

## **Texto do Seminário “Particularidades da Herança Mendeliana”**

Os distúrbios monogênicos são aqueles que se originam da mutação em um gene, podendo ocorrer em um ou nos dois cromossomos do par, e geralmente causando padrões de herança óbvios e característicos. Afetam 2% da população como um todo. Os padrões básicos de herança monogênica (ou mendeliana) são o autossômico dominante, o autossômico recessivo, o ligado ao X dominante e o ligado ao X recessivo.

É importante que esteja claro o conceito de dominância e recessividade para que se entendam os vários tipos de distúrbios. Para isso, fazemos aquela pergunta: “Nos heterozigotos, metade da quantidade normal do produto gênico do alelo normal é suficiente para efetuar uma determinada função?” Se a resposta for SIM, diz-se que o alelo normal é dominante (pois faz com que não ocorra doença ou alteração do fenótipo), e o alelo mutante é recessivo. O distúrbio nesse caso é recessivo (pois é causado por um alelo recessivo) e, como já foi dito, em heterozigose, o fenótipo será normal. No caso de a resposta para aquela questão ser NÃO, ocorre exatamente o oposto do que para o “sim”.

Posto isso, vamos às particularidades da herança mendeliana, que são assim ditas pois representam formas de expressão de distúrbios com herança monogênica que diferem do padrão clássico da herança mendeliana. Para que isso fique mais claro, ilustraremos com as doenças.

### ***Anemia Falciforme***

É uma hemoglobinopatia que tem início na infância e se caracteriza por episódios vaso-oclusivos, que causam infartos e crises dolorosas. Seus principais sintomas são: anemia, falta de desenvolvimento, esplenomegalia e infecções de repetição. É causada por uma mutação no gene da cadeia da beta-globina, localizado no cromossomo 11, que origina, na tradução, a troca de um glutamato por uma valina na posição 6. Quando o indivíduo com a doença se encontra em situações de baixo oxigênio, essa hemoglobina alterada polimeriza-se e torna-se insolúvel, precipitando e dando à hemácia um formato de foice. Essas hemácias, quando passam por pequenos vasos, causam a vaso-oclusão.

É uma doença de herança autossômica recessiva e, portanto, somente os homozigotos para o gene mutado têm anemia falciforme. Os heterozigotos apresentam uma condição chamada “traço falciforme” que, em situações normais, não causa alterações, porém, em situações de extrema carência de oxigênio, pode manifestar o distúrbio. Os alelos para a beta-globina (o normal e o mutado) são ditos, então, CO-DOMINANTES, pois se expressam concomitantemente. Sob o ponto de vista clínico, no caso de o indivíduo ser heterozigoto para a mutação, o alelo normal é INCOMPLETAMENTE DOMINANTE e o alelo anormal é INCOMPLETAMENTE RECESSIVO. Dependendo da situação, um “se expressa” mais que o outro (na verdade, seus efeitos são mais notados, pois a expressão de ambos é igual). Em caso de extrema carência de oxigênio, o alelo mutado “aparece” mais, causando episódios vaso-oclusivos; ao passo que, em situações normais, o alelo normal é o que aparentemente se expressa mais, já que o indivíduo não manifesta quaisquer sinais de doença.

### ***Hipercolesterolemia Familiar***

É um distúrbio do colesterol e do metabolismo dos lipídios de início na infância (nos homozigotos) ou no início da vida adulta (nos heterozigotos), caracterizado por hipercolesterolemia, aterosclerose e xantomas. É causada por uma mutação no gene do receptor para LDL (lipoproteína de baixa densidade), localizado no cromossomo 19, e isso impede que a mesma seja captada pelo fígado, o que causa a “permanência” da gordura no sangue circulante. Essa gordura irá, então, depositar-se nos tecidos e causar a aterosclerose (quando os depósitos ocorrerem nas artérias coronárias) e os xantomas (quando forem na pele e nos tendões).

Esse distúrbio tem herança autossômica dominante e o efeito da DOSAGEM GÊNICA. Isso quer dizer que, dependendo da quantidade de genes (ou produtos gênicos) anormais, a doença se manifestará de formas mais ou menos graves. Os homozigotos para o alelo mutante manifestam a doença mais cedo e de forma muito mais grave que os heterozigotos, pois não produzem praticamente

nenhum receptor para LDL normal; ao passo que os heterozigotos produzem metade de produto gênico normal (receptores), apresentam a doença, mas têm um fenótipo menos grave. Isso também exemplifica o fenômeno da HAPLOINSUFICIÊNCIA, que é quando metade do produto gênico normal não é suficiente para produzir um fenótipo normal (então, os heterozigotos apresentam a doença ou alteração).

### ***Doença de Huntington***

É um distúrbio neurodegenerativo progressivo, com início desde a infância adiantada até a idade adulta avançada, que se caracteriza por anomalias motoras, cognitivas e psiquiátricas, podendo apresentar também distúrbios comportamentais. A doença é causada por uma mutação no gene da proteína huntingtina, que até hoje não se sabe para quê serve. Esse gene está localizado no cromossomo 4, e a mutação se deve à expansão de seqüências CAG no éxon 1 desse gene. Alelos normais têm de 10 a 26 repetições CAG; enquanto alelos são considerados mutantes quando possuem mais de 36. Os alelos que contêm de 27 a 41 repetições são considerados “pré-mutados”, pois encontram-se numa situação de maior “probabilidade” de adquirirem expansões e, assim, tornarem -se mutados.

É uma doença de herança autossômica dominante, que apresenta o fenômeno da ANTECIPAÇÃO: em uma família que contém o alelo mutante, a manifestação da doença ocorre cada vez mais cedo nas gerações subseqüentes. A herança de alelos mutados representa 97% dos casos, enquanto somente os 3% restantes derivam de novas expansões. A “particularidade” da doença de Huntington é o GANHO DE FUNÇÃO DELETÉRIO, pois, em não se conhecendo a função da huntingtina e constatando-se que uma mutação no seu gene faz com que ocorra a doença, diz-se que ela ganhou uma função deletéria! E outro fator de importância nessa doença é que tanto os heterozigotos como os homozigotos apresentam fenótipos IDÊNTICOS.

### ***Osteogenesis Imperfecta***

É um distúrbio do colágeno do tipo I (para quem não se lembra, é aquele que está presente na pele, ossos, tendões, ligamentos, dentina, esclera, fâscias e cápsulas dos órgãos), que causa predisposição a fraturas e deformidades esqueléticas, entre outros sintomas. Tem grande variabilidade clínica, indo do aumento na frequência de fraturas até à forma letal perinatal. É também conhecida como a “doença dos ossos frágeis” ou “doença dos ossos de cristal” .

É um distúrbio de herança autossômica dominante, sendo mais de 200 mutações conhecidas. Os genes para o colágeno localizam-se nos cromossomos 7 e 17, e os alelos mutados são ditos ALELOS NEGATIVOS DOMINANTES pois, além de já originarem uma molécula anormal (a da cadeia do colágeno), essa atrapalha a produção das outras que são normais! Em outras palavras: como o colágeno é uma molécula formada por várias cadeias, se uma delas está alterada, esta desorganiza a conformação das outras, mesmo que elas sejam cadeias normais. Disso, concluímos que, às vezes, “é melhor ter uma mutação que não gere NENHUM produto gênico do que uma que gere um produto gênico ANORMAL”, como no caso do colágeno.

### ***Retinoblastoma***

É uma neoplasia retiniana de início na infância, que causa leucocoria (pupila esbranquiçada), estrabismo (perda do paralelismo entre os olhos), deterioração visual e conjuntivite. A maioria dos casos relatados (75%) é de retinoblastoma unilateral, com apenas 25% correspondendo ao retinoblastoma bilateral. A grande maioria dos pacientes com retinoblastoma (90%) não possuem histórico familiar da doença, contra 10% que possuem.

Para que ocorra a doença, são necessários dois eventos (HIPÓTESE DOS DOIS EVENTOS, Knudson, 1971), quais sejam: mutação nos dois alelos. A partir daí, identificam-se dois tipos de retinoblastoma: um esporádico e um familiar. No familiar, a criança já nasce com um alelo mutado, e no esporádico, as duas mutações são novas. A herança para o retinoblastoma é autossômica DOMINANTE, mesmo que isso pareça estranho (já que metade no produto gênico normal NÃO causa a doença), mas isso se explica pela ENORME suscetibilidade a novas mutações que a mutação herdada causa. Pessoas que herdaram a primeira mutação tem uma probabilidade 100 000 vezes maior de desenvolver um novo evento (mutação) do que as que nascem sem mutações. Então, ter um alelo RB mutado não significa TER a doença, mas torna a pessoa muito mais SUSCETÍVEL a ela.