

PENETRÂNCIA E EXPRESSIVIDADE

Penetrância e Expressividade são conceitos relacionados à correlação genótipo – fenótipo. Foram descritos para explicar fenômenos observados nos heredogramas de famílias afetadas por doenças genéticas, cuja padrão parecia escapar às leis de Mendel. Seus mecanismos não estão ainda esclarecidos, mas há hipóteses que procuram explicá-los.

PENETRÂNCIA:

É um fenômeno TUDO OU NADA. É a presença ou ausência de uma característica ou condição clínica sabidamente determinada por um gene. Ou o indivíduo a tem ou não tem. Portanto se refere à expressão de fato, visível da informação contida numa seqüência gênica.

Tratando-se de doenças genéticas, a penetrância é um dado estatístico, pois significa a fração de pessoas, portadoras obrigatórias de um gene determinado, que manifestam seu fenótipo específico. Por exemplo, para certa doença, todos os indivíduos que herdaram o gene mutante têm a apresentação clínica. A penetrância, nesse caso, é 100% - completa.

Mas, não sempre, é assim. Existem genes, cuja penetrância é incompleta ou reduzida, ou seja, a frequência de expressão do fenótipo, entre indivíduos obrigatoriamente portadores desses genes, é inferior a 100%. Quer dizer, alguns portadores não expressam o seu produto. No entanto, a transmissão desse gene para a prole não se altera, e os portadores podem passar o gene da doença para a próxima geração. Ocorre um evento denominado “skipping a generation”: no heredograma de doenças autossômicas dominantes, a transmissão parece “pular uma geração”, na verdade, é uma pessoa heterozigota, em quem o gene não teve penetrância.

EXPRESSIVIDADE:

Entre aquelas pessoas, nas quais o gene teve seu produto expresso, ocorre uma graduação do fenótipo, diferentes intensidades de apresentações clínicas – isso é a expressividade. A expressividade depende do grau do defeito exercido pelo gene, do grau de manifestação clínica e da natureza e da gravidade do fenótipo em si.

A expressividade pode ser variável: as manifestações de um fenótipo diferem em pessoas que apresentam o mesmo genótipo. Essas variações são interfamiliares e intrafamiliares. Entre famílias diversas, a expressividade variável pode ser explicada pela heterogeneidade do *locus*: cada tipo de mutação afeta o fenótipo de modo diferente. Mas entre afetados da mesma família, nos quais o defeito genético é o mesmo, ainda não há como explicar a expressividade variável.

Por exemplo, na Síndrome de Waardenburg, doença autossômica dominante, há alterações da pigmentação (heterocromia de íris, íris azul brilhante típica, mecha branca no cabelo, cabelo grisalho desde a infância) e alterações da audição (nenhuma, moderada, perda total). Entre os indivíduos afetados por essa síndrome, as manifestações combinam-se das formas mais variadas, e, em alguns deles, a doença passa despercebida, até que, em seus descendentes, nasça um com surdez total, alteração mais grave, e a síndrome seja diagnosticada.

Penetrância e Expressividade são conceitos distintos, que se complementam. A penetrância incompleta e a expressividade variável são características das doenças autossômicas dominantes; agem como fatores, que mantêm essas doenças em frequências mais altas na população do que o esperado. Mas não devem ser a única justificativa para isso, levando à idéia de monogenia e simplificação, devem-se procurar outras possibilidades como:

- poligenia: vários genes envolvidos em uma doença
- fatores ambientais: podem influenciar as manifestações clínicas de doenças genéticas
- mutações novas: ocorrem em certa porcentagem dos pacientes com doenças autossômicas dominantes.