

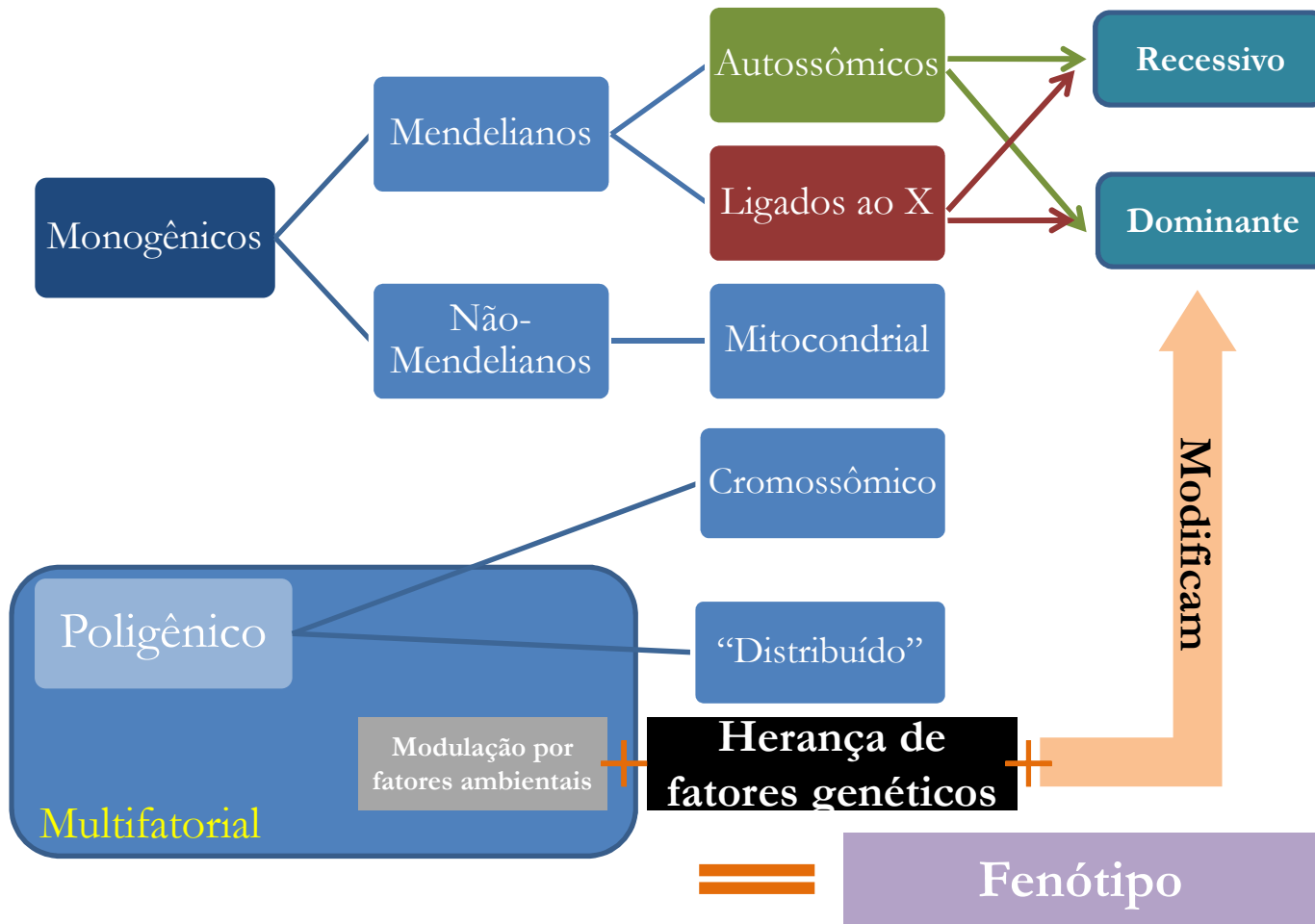
BIO0119 - Genética e Evolução Humana

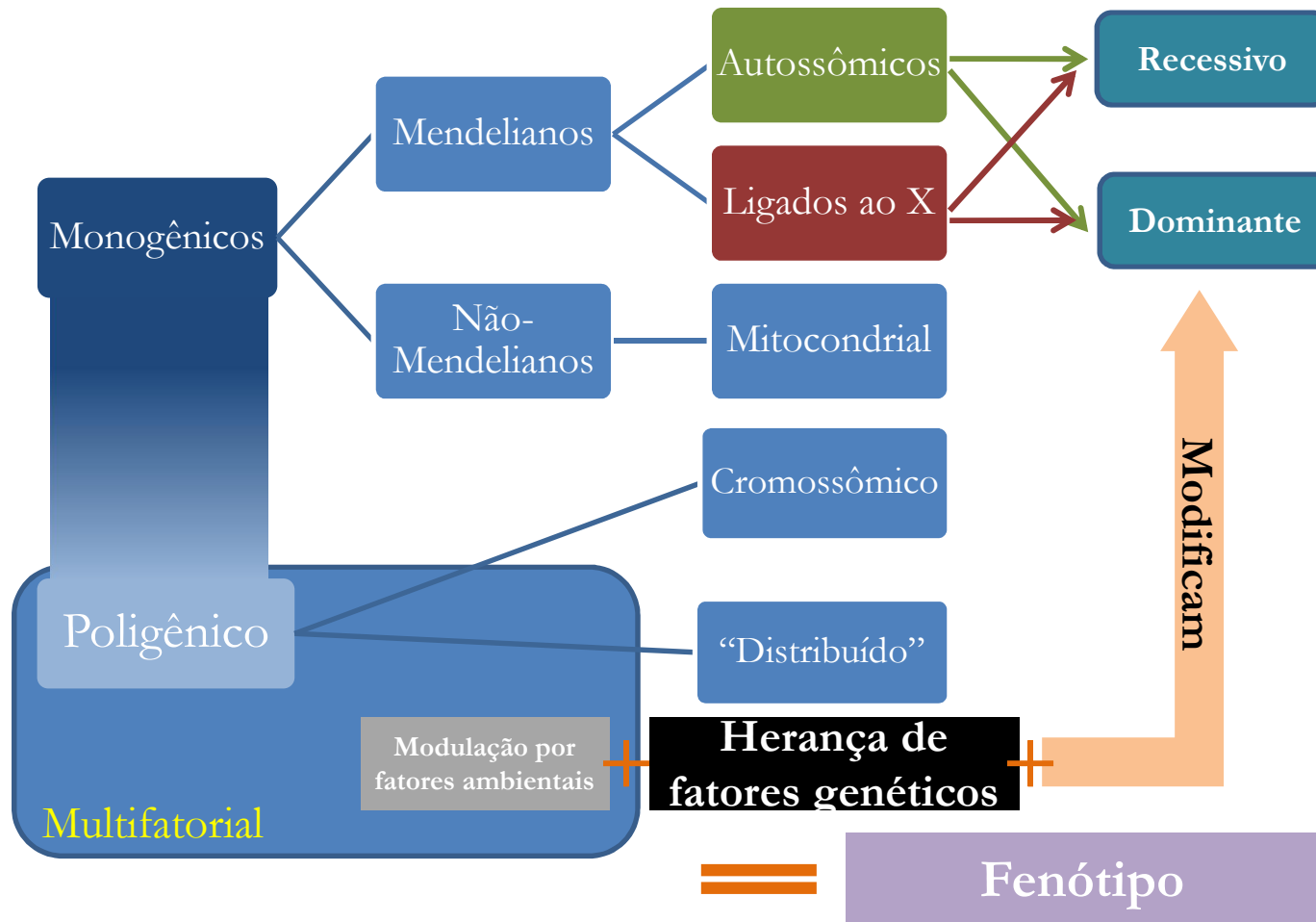
Aula 2 – Conceitos em herança Mendeliana, monogênica e padrão recessivo

Prof. Dr. Michel Naslavsky

Tópicos

- O que significa na prática a observação dos padrões de herança?
- O exemplo da co-dominância e aditividade
- Análise de heredogramas
- Conceitos de penetrância, expressividade, heterogeneidade alélica e gênica
- Padrão recessivo de herança: implicações em autossomos e cromossomos sexuais





Padrões de herança

- A **transmissão** dos alelos em si é primordialmente Mendeliana (exceção de herança mitocondrial)
- Classificamos como um **padrão Mendeliano de herança** aquelas doenças que a própria **segregação** dos alelos é *suficiente* (ou próxima de) para explicar o fenótipo
- Ou seja, o **tamanho do efeito da variante** é grande o bastante para que, em uma ou duas cópias, *contribua significativamente* para o fenótipo
- Se apenas um alelo basta para explicar o fenótipo, falamos em **herança dominante**
- Se, no entanto, os dois alelos de um locus precisam estar alterados para manifestação do fenótipo, falamos em **herança recessiva**

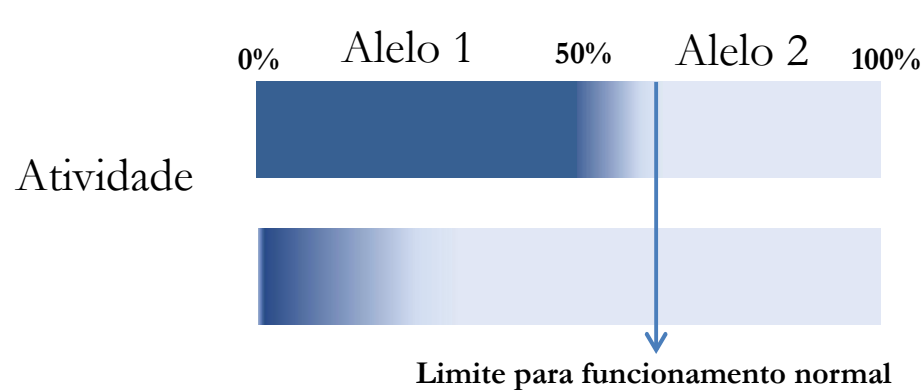
Padrões de herança

Portanto, os padrões de herança dependem da **interação entre si dos alelos** de um locus sobre a função daquele gene, da interação deles **com outros alelos** e como estas **combinações se manifestam** em fenótipos

Padrões de herança

Exemplos de efeitos alélicos:

Se a fisiologia normal (sem fenótipos clínicos de doença) requer mais do que **50% do produto gênico ativo**, a perda de um dos alelos provocaria uma doença. Chamamos este mecanismo de **haploinsuficiência**, pois apenas um alelo ativo é insuficiente para manter o fenótipo **normal**.



Desfecho

Afetado = Haploinsuficiência

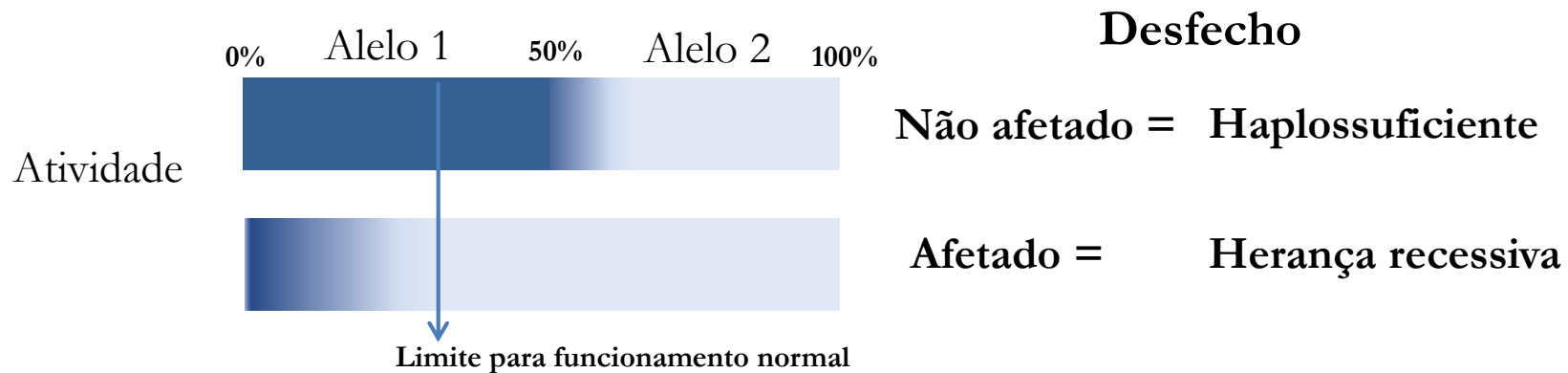
Herança dominante

Genótipo letal

Padrões de herança

Exemplos de efeitos alélicos:

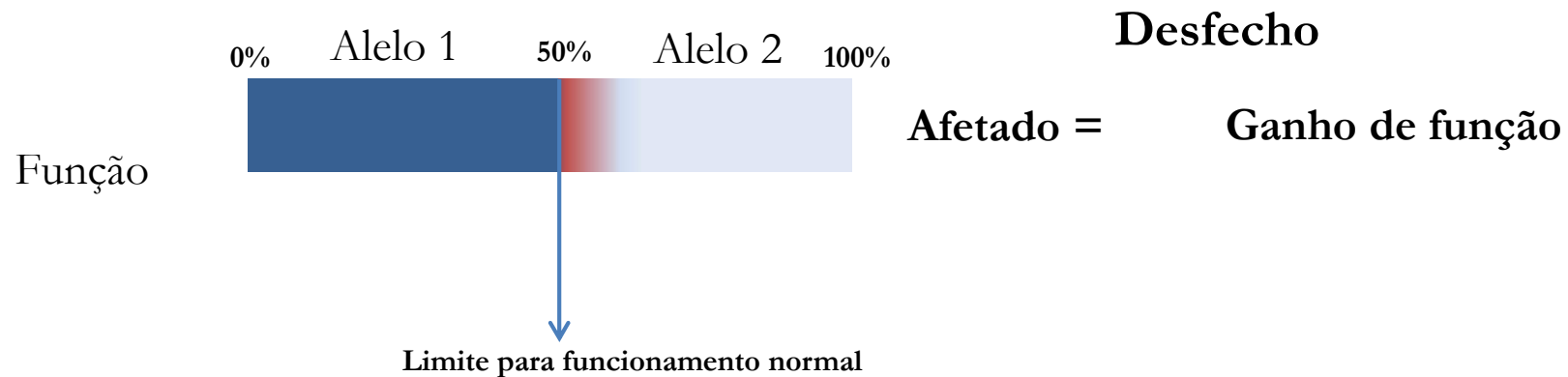
Se a fisiologia normal (sem fenótipos clínicos de doença) requer mais do que **50% do produto gênico ativo**, a perda de um dos alelos provocaria uma doença. Chamamos este mecanismo de **haploinsuficiência**, pois apenas um alelo ativo é insuficiente para manter o fenótipo **normal**.



Padrões de herança

Exemplos de efeitos alélicos:

Se o alelo promove o aumento da produção de uma proteína (um efeito regulatório) ou se ele aumenta a função normal de uma determinada proteína, chamamos de **ganho de função**.



Padrões de herança

Exemplos de efeitos alélicos:

Quando a proteína ou RNA com alteração afetam o outro alelo sem alteração, chamamos de efeito **dominante negativo**. A herança em si é dominante, mas as duas cópias eram necessárias para atuar na fisiologia normal (ou uma cópia num nível mínimo que não é atingido pelo outro alelo).

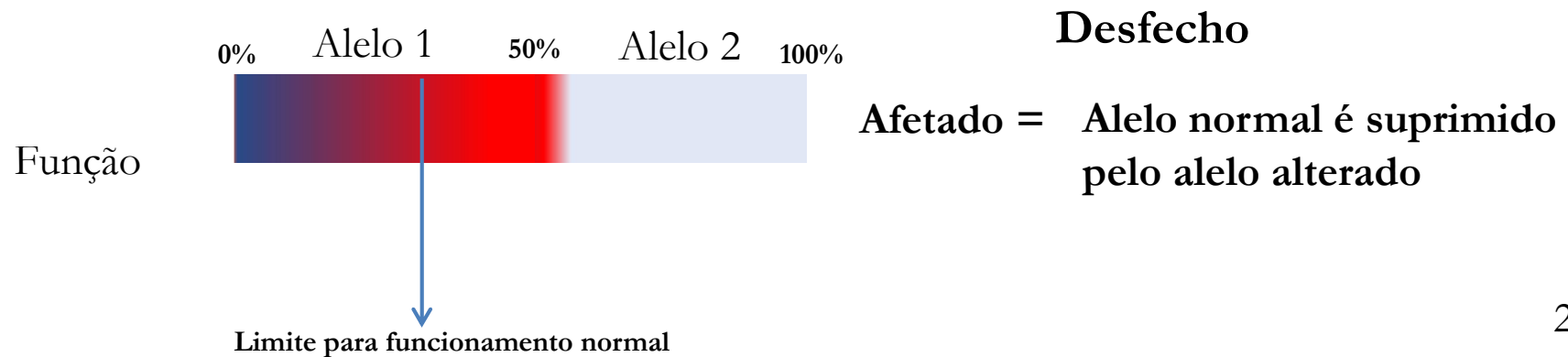


TABLE 7-1 ABO Genotypes and Serum Reactivity

Genotype	Phenotype in RBCs	Reaction with Anti-A	Reaction with Anti-B	Antibodies in Serum
OO	O	-	-	Anti-A, anti-B
AA or AO	A	+	-	Anti-B
BB or BO	B	-	+	Anti-A
AB	AB	+	+	Neither

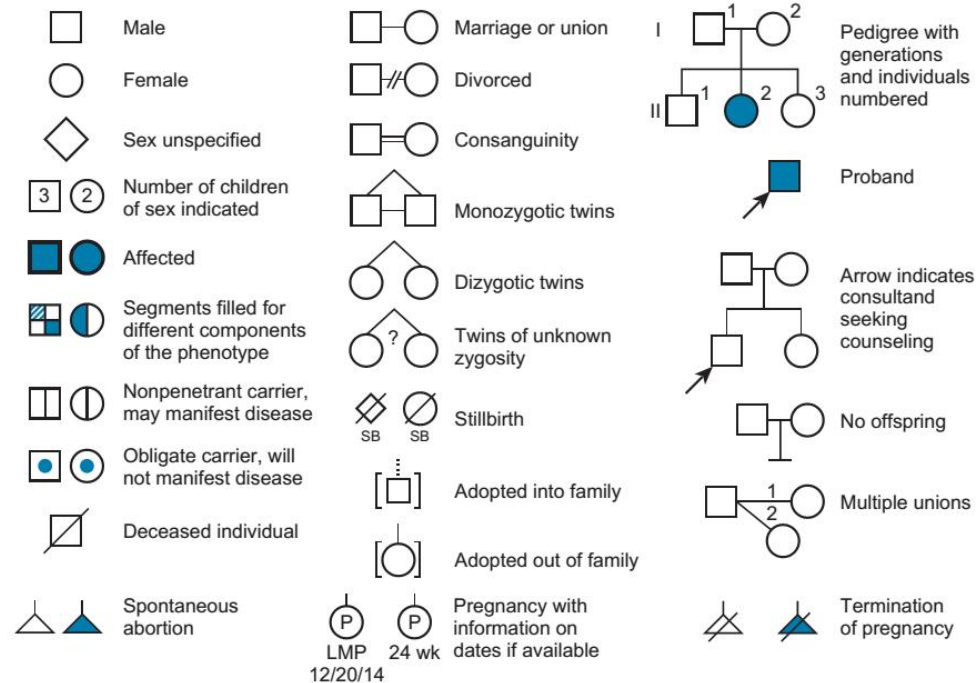
- Represents no reaction; + represents reaction. RBC, red blood cell.

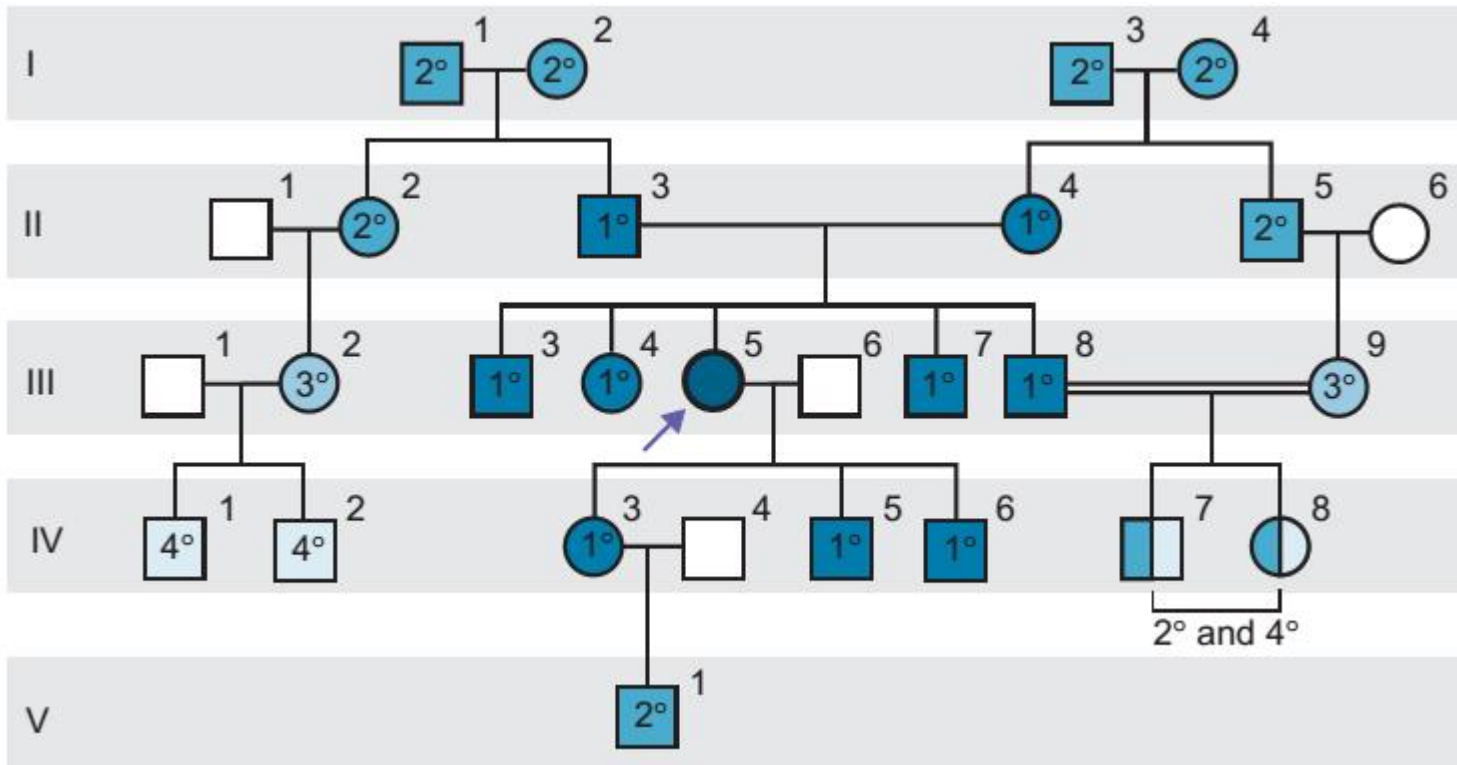
ABO genotype in the offspring		ABO alleles inherited from the mother		
		A	B	O
ABO alleles inherited from the father	A	A	AB	A
	B	AB	B	B
	O	A	B	O

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

Como observar os padrões?

- Estudo de famílias: heredogramas





Probando versus Consulente:

Probando (ou propósito ou caso índice): indivíduo afetado que motivou a consulta ao serviço de aconselhamento genético e diagnóstico.

Consulente: membro da família que trouxe um caso para o serviço de aconselhamento genético. Pode não ser afetado por doença genética.

Penetrância

Probabilidade de que um ou mais alelos apresentem expressão fenotípica.

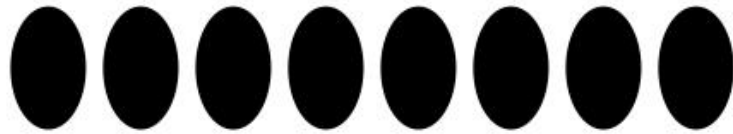
Completa: quando 100% dos portadores da alteração (ou das alterações) apresentam fenótipo.

Incompleta ou reduzida: quando menos de 100% dos portadores da alteração apresentam o fenótipo.

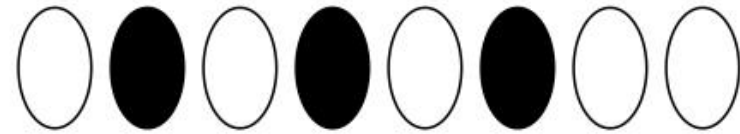
Expressividade

Grau de severidade da expressão do fenótipo entre indivíduos com o mesmo genótipo. Exemplos:

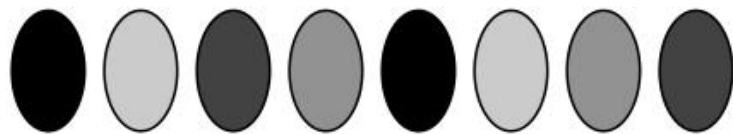
- Idade de início da doença (quanto mais cedo, mais severo)
- Fenótipo mais intenso ou mais deletério



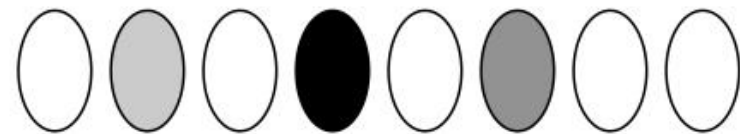
Penetrância completa
Expressividade pouco variável



Penetrância incompleta
Expressividade pouco variável



Penetrância completa
Expressividade variável



Penetrância incompleta
Expressividade variável

- Penetrância e expressividade são melhor detectadas em **estudos de famílias**
- Reflexo direto do tamanho de efeito de um alelo **sobre outro** no mesmo locus e da interação dele com o restante do **genoma** e do **ambiente**

Heterogeneidade alélica

Quando há **diferentes alelos** num mesmo gene com **efeitos** (iguais ou distintos) numa manifestação fenotípica única.

Às vezes, vários alelos promovem o mesmo tipo de efeito (por exemplo, alelos de **perda de função**)

É mais comum, entretanto, que **cada alelo tenha seu próprio efeito**, modulando a severidade (expressividade) do fenótipo

Obs.: quando alelos diferentes no **mesmo gene causam fenótipos diferentes** (doenças diferentes), chamamos de heterogeneidade clínica

Heterogeneidade gênica ou de locus

Quando há **diferentes genes** envolvidos num mesmo fenótipo

Em muitos casos, trata-se de genes que codificam produtos diferentes de uma mesma via

Análise de heredogramas

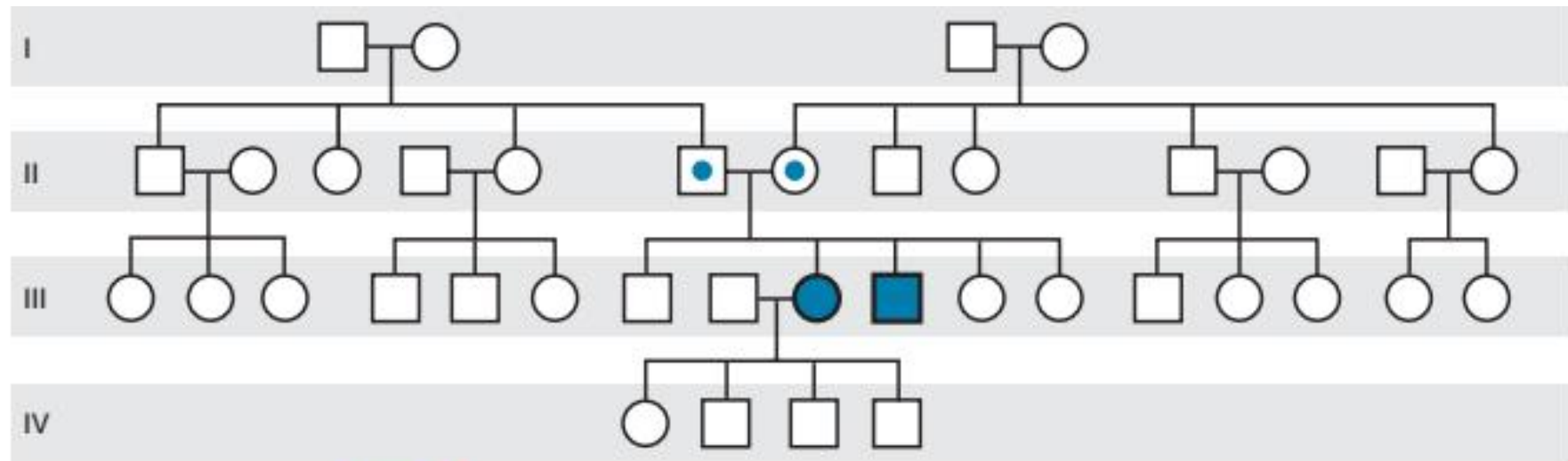
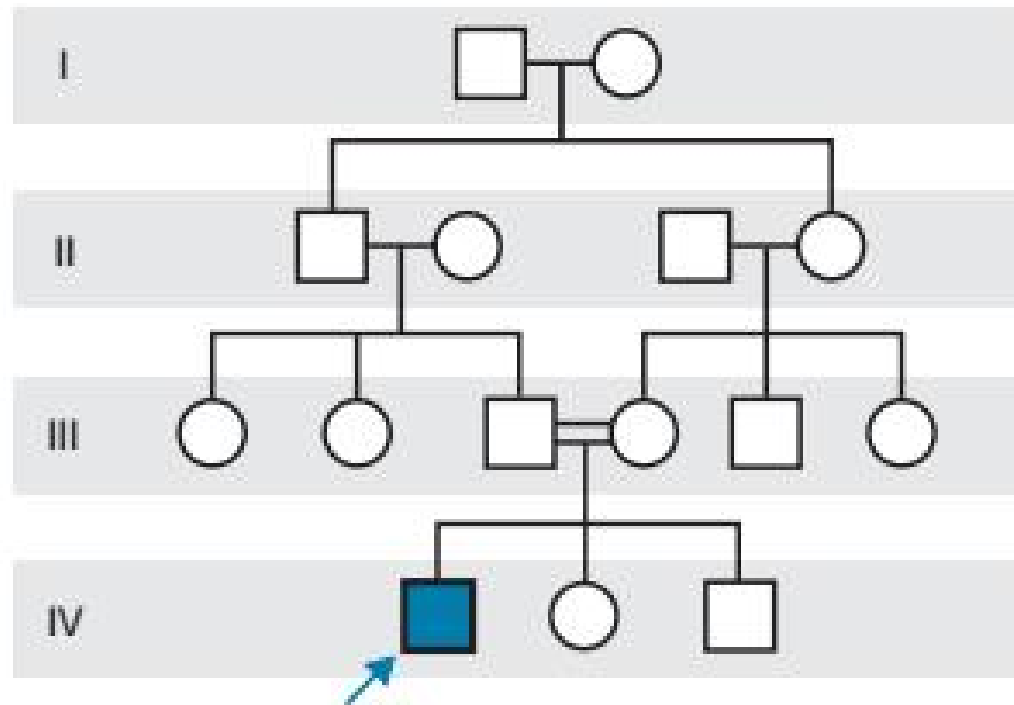
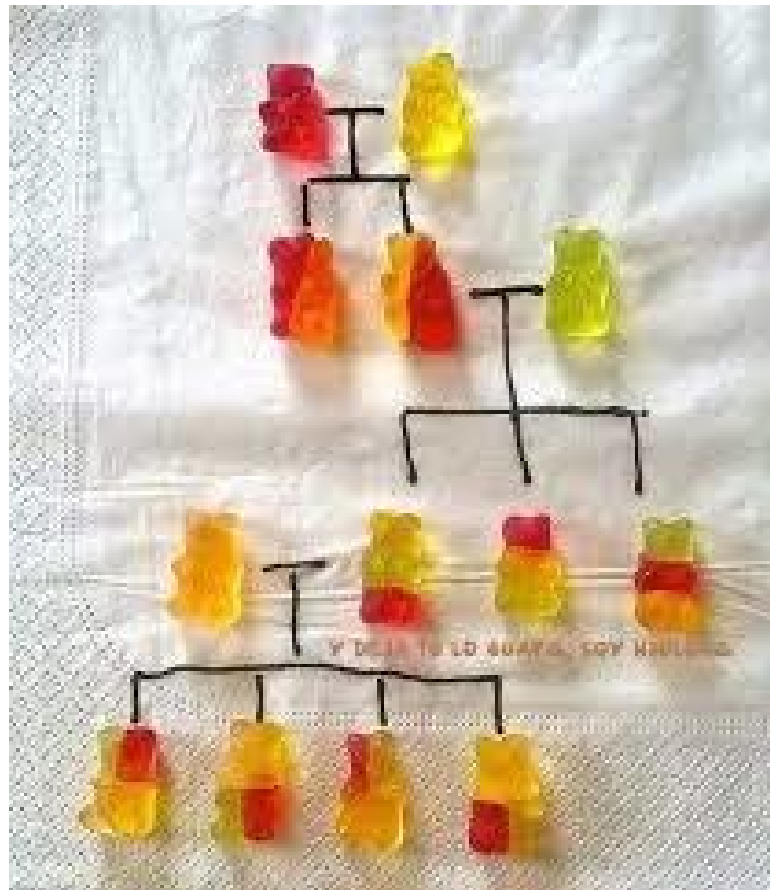


Figure 7-4 Typical pedigree showing autosomal recessive inheritance.

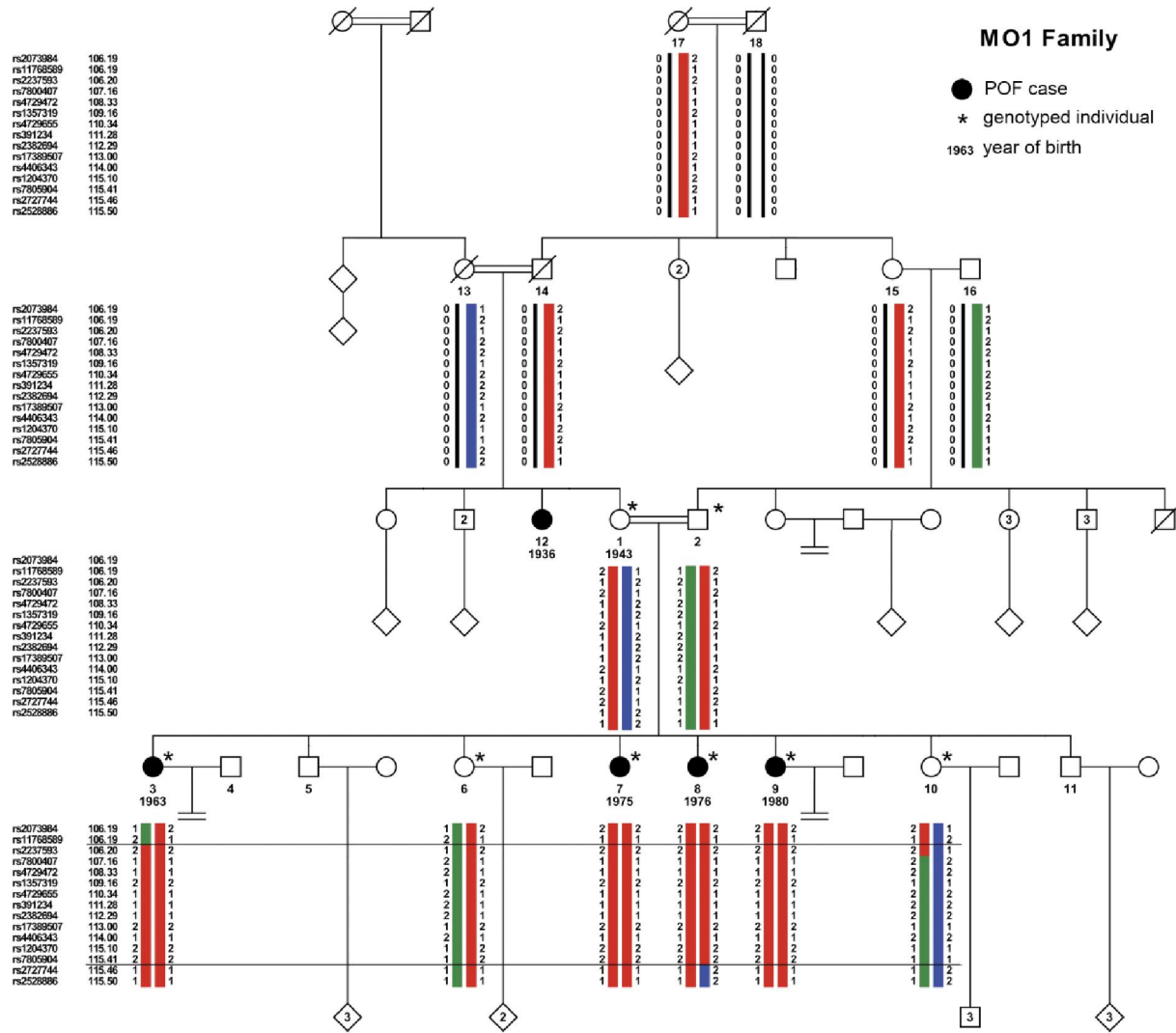
Análise de heredogramas





2.2a

2.2a



Caburet et al,
2012, PLOS
ONE

Consanguinidade

- Casais não aparentados: ~4% anomalias congênitas e 3% para deficiência intelectual;
- Casais aparentados terceiro grau: >3% deficiência intelectual;
- Casais aparentados segundo grau: 5-15% de anormalidades genéticas;
- Casais aparentados primeiro grau:
 1. 40% de um descendente com anormalidade significativa;
 2. 12% de um distúrbio autossômico recessivo;
 3. 16% de uma anomalia congênita;
 4. 10-15% de comprometimento cognitivo significativo.

Fenilcetonúria (PKU)

- Um dos erros inatos do metabolismo mais estudados. Grupo das aminoacidopatias;
- Enzima PAH → Converte fenilalanina em tirosina;
- Pacientes com PKU acumulam fenilalanina nos líquidos corporais por não conseguirem catabolizá-la;
- A hiperfenilalaninemia prejudica o desenvolvimento nervoso durante o início da infância e interfere na função cerebral (se não manejado a tempo, resulta em incapacidade intelectual)

Fenilcetonúria (PKU)

- Uma pequena fração da fenilalanina total pode ser metabolizada por outras vias, as quais acumulam ácido fenilpurúvico, um cetoácido:

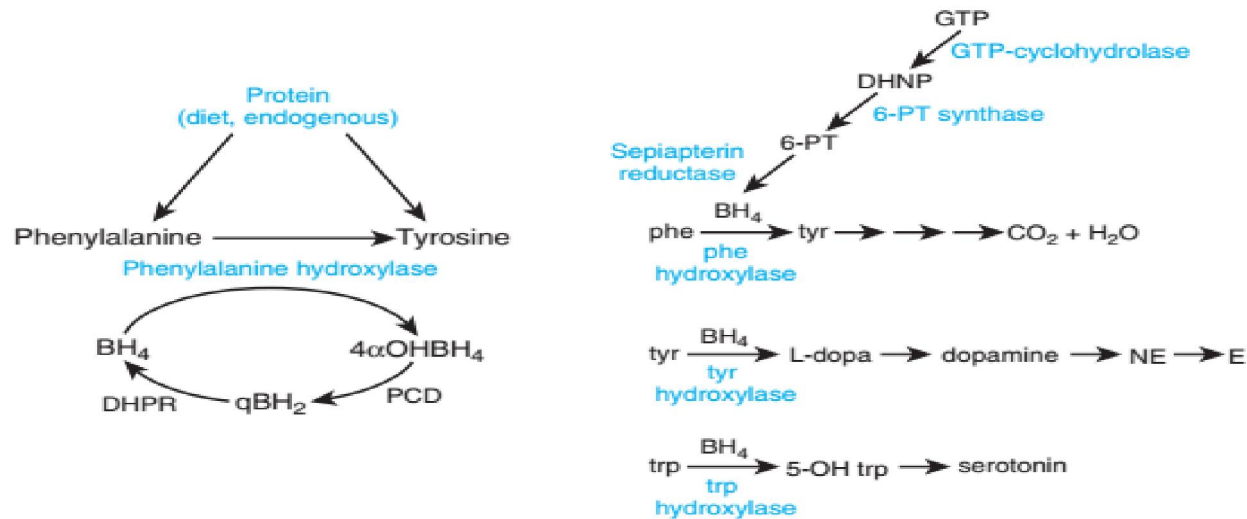


Figure 12-2 The biochemical pathways affected in the hyperphenylalaninemias. BH₄, tetrahydrobiopterin; 4αOHBH₄, 4α-hydroxytetrahydrobiopterin; qBH₂, quinonoid dihydrobiopterin, the oxidized product of the hydroxylation reactions, which is reduced to BH₄ by dihydropteridine reductase (DHPR); PCD, pterin 4α-carbinolamine dehydratase; phe, phenylalanine; tyr, tyrosine; trp, tryptophan; GTP, guanosine triphosphate; DHNP, dihydroneopterin triphosphate; 6-PT, 6-pyruvoyltetrahydropterin; L-dopa, L-dihydroxyphenylalanine; NE, norepinephrine; E, epinephrine; 5-OH trp, 5-hydroxytryptophan.

Heterogeneidade alélica

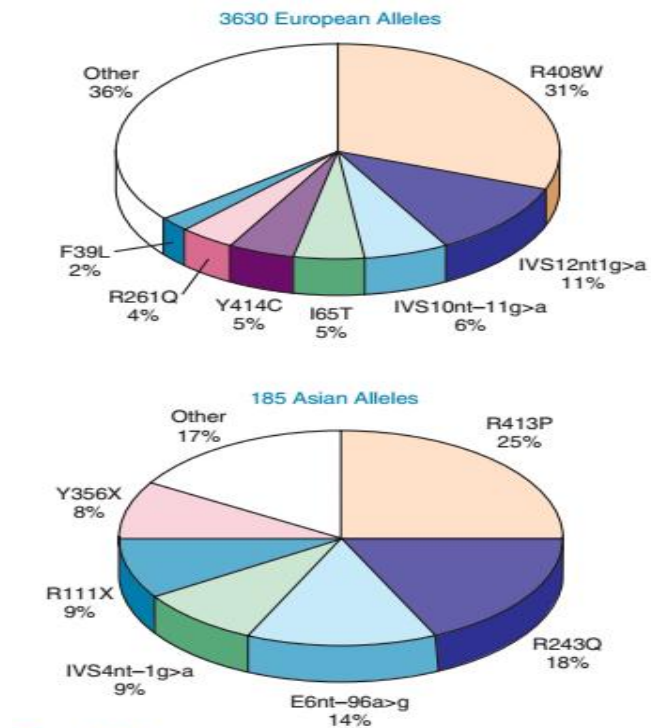


Figure 12-4 The nature and identity of *PAH* mutations in populations of European and Asian descent (the latter from China, Korea, and Japan). The one-letter amino acid code is used (see Table 3-1). See Sources & Acknowledgments.

Heterogeneidade de locus

TABLE 12-1 Locus Heterogeneity in the Hyperphenylalaninemias

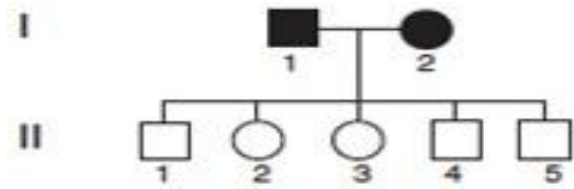
Biochemical Defect	Incidence/10 ⁶ Births	Enzyme Affected	Treatment
Mutations in the Gene Encoding Phenylalanine Hydroxylase			
Classic PKU	5-350 (depending on the population)	PAH	Low-phenylalanine diet*
Variant PKU	Less than classic PKU	PAH	Low-phenylalanine diet (less restrictive than that required to treat PKU*)
Non-PKU hyperphenylalaninemia	15-75	PAH	None, or a much less restrictive low-phenylalanine diet*
Mutations in Genes Encoding Enzymes of Tetrahydrobiopterin Metabolism			
Impaired BH ₄ recycling	<1	PCD DHPR	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa (+ folinic acid for DHPR patients)
Impaired BH ₄ synthesis	<1	GTP-CH 6-PTS	Low-phenylalanine diet + L-dopa, 5-HT, carbidopa and pharmacological doses of BH ₄

*BH₄ supplementation may increase the PAH activity of some patients in each of these three groups.

BH₄, Tetrahydrobiopterin; DHPR, dihydropteridine reductase; GTP-CH, guanosine triphosphate cyclohydrolase; 5-HT, 5-hydroxytryptophan; PAH, phenylalanine hydroxylase; PCD, pterin 4 α -carbinolamine dehydratase; PKU, phenylketonuria; 6-PTS, 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase.

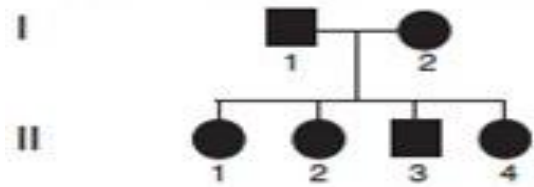
1



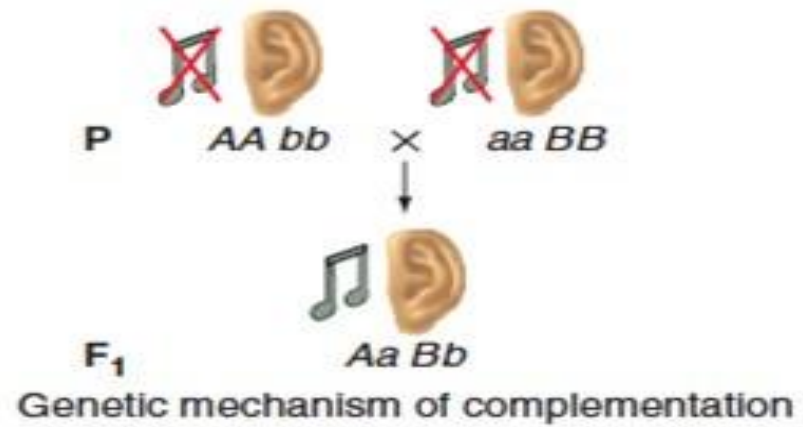
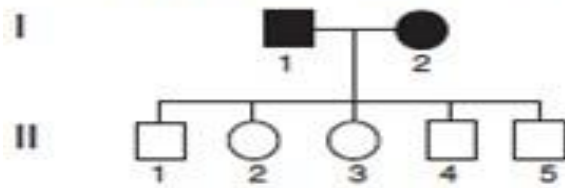


Como pode ser explicado?

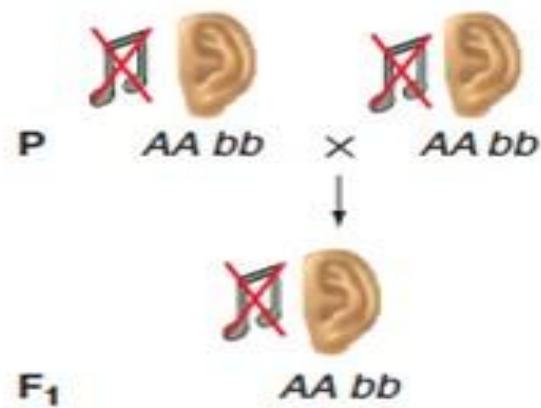
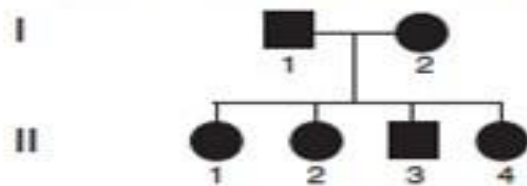
E agora?



(a) Complementation: mutations in two different genes



(b) Noncomplementation: mutations in the same gene



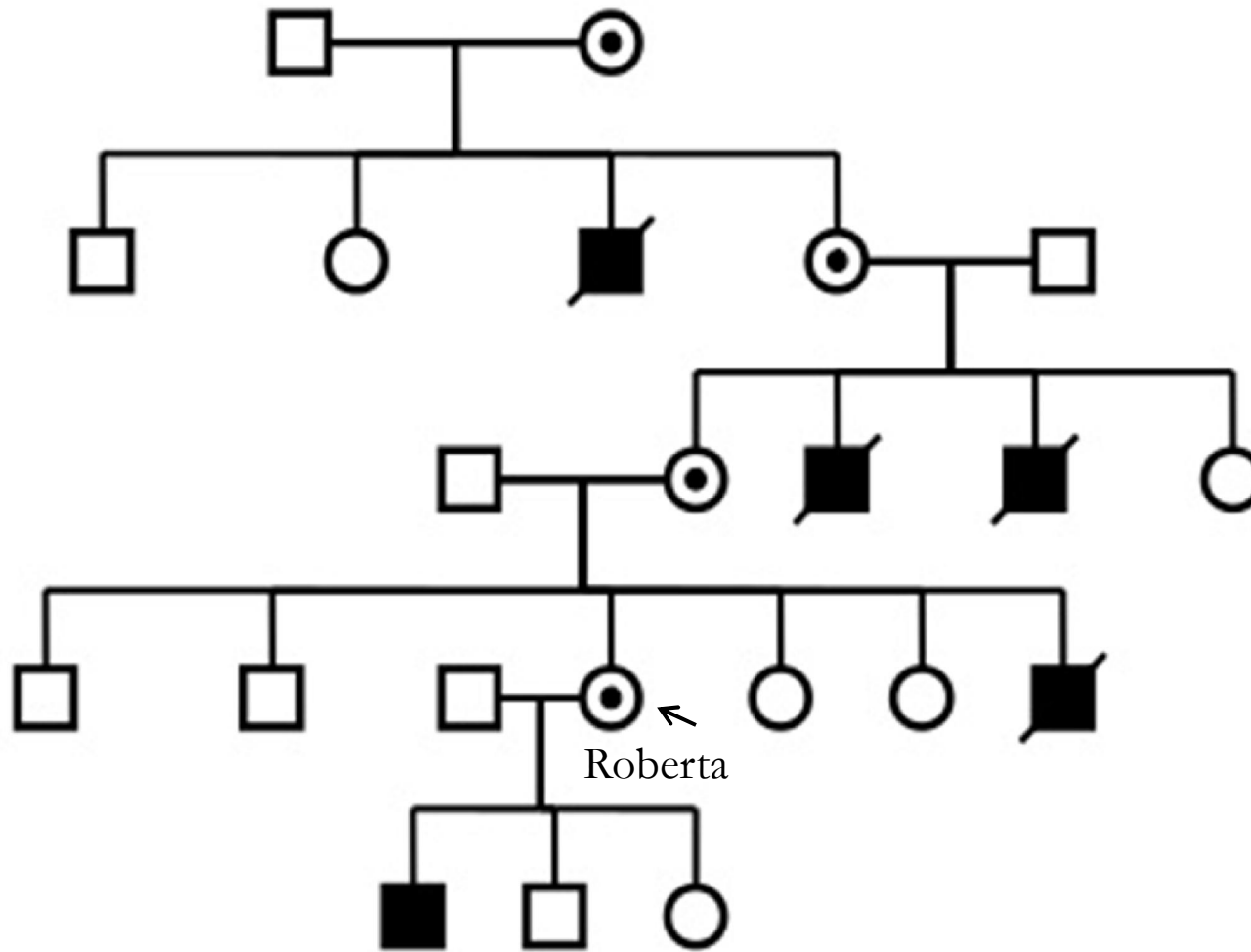
Gene	Frequency	Frequency ²
<i>GJB2</i>	0.253	0.0640
<i>STRC</i>	0.191	0.0365
<i>SLC26A4</i>	0.078	0.00608
<i>MYO15A</i>	0.056	0.00314
<i>MYO7A</i>	0.051	0.00260
<i>USH2A</i>	0.051	0.00260
<i>CDH23</i>	0.048	0.00230
<i>ADCRV1</i>	0.032	0.00102
<i>PCDH15</i>	0.024	0.000576
<i>OTOF</i>	0.024	0.000576
<i>TMPRSS3</i>	0.024	0.000576
<i>TECTA</i>	0.022	0.000484
<i>TMC1</i>	0.022	0.000484
<i>LOXHD1</i>	0.022	0.000484
<i>OTOA</i>	0.022	0.000484
<i>PTPRQ</i>	0.011	0.000121
Sum	0.931	0.122

Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet.* 2016;135(4):441-450.

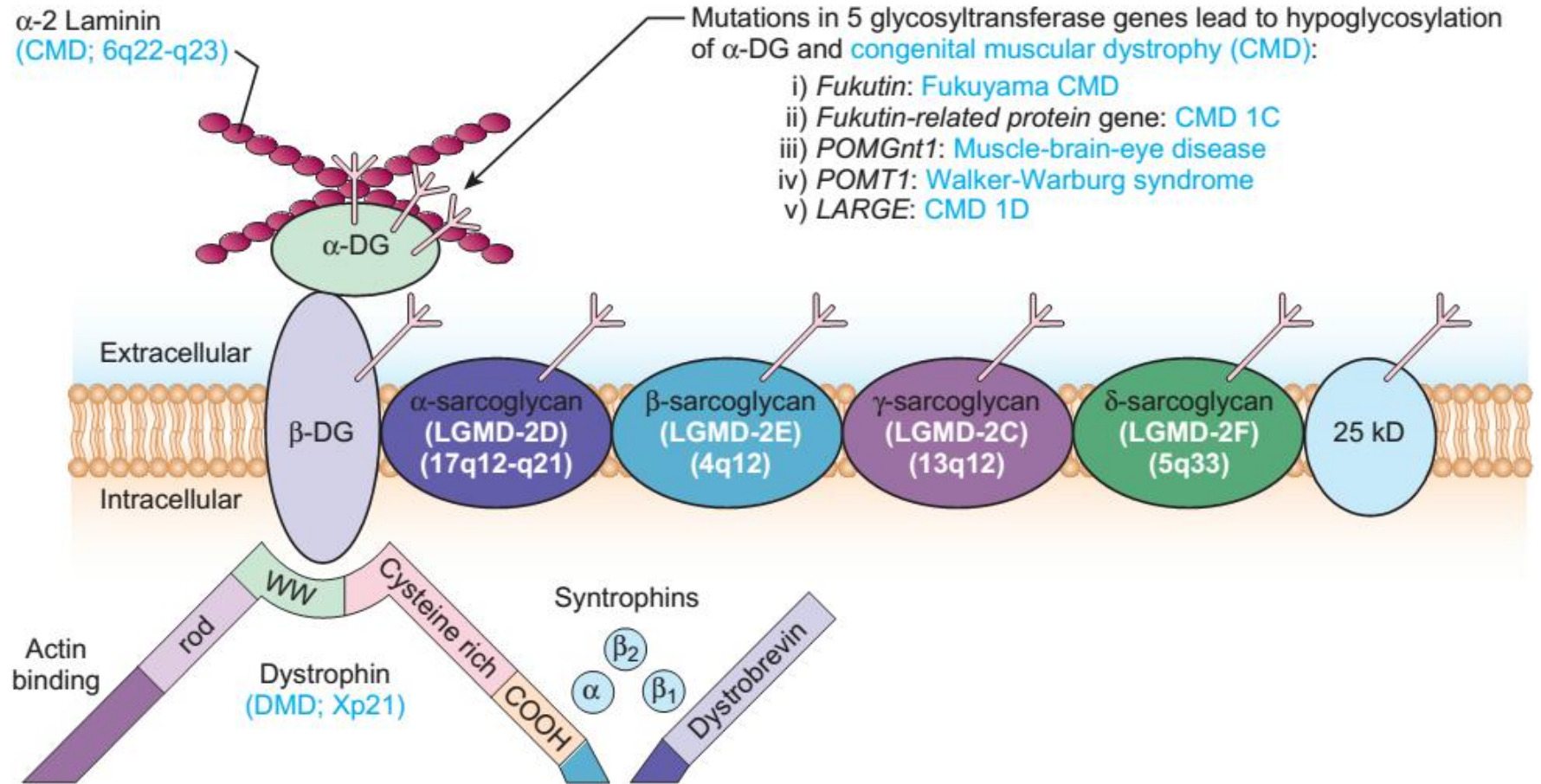
Estudo de caso

Roberta, 33 anos, vem de uma região pobre com pouca cobertura em saúde. Ela está grávida e decide vir para um serviço em São Paulo se consultar com ginecologista.

Ela conta que tem três filhos e comenta que seu filho mais velho (10 anos) tem fraqueza muscular e está na cadeira de rodas há dois anos. A cadeira era da família, seu irmão mais novo a usou por 7 anos, desde os 9 até seu falecimento aos 16. Ele também tinha fraqueza muscular. Ela tem outro filho, sem queixas, com 8 anos e uma filha com 3 anos. Conta que dois tios do lado de sua mãe morreram cedo, também com pouca mobilidade. Vivos, tem dois irmãos mais velhos e duas mais novas, todos normais. Quando criança, sua avó materna contou que o irmão mais velho também tinha “problema de força”. Ela gostaria de saber o que pode fazer pelo filho mais velho e o que esperar da gravidez.



2.2b



2.4a



Figure 12-16 Pseudohypertrophy of the calves due to the replacement of normal muscle tissue with connective tissue and fat in an 8-year-old boy with Duchenne muscular dystrophy. *See Sources & Acknowledgments.*

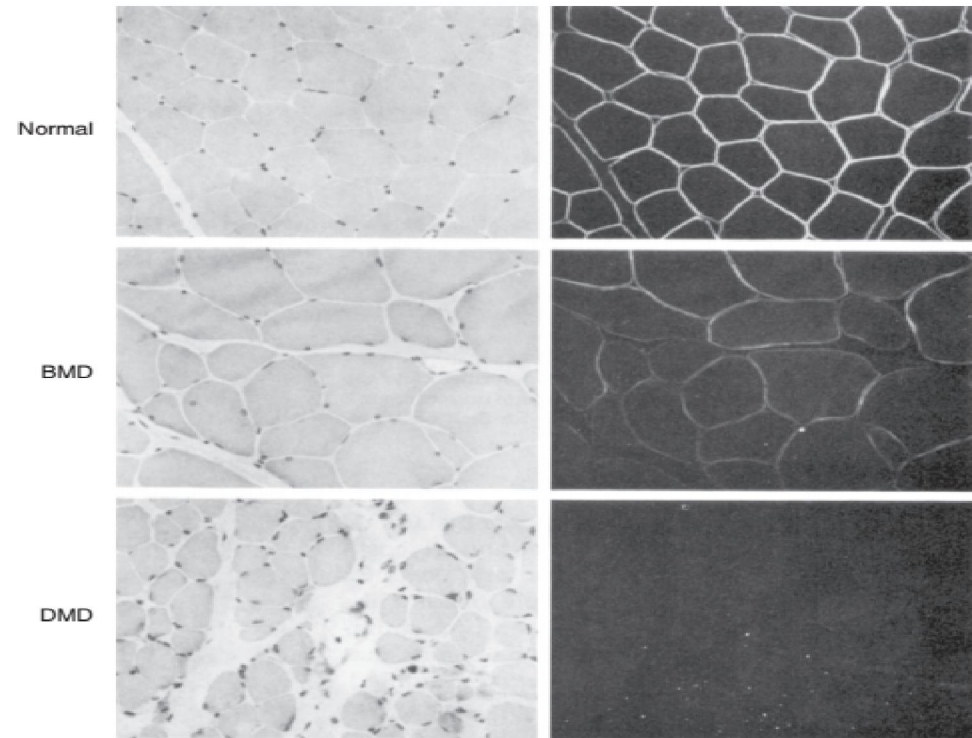


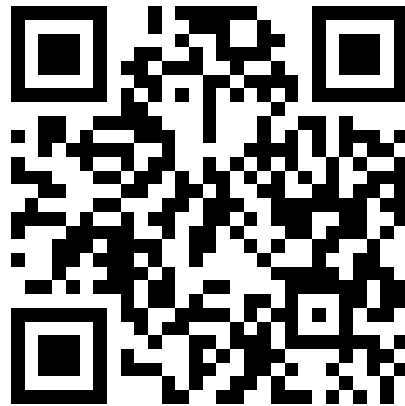
Figure 12-17 Microscopic visualization of the effect of mutations in the dystrophin gene in a patient with Becker muscular dystrophy (BMD) and a patient with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Left column*, Hematoxylin and eosin staining of muscle. *Right column*, Immunofluorescence microscopy staining with an antibody specific to dystrophin. Note the localization of dystrophin to the myocyte membrane in normal muscle, the reduced quantity of dystrophin in BMD muscle, and the complete absence of dystrophin from the myocytes of the DMD muscle. The amount of connective tissue between the myocytes in the DMD muscle is increased. *See Sources & Acknowledgments.*

DMD vs. Becker Muscular Dystrophy

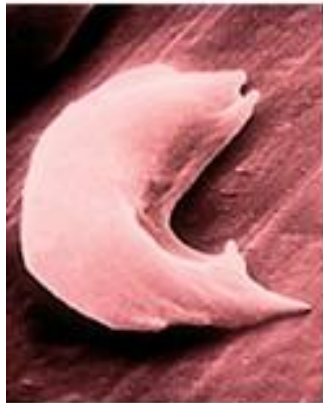
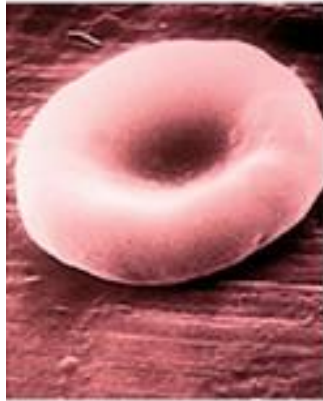
	DMD	BECKER MUSCULAR DYSTROPHY
Onset	3–5 years.	5–15 years and beyond.
Life expectancy	Teens.	30s–40s.
Mental retardation	Common.	Uncommon.
Western blot	Dystrophin is markedly ↓ or absent.	Dystrophin levels are normal, but protein is abnormal.

Atividade em grupo

<https://goo.gl/C2g4EZ>



2.3, 2.4a e 2.4b



Phenotypes at Different Levels of Analysis	Normal $Hb\beta^A Hb\beta^A$	Carrier $Hb\beta^A Hb\beta^S$	Diseased $Hb\beta^S Hb\beta^S$	Dominance Relations at Each Level of Analysis
β -globin polypeptide production				$Hb\beta^A$ and $Hb\beta^S$ are codominant
Red blood cell shape at sea level	Normal 	Normal 	Sickled cells present 	$Hb\beta^A$ is dominant $Hb\beta^S$ is recessive
Red blood cell concentration at sea level	Normal 	Normal 	Lower 	
Red blood cell shape at high altitudes	Normal 	Sickled cells present 	Severe sickling 	$Hb\beta^A$ and $Hb\beta^S$ show incomplete dominance
Red blood cell concentration at high altitudes	Normal 	Lower 	Very low, anemia 	
Susceptibility to malaria	Normal susceptibility 	Resistant 	Resistant 	$Hb\beta^S$ is dominant $Hb\beta^A$ is recessive

