pq$, q^2 . A prova deste equilíbrio é mostrada na Tabela 9-2. É importante observar que o equilíbrio de Hardy-Weinberg não especifica quaisquer valores específicos para p e q ; sejam quais forem as frequências alélicas que estiverem presentes na população, elas resultarão em frequências genotípicas de p^2 , $2pq$, q^2 e estas frequências genotípicas relativas permanecerão constantes de geração em geração, desde que as frequências alélicas permaneçam constantes e sejam preenchidas as outras condições do Quadro.

Aplicando a fórmula de Hardy-Weinberg ao exemplo do CCR5 dado anteriormente, com frequências relativas dos dois alelos na população de 0,906 (para o alelo selvagem CCR5) e 0,094 (para o ΔCCR5), então, a lei de Hardy-Weinberg afirma que as proporções rela-

TABELA 9-2 Frequências dos Tipos de Casamento e Prole para uma População em Equilíbrio de Hardy-Weinberg com Genótipos Parentais na Proporção $p^2 : 2pq : q^2$

Tipos de Casamentos			Prole		
Mãe	Pai	Frequência	AA	Aa	aa
AA	AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	p^4		
AA	Aa	$p^2 \times 2pq = 2p^3q$	$\frac{1}{2}(2p^3q)$	$\frac{1}{2}(2p^3q)$	
Aa	AA	$2pq \times p^2 = 2p^3q$	$\frac{1}{2}(2p^3q)$	$\frac{1}{2}(2p^3q)$	
AA	aa	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		p^2q^2	
aa	AA	$q^2 \times p^2 = p^2q^2$		p^2q^2	
Aa	Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	$\frac{1}{4}(4p^2q^2)$	$\frac{1}{2}(4p^2q^2)$	$\frac{1}{4}(4p^2q^2)$
Aa	aa	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$\frac{1}{2}(2pq^3)$	$\frac{1}{2}(2pq^3)$
aa	Aa	$q^2 \times 2pq = 2pq^3$		$\frac{1}{2}(2pq^3)$	$\frac{1}{2}(2pq^3)$
aa	aa	$q^2 \times q^2 = q^4$			q^4

Soma de descendentes AA = $p^4 + p^3q + p^3q + p^2q^2 = p^2(p^2 + 2pq + q^2) = p^2(p+q)^2 = p^2$. (Lembre-se que $p+q=1$)

Soma de descendentes Aa = $p^3q + p^3q + p^2q^2 + p^2q^2 + 2p^2q^2 + pq^3 + pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq(p+q)^2 = 2pq$.

Soma de descendentes aa = $p^2q^2 + pq^3 + pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2(p+q)^2 = q^2$.

tivas das três combinações de alelos (genótipos) são $p^2 = 0,906 \times 0,906 = 0,821$ (para um indivíduo que tem dois alelos selvagens CCR5), $q^2 = 0,094 \times 0,094 = 0,009$ (para dois alelos Δ CCR5) e $2pq = (0,906 \times 0,094) + (0,094 \times 0,906) = 0,170$ (para um alelo CCR5 e um alelo Δ CCR5). Quando essas frequências genotípicas, que foram *calculadas* com base na lei de Hardy-Weinberg, são aplicadas a uma população de 788 indivíduos, os números derivados de pessoas com os três genótipos diferentes (647: 134 : 7) são, de fato, idênticos aos números reais *observados* na Tabela 9-1. Desde que os pressupostos da lei de Hardy-Weinberg sejam cumpridos em uma população, esperamos que essas frequências genotípicas (0,821: 0,170: 0,009) permaneçam constantes, geração após geração, nessa população.

A Lei de Hardy-Weinberg em Doenças Autossômicas Recessivas

A principal aplicação prática da lei de Hardy-Weinberg na genética médica é no aconselhamento genético para distúrbios autossômicos recessivos. Para uma doença como a **fenilcetonúria** (PKU), existem centenas de alelos mutantes diferentes com frequências que variam entre os diferentes grupos de populações definidos pela geografia e/ou pela etnia (Cap. 12). Os indivíduos afetados podem ser homocigotos para o mesmo alelo mutante, mas são heterocigotos compostos para diferentes alelos mutantes mais frequentemente do que não (Cap. 7). Para muitos transtornos, no entanto, é conveniente considerar todos os alelos causadores de doença juntos e tratá-los como um único alelo mutante, com frequência q , mesmo quando houver uma heterogeneidade alélica significativa nos alelos causadores da doença. Da mesma forma, a frequência combinada de todos os alelos selvagens ou normais, p , é dada por $1 - q$.

Suponha que quiséssemos saber a frequência de todos os alelos da PKU causadores da doença em uma população para uso no aconselhamento genético, por exemplo, para informar os casais de seu risco de ter uma criança com PKU.

Se fôssemos tentar determinar diretamente a frequência dos alelos de PKU causadores da doença a partir das frequências genotípicas, como fizemos no exemplo anterior do alelo Δ CCR5, precisaríamos saber a frequência de heterocigotos na população, uma frequência que não pode ser medida diretamente por causa do caráter recessivo da PKU; os heterocigotos são portadores assintomáticos silenciosos (Cap. 7), e sua frequência na população (i.e., $2pq$) não pode ser determinada de forma confiável diretamente a partir do fenótipo.

No entanto, a frequência de homocigotos afetados/heterocigotos compostos para alelos causadores de doenças na população (i.e., q^2) *pode* ser determinada diretamente, contando-se o número de bebês com PKU nascidos durante um determinado período de tempo e identificados por meio de programas de triagem de recém-nascidos (Cap. 18) e dividindo-se pelo número total de bebês triados durante o mesmo período de tempo. Agora, usando a lei de Hardy-Weinberg, podemos calcular a frequência do alelo mutante (q) a partir da frequência observada de homocigotos/heterocigotos compostos sozinhos (q^2), assim, fornecendo uma estimativa ($2pq$) da frequência de heterocigotos para uso no aconselhamento genético.

Para ilustrar ainda mais esse exemplo, considere uma população na Irlanda, onde a frequência de PKU é de aproximadamente um por 4.500 habitantes. Se agruparmos todos os alelos causadores de doenças e tratá-los como um único alelo com frequência q , então, a frequência de indivíduos afetados $q^2 = 1/4.500$. A partir disso, podemos calcular que $q = 0,015$ e, portanto, $2pq = 0,029$. A frequência de portadores para todos os alelos causadores de doença agrupados na população irlandesa é, portanto, cerca de 3%. Para um indivíduo conhecido por ser um portador da PKU através do nascimento de uma criança afetada na família, então haveria uma chance de cerca de 3% de ele ou ela encontrar um novo parceiro de etnia irlandesa, que também fosse portador, e essa estimativa poderia ser usada para fornecer o aconselhamento genético. Observe, no entanto, que essa estimativa se aplica somente à população em

questão. Se o novo companheiro não for da Irlanda, mas da Finlândia, onde a frequência de PKU é muito baixa (≈ 1 por 200.000), sua chance de ser um portador seria de apenas 0,6%.

Nesse exemplo, agrupamos todos os alelos causadores de PKU juntos, com a finalidade de estimar q . Para outras doenças, no entanto, tais como os distúrbios da hemoglobina, que consideraremos no Capítulo 11, alelos mutantes diferentes podem levar a doenças muito diferentes e, portanto, não faria sentido agrupar todos os alelos mutantes, mesmo quando o mesmo *locus* estiver envolvido. Em vez disso, a frequência dos alelos, levando a diferentes fenótipos (tais como a anemia falciforme e a β -talassemia, no caso de diferentes alelos mutantes para o *locus* da β -globina) é calculada separadamente.

A Lei de Hardy-Weinberg em Doenças Ligadas ao X

Lembre-se do Capítulo 7 que, para genes ligados ao X, existem três genótipos femininos, mas apenas dois genótipos masculinos possíveis. Para ilustrar as frequências gênicas e genotípicas quando o gene de interesse é ligado ao X, usamos a característica conhecida como **daltonismo para as cores vermelha-verde** ligado ao X, que é causado por mutações de uma série de genes de pigmentos visuais no cromossomo X. Usamos o daltonismo como exemplo porque, tanto quanto sabemos, ele não é um traço deletério (exceto pelas eventuais dificuldades com semáforos), e os daltônicos não são sujeitos à seleção. Como discutido mais adiante, levar em conta o efeito da seleção complica a estimativa das frequências genéticas.

Nesse exemplo, usamos o símbolo cb para todos os alelos mutantes de daltonismo e o símbolo $+$ para o alelo selvagem, com frequências q e p , respectivamente (Tabela 9-3). As frequências dos dois alelos podem ser determinadas diretamente a partir da incidência dos fenótipos correspondentes nos *homens*, pela simples contagem dos alelos. Como as mulheres têm dois cromossomos X, seus genótipos são distribuídos como genótipos autossômicos, mas como os alelos do daltonismo são recessivos, os homocigotos normais e heterocigotos geralmente não são distinguíveis. Conforme mostrado na Tabela 9-3, a frequência de daltonismo em mulheres é muito menor do que em homens. Menos de 1% das mulheres é daltônica, mas quase 15% são portadoras de

um alelo mutante para daltonismo e têm 50% de chance de ter um filho daltônico em cada gestação de fetos do sexo masculino.

FATORES QUE ALTERAM O EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG

Subjacente à lei de Hardy-Weinberg e ao seu uso, temos uma série de suposições (Quadro), das quais nem todas podem ser conhecidas (ou razoavelmente inferidas) por todas as populações. A primeira é que a população em estudo é grande e que o casamento é aleatório. Entretanto, uma população muito pequena, na qual eventos aleatórios podem alterar radicalmente uma frequência alélica, poderá não satisfazer essa primeira suposição. Essa primeira suposição também é rompida quando a população contém subgrupos cujos membros optam por se casar dentro de seu próprio subgrupo, em vez de se casar com a população em geral. A segunda suposição é que as frequências alélicas não mudam significativamente ao longo do tempo. Isso requer que não haja qualquer migração dentro ou fora da população por grupos, cujas frequências alélicas em um *locus* de interesse sejam radicalmente diferentes das frequências alélicas na população como um todo. Da mesma forma, a seleção a favor ou contra alelos específicos, ou a adição de novos alelos ao *pool* genético devido a mutações, irá romper os pressupostos da lei de Hardy-Weinberg.

Na prática, algumas dessas violações são mais prejudiciais do que outras para a aplicação da lei em populações humanas. Como será mostrado nas seções a seguir, violar o pressuposto de casamento aleatório pode causar grandes desvios da frequência de indivíduos homocigotos para uma condição autossômica recessiva, que podemos esperar de frequências alélicas da população. Por outro lado, as alterações na frequência alélica devido à mutação, seleção ou migração geralmente causam desvios mais sutis e menores no equilíbrio de Hardy-Weinberg. Por fim, quando o equilíbrio de Hardy-Weinberg não se sustenta para um alelo de determinada doença em um *locus* específico, pode ser instrutivo investigar *por que* o alelo e seus genótipos associados não estão em equilíbrio, porque isso pode fornecer pistas sobre a patogênese da condição ou apontar para eventos históricos que afetaram a frequência dos alelos em diferentes grupos da população ao longo do tempo.

TABELA 9-3 Genes Ligados ao X e Frequências Genotípicas (Daltonismo)

Gênero	Genótipo	Fenótipo	Incidência (Aproximada)
Homem	X^+	Visão de cores normal	$p = 0,92$
	X^{cb}	Daltônico	$q = 0,08$
Mulher	X^+ / X^+	Normal (homocigoto)	$p^2 = (0,92)^2 = 0,8464$
	X^+ / X^{cb}	Normal (heterocigoto)	$2pq = 2(0,92)(0,08) = 0,1472$
		Normal (combinado)	$p^2 + 2pq = 0,9936$
	X^{cb} / X^{cb}	Daltônico	$q^2 = (0,08)^2 = 0,0064$

Exceções para Populações Grandes com Casamento Aleatório

Como apresentado anteriormente, o princípio de casamento aleatório é que para qualquer *locus*, um indivíduo de um determinado genótipo tem uma probabilidade puramente aleatória de casamento com um indivíduo de qualquer outro genótipo, sendo as proporções determinadas apenas pelas frequências relativas de diferentes genótipos na população. A escolha do parceiro, no entanto, pode não ser ao acaso. Em populações humanas, o casamento não aleatório pode ocorrer por causa de três fenômenos distintos, porém relacionados: **estratificação, casamento preferencial e consanguinidade.**

Estratificação

A estratificação descreve uma população em que há um número de subgrupos que — por uma variedade de razões históricas, culturais ou religiosas — manteve-se geneticamente separado durante os tempos modernos. Em todo o mundo, existem numerosas populações estratificadas; por exemplo, a população dos Estados Unidos é estratificada em muitos subgrupos, incluindo caucasianos de ascendência do norte ou do sul da Europa, afro-americanos, e numerosos grupos de nativos americanos, asiáticos e hispânicos. Da mesma forma, populações estratificadas existem em outras partes do mundo também, tanto atualmente como em um passado recente, tais como sunitas e xiitas muçulmanos, judeus ortodoxos, os canadenses de língua francesa ou diferentes castas na Índia. Quando a seleção do parceiro em uma população é restrita, por qualquer razão, aos membros de um subgrupo específico, e esse subgrupo tem um alelo variante com maior frequência do que a população como um todo, o resultado será um aparente excesso de homozigotos na população geral, além do que seria possível prever a partir das frequências alélicas na população como um todo, se houvesse realmente casamentos aleatórios.

Para ilustrar esse ponto, suponha que uma população contenha um grupo minoritário, constituindo 10% da população, no qual um alelo mutante para uma doença autossômica recessiva tenha uma frequência $q_{\min} = 0,05$ e o alelo tipo selvagem tenha uma frequência $p_{\min} = 0,95$. Na maioria restante de 90% da população, o alelo mutante é quase ausente (i.e., $q_{\text{maj}} \approx 0$ e $p_{\text{maj}} = 1$). Um exemplo de tal situação é a população afro-americana dos Estados Unidos e o alelo mutante para o *locus* da β -globina responsável pela anemia falciforme (Caso 42). A frequência geral do alelo da doença na população total, q_{pop} é, portanto, igual a $0,1 \times 0,05 = 0,005$, e, aplicando-se simplesmente a lei de Hardy-Weinberg, a frequência da doença na população como um todo seria $q^2_{\text{pop}} = (0,005)^2 = 2,5 \times 10^{-5}$, se o casamento fosse perfeitamente aleatório ao longo de toda a população. Se, no entanto, os indivíduos pertencentes a um grupo minoritário casassem exclusivamente com outros membros desse mesmo grupo minoritário (uma situação extrema que não se aplica à realidade), então a frequência de indivíduos afetados no grupo de minoria seria $q^2_{\min} = (0,05)^2 = 0,0025$. Como o grupo minoritário

é um décimo de toda a população, a frequência da doença na população total é de $0,0025/10 = 2,5 \times 10^{-4}$ ou 10 vezes maior do que o calculado $q^2_{\text{pop}} = 2,5 \times 10^{-5}$, obtido, ingenuamente, ao aplicarmos a lei de Hardy-Weinberg para a população como um todo, sem considerar da estratificação.

A título de comparação, a estratificação não tem efeito sobre a frequência de doença autossômica dominante e teria apenas um efeito menor sobre a frequência de doença ligada ao X, aumentando o pequeno número de mulheres homozigotas para o alelo mutante.

Casamento Preferencial

O casamento preferencial é a escolha de um parceiro, porque o parceiro possui alguma característica particular. O casamento preferencial é geralmente positivo; ou seja, as pessoas tendem a escolher parceiros que se assemelham a si mesmos (p. ex., na língua nativa, inteligência, estatura, cor da pele, talento musical ou capacidade atlética). Na medida em que a característica partilhada pelos parceiros é determinada geneticamente, o efeito geral genético de casamento preferencial positivo é um aumento na proporção de genótipos homozigotos em detrimento do genótipo heterozigoto.

Um aspecto clinicamente importante do casamento preferencial é a tendência a escolher parceiros com problemas médicos semelhantes, tais como surdez congênita ou cegueira ou, excepcionalmente, baixa estatura. Nesse caso, as expectativas do equilíbrio de Hardy-Weinberg não se aplicam, porque o genótipo do parceiro para o *locus* da doença não é determinado pelas frequências alélicas encontradas na população em geral. Por exemplo, considere a **acondroplasia** (Caso 2), forma autossômica dominante de displasia esquelética com uma incidência na população de um por 15.000 a 1 por 40.000 nativos. A prole homozigota para a mutação da acondroplasia tem uma forma severa e letal de displasia esquelética que quase nunca é vista, a menos que ambos os pais tenham acondroplasia e, portanto, sejam heterozigotos para a mutação. Isso seria altamente improvável de ocorrer por acaso, com exceção do casamento entre aqueles com acondroplasia.

Quando os parceiros têm distúrbios autossômicos recessivos causados pela mesma mutação ou mutações alélicas no mesmo gene, todos os seus descendentes também terão a doença. É importante observar, no entanto, que nem todos os casos de cegueira, surdez ou baixa estatura têm a mesma base genética; muitas famílias têm sido descritas, por exemplo, em que dois pais com albinismo têm filhos com pigmentação normal ou dois pais surdos têm filhos com audição normal, devido à heterogeneidade de *locus* (discutida no Cap. 7). Mesmo que haja heterogeneidade de *locus* com o casamento preferencial, no entanto, a possibilidade de que dois indivíduos estejam carregando mutações no mesmo *locus* da doença está aumentada em relação ao que estaria sob casamento aleatório verdadeiro, e assim o risco do distúrbio em sua prole também está aumentado. Embora o efeito populacional de longo prazo desse tipo de

casamento preferencial positivo sobre as frequências do gene da doença seja insignificante, uma família específica pode encontrar-se sob risco genético muito mais alto, em relação ao que se poderia prever pela aplicação estrita da lei de Hardy-Weinberg.

Consanguinidade e Endogamia

A **consanguinidade**, como a estratificação e o casamento preferencial positivo, ocasiona um aumento na frequência de doenças autossômicas recessivas, ao aumentar a frequência com que os portadores de uma doença autossômica recessiva se casam. Ao contrário dos distúrbios em populações estratificadas, nas quais cada subgrupo provavelmente tem uma alta frequência de uns poucos alelos, os tipos de distúrbios recessivos vistos na prole de genitores consanguíneos podem ser muito raros e incomuns na população como um todo, porque o casamento consanguíneo permite que um alelo incomum herdado de um ancestral comum heterozigoto torne-se homozigoto. Um fenômeno similar é visto em **isolados genéticos**, pequenas populações derivadas de um número limitado de ancestrais comuns que tendem a casar apenas entre si. O casamento entre dois indivíduos aparentemente “não relacionados” em um isolado genético pode ter o mesmo risco para determinadas condições recessivas que o observado em casamentos consanguíneos, porque os indivíduos são ambos portadores pela herança de ancestrais em comum do isolado, um fenômeno conhecido como **endogamia**.

Por exemplo, entre os judeus asquenazes na América do Norte, os alelos mutantes para **doença de Tay-Sachs** (gangliosidose GM₂) (**Caso 43**), discutido em detalhes no Capítulo 12, são relativamente mais comuns do que em outros grupos étnicos. A frequência da doença de Tay-Sachs é 100 vezes maior em judeus asquenazes (um por 3.600) do que na maioria das outras populações (um por 360.000). Assim, a frequência de portadores de doença de Tay-Sachs entre judeus asquenazes é aproximadamente de um em 30 ($q^2 = 1/3.600$, $q = 1/60$, $2pq \approx 1/30$) em comparação com uma frequência de portador de aproximadamente um em 300 em indivíduos não asquenazes.

Exceções às Frequências Alélicas Constantes

Efeitos da Mutação

Mostramos que o casamento não aleatório pode perturbar substancialmente a frequência relativa de vários genótipos previstos na lei de Hardy-Weinberg, mesmo dentro do tempo de uma única geração. Em contraste, alterações na frequência alélica devidas à seleção ou à mutação geralmente ocorrem lentamente, em pequenos incrementos, e causam muito menos desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg, pelo menos para doenças recessivas.

As taxas de mutações novas (Cap. 4) ficam geralmente bem abaixo da frequência de heterozigotos para doenças autossômicas recessivas; a adição de alelos mutantes novos ao *pool* genético, portanto, tem pouco efeito no curto prazo sobre as frequências alélicas para tais doenças. Além disso, a maioria dos alelos recessivos deletérios fica oculta

em heterozigotos assintomáticos e, assim, não está sujeita à seleção. Como consequência, a seleção provavelmente não terá grandes efeitos de curto prazo sobre a frequência alélica desses alelos recessivos. Portanto, para uma primeira aproximação, o equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ser aplicado até mesmo para alelos que causam doenças autossômicas recessivas severas.

É importante observar, no entanto, que para doenças dominantes ou ligadas ao X, a mutação e a seleção *realmente* alteram as frequências alélicas em relação ao que seria esperado sob o equilíbrio de Hardy-Weinberg, por reduzirem ou aumentarem substancialmente determinados genótipos.

Seleção e Valor Adaptativo

A base molecular e genômica para a mutação foi abordada anteriormente no Capítulo 4. Aqui analisamos o conceito de **valor adaptativo**, o principal fator que determina se uma mutação é eliminada imediatamente, torna-se estável na população ou até mesmo torna-se, ao longo do tempo, o alelo predominante para o *locus* em questão. A frequência de um alelo numa população em determinado momento representa um equilíbrio entre a taxa na qual os alelos mutantes surgem através de mutação e os efeitos da seleção. Caso a taxa de mutação ou a eficiência da seleção sejam alteradas, espera-se que a frequência alélica também mude.

O fato de um alelo ser transmitido à geração seguinte depende de seu valor adaptativo ou *fitness*, f , que é uma medida do número de pessoas afetadas na prole que sobrevive até a idade reprodutiva, em comparação com um grupo-controle apropriado. Se um alelo mutante for tão provável de ser representado na próxima geração quanto o alelo normal, f é igual a 1. Se um alelo causar morte ou esterilidade, a seleção atua completamente contra ele, e f será igual a 0. Valores entre 0 e 1 indicam transmissão da mutação, mas em uma taxa que é menor do que aquela de indivíduos que não carregam o alelo mutante.

Um parâmetro relacionado é o **coeficiente de seleção**, s , que é uma medida da *perda* de valor adaptativo e é definido como $1 - f$, ou seja, a proporção de alelos mutantes que *não* é passada adiante e, portanto, é perdida como resultado da seleção. No sentido genético, uma mutação que impede a reprodução de um adulto é tão “letal” quanto aquela que causa um aborto muito precoce de um embrião, porque em nenhum dos casos a mutação é transmitida à geração seguinte. O valor adaptativo é, portanto, o resultado dos efeitos comuns da sobrevivência e da fertilidade. Quando um distúrbio genético limita a reprodução tão gravemente que o valor adaptativo é zero (i.e., $s = 1$), isto é denominado de **letal genético**. No sentido biológico, o valor adaptativo não tem nenhuma conotação de dotação superior, exceto em um único aspecto: a habilidade comparativa de contribuir com alelos para a próxima geração.

Seleção em Doença Recessiva. A seleção contra mutações recessivas nocivas tem muito menos efeito na

frequência populacional do alelo mutante do que a seleção contra mutações dominantes, porque apenas uma pequena proporção dos genes está presente em homozigotos e, portanto, está exposta a forças seletivas. Mesmo que houvesse seleção completa contra homozigotos ($f = 0$), como em muitas condições autossômicas recessivas letais, isso levaria muitas gerações para reduzir sensivelmente a frequência gênica, porque a maioria dos alelos mutantes é transportada por heterozigotos com valor adaptativo normal. Por exemplo, como vimos anteriormente neste capítulo, a frequência dos alelos mutantes causando doença de Tay-Sachs, q , pode ser de até 1,5% em populações de judeus asquenazes. Dado esse valor de q , podemos estimar que cerca de 3% de tais populações ($2 \times p \times q$) são heterozigotos e carregam um alelo mutante, enquanto apenas um indivíduo por 3.600 (q^2) é homozigoto com dois alelos mutantes. A proporção de todos os alelos mutantes encontrados em homozigotos em uma população deste tipo, é dada por:

$$\frac{2 \times 0,0028}{(2 \times 0,0028) + (1 \times 0,03)} = \approx 0,0183$$

Assim, menos de 2% de todos os alelos mutantes na população estão em homozigotos afetados e seriam, portanto, expostos à seleção na ausência de um tratamento eficaz.

A redução ou a eliminação da seleção contra um distúrbio autossômico recessivo por um tratamento médico bem-sucedido (p. ex., como é o caso de PKU [Cap. 12]) teria um efeito lento no aumento da frequência gênica por muitas gerações. Assim, *desde que o casamento seja aleatório, os genótipos em doenças autossômicas recessivas podem ser considerados em equilíbrio de Hardy-Weinberg, apesar da seleção contra homozigotos para o alelo recessivo.* Assim, a relação matemática entre as frequências genotípicas e alélicas descritas na lei de Hardy-Weinberg sustenta a maioria dos propósitos práticos em doenças recessivas.

Seleção em Distúrbios Dominantes. Em contraste com os alelos mutantes recessivos, os alelos mutantes dominantes são expostos *diretamente* à seleção. Por conseguinte, os efeitos da seleção e da mutação são mais evidentes e podem ser mais facilmente mensurados para os traços dominantes. Um alelo dominante letal genético, se totalmente penetrante, será exposto à seleção em heterozigotos, eliminando assim todos os alelos responsáveis pelo distúrbio em uma única geração. Várias doenças humanas são consideradas ou conhecidas por terem traços autossômicos dominantes com valor adaptativo de zero ou próximo de zero e, assim, sempre resultam de mutações autossômicas dominantes novas em vez de herdadas (Tabela 9-4), um ponto de grande importância para o aconselhamento genético. Em alguns, os genes e os alelos mutantes específicos são conhecidos e os estudos familiares mostram mutações novas em indivíduos afetados, que não foram herdadas dos genitores. Em outras condições, os genes não são conhecidos, mas um efeito da idade paterna (Cap. 4) tem sido observado, sugerindo (mas não comprovando) que uma mutação *de novo* na linhagem germinativa paterna seja uma possível causa do distúrbio.

TABELA 9-4 Exemplos de Distúrbios que Ocorrem como Condições Esporádicas devido a Mutações Novas com Valor Adaptativo de Zero

Distúrbio	Descrição
Atelosteogênese	Forma letal precoce de displasia esquelética com membros curtos
Síndrome de Cornelia de Lange	Deficiência intelectual, micromelia, sínofre e outras anormalidades; pode ser causada por uma mutação no gene <i>NIPBL</i>
Osteogênese imperfeita tipo II	Tipo letal perinatal, com um defeito no colágeno tipo I (<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>) (Cap. 12)
Displasia tanatofórica	Forma letal precoce de displasia esquelética devido a mutações <i>de novo</i> no gene <i>FGFR3</i> (Fig. 7-6C)

A implicação para o aconselhamento genético é que os genitores de uma criança com uma condição autossômica dominante, mas geneticamente letal, terão em geral um risco muito baixo de recorrência em gestações subsequentes, porque a condição geralmente iria requerer a ocorrência de outra mutação independente para recorrer. Uma ressalva para ter em mente, no entanto, é a possibilidade do mosaicismismo da linhagem germinativa, como vimos no Capítulo 7 (Fig. 7-18).

Balço entre Mutação e Seleção em Doenças Dominantes. Se uma doença dominante for deletéria, mas não letal, as pessoas afetadas podem se reproduzir, mas contribuirão menos que o número médio de descendentes para a próxima geração; ou seja, seu valor adaptativo, f será reduzido. Tal mutação será perdida através da seleção em uma taxa proporcional ao valor adaptativo reduzido dos heterozigotos. A frequência dos alelos mutantes responsáveis pela doença na população representa, portanto, um balanço entre a perda de alelos mutantes através dos efeitos da seleção e o ganho de alelos mutantes através de mutação recorrente. Uma frequência alélica estável será alcançada em qualquer nível de balanço entre as duas forças opostas: uma (seleção) que remove os alelos mutantes do *pool* genético e outra (mutação *de novo*) que adiciona novos alelos mutantes de volta ao *pool*. A taxa de mutação por geração, μ , em um *locus* de doença deve ser suficiente para contribuir para aquela fração de todos os alelos mutantes (frequência alélica q) que são perdidos por seleção em cada geração. Assim,

$$\mu = sq$$

Como uma ilustração dessa relação, na acondroplasia, o valor adaptativo dos pacientes afetados não é zero, mas eles têm apenas cerca de um quinto de filhos, em comparação com pessoas de estatura normal na população. Assim, seu valor adaptativo médio, f , é 0,20 e o coeficiente de seleção, s , é $1 - f$, ou 0,80. Na geração subsequente, então, apenas 20% dos alelos de acondroplasia atuais serão repassados da geração atual para a próxima. Como a frequência de acondroplasia parecer ser estável de geração em geração, mutações novas devem ser responsáveis por substituir os 80% de genes mutantes na população, perdidos pela seleção.

Se o valor adaptativo das pessoas afetadas melhorasse de repente (p. ex., por causa de avanços da medicina), seria previsto que a incidência observada da doença na população iria aumentar e alcançaria um novo equilíbrio. O **retinoblastoma** (Caso 39) e outros tumores embrionários dominantes com início na infância são exemplos de condições que agora têm um prognóstico muito melhorado, com uma consequência previsível de frequência aumentada da doença na população. A frequência alélica, a taxa de mutação e o valor adaptativo estão relacionados; assim, se quaisquer duas dessas três características forem conhecidas, a terceira pode ser estimada.

Balanço entre Mutação e Seleção em Mutações Recessivas Ligadas ao X. Para os fenótipos ligados ao X de interesse médico que são recessivos, ou quase, a seleção ocorre em homens hemizigotos e não em mulheres heterozigotas, exceto na pequena proporção de mulheres que são heterozigotas manifestas com valor adaptativo reduzido (Cap. 7). Nessa breve discussão, no entanto, suporemos que as mulheres heterozigotas têm valor adaptativo normal.

Como os homens possuem um cromossomo X e as mulheres possuem dois, o *pool* de alelos ligados ao X no *pool* genético da população como um todo é particionado em um determinado momento, com um terço dos alelos mutantes presentes nos homens e dois terços nas mulheres. Como vimos no caso das mutações autossômicas dominantes, os alelos mutantes perdidos por seleção devem ser substituídos pelas novas mutações recorrentes, para manter a incidência da doença observada. Se a incidência de uma doença ligada ao X grave não estiver mudando e a seleção estiver atuando contra (e apenas contra) os homens hemizigotos, a taxa de mutação, μ , deve ser igual ao coeficiente de seleção, s (i.e., a proporção de alelos mutantes que *não* é passada adiante), vezes q , a frequência alélica, ajustada por um fator de 3, porque a *seleção está atuando somente no terço dos alelos mutantes na população que estão presentes nos homens, a qualquer momento*. Assim,

$$\mu = sq/3$$

Para uma doença genética ligada ao X letal, $s = 1$ e um terço de todas as cópias do gene mutante responsável são perdidos a cada geração e devem, em um equilíbrio estável, ser substituídas por mutações *de novo*. Portanto, em tais distúrbios, é previsto que um terço de todas as pessoas que têm distúrbios ligadas ao X letais seja portador de uma mutação nova, e suas mães geneticamente normais têm um baixo risco de ter crianças subsequentes com o mesmo distúrbio (novamente, supondo a ausência de mosaicismo da linhagem germinativa). Os dois terços restantes das mães de indivíduos com um distúrbio ligado ao X letal seriam portadoras, com um risco de 50% de ter outro filho do sexo masculino afetado. No entanto, a previsão de que dois terços das mães de indivíduos com um distúrbio ligado ao X letal sejam portadoras de uma mutação causadora de doença baseia-se no pressuposto de

que as taxas de mutação nos homens e nas mulheres sejam iguais. Pode-se demonstrar que, se a taxa de mutação nos homens é muito maior do que nas mulheres, então a chance de uma mutação nova no óvulo é muito baixa, e a maioria das mães de crianças afetadas será portadora, tendo herdado a mutação como uma nova mutação de seus pais não afetados e então, transmitindo-a às suas crianças afetadas. Os efeitos das diferenças na taxa de mutações causadoras de doença nos gametas masculinos e femininos sobre o aconselhamento genético serão discutidos no Capítulo 16.

Em distúrbios menos graves, como a **hemofilia A** (Caso 21), a proporção de indivíduos afetados que representa mutações novas é de menos de um terço (atualmente, cerca de 15%). Como o tratamento da hemofilia está melhorando rapidamente, pode ser esperado que a frequência total de alelos mutantes aumente de forma relativamente rápida e atinja um novo equilíbrio. Assumindo que (como parece razoável) a taxa de mutação nesse *locus* permaneça a mesma ao longo do tempo, a *proporção* de hemofílicos que resultam de uma mutação nova irá diminuir, mas a *incidência* geral da doença aumentará. Essa mudança teria implicações significativas para o aconselhamento genético dessa doença (Cap. 16).

Deriva Genética

Eventos ao acaso podem ter um efeito muito maior sobre as frequências alélicas em uma população pequena do que em uma população grande. Por exemplo, quando uma mutação nova ocorre em uma pequena população, sua frequência é representada por apenas uma cópia entre todas as cópias desse gene na população. Efeitos aleatórios do ambiente ou outras ocorrências ao acaso que são *independentes* do genótipo (i.e., os eventos que *ocorrem por motivos alheios a se um indivíduo está carregando o alelo mutante ou não*) podem produzir mudanças significativas na frequência do alelo para a doença, quando a população é pequena. Tais ocorrências ao acaso alteram o equilíbrio de Hardy-Weinberg e causam mudanças na frequência alélica de uma geração para outra. Esse fenômeno, conhecido como **deriva genética**, pode explicar como as frequências alélicas podem mudar como resultado do acaso. Durante as próximas poucas gerações, embora o tamanho da população do novo grupo permaneça pequeno, pode haver uma flutuação considerável na frequência gênica até que as frequências alélicas cheguem a um novo equilíbrio à medida que a população aumente de tamanho. Em contraste com o **fluxo gênico** (veja a próxima seção), no qual as frequências alélicas mudam por causa da mistura de populações anteriormente distintas, o mecanismo da deriva genética é simplesmente operado pelo acaso em uma população pequena.

Efeito Fundador. Uma forma especial de deriva genética é conhecida como **efeito fundador**. Quando uma subpopulação pequena separa-se de uma população maior, as frequências gênicas na população pequena podem ser diferentes das da população a partir da qual se originou, porque

o novo grupo contém uma amostra pequena e aleatória do grupo de origem e, aleatoriamente, pode não ter as mesmas frequências gênicas do grupo de origem. Se um dos fundadores originais de um novo grupo por acaso for portador de um alelo relativamente raro, esse alelo terá uma frequência muito mais alta do que tinha no grupo maior do qual o novo grupo foi derivado.

Migração e Fluxo Gênico

A migração pode alterar a frequência alélica pelo processo de **fluxo gênico**, definido como a difusão lenta de genes através de uma barreira. O fluxo gênico geralmente envolve uma população grande e uma mudança gradual nas frequências gênicas. Os genes de populações migrantes com suas próprias frequências alélicas características são mesclados gradualmente ao *pool* genético da população para a qual eles migraram, um processo conhecido como **mistura genética**. O termo *migração* é usado aqui no sentido amplo de atravessar uma barreira reprodutiva, que pode ser racial, étnica ou cultural, e não necessariamente geográfica, e não precisa requerer movimento físico de uma região para outra. Alguns exemplos de mistura refletem eventos conhecidos e bem documentados na história da humanidade (p. ex., a diáspora africana entre os séculos XV e XIX), enquanto outros só podem ser inferidos a partir do estudo genômico da variação em amostras de DNA antigas (Quadro).

Voltando ao exemplo do alelo de deleção 32 pb do gene receptor de citocina *CCR5*, $\Delta CCR5$, a frequência deste alelo foi estudada em muitas populações de todo o mundo. A frequência do alelo $\Delta CCR5$ é mais alta, até 18%, em partes do noroeste da Europa, e então declina ao longo de um gradiente na Europa Oriental e no sul europeu, caindo para alguns por cento no Oriente Médio e no subcontinente indiano. O alelo $\Delta CCR5$ é praticamente ausente na África e no Extremo Oriente. A melhor interpretação da distribuição geográfica atual do alelo $\Delta CCR5$ é que a mutação se originou no norte da Europa e então submeteu-se tanto à seleção positiva quanto ao fluxo gênico em longas distâncias (Fig. 9-1).

DIFERENÇAS ÉTNICAS NA FREQUÊNCIA DE DIVERSAS DOENÇAS GENÉTICAS

A discussão anterior sobre a lei de Hardy-Weinberg explicou como, no estado de equilíbrio, as frequências dos genótipos são determinadas pelas frequências alélicas e permanecem estáveis de geração em geração, assumindo que as frequências alélicas em uma população grande, isolada, com casamento aleatório, permanecem constantes. No entanto, há um problema de interesse para os geneticistas humanos, que a lei de Hardy-Weinberg não aborda: por que as frequências

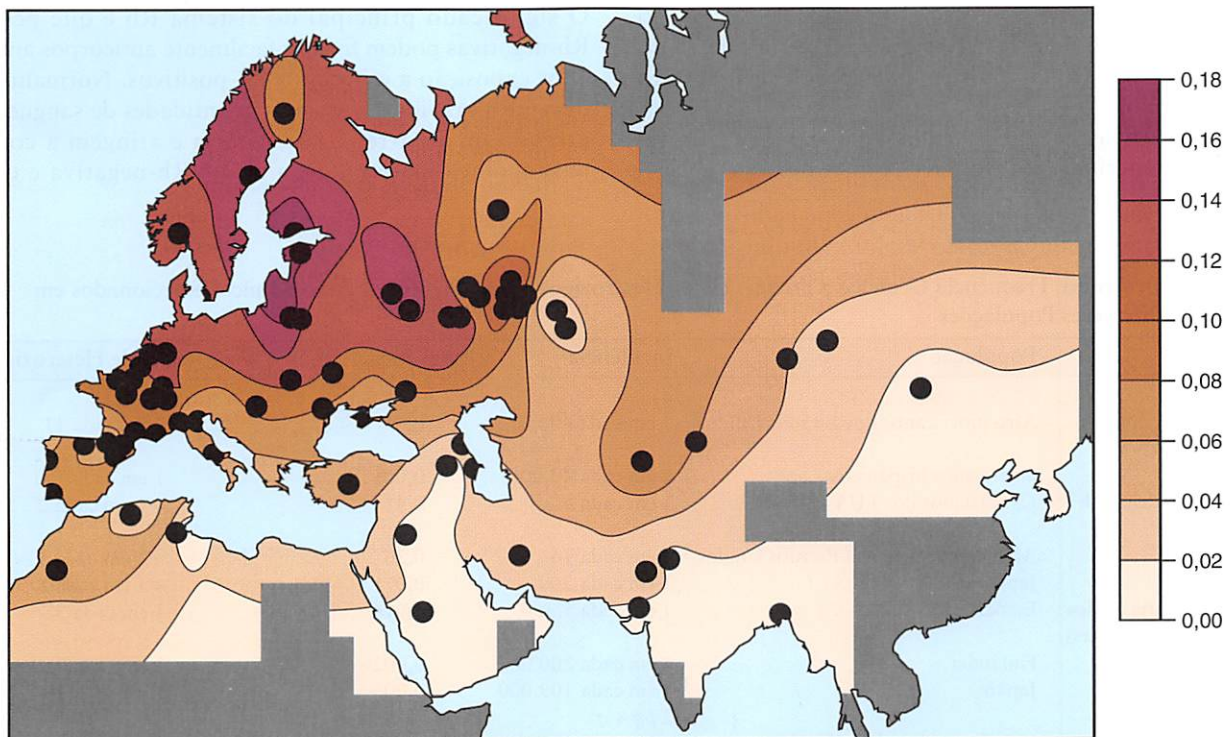


Figura 9-1 A frequência dos alelos de $\Delta CCR5$ em várias regiões geográficas da Europa, do Oriente Médio e do subcontinente indiano. As várias frequências alélicas são mostradas com codificação de cores fornecidas à direita. Os pontos pretos indicam os locais onde as frequências alélicas foram amostradas; o resto das frequências foi então interpolado nas regiões entre onde a amostragem direta foi feita. As áreas cinzas são regiões onde não havia dados suficientes para estimar as frequências alélicas. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

MIGRAÇÕES ANTIGAS E FLUXO GÊNICO

Um exemplo fascinante de fluxo gênico durante a pré-história humana provém do sequenciamento de amostras de DNA obtidas a partir dos ossos de três Neandertais que morreram cerca de 38.000 anos atrás na Europa. Os ancestrais comuns mais recentes dos Neandertais e *Homo sapiens* viveram na África mais de 200.000 anos atrás, bem antes da migração dos Neandertais para fora da África para estabelecer-se na Europa e no Oriente Médio. Uma análise da sequência de DNA dos Neandertais revelou que aproximadamente 1% a 4% do DNA dos europeus e asiáticos modernos, mas não de africanos, coincide com o DNA de Neandertal. Uma variedade de técnicas estatísticas indica que a introdução do DNA de Neandertal provavelmente ocorreu aproximadamente 50.000 anos atrás, bem depois da migração dos humanos modernos para fora da África na Europa e mais além, o que explicaria porque traços do genoma Neandertal não estão presentes nos africanos modernos.

A análise dos genomas de Neandertal individuais e sua comparação com os genomas de populações humanas modernas prometem fornecer pistas sobre as diferenças características entre esses grupos, bem como sobre a frequência de possíveis genes ou alelos de doença que foram mais ou menos comuns nessas populações antigas em comparação com as diferentes populações humanas modernas.

alélicas são diferentes em diferentes populações, em primeiro lugar? Em particular, para o geneticista clínico, por que alguns alelos mutantes que são claramente deletérios são mais comuns em determinados grupos da população do que em outros? Vamos abordar esses problemas no resto deste capítulo.

As diferenças nas frequências de alelos que causam doenças genéticas são de particular interesse para o

geneticista clínico e o aconselhador genético, porque causam riscos diferentes de doenças em grupos específicos da população. Exemplos bem conhecidos incluem a doença de Tay-Sachs, em pessoas de ascendência judaica asquenaze, anemia falciforme em afro-americanos e doença hemolítica do recém-nascido e PKU em populações caucasianas (Tabela 9-5).

O Sistema Rh

Um exemplo clinicamente importante das diferenças acentuadas nas frequências alélicas é visto com o grupo sanguíneo Rh. O grupo sanguíneo Rh é muito importante por causa de seu papel na doença hemolítica do recém-nascido e nas incompatibilidades de transfusão. Em termos simples, a população é separada em indivíduos Rh-positivos, que expressam, em seus eritrócitos, o antígeno Rh D, um polipeptídeo codificado pelo gene *RHD*, e indivíduos Rh-negativos, que não expressam esse antígeno. Ser Rh-negativo, portanto, é um traço herdado como traço autossômico recessivo em que o fenótipo Rh- negativo ocorre em indivíduos homocigotos ou heterocigotos compostos para os alelos não funcionais do gene *RHD*. A frequência de indivíduos Rh-negativos varia entre os diferentes grupos étnicos (Tabela 9-5).

Doença Hemolítica do Recém-nascido Causada por Incompatibilidade de Rh

O significado principal do sistema Rh é que pessoas Rh-negativas podem formar facilmente anticorpos anti-Rh após exposição a eritrócitos Rh-positivos. Normalmente, durante a gravidez, pequenas quantidades de sangue fetal atravessam a barreira placentária e atingem a corrente sanguínea materna. Se a mãe é Rh-negativa e o feto

TABELA 9-5 Incidência, Frequência Gênica e a Frequência de Heterocigoto para Distúrbios Autossômicos Seleccionados em Diferentes Populações

Distúrbio	População	Incidência	Frequência Alélica	Frequência de Heterocigoto
Recessivo		q^2	q	$2pq$
Anemia falciforme (genótipo <i>S/S</i>)	Afro-americanos dos Estados Unidos	1 em cada 400	0,05	1 em cada 11
	americanos hispânicos	1 em cada 40.000	0,005	1 em cada 101
Rh (todos alelos Rh negativo)	Caucasianos dos EUA	1 em cada 6	0,41	≈ 1 em cada 2
	Afro-americanos dos Estados Unidos	1 em cada 14	0,26	≈ 2 em cada 5
	Japoneses	1 em cada 200	0,071	≈ 1 em cada 8
Fenilcetonúria (todos os alelos mutantes)	Escócia	1 em cada 5.300	0,014	1 em cada 37
	Finlândia	1 em cada 200.000	0,002	1 em cada 250
	Japão	1 em cada 109.000	0,003	1 em cada 166
Dominante		$2pq + q^2$	q	—
Hipercolesterolemia familiar	Isolados em Quebec, Canadá	1 em cada 122	0,004	—
	Africâneres do Canadá, África do Sul	1 em cada 70	0,007	—
	População dos EUA	1 em cada 500	0,001	—
Distrofia miotônica	Isolados em Quebec, Canadá	1 em cada 475	0,0011	—
	Europa	1 em cada 25.000	0,00002	—

Rh-positivo, a mãe formará anticorpos que retornam para a circulação fetal e danificam os eritrócitos do sangue fetal, causando a doença hemolítica do recém-nascido, com consequências que podem ser graves caso não sejam não tratadas.

Em gestantes Rh-negativas, o risco para a imunização pelos eritrócitos Rh-positivos do feto pode ser minimizado com uma injeção de imunoglobulina Rh em torno de 28 a 32 semanas de gestação e novamente após a gravidez. A imunoglobulina Rh serve para eliminar quaisquer células fetais Rh-positivas da circulação da mãe antes que ela seja sensibilizada. A imunoglobulina Rh também é administrada após o aborto espontâneo, término da gravidez, ou procedimentos invasivos como biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese, caso quaisquer células Rh-positivas tenham tido acesso à circulação da mãe. A descoberta do sistema Rh e de seu papel na doença hemolítica do recém-nascido foi uma importante contribuição da genética para medicina. Classificada em certa ocasião como a doença genética humana mais comum entre os indivíduos de ascendência europeia, a doença hemolítica do recém-nascido causada por incompatibilidade de Rh é agora relativamente rara, mas apenas porque os obstetras se mantêm vigilantes, identificando os pacientes sob risco e lhes dando rotineiramente imunoglobulina Rh para evitar a sensibilização.

Diferenças Étnicas nas Frequências das Doenças

Vários fatores discutidos anteriormente neste capítulo são considerados para explicar como se desenvolvem as diferenças em alelos e em frequências alélicas entre grupos étnicos. Um deles é a falta de fluxo gênico, devido ao isolamento genético, de modo que uma mutação em um grupo não teria oportunidade de se espalhar para outros grupos através de casamentos. Outros fatores são a *deriva genética*, incluindo a distribuição não aleatória dos alelos entre os indivíduos que fundaram as subpopulações particulares (*efeito fundador*), e a *vantagem do heterozigoto* sob condições ambientais que favorecem o valor adaptativo reprodutivo de portadores de mutações deletérias. Exemplos específicos desses casos são ilustrados na próxima seção. No entanto, em muitos casos, não existe uma explicação clara de como essas diferenças se desenvolveram.

Efeito Fundador

Um exemplo extremo de diferença na incidência de doenças genéticas entre vários grupos étnicos é a alta incidência de *doença de Huntington (Caso 24)* entre os habitantes indígenas ao redor do Lago de Maracaibo, na Venezuela, que resultou de uma mutação da doença de Huntington nesse isolado genético. Existem inúmeros outros exemplos do efeito fundador envolvendo outros alelos de doenças em isolados genéticos em todo o mundo, tais como a população franco-canadense do Canadá, que tem alta frequência de certas doenças que são raras em outros lugares. Por exemplo, a *tirosinemia tipo I* hereditária é uma condição autossômica recessiva que causa

insuficiência hepática e disfunção tubular renal, devido à deficiência de fumarilacetatoacetase, uma enzima na via de degradação da tirosina. A frequência da doença é de um em 685 na região de Saguenay-Lac-Saint-Jean de Quebec, mas de apenas um em 100.000 em outras populações. Como predito para um efeito fundador, 100% dos alelos mutantes nos pacientes de Saguenay-Lac-Saint-Jean são devidos à mesma mutação.

Assim, um dos resultados do efeito fundador e da deriva genética é que cada população pode ser caracterizada por seus próprios alelos mutantes, assim como por um aumento ou diminuição de doenças específicas. A mobilidade relativa da maioria das populações atuais, em comparação com os seus ancestrais de apenas algumas gerações anteriores, pode reduzir o efeito da deriva genética no futuro, enquanto aumenta o efeito do fluxo gênico.

Seleção Positiva para Heterozigotos (Vantagem do Heterozigoto)

Embora certos alelos mutantes possam ser deletérios em homozigotos, pode haver condições ambientais em que os heterozigotos para algumas doenças têm valor adaptativo *aumentado* não só em relação aos homozigotos para o alelo mutante, mas até mesmo em relação aos homozigotos para o alelo normal. Essa situação é denominada *vantagem do heterozigoto*. Até mesmo uma vantagem heterozigótica leve pode levar a um aumento na frequência de um alelo que seja severamente prejudicial em homozigotos, porque os heterozigotos são consideravelmente mais numerosos do que os homozigotos na população. Uma situação em que as forças seletivas operam tanto para manter um alelo deletério como para removê-lo do *pool* genético é descrita como um *polimorfismo balanceado*.

Malária e Hemoglobinopatias. Um exemplo bem conhecido de vantagem do heterozigoto é a resistência à malária em heterozigotos para a mutação na *anemia falciforme (Caso 42)*. O alelo falciforme no gene da β -globina atingiu sua mais alta frequência em certas regiões da África Ocidental, onde os heterozigotos são mais adaptados do que qualquer tipo de homozigotos, porque os heterozigotos são relativamente mais resistentes aos agente causador da malária. Em regiões onde a malária é endêmica, os homozigotos normais são suscetíveis à malária; muitos se tornam infectados e são afetados severamente, até mesmo de modo fatal, levando à redução do valor adaptativo. Os homozigotos para a anemia falciforme são ainda mais seriamente desfavorecidos, com um baixo valor adaptativo relativo que se aproxima de zero, por causa de sua doença hematológica severa, discutida mais detalhadamente no Capítulo 11. Os heterozigotos para a anemia falciforme têm eritrócitos que são resistentes ao parasita da malária, mas não se submetem à doença em condições ambientais normais; os heterozigotos são, portanto, relativamente mais adaptados do que os homozigotos para o alelo normal da β -globina e se reproduzem em uma taxa maior. Assim, ao longo do tempo, o alelo mutante falciforme alcançou uma frequência tão alta quanto 0,15 em algumas áreas da África

SELEÇÃO BALANCEADA E A LEI DE HARDY-WEINBERG

Considere dois alelos no gene da β -globina, o alelo *A* normal e o alelo mutante *S*, que dão origem a três genótipos: *A/A* (normal), *A/s* (heterozigotos portadores) e *s/s* (anemia falciforme). Em um estudo de 12.387 indivíduos de uma população adulta do oeste africano, os três genótipos foram detectados nas proporções 9.365 *A/A*: 2.993 *A/S*: 29 *S/S*.

Contando os alelos *A* e *S* nesses três genótipos, podemos determinar as frequências alélicas nessa população sendo $p = 0,877$ para o alelo *A* e $q = 0,123$ para o alelo *S*. Em condições do equilíbrio de Hardy-Weinberg, a proporção de genótipos é determinada por p^2 : $2pq$: q^2 e, portanto, deveria ser de 9.527 *A/A*: 2.672 *A/S*: 188 *S/S*. Nesta população do oeste africano, o número observado de indivíduos *A/S* excede o que foi previsto, assumindo o equilíbrio de Hardy-Weinberg, enquanto o número observado de homozigotos *S/S* é muito abaixo do que foi previsto, refletindo a seleção balanceada nesse locus. Esse exemplo do alelo falciforme ilustra como as forças de seleção, atuando tanto de modo negativo sobre o genótipo *S/S* relativamente raro, mas também de modo positivo sobre o genótipo mais comum *A/S*, causam um desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg numa população.

Ocidental que são endêmicas para a malária, muito mais alta do que poderia ser estimado por mutação recorrente unicamente.

A vantagem do heterozigoto na anemia falciforme demonstra como violar um dos pressupostos fundamentais do equilíbrio de Hardy-Weinberg — de que as frequências alélicas não sejam alteradas significativamente pela seleção — e leva à divergência da relação matemática entre as frequências alélicas e genotípicas do que seria esperado sob a lei de Hardy-Weinberg (Quadro).

Seria esperado que a mudança nas pressões seletivas conduzisse a uma rápida mudança na frequência relativa do alelo falciforme. Atualmente, na verdade, grandes esforços estão sendo feitos para erradicar o mosquito responsável pela transmissão da doença nas áreas de malária. Além disso, muitos heterozigotos falciformes vivem em regiões livres de malária. Há evidências de que, na população afro-americana nos Estados Unidos, a frequência do gene falciforme já possa estar caindo do seu alto nível na população original africana de várias gerações atrás, embora outros fatores, tais como a adição de alelos de populações não africanas no *pool* genético afro-americano, possam também ter um papel preponderante. Acredita-se que alguns outros alelos deletérios, incluindo os responsáveis pela **talassemia** (Caso 44) e a **deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase** (Caso 19), também sejam mantidos em suas altas frequências presentes em determinadas populações, devido à proteção que fornecem contra a malária.

Seleção Balanceada em Outras Doenças Infecciosas

Os efeitos de seleção balanceada na malária também são aparentes em outras doenças infecciosas. Por exemplo,

muitos africanos e afro-americanos com a doença renal grave conhecida como **glomerulosclerose segmentar focal** são homozigotos para determinados alelos variantes na região codificante do gene *APOL1* que codifica a apolipoproteína L1. A apolipoproteína L1 é um fator sérico que mata o parasita tripanossoma *Trypanosoma brucei* que causa a tripanossomíase (doença do sono). As mesmas variantes que aumentam em 10 vezes o risco para a doença renal severa em homozigotos em relação ao resto da população, protege os heterozigotos portadores dessas variantes contra cepas de tripanossomas (*T. brucei rhodesiense*) que desenvolveram resistência à apolipoproteína L1 tipo selvagem. Como resultado, a frequência de heterozigotos portadores desses alelos variantes pode ser muito alta, chegando a aproximadamente 45% em certas partes da África, nas quais a tripanossomíase rhodesiense é endêmica.

Deriva versus Vantagem do Heterozigoto

Nem sempre é simples determinar se a deriva ou a vantagem do heterozigoto é responsável pela frequência aumentada de alguns alelos deletérios em determinadas populações, porque isso envolve a integração de dados genéticos modernos e de saúde pública com o registro histórico do movimento da população e doenças antigas. A pressão seletiva ambiental responsável pela vantagem do heterozigoto pode ter funcionado no passado e não ser identificável nos tempos modernos. Como pode ser visto na Figura 9-1, o gradiente de frequência do alelo $\Delta CCR5$ do noroeste para o sudeste reflete grandes diferenças na frequência desse alelo em diferentes grupos étnicos. Por exemplo, a maior frequência do alelo $\Delta CCR5$, vista entre os judeus asquenazes, é de 0,21, e é quase tão alta na Islândia e nas Ilhas Britânicas. A variação moderada nas frequências alélicas em toda a Europa é mais consistente com a deriva genética atuando sobre um polimorfismo neutro.

No entanto, o aumento em geral das frequências alélicas na Europa (em relação às populações não europeias) é mais sugestivo da seleção positiva em resposta a um agente infeccioso. Embora a atual pandemia de AIDS seja demasiadamente recente para ter afetado as frequências gênicas através de seleção, é possível que um fator seletivo diferente (talvez uma outra doença infecciosa, como a varíola ou a peste bubônica) possa ter aumentado a frequência do alelo $\Delta CCR5$ em populações do norte europeu durante um período de intensa seleção há muitas gerações. Assim, os geneticistas continuam a debater se a deriva genética ou a vantagem do heterozigoto (ou ambas) contribuem adequadamente para as frequências incomumente altas que alguns alelos deletérios alcançam em algumas populações.

GENÉTICA E ANCESTRALIDADE

Marcadores Informativos de Ancestralidade

Embora os aproximadamente 20.000 genes codificantes e sua localização e ordem sobre os cromossomos sejam quase idênticos em todos os seres humanos, vimos no Capítulo 4

que os seres humanos como um todo têm dezenas de milhões de alelos diferentes, variando de alterações em pares de base únicos (SNPs) a grandes variantes genômicas (CNVs ou indels) de centenas de quilobases de tamanho, que fundamentam o extenso polimorfismo entre os indivíduos. Muitos dos alelos encontrados em uma população estão presentes em todas as populações humanas, em frequências semelhantes ao redor do mundo.

No entanto, após um período de crescimento populacional explosivo, a espécie humana atualmente de mais de sete bilhões de membros é derivada de subpopulações muito menores, que, até recentemente, existiam como subpopulações separadas ou grupos étnicos, com diferentes origens geográficas e histórias de população que resultaram no casamento restrito entre os subgrupos. Diferentes alelos surgiram de mutações aleatórias em seres humanos que habitavam essas pequenas aglomerações isoladas; seria esperado que a maioria destes não conferisse vantagens ou desvantagens seletivas e, portanto, seria seletivamente neutra. Para os geneticistas de populações e antropólogos, marcadores genéticos seletivamente neutros fornecem um meio de rastrear a história da humanidade. As interações da deriva genética, seleção devido a fatores ambientais, e fluxo gênico provocado pela migração e intercassamentos têm

efeitos diferentes em *loci* ao longo do genoma: eles podem igualar as frequências alélicas ao longo de várias subpopulações, podem causar grandes diferenças na frequência entre populações ou podem fazer com que certos alelos sejam restritos a uma população.

Os alelos que mostram grandes diferenças nas frequências alélicas entre as populações originárias em diferentes partes do mundo são referidos como **marcadores informativos de ancestralidade (AIM)**. Conjuntos de AIMs, cujas frequências diferem entre populações derivadas de origens geográficas amplamente separadas (p. ex., europeus, africanos, asiáticos do Extremo Oriente, Oriente Médio, nativos americanos e das ilhas do Pacífico), foram identificados. Portanto, eles são úteis como marcadores para traçar padrões de migração humana, documentar a mistura histórica entre duas ou mais populações e para determinar o grau de diversidade genética entre os subgrupos da população identificáveis. Estudos de centenas de milhares de AIMs através do genoma têm sido utilizados para distinguir e determinar as relações genômicas amplas entre vários grupos populacionais distintos, incluindo as comunidades de judeus na Europa, África, Ásia e Américas, dezenas de populações nativas americanas distintas da América do Sul, América do Norte e Sibéria, e muitas castas e grupos tribais na Índia. A Figura 9-2 ilustra esse tipo de

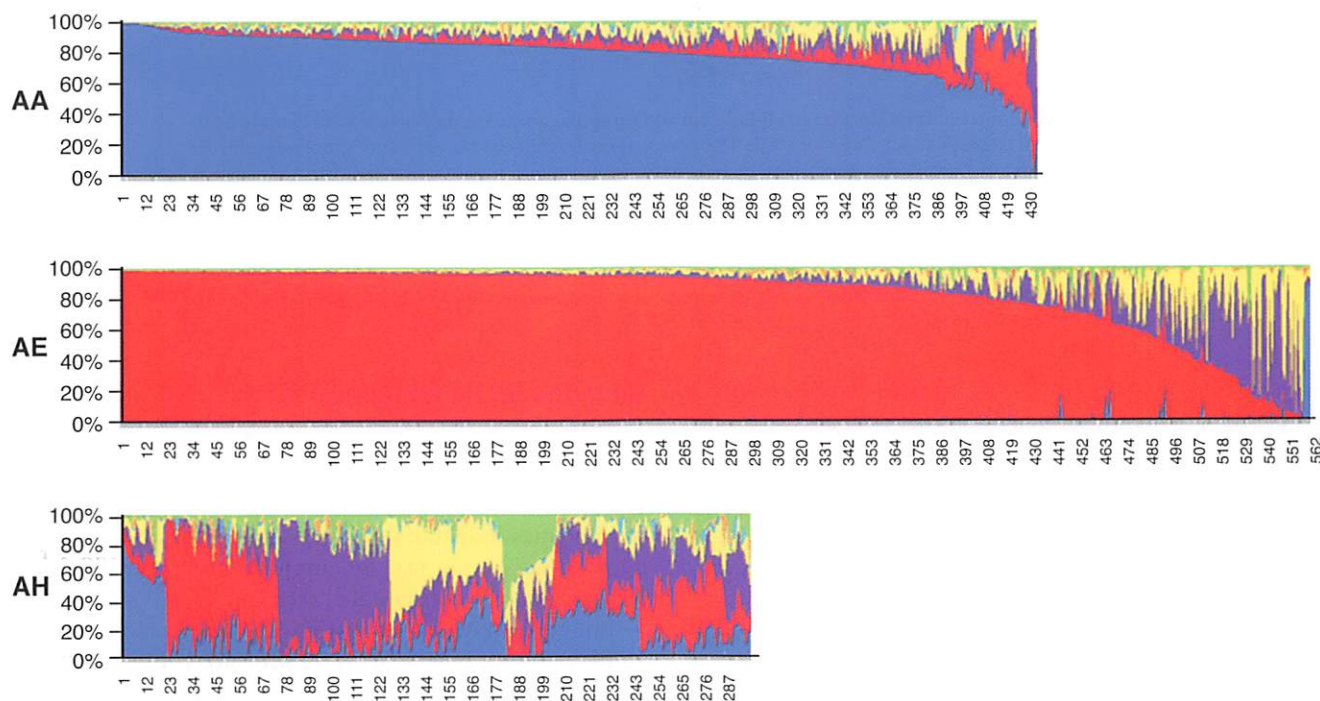


Figura 9-2 Ancestralidade mista de um grupo de americanos que se autoidentificam como afro-americanos (AA), americano-europeus (AE) e americano-hispânicos (AH) utilizando marcadores informativos de ancestralidade. Cada linha vertical representa um indivíduo (totalizando centenas, conforme mostrado pelos números) e os sujeitos são mostrados de acordo com a contribuição de ancestralidade predominante para seus genomas. Cores diferentes indicam a origem de uma origem geográfica diferente, como inferido a partir de AIMs, como se segue: África (em azul), Europa (em vermelho), Oriente Médio (em roxo), Ásia Central (em amarelo), Ásia do Extremo Oriente (em ciano), Oceania (em âmbar) e América (em verde). A maioria dos afro-americanos têm genomas de origem predominantemente africana (em azul), e a maioria dos americano-europeus têm genomas de origem predominantemente europeia (em vermelho), embora exista uma gama de contribuição de ancestralidade entre sujeitos diferentes. Em contraste, americano-hispânicos são um grupo mais heterogêneo, e a maioria dos indivíduos tem genomas com contribuições significativas de quatro ou cinco diferentes origens. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

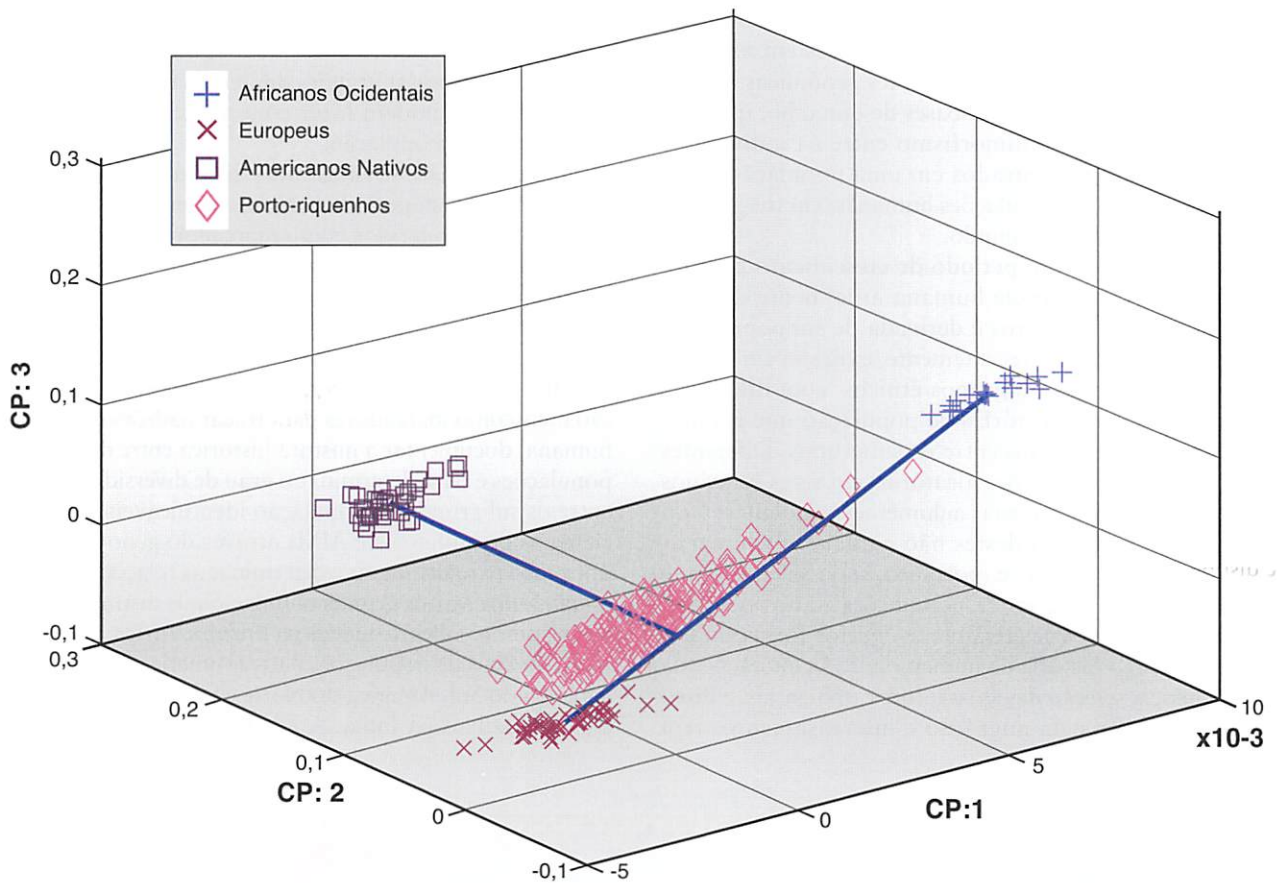


Figura 9-3 Contribuições de ancestralidade em uma população mista de Porto Rico. Visualização tridimensional da semelhança de genomas de 192 porto-riquenhos em comparação com genomas-controle DAE africanos ocidentais, europeus e americanos nativos, utilizando uma medida estatística conhecida como análise de componentes principais (CP). Os CPs mostrados nos três eixos correspondem a grupos de marcadores informativos de ancestralidade que distinguem as populações em questão. Os genomas de africanos ocidentais, europeus e nativos americanos são agrupados em três locais distintos por análise de CP. A análise demonstra que os genomas porto-riquenhos são heterogêneos; alguns indivíduos têm genomas de origem predominantemente europeia, e outros têm uma participação muito maior da África Ocidental, enquanto há muito menos contribuição das Américas. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

análise para estabelecer que os hispânicos como um grupo são geneticamente muito heterogêneos, com ancestrais de muitas partes do mundo.

Embora haja milhões de variantes com frequências alélicas diferentes que podem distinguir grupos populacionais distintos, a genotipagem de somente poucas centenas ou milhares de SNPs em um indivíduo é suficiente para identificar a proporção provável de seu genoma que tem contribuição de seus ancestrais de diferentes populações continentais e inferir, portanto, a provável origem geográfica dos ancestrais daquele indivíduo. Por exemplo, a Figura 9-3 mostra os resultados de várias centenas de indivíduos de Porto Rico, cujos genomas individuais consistem em várias proporções de herança africana e europeia, com herança genética nativa americana muito menor. Dezenas de empresas oferecem agora serviços de testes de ancestralidade aos consumidores. Embora haja desacordo sobre o valor científico, médico ou antropológico da informação para a maioria dos indivíduos, a disponibilidade de testes de ancestralidade tem atraído a atenção generalizada de pessoas com interesses em suas histórias familiares ou herança diaspórica.

Genética de Populações e Raça

A genética de populações usa métodos quantitativos para explicar porque e como as diferenças na frequência de doenças genéticas e de alelos por elas responsáveis surgiram entre os diferentes indivíduos e grupos étnicos. O que a genética de populações *não* faz, no entanto, é fornecer uma base biológica para o conceito de “raça”.

Em certo sentido, as distinções raciais são “reais” e amplamente (e indevidamente) utilizadas. Elas são construções sociais que podem ter um impacto profundo sobre a saúde dos indivíduos que experimentam a categorização racial em suas vidas diárias. Os médicos devem prestar atenção ao meio social em que seus pacientes estão imersos, e o impacto da categorização racial sobre a saúde e o bem-estar de seus pacientes deve ser levado em consideração se os médicos desejam compreender e responder às necessidades do paciente (Quadro).

Do ponto de vista científico, no entanto, a raça é uma ficção. Categorias raciais são construídas usando critérios pobremente definidos que subdividem a humanidade usando

ANCESTRALIDADE E SAÚDE

A importância da ancestralidade genética para a prática da medicina reflete o papel que as variantes alélicas com frequências diferentes em populações diversas têm em várias funções clinicamente relevantes. Embora essa área de estudo esteja ainda em seus estágios iniciais, já está claro que incluir a avaliação da ancestralidade genética pode fornecer informações úteis para melhorar as previsões de prognósticos em comparação com aquelas que dependem apenas da identidade étnica ou racial autodeclarada.

Por exemplo, quando examinados com painéis de AIMs, os genomas dos indivíduos que se autoidentificam como afro-americanos contêm DNA que varia de menos de 10% a mais de 95% de origem africana. Para traços determinados geneticamente e influenciados pela ancestralidade, o efeito de um polimorfismo de nucleotídeo único particular na função gênica dependerá então de se o(s) alelo(s) responsável(is) é(são) de origem africana ou europeia, uma determinação de origem genética que é distinta da autoidentificação como um afro-americano.

Como uma ilustração desse ponto, um estudo da função pulmonar para classificar a gravidade da doença em um grupo de asmáticos afro-americanos mostrou que as previsões do grau total de comprometimento pulmonar nesses pacientes foram mais precisas quando se considerou a ancestralidade genética, em vez de depender exclusivamente da raça autodeclarada. A classificação da doença (i.e., a função pulmonar na faixa “normal” ou não) pode ser erroneamente realizada em até 5% dos pacientes, quando as informações de ancestralidade foram omitidas.

Além do potencial para o manejo clínico, o teste de AIMs também pode ser útil na pesquisa para identificar genes específicos e variantes que são responsáveis por doenças genéticas e outros traços complexos que diferem acentuadamente em incidência entre os diferentes grupos étnicos ou geográficos. Exemplos de sucesso dessa poderosa abordagem são descritos no Capítulo 10.

a aparência física (i.e., cor da pele, textura do cabelo e estruturas faciais) combinada com características sociais que têm suas origens nas bagagens geográficas, históricas, culturais, religiosas e linguísticas da comunidade na qual um indivíduo

nasceu e cresceu. Embora algumas dessas características distintivas tenham uma base nas diferenças entre os alelos carregados por indivíduos de ancestralidade diferente, outras provavelmente têm pouca ou nenhuma base na genética. A categorização racial foi amplamente utilizada no passado em medicina como uma base para fazer uma série de pressupostos sobre a composição genética do indivíduo. Conhecer as frequências de alelos de relevância para a saúde e doença em diferentes populações ao redor do mundo é valioso para alertar um médico para um aumento da probabilidade de doença baseada na ancestralidade genética do indivíduo. No entanto, com a expansão da medicina genética individualizada, espera-se que as variantes que contribuem para a doença sejam cada vez mais avaliadas diretamente, em vez de a etnia ou a “raça” serem usadas como um substituto para um genótipo exato.

REFERÊNCIAS GERAIS

- Li CC: *First course in population genetics*, Pacific Grove, CA, 1975, Boxwood Press.
Nielsen R, Slatkin M: *An introduction to population genetics*, Sunderland, MA, 2013, Sinauer Associates, Inc.

REFERÊNCIAS PARA TÓPICOS ESPECÍFICOS

- Behar DM, Yunusbayev B, Metspalu M, et al: The genome-wide structure of the Jewish people, *Nature* 466:238-242, 2010.
Corona E, Chen R, Sikora M, et al: Analysis of the genetic basis of disease in the context of worldwide human relationships and migration, *PLoS Genet* 9:e1003447, 2013.
Kumar R, Seibold MA, Aldrich MC, et al: Genetic ancestry in lung-function predictions, *N Engl J Med* 363:321-330, 2010.
Reich D, Patterson N, Campbell D, et al: Reconstructing Native American population history, *Nature* 488:370-374, 2012.
Reich D, Thangaraj K, Patterson N, et al: Reconstructing Indian population history, *Nature* 461:489-494, 2009.
Royal CD, Novembre J, Fullerton SM, et al: Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges and implications, *Am J Hum Genet* 86:661-673, 2010.
Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, et al: The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans, *Nature* 507:354-357, 2014.

PROBLEMAS

- Um polimorfismo de repetição de sequências curtas de DNA em *tandem* consiste em cinco diferentes alelos, cada um com uma frequência de 0,20. Qual proporção de indivíduos se esperaria ser de heterozigotos nesse *locus*? E se os cinco alelos tivessem frequência de 0,40, 0,30, 0,15, 0,10 e 0,05?
- Se a frequência do alelo para Rh-negativo é de 0,26 em uma população, que fração das primeiras gestações sensibilizaria a mãe (assumindo o equilíbrio de Hardy-Weinberg)? Se não fosse dada profilaxia, que fração da segunda gestação seria de risco para a doença hemolítica do recém-nascido devido à incompatibilidade de Rh?
- Em uma população em equilíbrio, três genótipos estão presentes nas seguintes proporções: A/A , 0,81; A/a , 0,18; a/a , 0,01.
 - Quais são as frequências de A e a ?
 - Quais serão suas frequências na próxima geração?
 - Que proporção de todos os casamentos nessa população é de $A/a \times A/a$?
- Em um programa de triagem para detectar portadores de β -talassemia em uma população italiana, a frequência de portadores foi encontrada como sendo de aproximadamente 4%. Calcule:

- a. A frequência do alelo de β -talassemia (assumindo que há apenas uma mutação de β -talassemia comum nessa população)
 - b. A proporção de casamentos nessa população que poderia produzir uma criança afetada
 - c. A incidência de fetos ou recém-nascidos afetados nessa população
 - d. A incidência de β -talassemia entre a prole de casais nos quais ambos foram detectados como heterozigotos
5. Qual das seguintes populações está em equilíbrio de Hardy-Weinberg?
- a. A/A , 0,70; A/a , 0,21; aa , 0,09.
 - b. Para o polimorfismo de grupo sanguíneo MN, com dois alelos codominantes, M e N : (i) M , 0,33; MN , 0,34; N , 0,33. (ii) 100% MN .
 - c. A/A , 0,32; A/a , 0,64; aa , 0,04.
 - d. A/A , 0,64; A/a , 0,32; aa , 0,04.

Que explicações você poderia oferecer para justificar as frequências nessas populações que não estão em equilíbrio?

6. Você é consultado por um casal, Abby e Andrew, que conta que a irmã de Abby, Anna, tem síndrome de Hurler (uma mucopolissacaridose); eles estão preocupados se eles próprios poderiam ter uma criança com a mesma doença. A síndrome de Hurler é uma condição autossômica recessiva, com uma incidência populacional de aproximadamente um em 90.000 em sua comunidade.

- a. Se Abby e Andrew não são consanguíneos, qual é o risco do primeiro filho deles ter a síndrome de Hurler?
 - b. Se eles forem primos de primeiro grau, qual é o risco?
 - c. Quais seriam suas respostas a essas perguntas, se a doença em questão fosse a fibrose cística em vez da síndrome de Hurler?
7. Em uma certa população, cada um dos três distúrbios neuromusculares graves — distrofia muscular facioescapuloumeral autossômica dominante, ataxia de Friedreich autossômica recessiva e distrofia muscular de Duchenne ligada ao X — tem uma frequência populacional de cerca de um em 25.000.
- a. Qual é a frequência gênica e a frequência de heterozigotos para cada um deles?
 - b. Suponha que cada um deles pudesse ser tratado, de modo que a seleção contra eles fosse reduzida substancialmente e os indivíduos afetados pudessem ter filhos. Qual seria o efeito sobre as frequências gênicas em cada caso? Por quê?
8. Como discutido neste capítulo, a condição tirosinemia tipo I autossômica recessiva tem uma incidência observada de um em 685 indivíduos em uma população na província de Quebec, mas uma incidência de aproximadamente um em 100.000 em outros lugares. Qual é a frequência do alelo mutante de tirosinemia nesses dois grupos? Sugira duas explicações possíveis para a diferença de frequências alélicas entre as populações de Quebec e as outras populações.