

Padrões de Herança Clássicos e Não Clássicos

Victor Evangelista de Faria Ferraz

RIB0102

2020

Distúrbios Genéticos

□ Multifatoriais

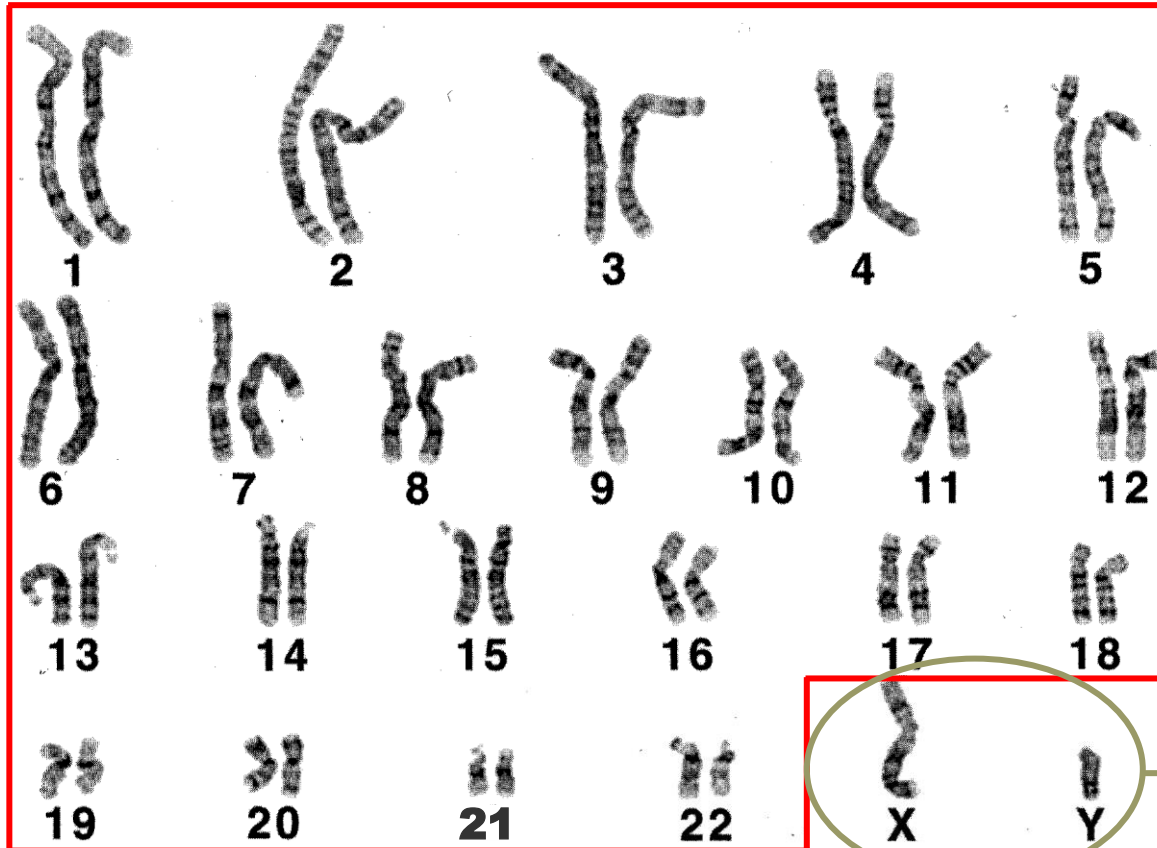
- Interação Genética(poligênica) + Ambiente
 - Ex: anencefalia; diabetes

□ Genéticos

- Cromossômicos
- Monogênicos ou mendelianos clássicos
- Não tradicionais ou não clássicos

Herança Monogênica

Determinado pelos alelos em um único locus



Autossômica

Ligada ao sexo

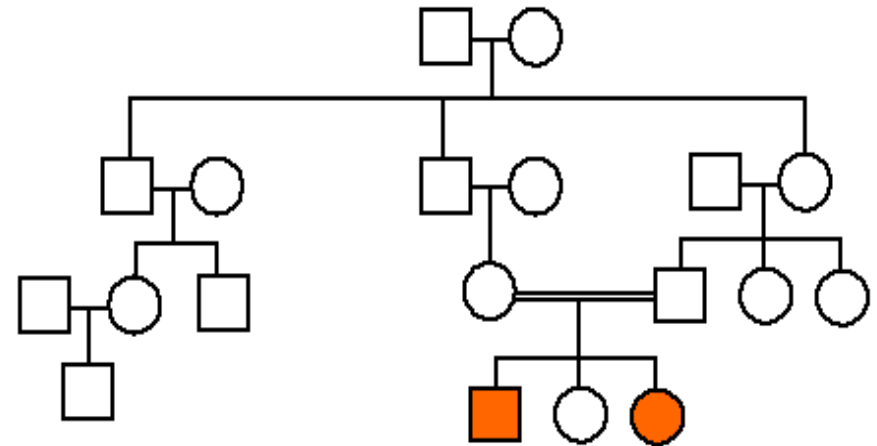
Herança Monogênica:

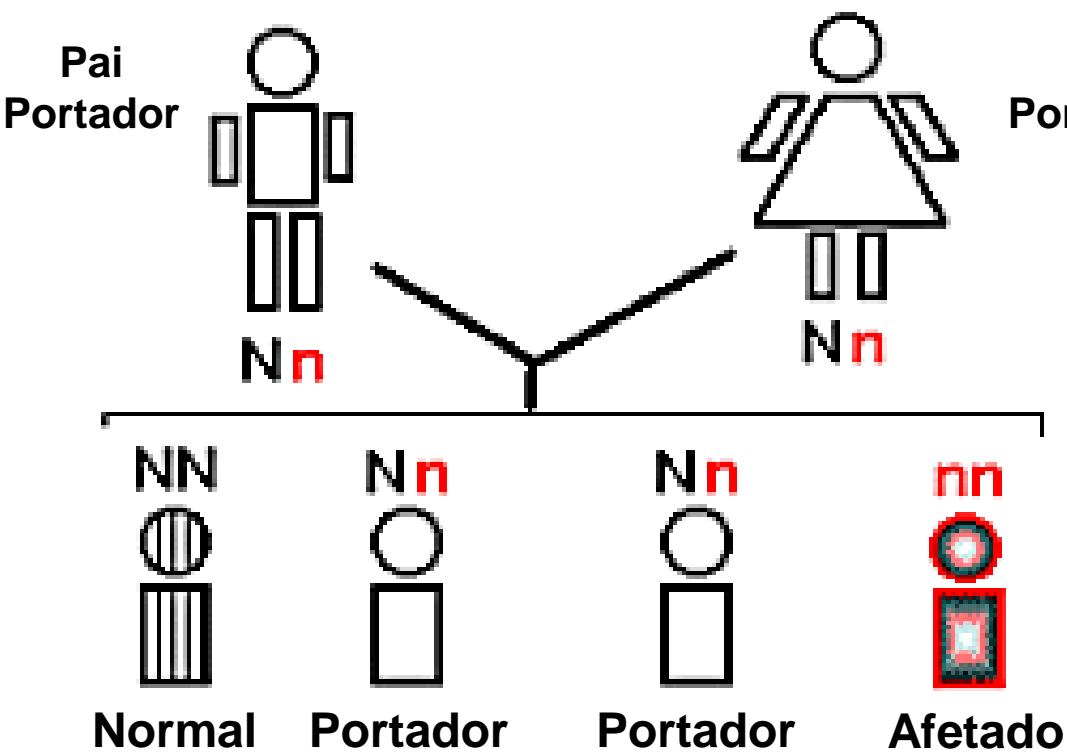
Heterozigoto e Homozigoto/Dominante e Recessivo

- Composição alélica no locus
 - Homozigoto:
 - par de alelos idênticos para o locus gênico
 - Heterozigoto:
 - alelos diferentes para o locus gênico
- Expressão do fenótipo dado um alelo mutante
 - Dominante
 - Fenótipo expresso em heterozigotos e homozigotos para o alelo mutante
 - Recessivo
 - Fenótipo expresso exclusivamente em homozigotos para o alelo mutante

Herança Monogênica: Autossômica Recessiva

- Características
 - homens e mulheres afetados
 - Pais podem ser aparentados (consangüinidade)
 - ocorrência em uma única geração, geralmente em uma irmandade
- Riscos
 - 25% para prole de casal heterozigoto





	N	n
N	NN	Nn
n	Nn	nn

25% de risco de recorrência

Herança Monogênica: Autossômica Recessiva

- Consanguinidade e Endogamia
 - **Consanguinidade** se refere a parentesco dos pais
 - **Coeficiente de endogamia** é a probabilidade de que um homozigoto tenha recebido ambos os alelos em um locus da mesma fonte ancestral / proporção de loci nos quais a pessoa é homozigota ou idêntica por descendência.
 - Todos nós temos de 8 a 10 alelos mutantes para doenças recessivas
 - O risco de uma criança ser homozigota recessiva é proporcional ao grau de parentesco dos genitores

Consanguinidade e Endogamia

TIPO	Grau de Parentesco	Proporção de genes em comum	Coefficiente de Endogamia
<i>Gêmeos MZ</i>	-	1	-
<i>Genitor-filho</i>	1°	½	¼
<i>Irmão-irmã</i>	1°	½	¼
<i>Irmão-meia-irmã</i>	2°	¼	1/8
<i>Tio-sobrinha ou tia-sobrinho</i>	2°	¼	1/8
<i>Meio-tio-sobrinha</i>	3°	1/8	1/16
<i>Primos em 1° grau</i>	3°	1/8	1/16
<i>Primos em 1° grau duplos</i>	2°	¼	1/8
<i>Meio-primos em 1° grau</i>	4°	1/16	1/32
<i>Primos em 2° grau</i>	5°	1/32	1/64

Albinismo Oculocutâneo tirosinase +

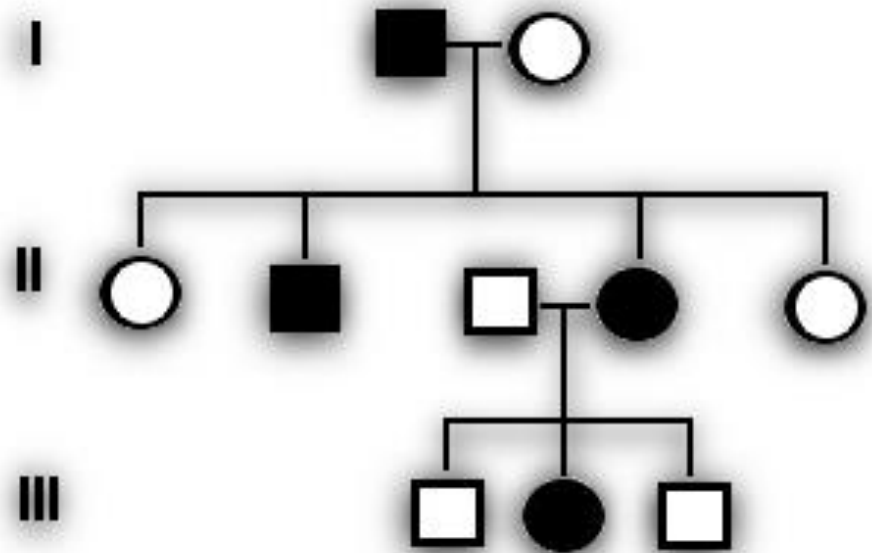
- ❑ Hipopigmentação de olhos, pele e pelos
- ❑ predisposição a neoplasias de pele
- ❑ localizado no cromossomo 15
- ❑ prevalência 1:20.000 em brancos e 1:10.000 negros
- ❑ quase todos os casos são provenientes de casamentos consanguíneos



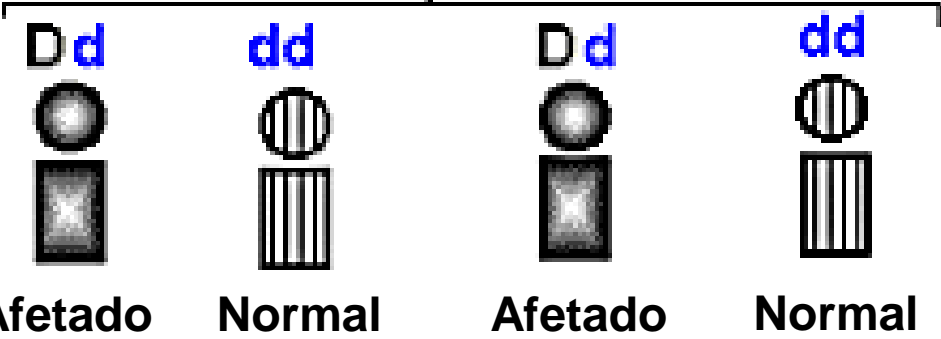
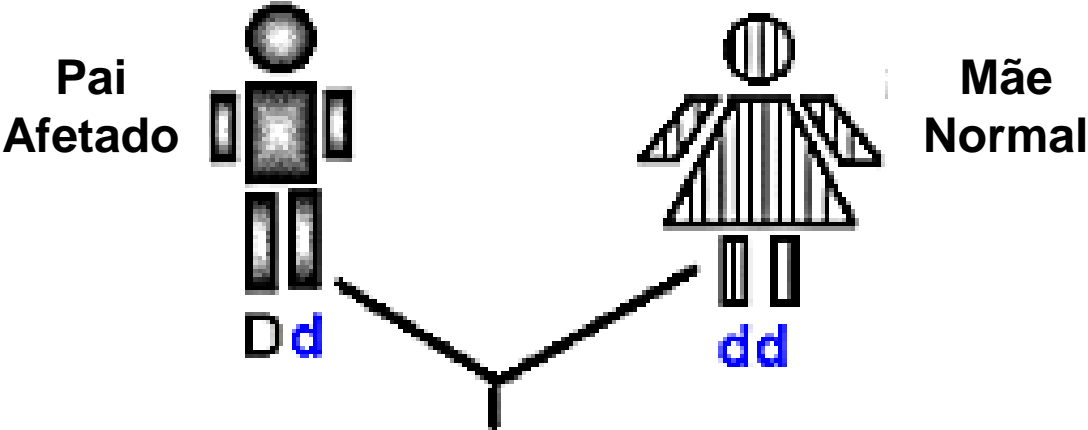
Herança Monogênica: Autossômica Dominante

- Características
 - Múltiplas ou sucessivas gerações afetadas
 - homens e mulheres afetados
 - homens e mulheres transmissores
 - ao menos uma ocasião de transmissão homem-homem

- Riscos
 - 50% para prole de heterozigoto



50% de risco de recorrência



	d ♀	d
D ♂	Dd	Dd
d	dd	dd

Neurofibromatose tipo 1

- ❑ manchas café-com-leite na pele/
neurofibromas/gliomas ópticos/nódulos
de Lisch na íris
- ❑ predisposição ao aparecimento de
tumores no SNC
- ❑ cromossomo 17
- ❑ Prevalência 1:3.000
- ❑ 50% dos afetados têm uma mutação nova
- ❑ 50% dos afetados herdaram a doença do
pai ou mãe



Herança Monogênica:

Variações na Expressão dos Genes

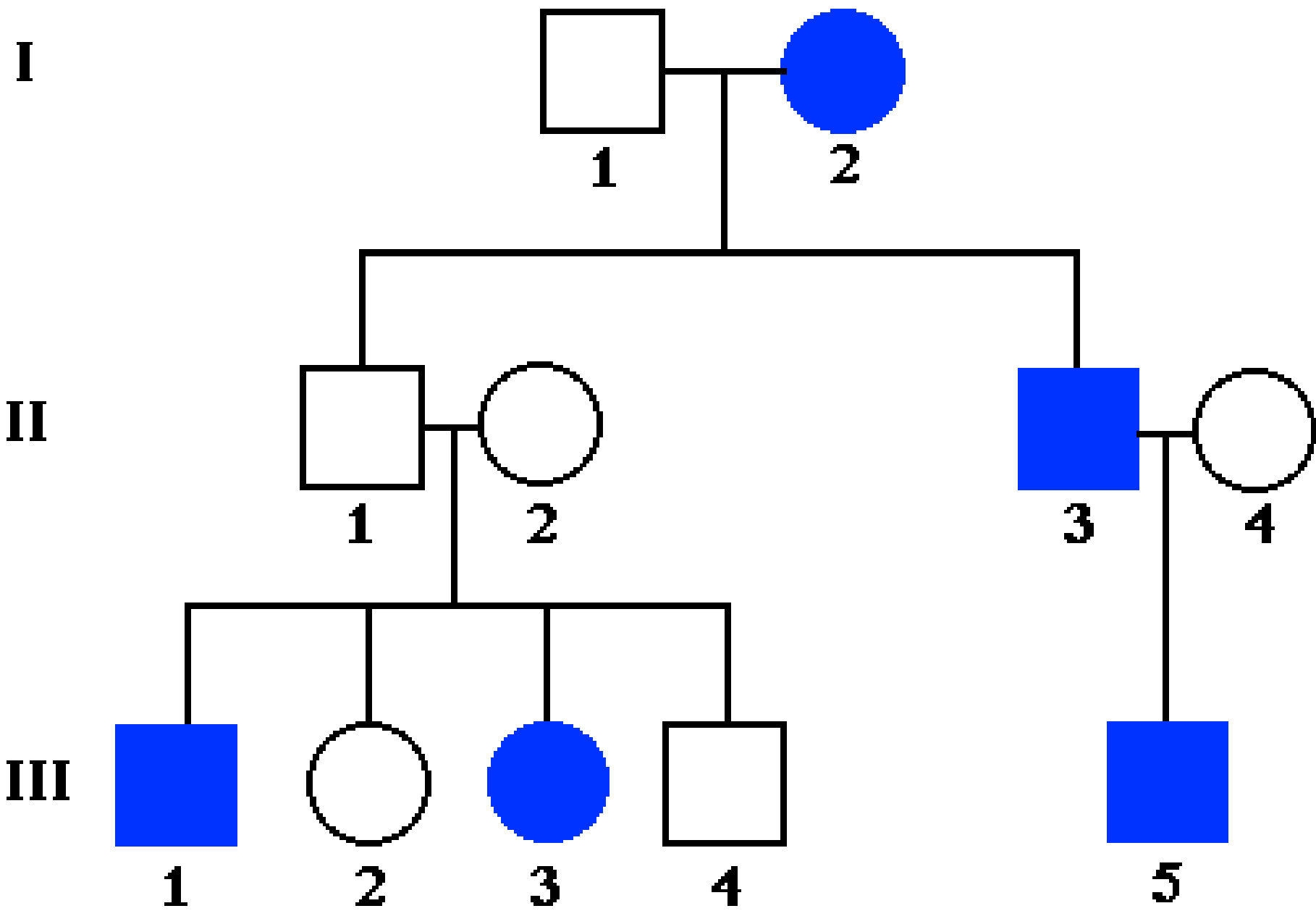
- Penetrância
- Expressividade
- Pleiotropia
- Heterogeneidade genética
- Limitação ou Influência pelo sexo

Herança Monogênica:

Variações na Expressão dos Genes

□ Penetrância

- Probabilidade de que um gene tenha qualquer expressão fenotípica
- Penetrância Completa
 - Expressão do fenótipo é 100% entre os indivíduos que apresentam o genótipo apropriado
- Penetrância Reduzida
 - Expressão do fenótipo é menor que 100% entre os indivíduos que apresentam o genótipo apropriado



Herança Monogênica:

Variações na Expressão dos Genes

□ **Expressividade**

- Gravidade da expressão fenotípica

- Expressividade variável

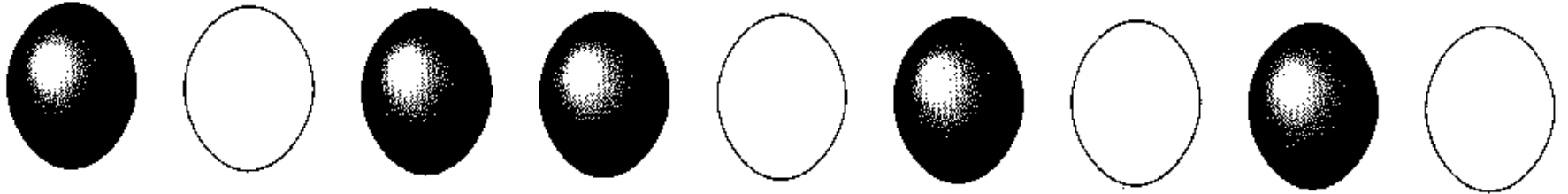
- Gravidade da doença difere nas pessoas que tem o mesmo genótipo

Expressividade variável

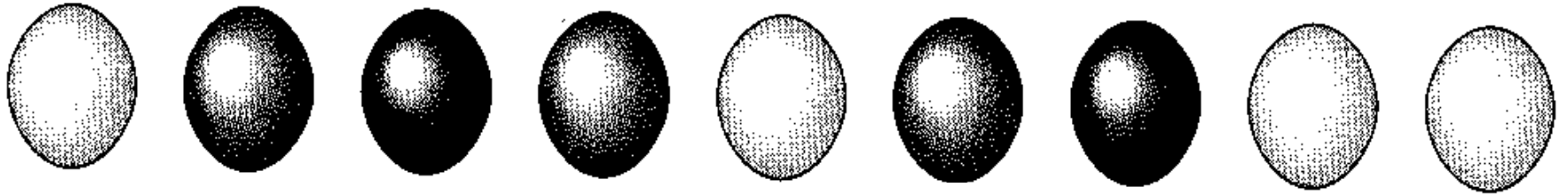


Neurofibromatose
tipo 1

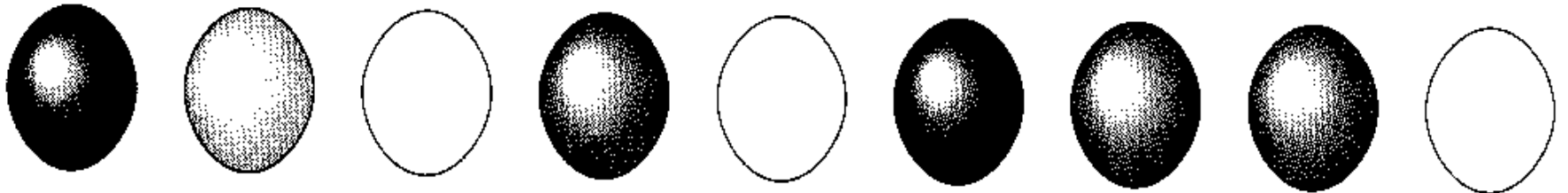
Expressão Fenotípica



Penetrância variável



Expressividade variável



Penetrância e expressividade variáveis

Herança Monogênica:

Variações na Expressão dos Genes

□ **Pleiotropia**

- Um gene anormal– ou par de genes anormais- produz efeitos fenotípicos diversos

□ **Heterogeneidade genética**

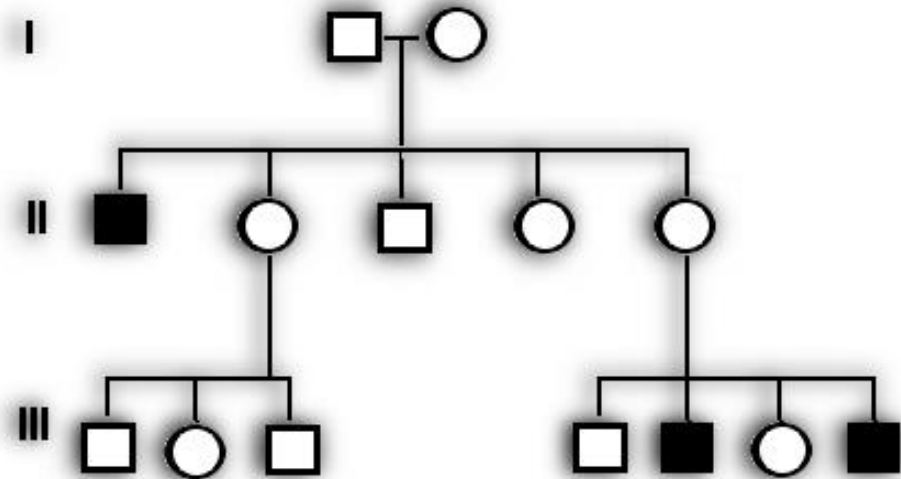
- Fenótipos similares – genes ou alelos diferentes

□ **Limitação pelo sexo**

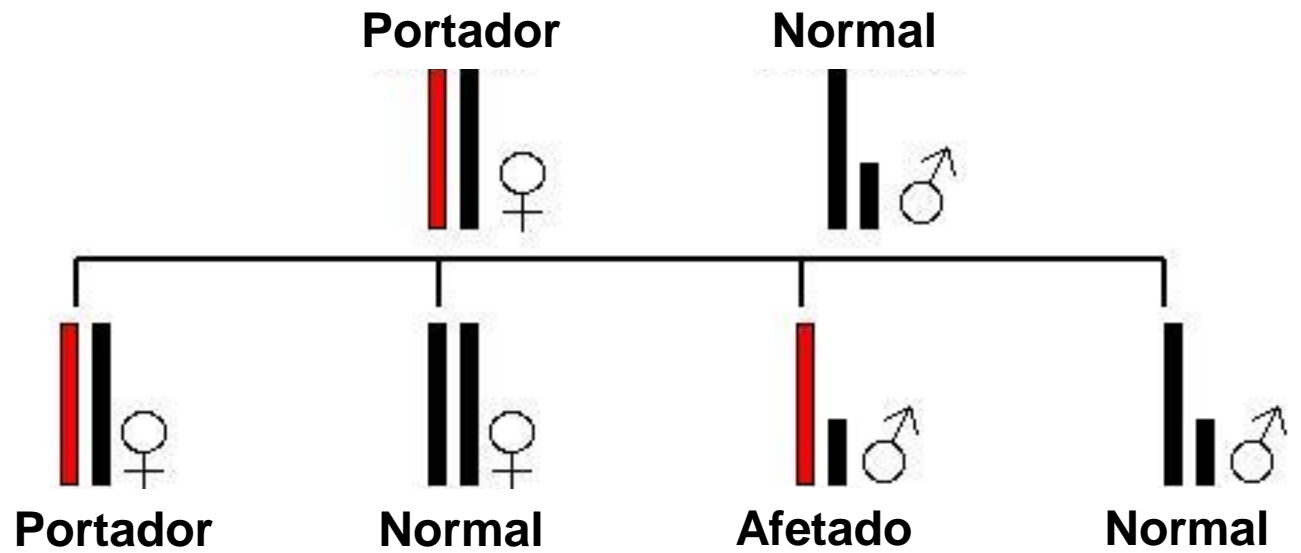
- Herança é autossômica mas expressa somente em um sexo

Herança ligada ao Sexo: Recessiva ligada ao X

- Características
 - Quase exclusivamente homens afetados
 - Transmissão de mulheres não afetadas ou portadoras para seus filhos
 - Transmissão homem-homem não é observada
 - Homens afetados podem transmitir para seus netos através de suas filhas
- Riscos
 - 50% dos filhos homens afetados



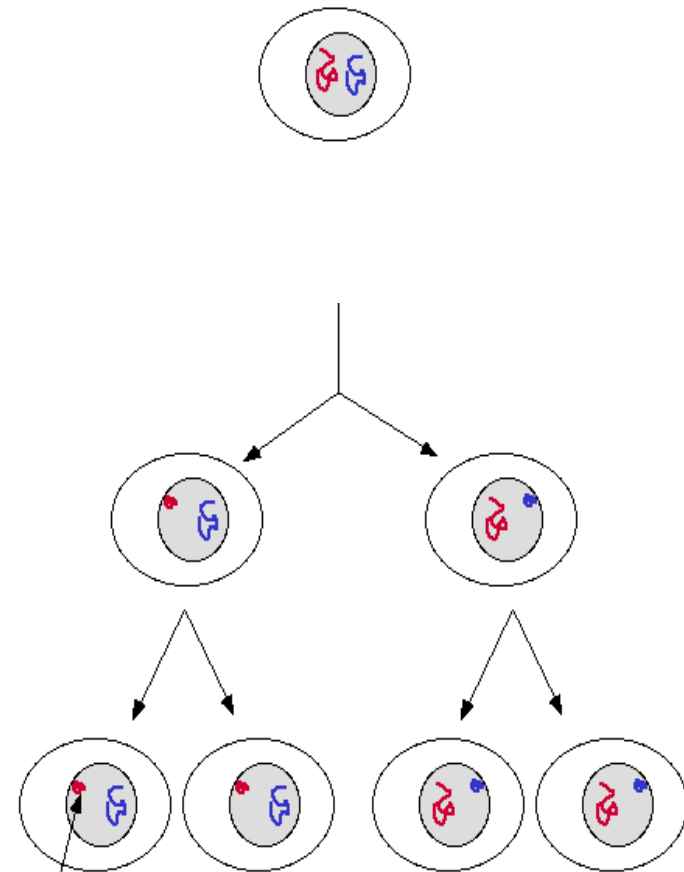
-  cromossomo X com alelo recessivo
-  cromossomo X com alelo dominante
-  cromossomo Y



Herança ligada ao Sexo: Recessiva ligada ao X

- Inativação do X
 - Lyon: células somáticas femininas apenas um cromossomo X está ativo
 - X inativo = cromatina sexual
 - Inativação ocorre no fim da primeira semana
 - Aleatória e clonal
 - Conseqüências:
 - Compensação de dose
 - Mosaicismo
 - Variabilidade de expressão clínica em heterozigotas

X chromosome inactivation in mammals



Distrofia Muscular de Duchenne

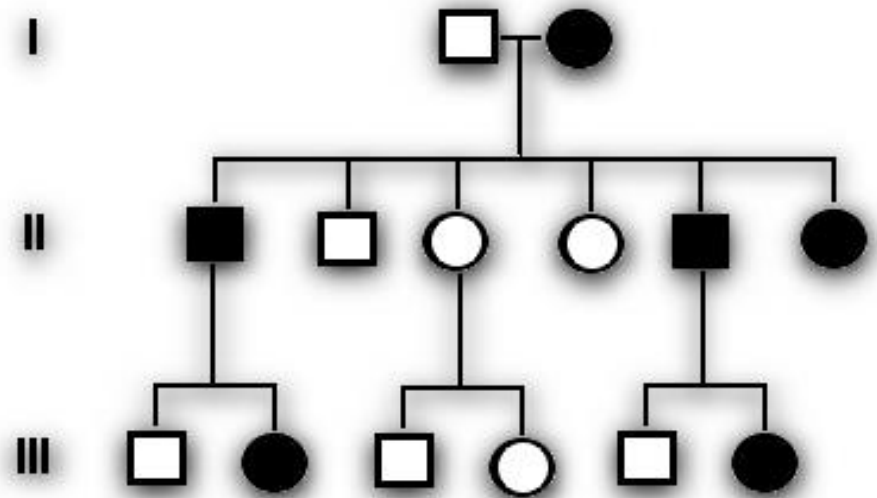
- ❑ Fraqueza muscular progressiva iniciada na infância
- ❑ Óbito acontece por volta dos 20 anos por insuficiência cardíaca e/ou respiratória
- ❑ Ligada à ausência de uma proteína chamada Distrofina
- ❑ prevalência 1:3.500 meninos
- ❑ 1/3 dos casos são mutações novas
- ❑ 2/3 dos casos são herdados através de uma mãe portadora assintomática



Herança ligada ao Sexo: Dominante ligada ao X

- Características
 - Filhas de homens afetados sempre são afetadas
 - Filhos de homens afetados nunca herdam o distúrbio
 - Mulheres afetadas podem transmitir para prole de ambos os sexos
 - Excesso de mulheres afetadas nos heredogramas – hemizigose letal em homens

- Riscos
 - 50% de recorrência



Síndrome de Rett



Padrões de Herança Não Clássicos

- Porque não clássico?
 - Aparentemente não estão de acordo com o previsto pelos princípios de Mendel

- Imprinting Genômico/Dissomia Uniparental
- Herança mitocondrial
- Mutações dinâmicas

Imprinting Genômico

Expressão diferencial de um gene em função de sua origem parental

Imprinting Genômico: Evidências

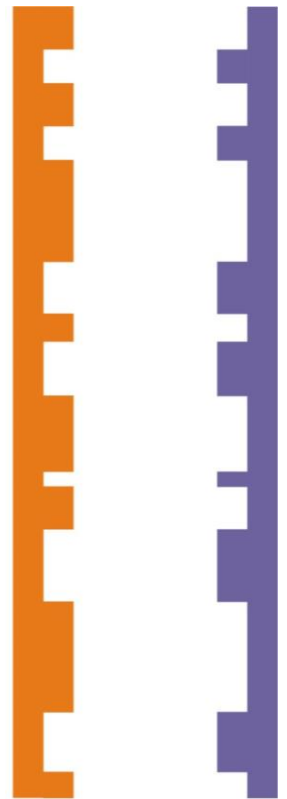
- Transferência nuclear em camundongos
 - 1ª evidência em mamíferos
 - 2 núcleos paternos ou 2 maternos: desenvolvimento anormal

- Humanos
 - Molas Hidatiformes
 - genoma exclusivamente paterno
 - Teratomas
 - genoma exclusivamente materno
 - Triploidia:
 - Diandróide: placenta grande, cística/feto hipodesenvolvido
 - Diginóides: placenta hipodesenvolvida/feto menos prejudicado

Portanto...

- A expressão de cada genoma parental é diferente

■ Paterno
■ Materno



Portanto...

- A expressão de cada genoma parental é diferente
- A expressão de cada genoma parental é complementar

■ Paterno
■ Materno



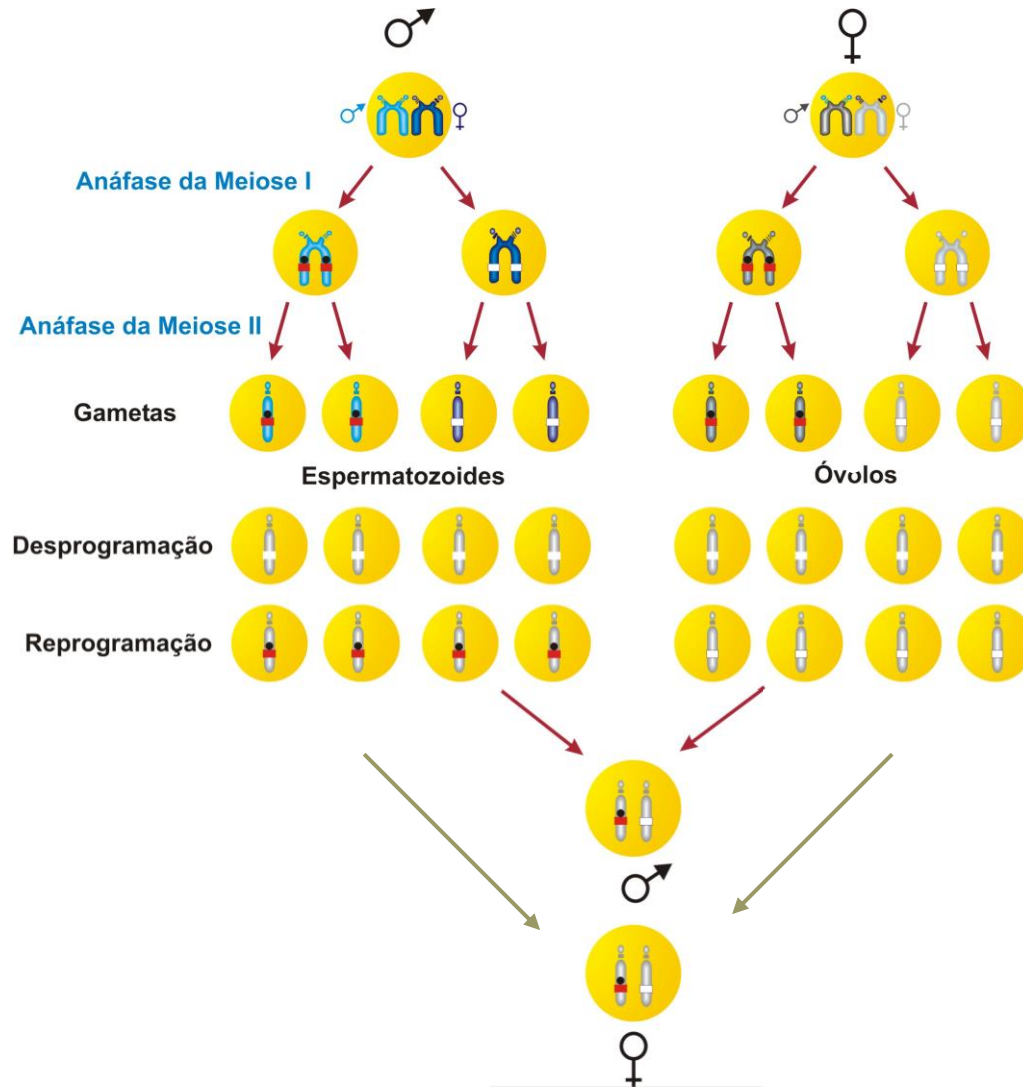
Portanto...

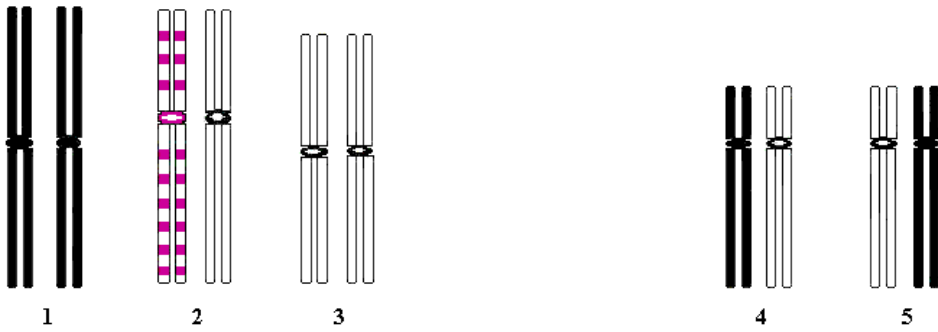
- A expressão de cada genoma parental é diferente
- A expressão de cada genoma parental é complementar
- O imprinting tem importância no desenvolvimento

■ Paterno
■ Materno



Manutenção do Imprinting





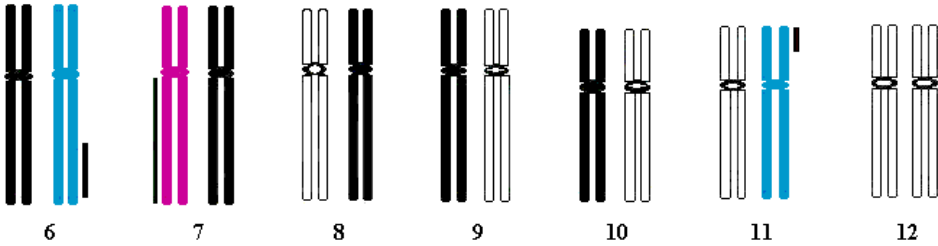
1

2

3

4

5



6

7

8

9

10

11

12



13

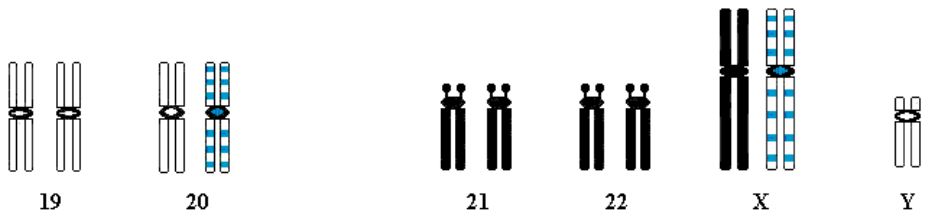
14

15

16

17

18



19

20

21

22

X

Y



Genes que sofrem *imprinting*

Genes que possivelmente sofrem *imprinting*

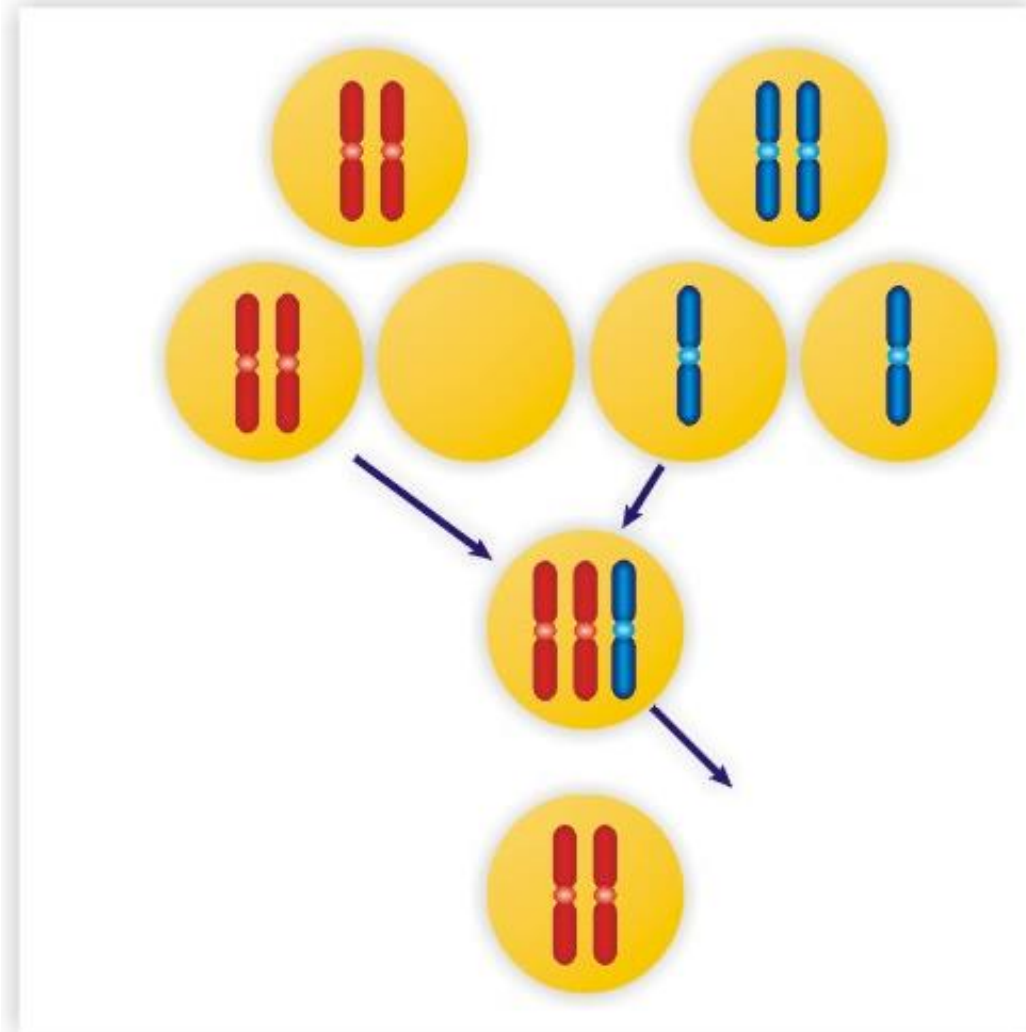
Genes que não sofrem *imprinting*

Cromossomos não estudados

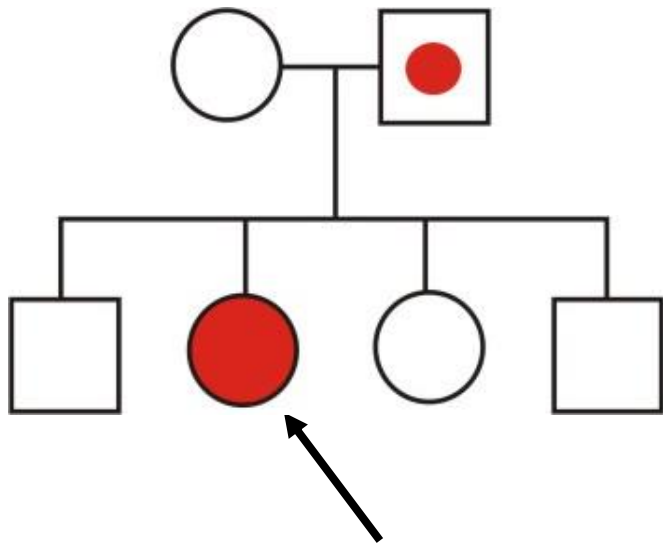
Dissomia Uniparental

2 cromossomos do par oriundos de um mesmo progenitor

Resgate de Trissomia

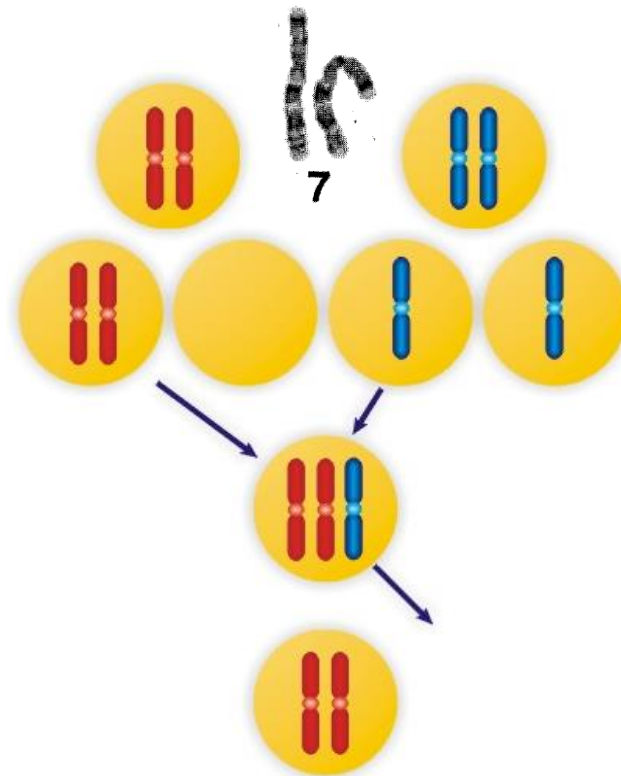


Doenças recessivas com um só pai heterozigoto: Fibrose Cística e Dissomia Uniparental



Fibrose Cística (FC)

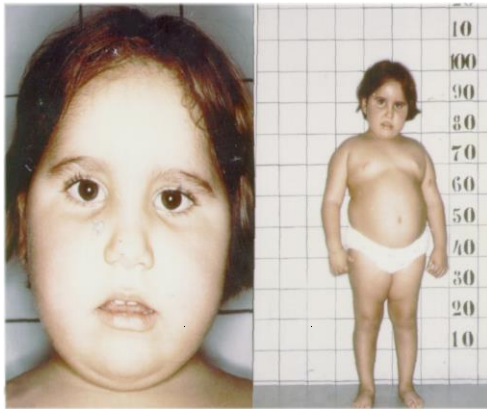
Autossômica recessiva



Imprinting, Dissomia Uniparental e as Síndromes de Prader-Willi e Angelman

De Paradoxo a Paradigma

Síndrome de Prader-Willi



- Prader e cols, 1956
- Hipotonia infantil, hipogonadismo, atraso no desenvolvimento, distúrbios de comportamento, hiperfagia com obesidade importante, baixa estatura e dismorfias.
- Esporádico com raros casos familiares



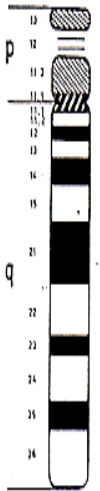
Síndrome de Angelman



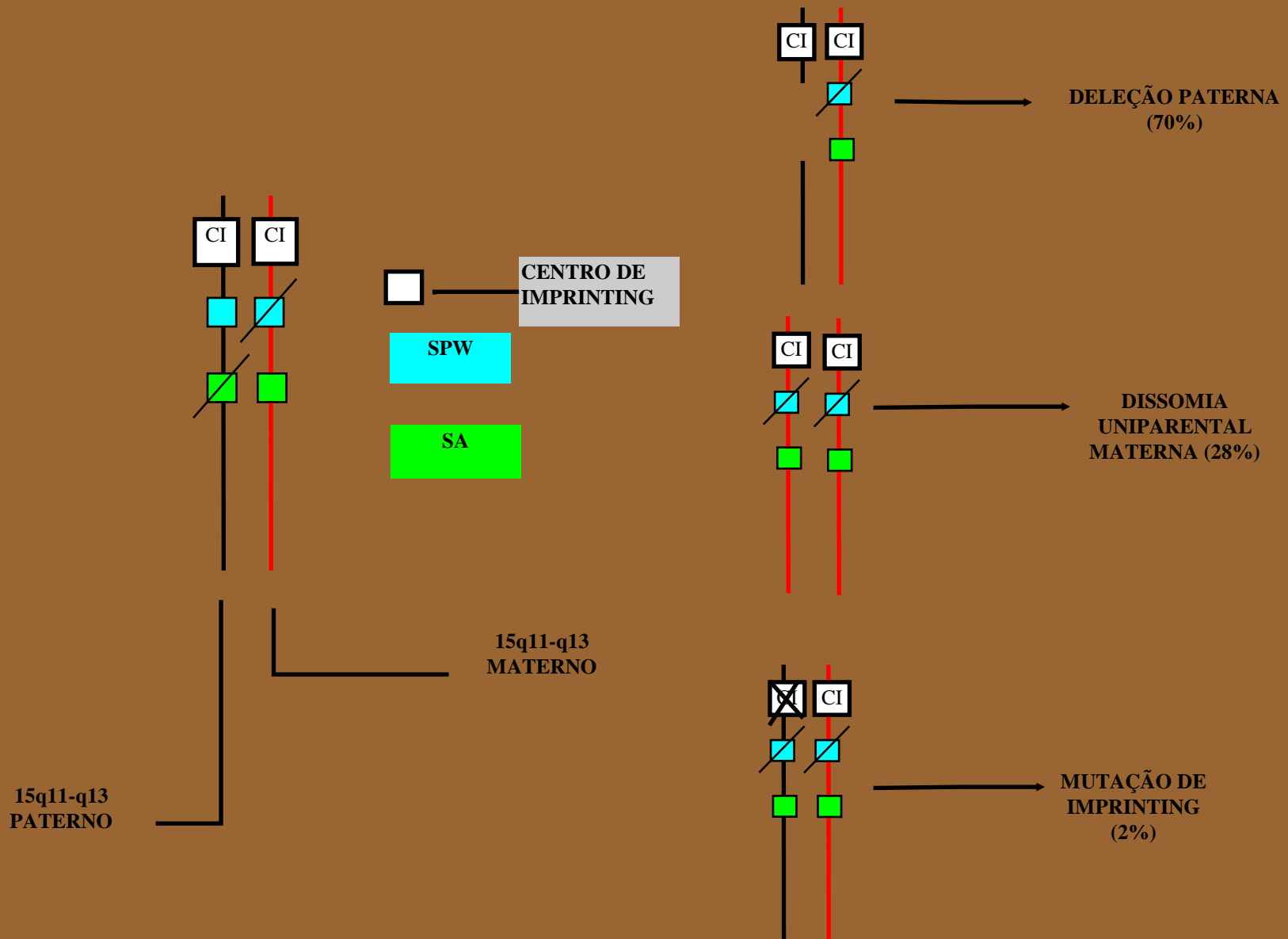
- ❑ Angelman, 1965
- ❑ Atraso neuromotor severo, atraso de fala importante, ataxia de marcha, risos imotivados, alterações eletroencefalográficas
- ❑ Esporádico com raros casos familiares

Mesmas deleções na região 15q11-q13
com origens parentais diferentes causam
doenças diferentes

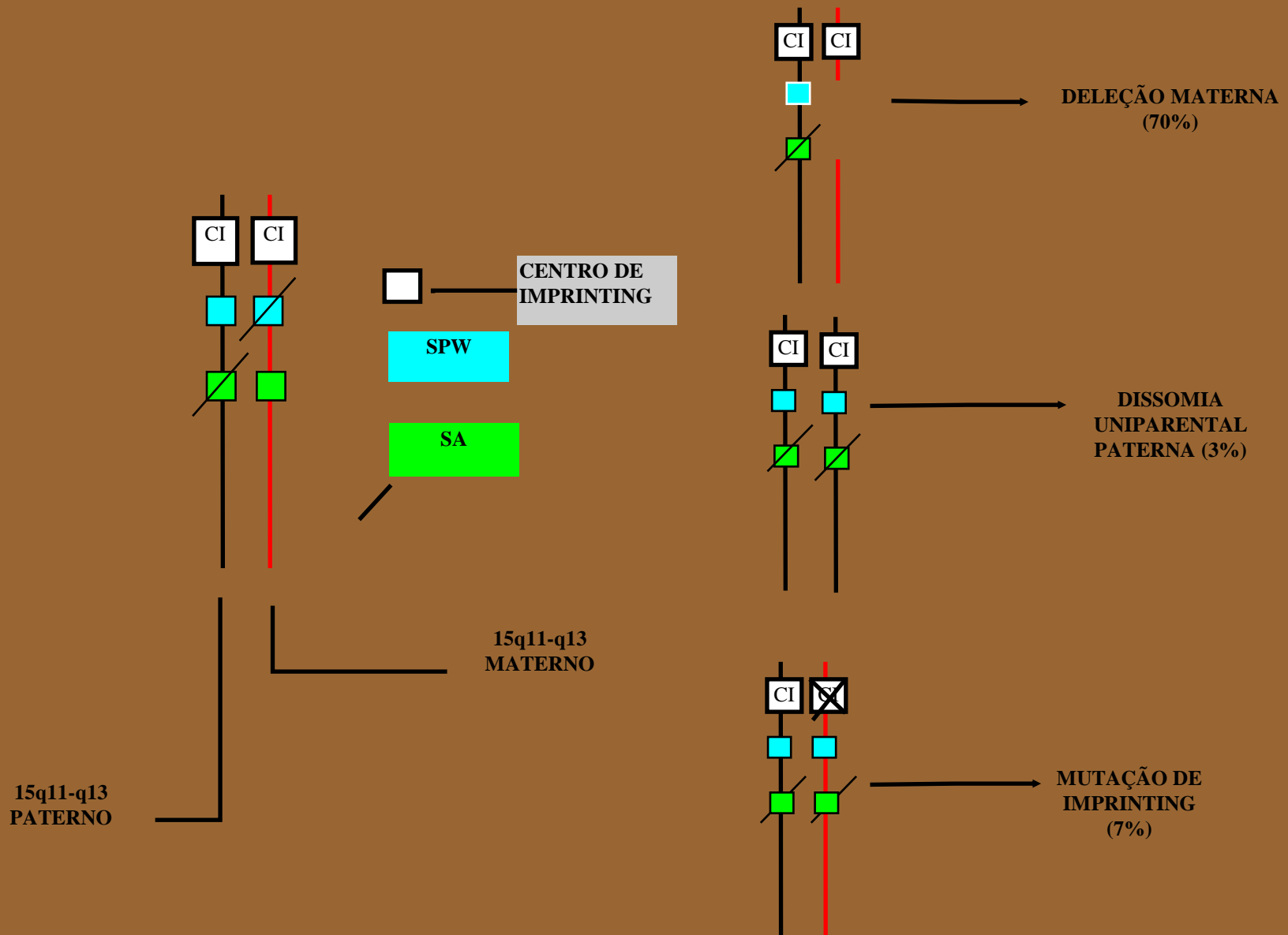
**Primeira demonstração de doenças
humanas relacionadas ao fenômeno de
imprinting**



Os mecanismos causais: Prader Willi



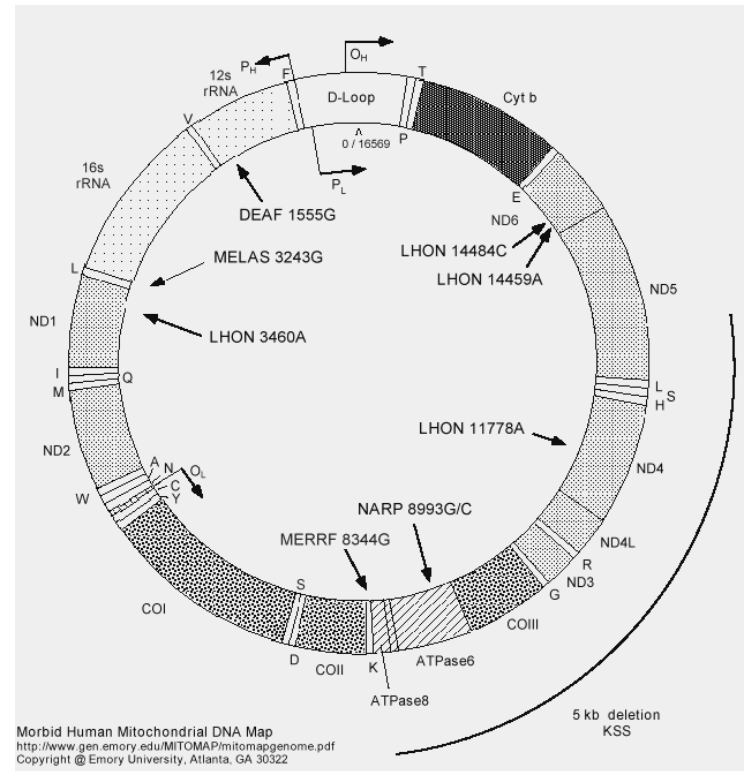
Os mecanismos causais: **Angelman**

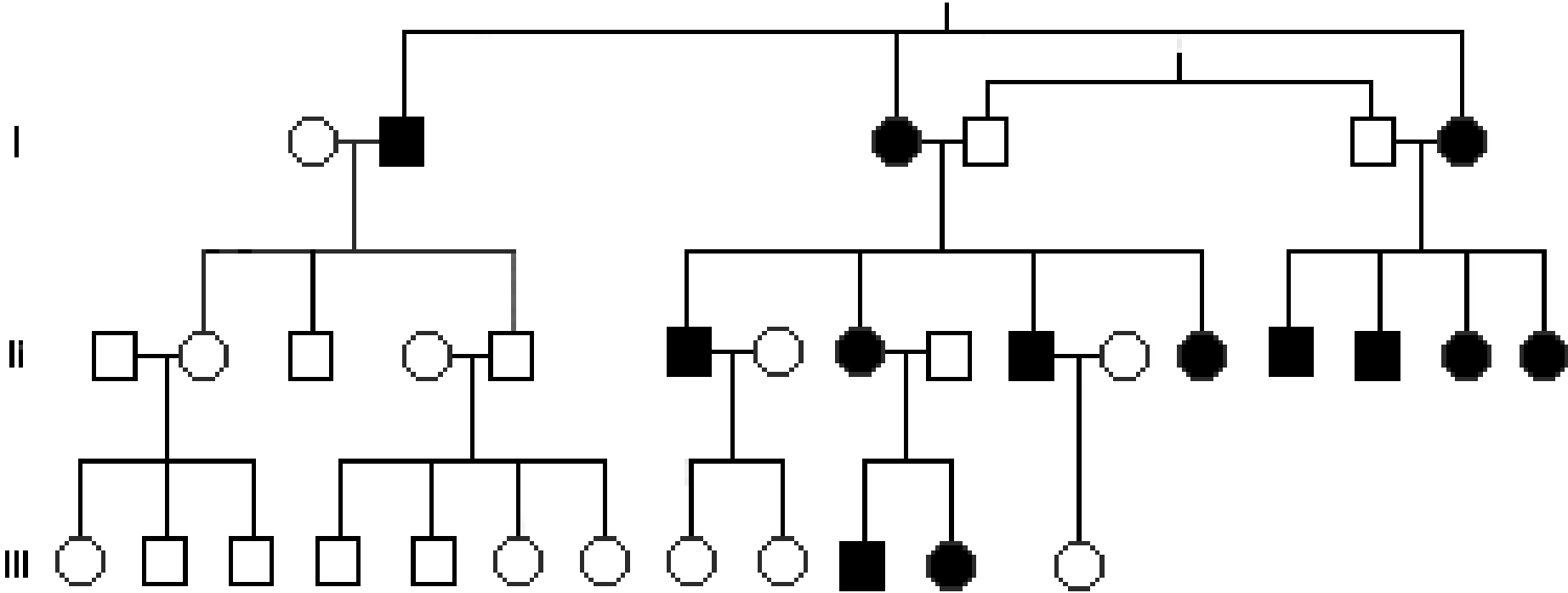


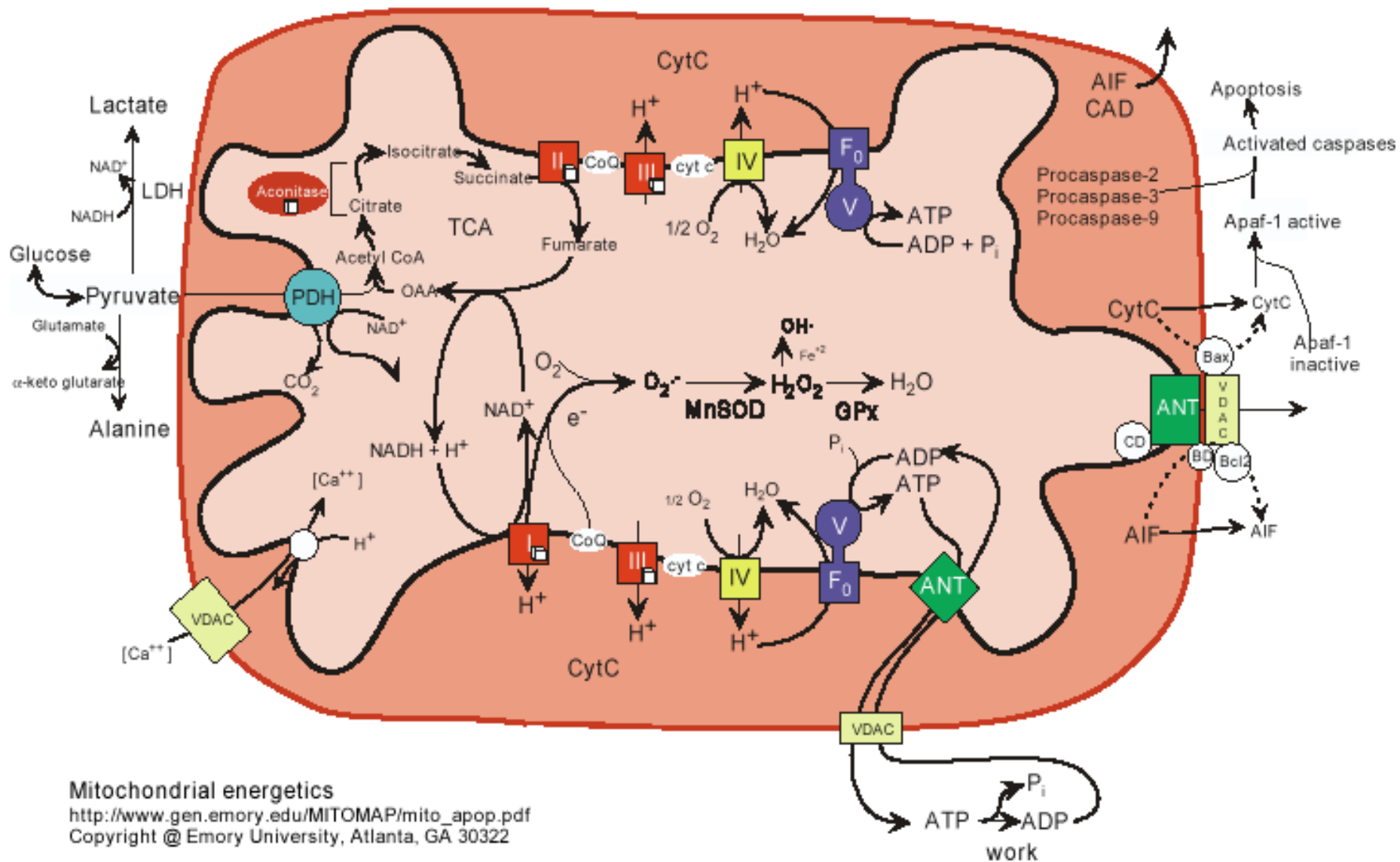
Herança Mitochondrial

Mitocôndria...

- DNA próprio
 - várias cópias por organela
 - aprox. 16kb de tamanho
 - DNA circular
 - Codifica:
 - 2 RNAs ribossômicos
 - 22 RNAs transportadores
 - 13 polipeptídeos envolvidos na cadeia respiratória
 - ausência de íntrons
 - Taxa de mutação 10x maior que o nuclear
 - herança EXCLUSIVAMENTE MATERNA



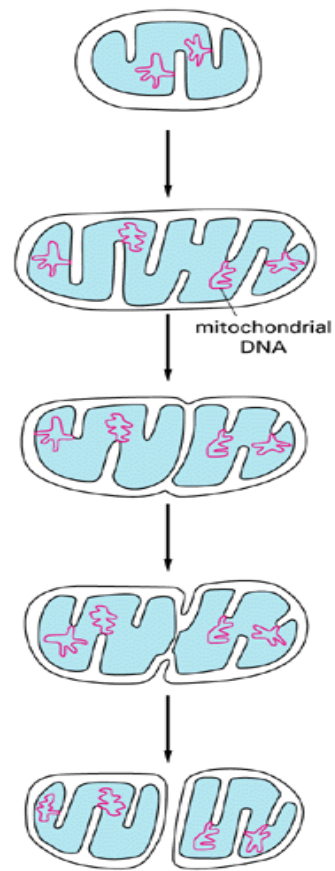




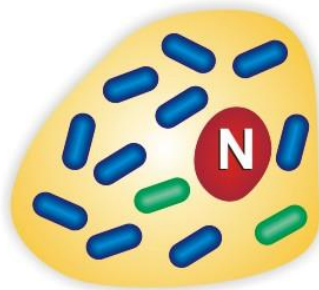
Nem toda Doença
Mitochondrial tem
Herança
Mitochondrial!!!!

Alguns conceitos importantes...

- Heteroplasmia
 - Heterogeneidade na composição do DNAm dentro da célula/tecido
 - uma única célula pode abrigar algumas células com mutação e outras que não tem
 - importância na variação clínica das doenças com herança mitocondrial
- Segregação replicativa
 - Proporção das moléculas mutantes pode mudar a medida que as células se multiplicam e as mitocôndrias se multiplicam e se dividem nas células filhas (ao acaso)



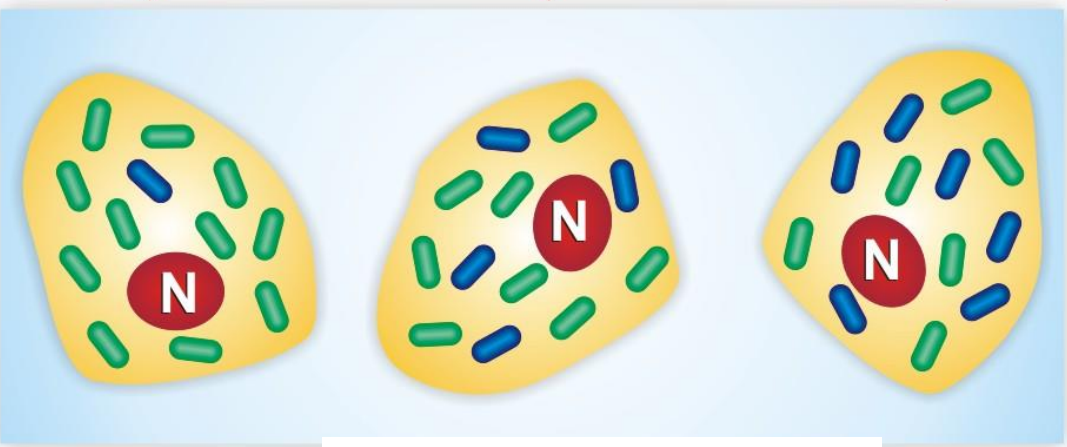
1 μm



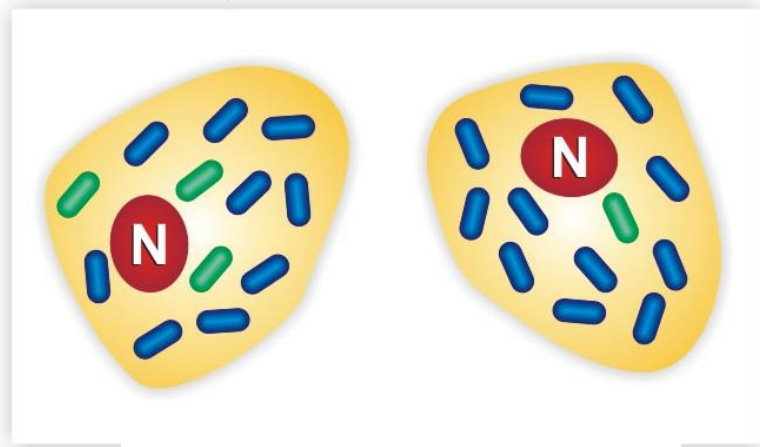
Mitocôndria mutante
Mitocôndria normal

Proliferação clonal

Segregação aleatória



Expressão da doença



Fenótipo normal

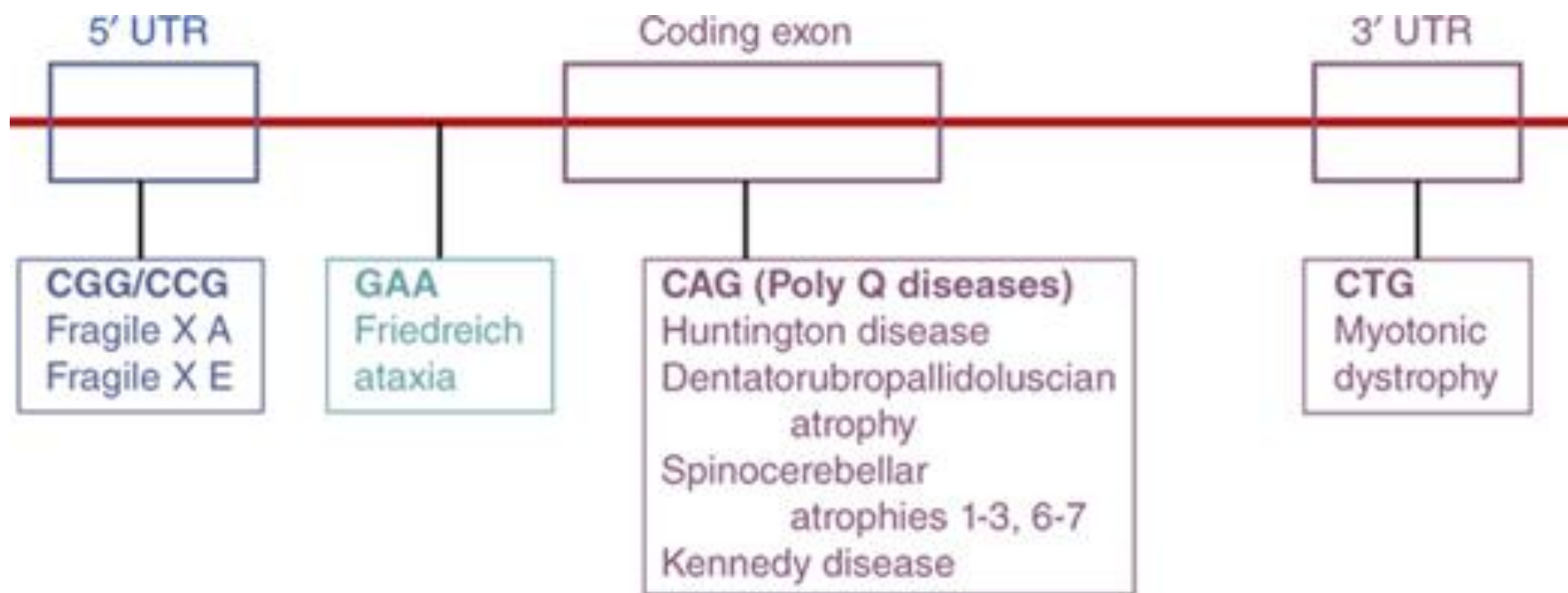
Limite para expressão fenotípica

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

Mutações Dinâmicas

Herança Não Tradicional

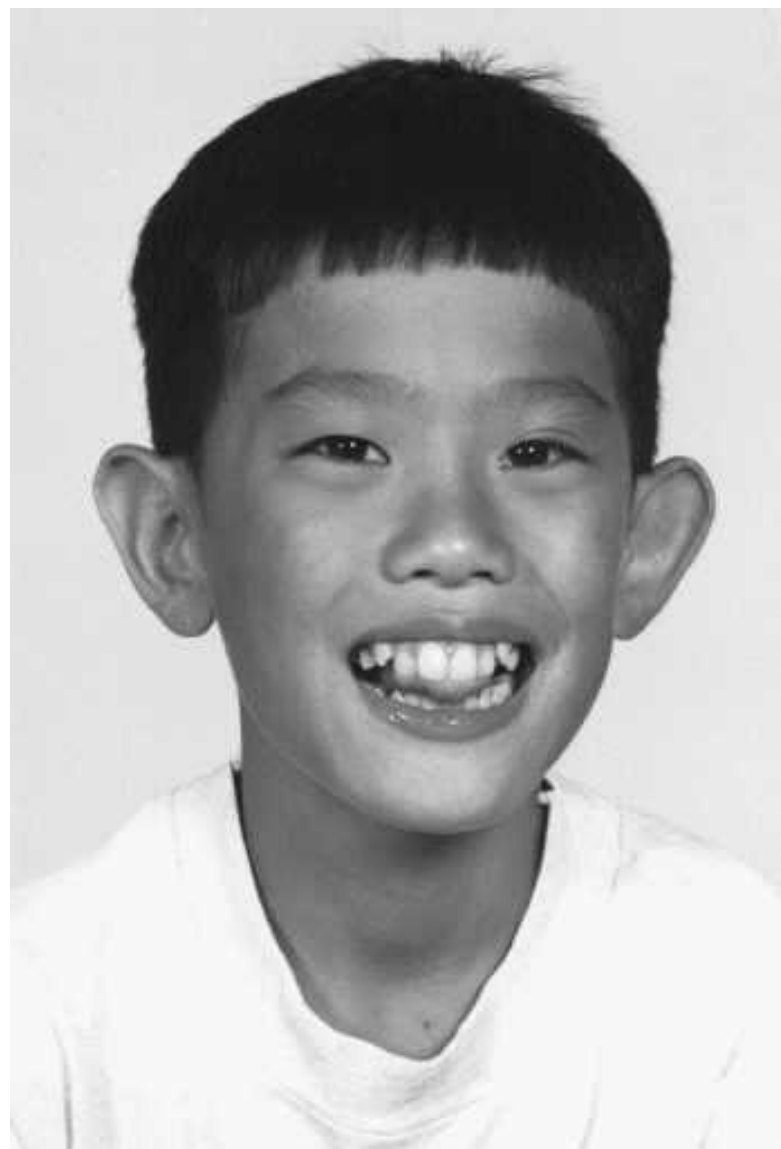
- Mutações Dinâmicas
 - expansão de repetições de trinucleotídeos durante a transmissão
 - Premutações e Mutações Plenas
 - Síndrome de X-Frágil



Source: G. Bradley Schaefer, James N. Thompson, Jr.:
 Medical Genetics: An Integrated Approach
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Síndrome do X-Frágil

- **40% das Deficiências Mental Ligadas ao X**
- **1/1250 homens e 1/2500 mulheres**
- **Causa herdada isolada mais comum de deficiência mental**
- **Clínica**
 - **Déficit mental e distúrbio de comportamento;**
 - **Face longa e orelhas de abano**
 - **Macrorquidismo póspuberal**



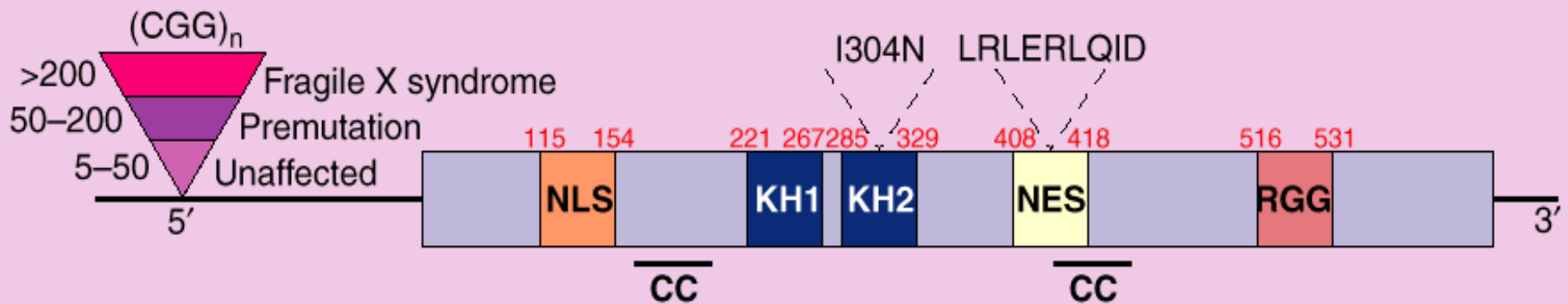
Herança Ligada ao X...mas....

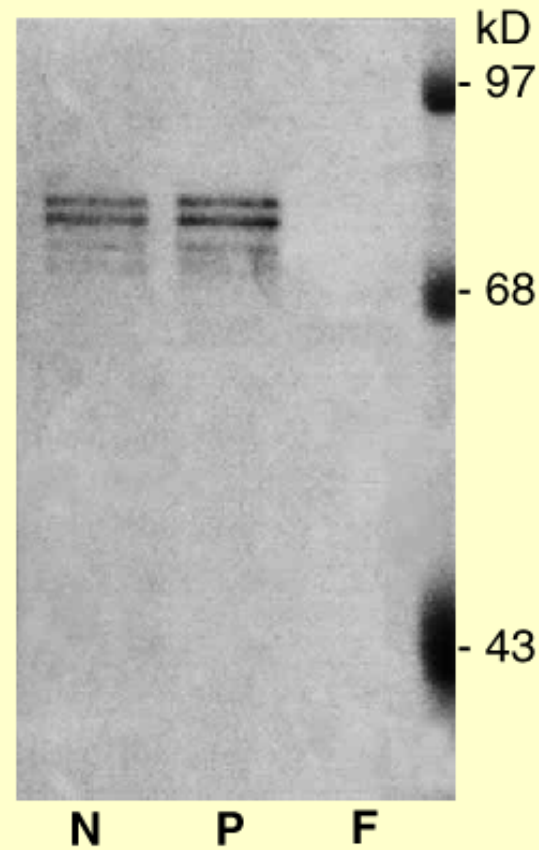
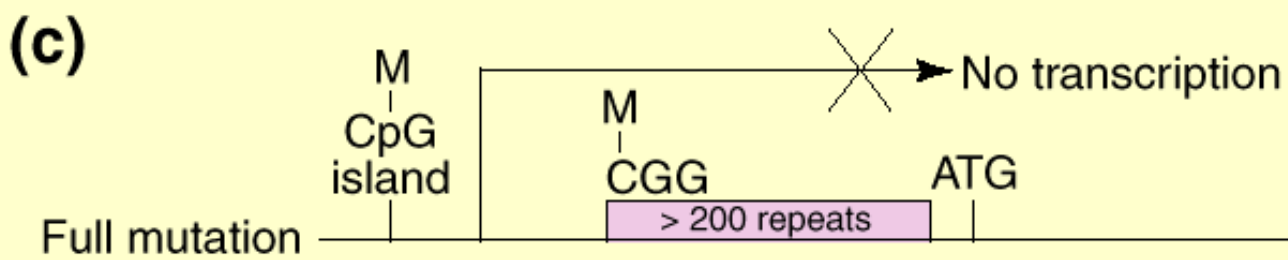
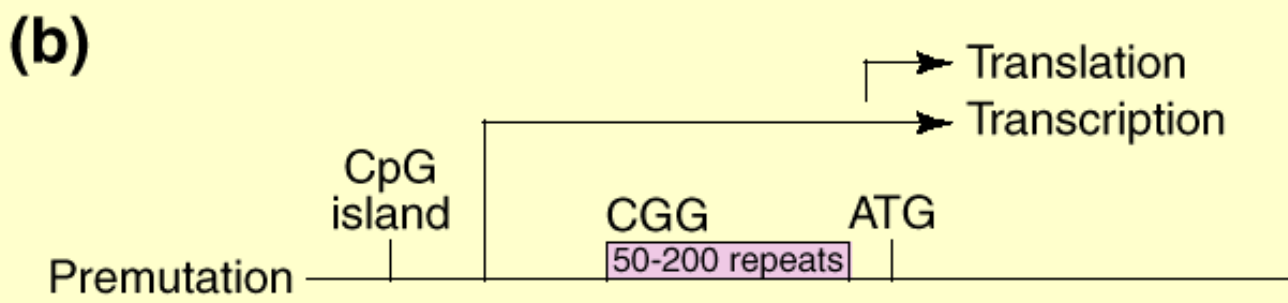
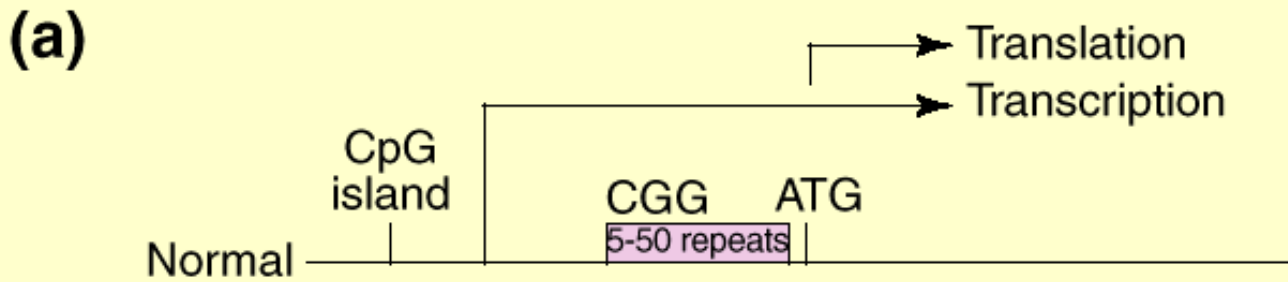
- **80% de penetrância em homens e 30% em mulheres**
- **Homens que tem o gene mas não expressam:
HOMENS TRANSMISSORES NORMAIS**
- **Paradoxo de Sherman:**
 - **9% dos irmãos de homens transmissores tinham a síndrome, 40% dos netos e 50% dos bisnetos**
 - **Filhas de homens transmissores nunca são afetadas pelo distúrbio mas seus filhos podem ser afetados**

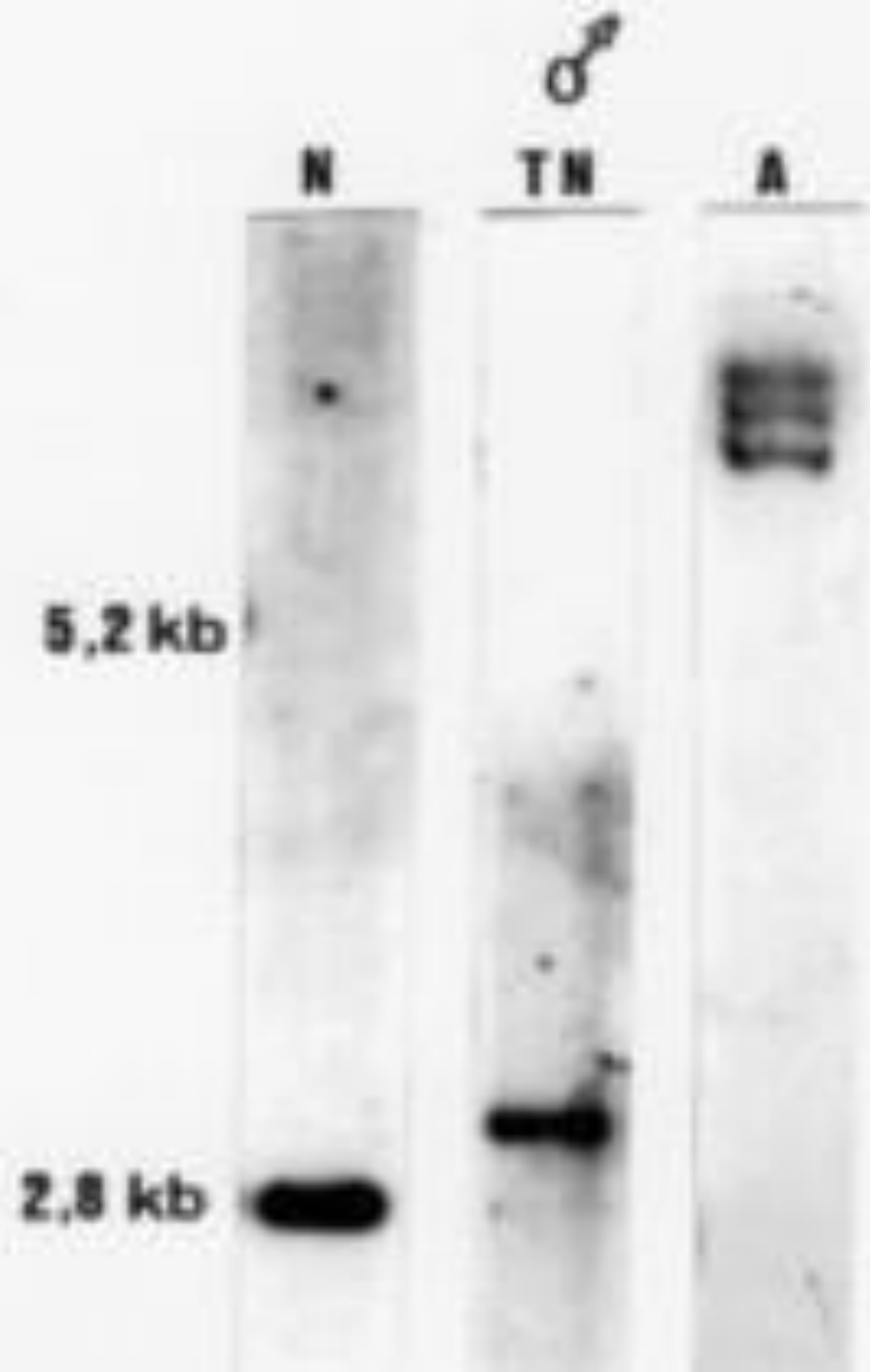
Explicação

□ *FMRI*

- 38kb; 17 exons; RNAm de 4,8kb
- Produto FMRP
 - liga-se ao RNA e transita entre núcleo e citoplasma
- Região 5': repetição CGG (nl de 4 a 50)

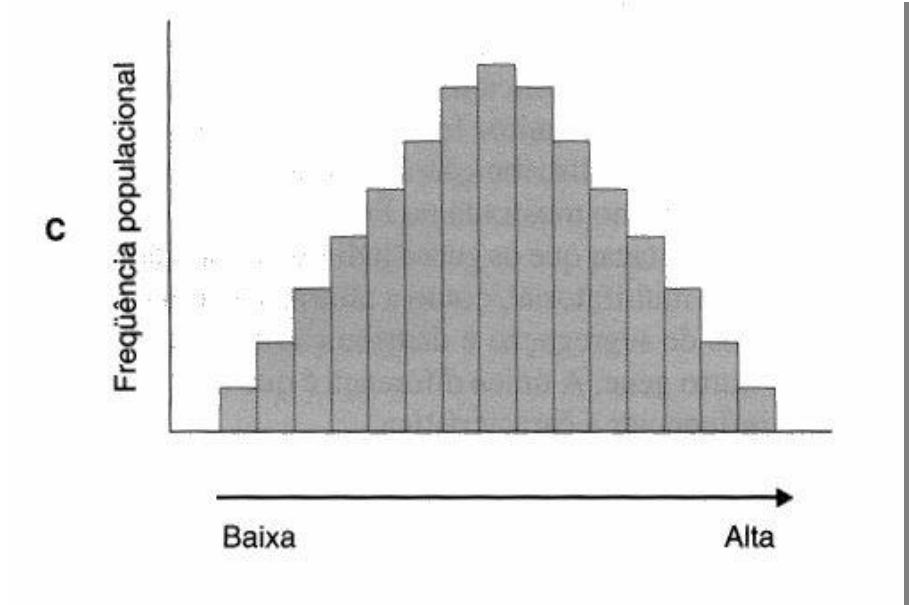
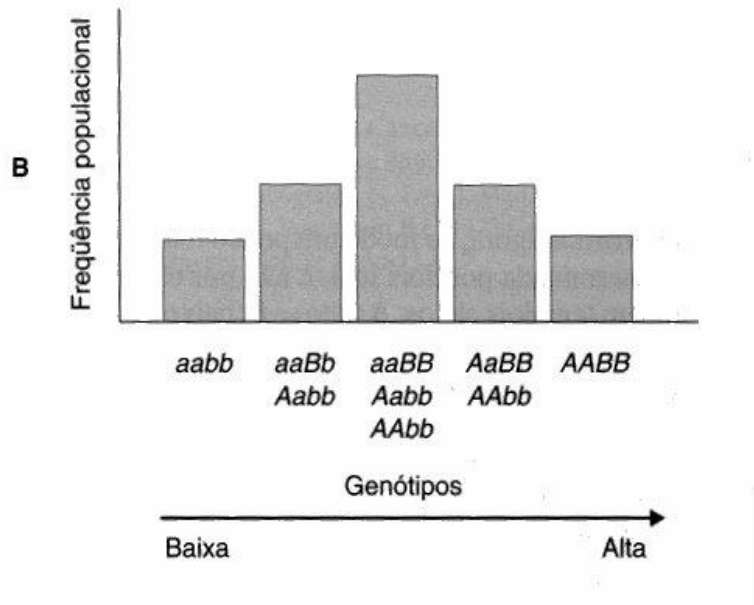
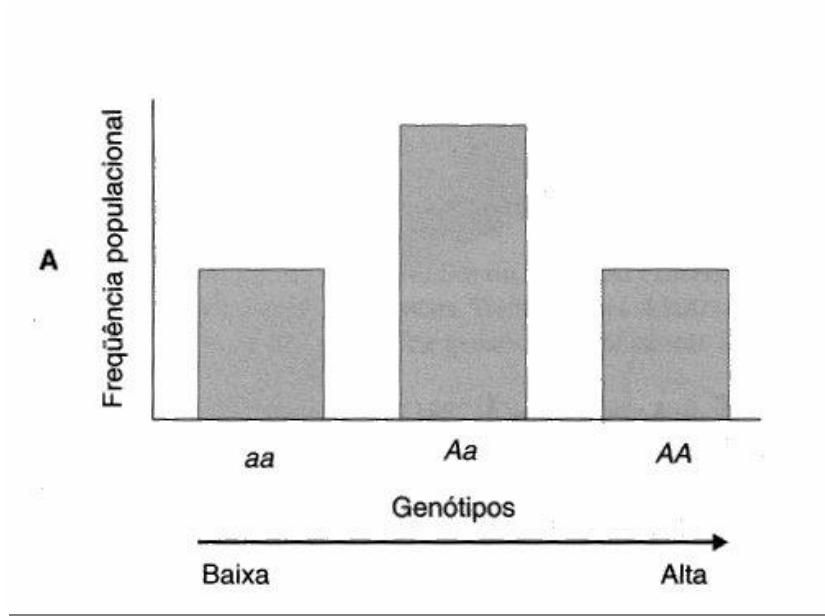






Distúrbios Multifatoriais

- Combinação de fatores genéticos e não genéticos, de efeito relativamente pequeno
- Herança Poligênica
- 3 Classes
 - Variação contínua
 - deficiência mental, altura
 - Limiar multifatorial
 - DFTN
 - Distúrbios Comuns da Vida Adulta
 - DM, HA, obesidade



Riscos de Recorrência e Padrões de Transmissão

□ Riscos Empíricos

□ Algumas características

- Risco de recorrência é **maior** se houver **mais afetados**
- Risco de recorrência é **maior** se a **gravidade for maior**
- Risco de recorrência é **maior** se o **afetado é do sexo menos comum**
- Risco **diminui** com o **aumento da distância do parentesco com o afetado**
- Se a **prevalência é f** , o **risco para a prole e irmãos do probando é \sqrt{f}**

Risco para Parentes...

DOENÇA

RISCO

	1º Grau	2º Grau	3º Grau	População Geral
<i>Fenda labial/palatina</i>	4,0	0,7	0,3	0,1
<i>Pé torto</i>	2,5	0,5	0,2	0,1
<i>Luxação Congênita do Quadril</i>	5,0	0,6	0,4	0,2
<i>Autismo Infantil</i>	4,5	0,1	0,05	0,04

Distúrbios Multifatoriais da Vida Adulta

A Genética das Doenças Comuns

Prevalência de Doenças Comuns do Adulto

<i>Doença</i>	<i>Número (aproximado) de Americanos Afetados</i>
<i>Alcoolismo</i>	10 milhões
<i>Câncer</i>	6 milhões
<i>Diabetes Tipo I</i>	1 milhão
<i>Diabetes Tipo II</i>	5-10 milhões
<i>Distúrbio Afetivo Bipolar</i>	1 milhão
<i>Doença Cardíaca Coronariana</i>	5 milhões
<i>Doença de Alzheimer</i>	4 milhões
<i>Epilepsia</i>	2 milhões
<i>Esquizofrenia</i>	2 milhões
<i>Hipertensão</i>	25-30 milhões
<i>Obesidade</i>	50 milhões

O que deve levar para casa

- Identificar e caracterizar os padrões de herança
 - Autossômico Recessivo e Autossômico Dominante
 - Conceituar Penetrância e Expressividade
 - Ligado ao X
 - Conhecer o fenômenos de inativação do cromossomo X
 - Mitochondria
 - Conhecer e saber o impacto da heteroplasmia e do efeito limiar
 - Mutações Dinâmicas
 - Imprinting Genômico
 - Poligênica/Multifatorial
 - Características que impactam no risco de recorrência