

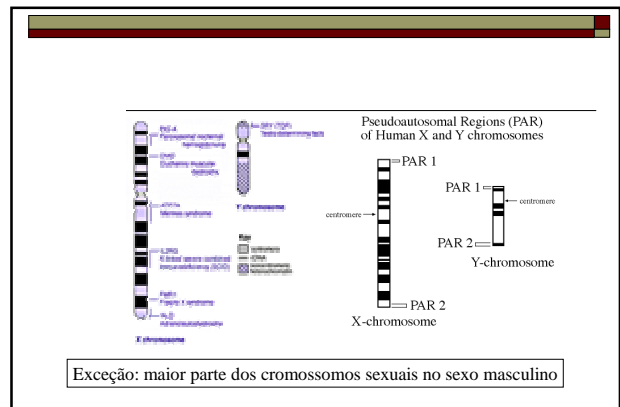
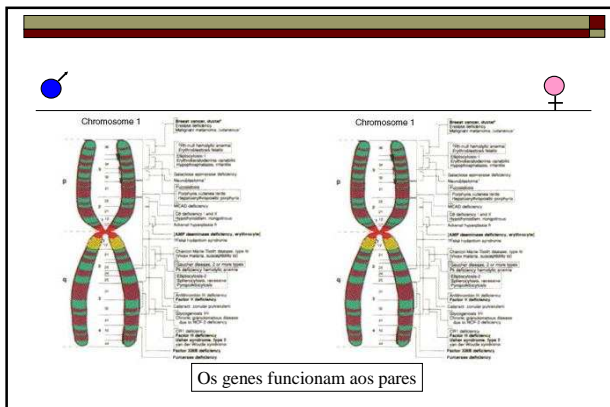
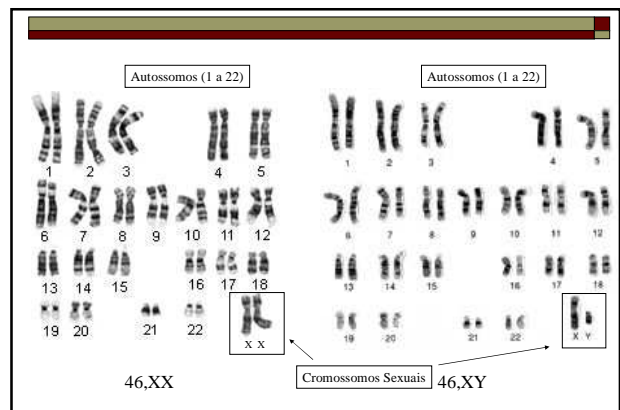
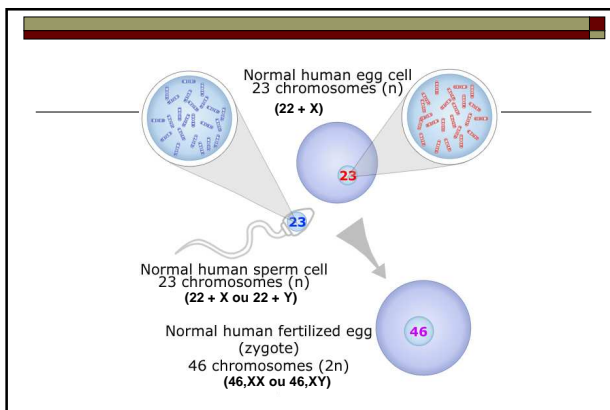
Mecanismos de Herança

Andréa Trevas Maciel Guerra
 Depto. De Genética Médica
 FCM - UNICAMP



Mecanismo de Herança

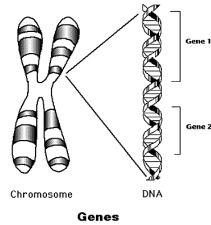
- ❑ Conceitos básicos
- ❑ Herança Monogênica
- ❑ Herança mitocondrial
- ❑ *Imprinting*



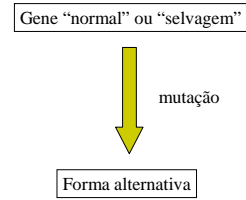
Gene

□ Papel dos genes:

- Codificação de proteínas por meio de RNAs mensageiros
- Produção de RNAs ribossômicos e transportadores
- Regulação de outros genes

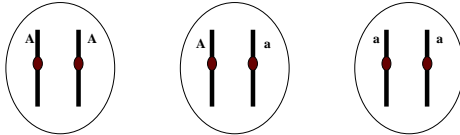


Alelos



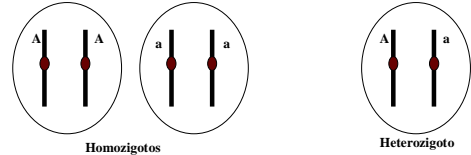
Transmissão Hereditária dos Caracteres Conceitos Básicos

- ❖ Alelos: formas alternativas de um mesmo gene (ex: alelo "A" e alelo "a")



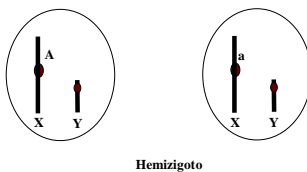
Transmissão Hereditária dos Caracteres Conceitos Básicos

- ❖ Homozigotos: indivíduos que possuem um par de alelos iguais
- ❖ Heterozigotos: os que possuem um par de alelos diferentes



Transmissão Hereditária dos Caracteres Conceitos Básicos

- ❖ Hemizigotos: indivíduos do sexo masculino em relação a genes localizados no cromossomo X (possuem apenas um alelo)



Transmissão Hereditária dos Caracteres Conceitos Básicos

- ❖ Genótipo: constituição genética
- ❖ Fenótipo: características perceptíveis, resultado da interação do genótipo com o meio ambiente
- ❖ Mecanismo monogênico de herança: atribuição da responsabilidade pela determinação e transmissão de caracteres a *um par de alelos*

Transmissão Hereditária dos Caracteres

Conceitos Básicos

- ❖ Dominância e recessividade: quando os genótipos AA e Aa determinam o mesmo fenótipo (A₋), distinto do fenótipo aa, diz-se que o fenótipo A é dominante e o a é recessivo
 - ❖ Ex: Hiperplasia adrenal congênita (A = alelo normal; a = alelo mutante levando a deficiência enzimática)
 - ❖ Fenótipo dominante (genótipos AA e Aa ou A₋): função adrenal normal
 - ❖ Fenótipo recessivo (genótipo aa): HAC

Transmissão Hereditária dos Caracteres

Conceitos Básicos

- ❖ Herança autossômica: genes contidos nos autossomos (pares de cromossomos 1 a 22)
 - ❖ A proporção de normais e anômalos é a mesma no sexo masculino e feminino

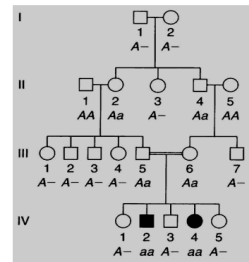
Transmissão Hereditária dos Caracteres

Conceitos Básicos

- ❖ Herança ligada ao cromossomo X ou “ligada ao sexo” (genes contidos no cromossomo X)
 - ❖ Os genes do cromossomo X constituem pares alélicos apenas nas mulheres normais
 - ❖ As mulheres podem ser homocigotas (X^AX^A ou X^aX^a) ou heterocigotas (X^AX^a) – há relações de recessividade e dominância
 - ❖ Nos homens, os genes do cromossomo X estão em hemizigose (X^AY ou X^aY)
 - ❖ Os genes ligados ao cromossomo X sempre conseguem se manifestar

Herança Autossômica Recessiva

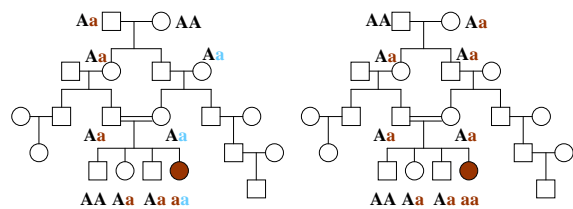
- ❖ O pai e a mãe dos anômalos quase nunca manifestam a anomalia apresentada pelos filhos
- ❖ A proporção de casais consanguíneos entre os genitores de anômalos é alta



O efeito da consangüinidade

- ❖ Uniões consanguíneas: as que ocorrem entre indivíduos que têm ao menos um ancestral em comum (na prática: até primos em 3o grau)
- ✓ Aumento do risco de nascimento de indivíduos com anomalias de herança autossômica recessiva
- ✓ O risco é maior quanto mais próximo o parentesco
- ✓ Quanto mais rara a anomalia, maior a proporção de casais consanguíneos entre os genitores de indivíduos anômalos

O efeito da consangüinidade



Homozigose sem autozigose

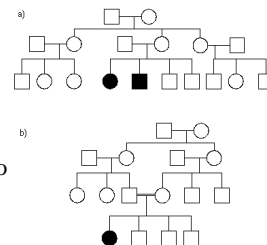
Homozigose por autozigose

O efeito da consangüinidade

- ❖ Isolado genético
 - ❖ Pequeno subgrupo populacional isolado do ponto de vista físico (barreira geográfica) e(ou) social (por razões religiosas ou políticas)
- ❖ Altas taxas de consangüinidade
- ❖ Altas freqüências de alelos mutantes que determinam características recessivas por dois mecanismos:
 - ✓ Se um ou mais fundadores do isolado forem portadores de determinado alelo, ali sua freqüência será maior que na população de origem
 - ✓ Quanto menor o isolado, maior a chance de que haja variações ao acaso nas freqüências gênicas: deriva genética

Herança Autossômica Recessiva

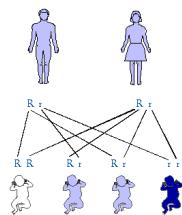
- ❖ A anomalia afeta indivíduos de ambos os sexos na mesma proporção
- ❖ Entre os irmãos de anômalos, a proporção de anômalos é, em média, de 25%



Herança Autossômica Recessiva

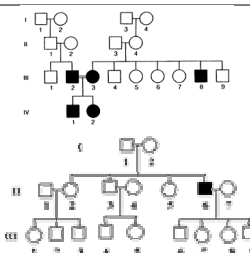
	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Obs:
A e R = alelo normal
a e r = alelo mutante

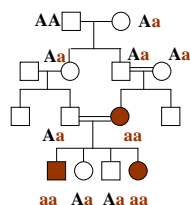


Herança Autossômica Recessiva

- ❖ De um casal de anômalos nascem apenas filhos anômalos
- ❖ De casais constituídos por um indivíduo anômalo e um normal nascem, *quase sempre*, indivíduos normais



Herança Autossômica Recessiva



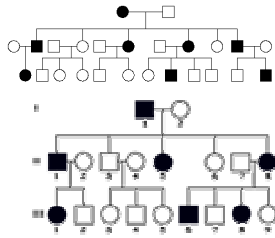
Pseudo-dominância

Características limitadas pelo sexo

- Deficiência de hormônio anti-mülleriano – herança autossômica recessiva
 - Homens e mulheres podem ser homocigotos aa e não produzirem o hormônio
 - Somente homens têm manifestações clínicas (persistência de dutos de Müller)
- Deficiência de 5-alfa-redutase tipo 2 – herança autossômica recessiva
 - Homens e mulheres podem ser homocigotos aa e não produzirem a enzima
 - Somente homens têm manifestações clínicas (ambigüidade genital)

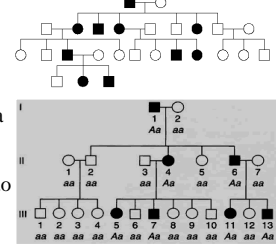
Herança Autossômica Dominante

- Os indivíduos anômalos são, quase sempre, filhos de pai ou mãe com a mesma anomalia
- O risco de um anômalo gerar um filho afetado pela mesma anomalia é de 50%, ou seja, entre os filhos desses indivíduos a proporção de normais não difere significativamente da de anômalos



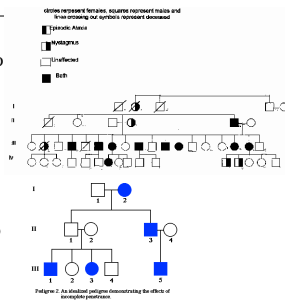
Herança Autossômica Dominante

- A anomalia afeta indivíduos de ambos os sexos na mesma proporção
- A proporção de indivíduos com ou sem a anomalia e a razão de sexo entre os anômalos não dependem do sexo do genitor afetado pela anomalia



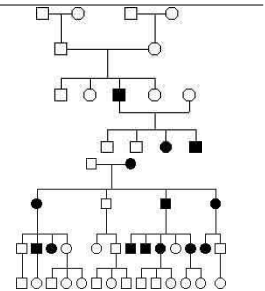
Herança Autossômica Dominante

- Nas famílias com indivíduos anômalos, os não afetados pela anomalia têm descendência sem a anomalia
- É comum a *expressividade variável*, podendo chegar a *penetrância incompleta* (indivíduo portador do alelo mutante com fenótipo normal)



Herança Autossômica Dominante

- Os primeiros indivíduos afetados na família surgem por *mutações novas*
- É comum o início tardio das manifestações clínicas

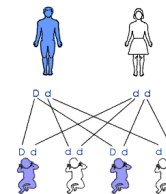


Herança Autossômica Dominante

- Quando há seleção total contra anomalias dominantes (efeito tão grave que o indivíduo não consegue se reproduzir - morre precocemente ou é estéril):
 - A mutação só permanece na população durante uma geração (casos únicos nas famílias)
 - Geralmente anomalias muito raras
 - Ex: síndrome de Denys-Drash – ambigüidade genital, tumor de Wilms, insuficiência renal – mutações no *WT1*

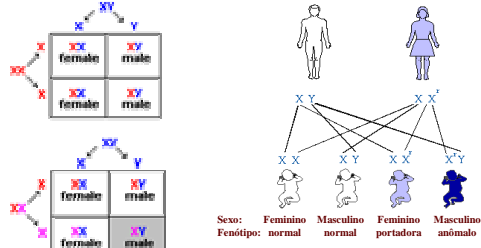
Herança Autossômica Dominante

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa



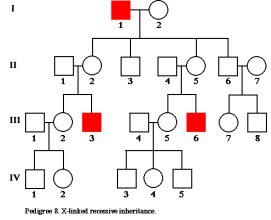
Obs.:
A e D = alelo mutante
a e d = alelo normal

Herança Recessiva Ligada ao Cromossomo X



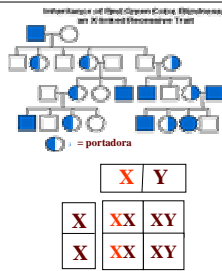
Herança Recessiva Ligada ao Cromossomo X

- ❖ A anomalia é praticamente restrita aos indivíduos do sexo masculino e é transmitida com salto de gerações
- ❖ Os indivíduos anômalos têm, quase sempre, genitores sem a anomalia



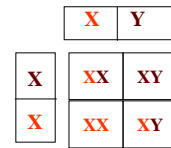
Herança Recessiva Ligada ao Cromossomo X

- ❖ A proporção de anômalos entre os irmãos do sexo masculino de um indivíduo anômalo é, em média, de 50%
- ❖ Os filhos de um homem anômalo são, quase sempre, normais, mas enquanto os filhos do sexo masculino não transmitem a anomalia à sua descendência, as filhas correm o risco de 50% de transmiti-la a sua prole do sexo masculino

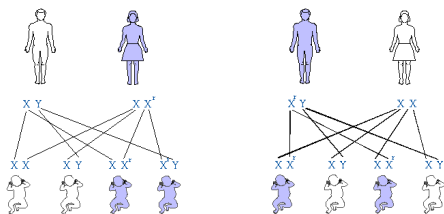


Herança Recessiva Ligada ao Cromossomo X

- ❖ Homens anômalos casados com portadoras (heterozigotas) podem gerar filhos de ambos os sexos, normais e anômalos, na mesma proporção



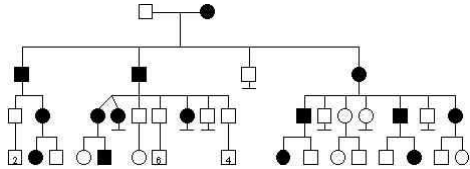
Herança Dominante Ligada ao Cromossomo X



Herança Dominante Ligada ao Cromossomo X

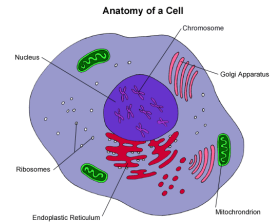
- ❖ A anomalia ocorre em indivíduos do sexo feminino com o dobro da frequência com que é encontrada entre os do sexo masculino, e é transmitida sem saltar gerações
- ❖ Homens anômalos casados com mulheres normais geram filhos normais e filhas anômalas
- ❖ Homens normais casados com mulheres anômalas geram filhos e filhas, anômalos e normais, com a mesma probabilidade
- ❖ Os filhos e filhas normais de um indivíduo anômalo não transmitem a anomalia a seu descendentes

Herança Dominante Ligada ao Cromossomo X

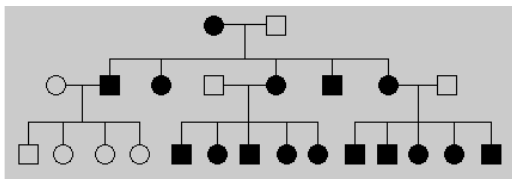


Herança Mitocondrial

- ❖ Mutações em genes existentes no DNA das mitocôndrias (DNA mitocondrial: herança exclusivamente materna)
- ❖ Anomalias que afetam homens e mulheres, mas são transmitidas apenas através das mulheres
- ❖ Ex: S. de Wolfram (diabetes insípido, diabetes melito, atrofia óptica e surdez)



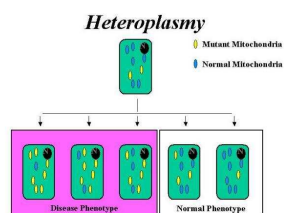
Herança Mitocondrial



Herança Mitocondrial

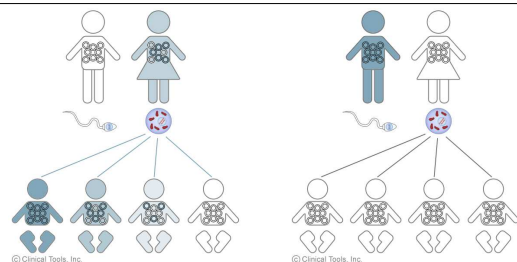
- ❖ Cada célula contém centenas de cópias de mtDNA
- ❖ Heteroplasmia: mistura de mtDNA normal e anômalo
- ❖ Homoplasmia: mtDNA de um único tipo (normal ou anômalo)
- ❖ Na ovogênese, as cópias de mtDNA segregam ao acaso
- ❖ Em caso de heteroplasmia a quantidade de mtDNA anômalo pode ser extremamente variável, levando a fenótipo variável

Herança Mitocondrial



© 2005, Laura Ann Demmer, M.D.

Herança Mitocondrial



© Clinical Tools, Inc.

© Clinical Tools, Inc.

Imprinting Genômico

- ❖ Deleção do cromossomo 15
 - ❖ De origem paterna: Síndrome de Prader-Willi (baixa estatura, hipotonia, obesidade, mãos e pés pequenos, retardo mental e hipogonadismo)
 - ❖ De origem materna: Síndrome de Angelman (retardo mental, convulsões, ataxia)
- ❖ Em determinadas regiões cromossômicas há genes:
 - ❖ Ativos apenas no cromossomo herdado do pai e inativos no cromossomo herdado da mãe – a deleção do cromossomo paterno faz com que não haja produto desses genes
 - ❖ Ativos apenas no cromossomo herdado da mãe e inativos no cromossomo herdado do pai – a deleção do cromossomo materno faz com que não haja produto desses genes
- ❖ Ativação diferencial de genes dependendo do genitor dos quais são herdados = *imprinting* genômico

Imprinting Genômico – Dissomia Uniparental

- ❖ Outro mecanismo das síndromes de Prader-Willi e Angelman: *dissomia uniparental*
- ❖ O indivíduo herda duas cópias de um cromossomo de um dos pais e nenhuma do outro genitor
 - ❖ Dois cromossomos 15 maternos: S. de Prader-Willi (ausência de genes paternos na região crítica)
 - ❖ Dois cromossomos 15 paternos: S. de Angelman (ausência de genes maternos na região crítica)

Imprinting Genômico – Dissomia Uniparental

- ❖ Mecanismos que podem levar a dissomia uniparental
 - ❖ Zigoto trissômico com perda de um cromossomo
 - ❖ Fertilização de gameta nulissômico por gameta dissômico
 - ❖ Duplicação compensatória em célula monossômica

Imprinting Genômico – Dissomia Uniparental

