

Genes em Genealogias e Populações

3

CONCEITOS PRINCIPAIS

- O padrão de herança de uma característica segue as leis de Mendel se sua presença, sua ausência ou sua natureza específicas são determinadas normalmente pelo genótipo em um único *locus*.
- Características mendelianas podem ser dominantes, recessivas ou codominantes. Uma característica é dominante se ela é evidente em um indivíduo heterozigoto, e recessiva se não é.
- Características mendelianas humanas originam padrões de genealogia que são frequentemente reconhecíveis, embora raramente tão explícitos quanto os resultados de experimentos de propagação em laboratório, devido ao tamanho limitado e à estrutura não ideal da maioria das famílias humanas.
- Características geneticamente controladas podem ser dicotômicas (presentes ou ausentes) ou contínuas (quantitativas). Os genes controladores de características quantitativas são chamados *loci* de características quantitativas.
- A maioria das características depende de mais de um *locus* genético e, geralmente, de fatores ambientais. Tais características são chamadas complexas ou multifatoriais.
- A teoria poligênica explica por que tantas características quantitativas mostram uma distribuição normal (Gaussiana) em uma população.
- A teoria do limiar poligênico fornece um quadro para o entendimento da genética de características multifatoriais dicotômicas, mas não é uma ferramenta para prever as características dos indivíduos.
- Expostas a determinadas condições, frequências gênicas e genótípicas são relacionadas pela fórmula de Hardy-Weinberg.
- Cruzamentos consanguíneos contribuem desproporcionalmente para a incidência de condições recessivas autossômicas raras; ignorar essa informação enquanto se usa a fórmula de Hardy-Weinberg leva a frequências gênicas incorretas.
- Frequências gênicas em populações são o resultado de uma combinação de processos randômicos (deriva genética) e os efeitos de nova mutação e de seleção natural.
- A vantagem do heterozigoto muitas vezes explica por que uma condição autossômica recessiva é particularmente comum em uma população.

QUADRO 3.1 Nomenclatura de genes e alelos humanos

Os nomes dos genes humanos são grafados em letras maiúsculas e em itálico; exemplos são *CFTR* e *CDKN2A*.

O processo de descoberta envolve numerosos grupos de pesquisa competitivos, de modo que o mesmo gene pode ser referido inicialmente por diferentes nomes. Finalmente, um nome oficial é atribuído pelo Comitê de Nomenclatura HUGO (Organização do Genoma Humano), e este é o nome que deve ser usado a partir daí. Nomes oficiais podem ser encontrados no sítio de nomenclaturas (<http://www.genenames.org>) ou em entradas de programas online de genoma como o Ensembl (descrito no Capítulo 8).

A nomenclatura formal para alelos usa o nome do gene seguido de um asterisco, e então o nome do alelo ou número, por exemplo, *PGM*1*, *HLA-A*31*. Quando apenas o nome do alelo é utilizado, ele pode ser escrito **1*, **31*. Entretanto, as regras para a nomenclatura de alelos são cumpridas com menos rigor em publicações do que aquelas para genes.

O conceito de genética como ciência começou com os experimentos de Gregor Mendel na década de 1860. Mendel cultivou e cruzou plantas de ervilha, contou o número de plantas em cada geração que manifestou determinados traços e deduziu regras matemáticas para explicar seus resultados. Padrões de herança em humanos (e em todos os outros organismos diploides que se reproduzem sexuadamente) seguem os mesmos princípios que Mendel identificou em suas ervilhas e são explicados pelos mesmos conceitos básicos.

Os **genes** podem ser definidos de duas maneiras:

- Um gene é determinante, ou codeterminante, de uma característica que é herdada de acordo com as leis de Mendel.
- Um gene é uma unidade funcional do DNA.

Neste capítulo, os genes serão explorados pela análise da primeira destas definições. Capítulos posteriores considerarão genes como DNA. O principal objetivo da genética molecular humana é entender como genes enquanto sequências funcionais de DNA, determinam as características observáveis de uma pessoa.

Um **locus** (plural **loci**) é uma localização cromossômica única que define a posição de um gene específico ou de uma sequência de DNA. Assim, pode-se falar sobre o *locus* do grupo sanguíneo ABO, o *locus* do grupo sanguíneo Rhesus (Rh), e assim por diante.

Alelos são versões alternativas de um gene. Por exemplo, A, B e O são alelos alternativos no *locus* ABO. O **Quadro 3.1** mostra as regras formais para a nomenclatura de alelos. No entanto, para a interpretação de genealogias, alelos são geralmente identificados simplesmente pelas versões maiúsculas e minúsculas da mesma letra, de modo que o genótipo em um *locus* seria escrito AA, Aa ou aa. A letra maiúscula é convencionalmente utilizada para o alelo que determina a característica dominante (ver a seguir).

O **genótipo** é uma lista dos alelos presentes em um ou um número de *loci*.

Fenótipos, características ou traços são as propriedades observáveis de um organismo. As formas de observação podem variar de inspeções simples a sofisticadas investigações de laboratório.

Um indivíduo é **homozigoto** em um *locus* se ambos os alelos naquele *locus* são iguais, e é **heterozigoto** se eles são diferentes. Para diferentes propósitos, pode-se checar mais ou menos cuidadosamente se os dois alelos em um *locus* são realmente os mesmos. Pela interpretação da genealogia neste capítulo, terão destaque apenas com as consequências fenotípicas do genótipo de um indivíduo. Uma pessoa é descrita como homozigota se os dois alelos no *locus* em questão têm igual efeito fenotípico, mesmo que a verificação da sequência de DNA possa revelar diferenças entre eles.

Um indivíduo é **hemizigoto** se tem apenas um único alelo em um *locus*. Isso pode ocorrer devido à posição do *locus* no cromossomo X ou Y em um homem ou devido à deleção de uma cópia de um *locus* autossômico.

Uma característica é **dominante** se ela é manifestada em um indivíduo heterozigoto, e **recessiva** se não é manifestada.

3.1 HERANÇA MONOGÊNICA VERSUS HERANÇA MULTIFATORIAL

As características genéticas mais simples são aquelas cuja presença ou ausência depende do genótipo em um único *locus*. Isso não significa dizer que a característica em si é programada por um único par de genes: a expressão de uma característica humana provavelmente depende da ação de um grande número de genes e de fatores ambientais. No entanto, às vezes um genótipo em particular em um *locus* é necessário e suficiente para que a característica seja expressa, levando em conta a variação normal da genética humana e das circunstâncias ambientais. Tais características são chamadas *mendelianas*. Características mendelianas podem ser reconhecidas pelos padrões de genealogia característicos que elas originam, como descrito na próxima seção. O melhor ponto de partida para adquirir informações de características desse tipo, sejam patológicas ou não patológicas, é o banco de dados de Heranças Mendelianas Online em Homens (OMIM, do inglês *Online Mendelian Inheritance in Man*) (**Quadro 3.2**). Onde apropriado, ao longo deste livro o número de referência do OMIM será citado para cada característica humana quando ela for descrita pela primeira vez.

A maioria das características humanas genéticas ou parcialmente genéticas não é mendeliana. Elas são comandadas por genes em mais de um *locus*. Quanto mais complexa for a via entre a sequência de DNA e as características observáveis, menor será a probabilidade de a característica mostrar um padrão de genealogia mendeliano. Portanto, variações da sequência de DNA são quase sempre herdadas de maneira efetivamente

QUADRO 3.2 Banco de dados de doenças genéticas humanas e características mendelianas

Esta é uma curta lista seletiva de recursos úteis, confiáveis e estáveis; muitos outros bancos de dados úteis podem ser encontrados por pesquisa.

OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). O banco de dados Heranças Mendelianas *Online* em Homens é a fonte única mais confiável de informações sobre características mendelianas humanas e genes relacionados. Os indicadores numéricos citados ao longo deste livro (p. ex., OMIM 193500) dão acesso direto à entrada relacionada. O OMIM contém aproximadamente 20 mil entradas que podem ser genes sequenciados, características ou doenças associadas a sequenciamentos de genes conhecidos ou características que são herdadas de maneira mendeliana, mas para as quais nenhum gene foi identificado ainda. Algumas entradas descrevem características que não são normalmente mendelianas. Nestes casos, a entrada no OMIM irá se concentrar em qualquer subconjunto mendeliano ou aproximadamente mendeliano e, portanto, pode não fornecer um quadro equilibrado da etiologia total. Cada entrada é uma revisão organizada e historicamente detalhada da genética da característica, com subsidiários clínicos e outras informações e uma lista muito útil de referências. As entradas acumularam textos durante muitos anos feitos por escritores diferentes; logo, a parte inicial de uma entrada pode não refletir seu entendimento geral.

O Genetic Association Database (Banco de Dados da Associação Genética) (<http://geneticassociationdb.nih.gov>), mantido pelo US National Institute on Aging (Instituto Nacional do Envelhecimento dos Estados Unidos), pode ser pesquisado por uma lista de genes e publicações que reportam possíveis fatores de suscetibilidade genética para doenças multifatoriais. Esse banco de dados deve tornar-se um valioso recurso para acessar informações que até agora estão dispersas entre várias publicações individuais.

O Genecards (<http://www.genecards.org>), do Instituto Weizmann, em Israel, contém aproximadamente 50 mil entradas automaticamente geradas, principalmente relativas a genes humanos específicos. Ele dá acesso a uma grande quantidade de informações biológicas sobre cada gene.

O GeneTests (<http://www.geneclinics.org>) é um banco de dados de doenças genéticas humanas, mantido pelos US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos) e voltado principalmente aos médicos. Ele inclui revisões clínicas e genéticas curtas de aproximadamente 500 das mais comuns doenças mendelianas. Contém mais informações clínicas que o OMIM.

mendeliana – o que explica por que elas são as características que dão continuidade à transmissão de segmentos cromossômicos ao longo de uma genealogia, como é descrito no Capítulo 13. Características diretamente observáveis das proteínas (como mobilidade eletroforética ou atividade enzimática) geralmente mostram padrões de genealogia mendelianos, mas estas características podem ser influenciadas por mais de um *locus* devido à modificação pós-translacional de produtos gênicos. Estados de doenças ou outros traços típicos que refletem a ação bioquímica de uma proteína em um contexto celular são determinados com menor frequência completamente em um único *locus* genético. A falha ou o mau funcionamento de uma via de desenvolvimento que resulta em defeitos congênitos provavelmente envolve um complexo equilíbrio de fatores. Assim, os defeitos congênitos comuns (p. ex., fenda palatina, espinha bífida ou doenças cardíacas congênitas) são raramente mendelianos. Traços de comportamento tais como desempenho em testes de QI ou esquizofrenia são ainda menos prováveis de serem mendelianos – mas ainda podem ser geneticamente determinados em maior ou menor alcance.

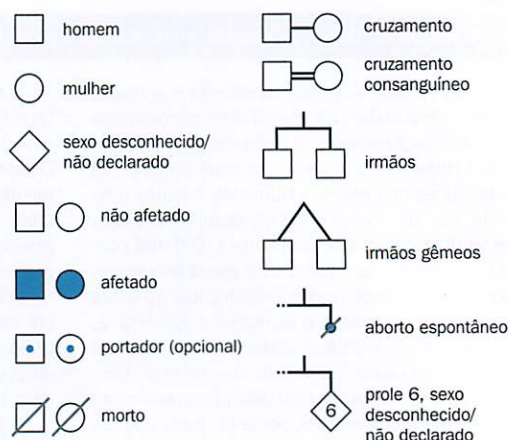
Características não mendelianas podem depender de dois, três ou muitos *loci* genéticos. Neste livro é usado o termo **multifatorial** como um termo geral que cobre todas essas possibilidades. Mais especificamente, a determinação genética pode envolver um pequeno número de *loci* (**oligogênica**) ou muitos *loci*, cada um com um pequeno efeito individualmente (**poligênica**); ou pode haver um único *locus* principal com um fundo poligênico – isto é, o genótipo em um *locus* tem um efeito importante no fenótipo, mas esse efeito é modificado por efeitos menores cumulativos de genes em muitos outros *loci*. Na verdade, características formam um espectro contínuo, de perfeitamente mendelianos a verdadeiramente poligênicos (**Figura 3.1**). Sobrepostas a isso pode haver maiores ou menores efeitos de fatores ambientais.

Para **características dicotômicas** (características que ou você tem ou não tem, tais como dedos a mais), os *loci* subjacentes são previstos como **genes de suscetibilidade**, enquanto para **características quantitativas** ou **contínuas** (como altura ou peso) são vistos como **loci de características quantitativas** (QTLs). Nenhuma destas características pode tender a ocorrer em famílias, mas os padrões de genealogia não são mendelianos e não se encaixam em qualquer modelo padrão.



Figura 3.1 Espectro da determinação genética. O grupo sanguíneo ABO depende (com raras exceções) do genótipo em apenas um *locus*, o ABO no cromossomo 9q34. A doença hemolítica do recém-nascido depende do genótipo da mãe e do bebê no *locus* RHD, no cromossomo 1p36, mas também da compatibilidade ABO da mãe e do bebê. A doença de Hirschsprung depende da interação de vários *loci* genéticos. A estatura na idade adulta é determinada por pequenos efeitos cumulativos ou vários *loci*. Fatores ambientais também são importantes na etiologia da doença hemolítica, da doença de Hirschsprung e na altura de adultos.

Figura 3.2 Principais símbolos utilizados em genealogias. O símbolo com ponto para portador e as linhas duplas de casamento para cruzamentos consanguíneos são usados para chamar atenção a essas características, mas sua ausência *não significa necessariamente* que a pessoa não é portadora ou que a união não é consanguínea.



Em um estrato mais profundo de complicação, uma condição humana comum como o diabetes é provavelmente muito heterogênea em sua causa. Alguns casos podem ter uma simples causa mendeliana, outros podem ser inteiramente o resultado de fatores ambientais, enquanto a maioria dos casos pode ser multifatorial. Tais condições são chamadas **complexas**.

3.2 PADRÕES DE GENEALOGIA MENDELIANOS

Existem cinco padrões de genealogia mendelianos básicos

Características mendelianas podem ser determinadas por *loci* em um cromossomo autossômico ou nos cromossomos sexuais X ou Y. Características autossômicas em ambos os sexos e características ligadas ao X em mulheres podem ser dominantes ou recessivas. Homens são hemizigotos para *loci* nos cromossomos X e Y; ou seja, eles têm apenas uma única cópia de cada gene. Assim, nunca são heterozigotos para qualquer característica ligada ao X ou ao Y (nos raros homens XYY, os dois cromossomos Y são duplicatas), e não é necessário saber se tal característica é dominante ou recessiva para prever o fenótipo de um homem a partir de seu genótipo. Existem cinco padrões de genealogia mendelianos arquetípicos:

- Autossômico dominante
- Autossômico recessivo
- Dominante ligado ao X
- Recessivo ligado ao X
- Ligado ao Y

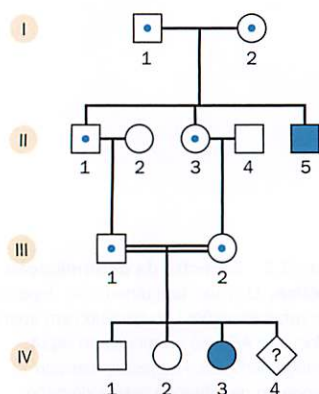


Figura 3.4 Padrão de genealogia para uma condição autossômica recessiva. Indivíduos possivelmente portadores estão indicados com pontos; IV₁ e/ou IV₂ também podem ser portadores, mas não se sabe. O risco para o indivíduo marcado com o ponto de interrogação é de 1 em 4.

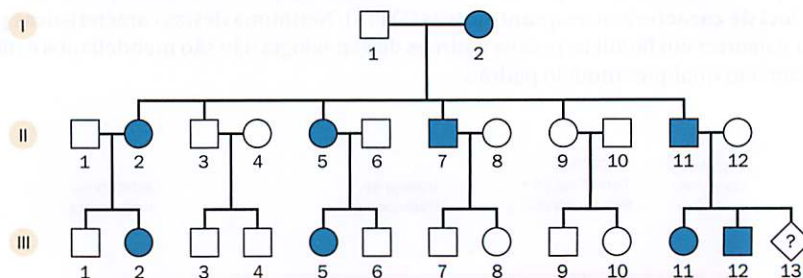


Figura 3.3 Padrão de genealogia de uma condição autossômica dominante. O risco para o indivíduo marcado com o ponto de interrogação é de 1 em 2.

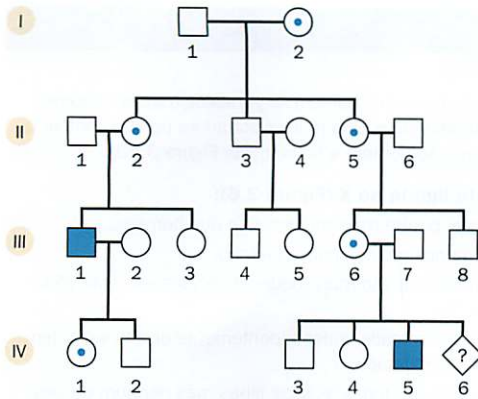


Figura 3.5 Padrão de genealogia de uma condição recessiva ligada ao X. As mulheres marcadas com pontos são definitivamente portadoras; indivíduos III₃ e/ou IV₂ também podem ser portadores, mas não se sabe. O risco para o indivíduo marcado com o ponto de interrogação é de 1 em 2 em homens ou de 1 em 4 em toda a prole.

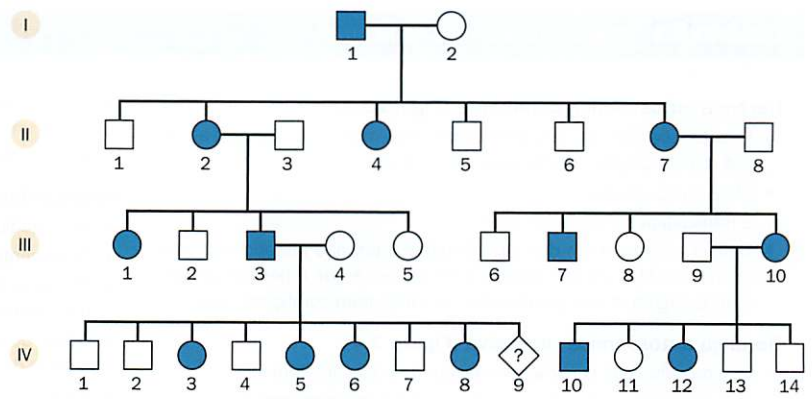


Figura 3.6 Padrão de genealogia de uma condição dominante ligada ao X. O risco para o indivíduo marcado com o ponto de interrogação é insignificamente baixo se homem, mas é de 100% se mulher.

Note que dominância e recessividade são propriedades das características, não dos genes. Assim, a anemia falciforme é recessiva porque apenas homozigotos Hb^S manifestam a doença, mas o traço falciforme, que é o fenótipo de heterozigotos Hb^S , é dominante. Em organismos experimentais, geneticistas usam o termo **codominante** quando o heterozigoto tem um fenótipo intermediário e o homozigoto é mais gravemente afetado. O termo **dominante** é reservado para condições nas quais o homozigoto é indistinguível do heterozigoto. No entanto, a maioria das síndromes humanas são conhecidas apenas em heterozigotos. Ocasionalmente são descritos indivíduos homozigotos nascidos de cruzamentos entre duas pessoas heterozigotas afetadas, e, geralmente, os homozigotos são mais gravemente afetados. Os exemplos são acondroplasia (nanismo de membros curtos; OMIM 100800) e síndrome de Waardenburg tipo 1 (surdez com anomalias pigmentárias; OMIM 193500). Todavia, a acondroplasia e a síndrome de Waardenburg são descritas como dominantes, pois estes termos descrevem o fenótipo observado em heterozigotos.

Inativação do X

Animais, incluindo humanos, não toleram facilmente ter um número errado de cromossomos. Aneuploidias cromossômicas (cromossomos extra ou em falta, como na síndrome de Down – ver Capítulo 2) têm consequências graves, geralmente letais. Entretanto, em organismos com determinação sexual XX/XY, machos e fêmeas precisam ser capazes de se desenvolver normalmente, apesar de terem números diferentes de cromossomos sexuais. Isso requer arranjos especiais. Para o cromossomo Y humano, a solução é carregar muito poucos genes; estes poucos estão principalmente relacionados a funções sexuais masculinas (ver a seguir). O cromossomo X humano, em contrapartida, carrega muitos genes essenciais, como demonstrado em muitas condições graves ou letais ligadas ao X. Diferentes

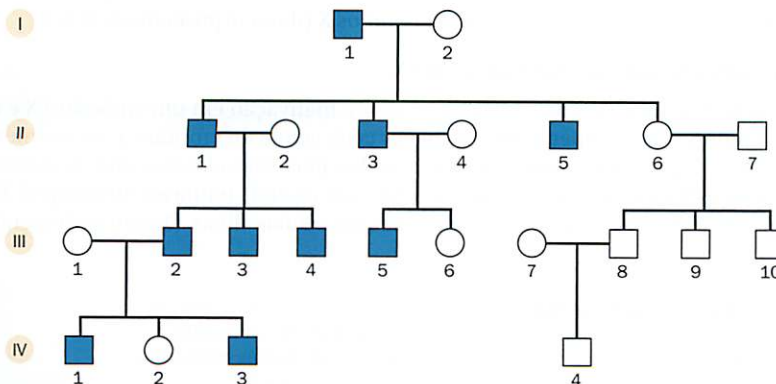


Figura 3.7 Padrão hipotético de genealogia de uma condição ligada ao Y.

QUADRO 3.3 Resumo de padrões de herança**Herança autossômica dominante (Figura 3.3):**

- Uma pessoa afetada tem, geralmente, pelo menos um dos pais afetados (para exceções, ver Figuras 3.14 e 3.21).
- Afeta qualquer sexo.
- É transmitida por qualquer sexo.
- Uma criança com um dos pais afetados e um não afetado tem uma chance de 50% de ser afetada (pressupõe-se que a pessoa afetada é heterozigota, o que geralmente é verdade para condições raras).

Herança autossômica recessiva (Figura 3.4):

- Pessoas afetadas geralmente nascem de pais não afetados.
- Pais de pessoas afetadas geralmente são portadores assintomáticos.
- Existe uma incidência aumentada de consanguinidade parental.
- Afeta qualquer sexo.
- Após o nascimento de uma criança afetada, a próxima criança tem 25% de chance de ser afetada (assumindo que ambos os pais são portadores fenotipicamente normais).

Herança recessiva ligada ao X (Figura 3.5):

- Afeta principalmente homens.
- Homens afetados geralmente nascem de pais não afetados, a mãe é normalmente uma portadora assintomática e pode ter parentes homens afetados.
- Mulheres podem ser afetadas se o pai é afetado e a mãe é portadora, ou ocasionalmente como resultado da inativação não randômica do X.

- Não há transmissão homem a homem na genealogia (mas cruzamentos de um homem afetado e uma mulher portadora podem conferir o aspecto de transmissão homem a homem; ver Figura 3.20).

Herança dominante ligada ao X (Figura 3.6):

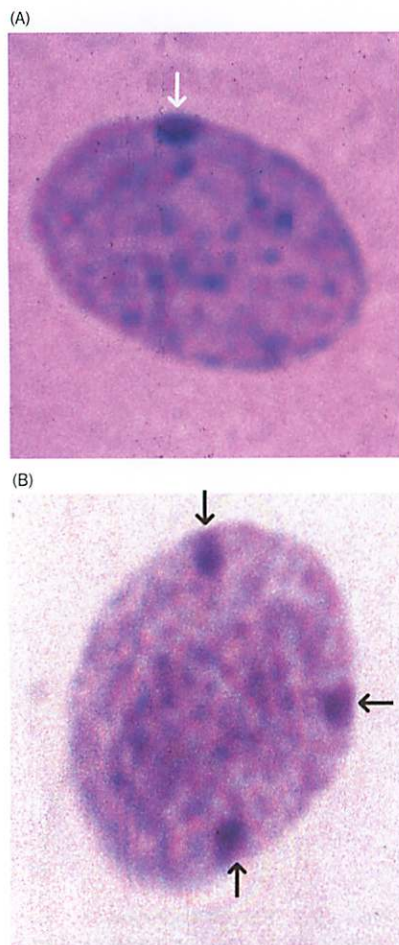
- Afeta qualquer sexo, porém mais mulheres do que homens.
- Geralmente pelo menos um dos pais é afetado.
- Mulheres frequentemente são mais moderada e variavelmente afetadas que homens.
- O filho de uma mulher afetada, independentemente de seu sexo, tem chance de 50% de ser afetado.
- Para um homem afetado, todas as suas filhas mas nenhum de seus filhos são afetados.

Herança ligada ao Y (Figura 3.7):

- Afeta apenas homens.
- Homens afetados sempre têm um pai afetado (a não ser que haja uma nova mutação).
- Todos os filhos de um homem afetado são afetados.

Herança mitocondrial (Figura 3.10):

- Afeta ambos os sexos.
- É geralmente herdada de uma mãe afetada (mas é frequentemente causada por novas mutações com a mãe não afetada).
- Não é transmitida por um pai a seus filhos.
- Existem manifestações clínicas altamente variáveis.



organismos solucionam o problema lidando com constituições cromossômicas XX ou XY de diferentes maneiras. Em moscas *Drosophila* macho, genes no único cromossomo X são transcritos em uma taxa duas vezes maior do que aquelas nos cromossomos X das fêmeas. Mamíferos, incluindo os humanos, usam uma abordagem diferente: eles utilizam a **inativação do X** (às vezes chamada de **lyonização**, devido à sua descoberta pela Dra. Mary Lyon).

No início da embriogênese, cada célula, de alguma forma, conta o seu número de cromossomos X e então inativa permanentemente todos, exceto um em cada célula somática. Cromossomos X inativados ainda são fisicamente presentes e, em um cariótipo-padrão, eles parecem completamente normais, mas o X inativo permanece condensado durante o ciclo celular. A maioria dos genes no cromossomo é permanentemente silenciada em células somáticas. O mecanismo é discutido no Capítulo 11. Em células em interfase, o X inativo pode ser visto no microscópio como um **corpúsculo de Barr** ou **cromatina sexual** (Figura 3.8). Independentemente do cariótipo, cada célula somática mantém um único X ativo:

- Homens XY mantêm seu único X ativo (sem corpúsculo de Barr).
- Mulheres XX inativam um X em cada célula (um corpúsculo de Barr).
- Mulheres com síndrome de Turner (45,X) não inativam seus X (sem corpúsculo de Barr).
- Homens com síndrome de Klinefelter (47,XXY) inativam um X (um corpúsculo de Barr).
- Mulheres 47,XXX inativam dois cromossomos X (dois corpúsculos de Barr).

Mosaicismo devido à inativação do X

A escolha do X (cópia paterna ou materna) para a inativação em um embrião XX é determinada randômica e independentemente por cada célula do embrião, provavelmente no estágio 10-20 (algumas exceções a isso são conhecidas, mas elas não afetam a discussão de genealogias humanas). No entanto, uma vez que a célula tenha escolhido qual X inativar, aquele X permanecerá inativo em todas as suas células-filhas. Dentre os descendentes

Figura 3.8 Um corpúsculo de Barr. (A) Uma célula de uma mulher XX tem um cromossomo X inativado e mostra um único corpúsculo de Barr. (B) Uma célula de um homem 49,XXXXY tem três cromossomos X inativados e mostra três corpúsculos de Barr. (Cortesia de Malcolm Ferguson-Smith, University of Cambridge.)

clonais de uma célula embrionária, cada célula expressa o mesmo cromossomo X. Assim, uma mulher heterozigota é um mosaico de clones em que alelos alternativos são expressos. Cada célula expressa o alelo normal ou anormal, mas não ambos.

Quando um fenótipo depende de um produto circulante, como na hemofilia (falha de coagulação do sangue; OMIM 306700, 306900), existe um efeito médio entre os clones normais e anormais. Mulheres portadoras podem ser bioquimicamente anormais, mas muitas vezes são não afetadas clinicamente. Quando o fenótipo é uma propriedade localizada de células individuais, como na displasia ectodermal hipodérmica (falta de glândulas sudoríparas e dentes e cabelo anormais; OMIM 305100), as mulheres portadoras mostram manchas de tecido normal e anormal. Se uma condição ligada ao X é patogênica em homens devido à ausência de alguma categoria de células, estas mostrarão inativação do X altamente enviesada em mulheres portadoras. Por exemplo, homens com agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X (OMIM 300300) não possuem linfócitos B maduros. Mulheres portadoras têm linfócitos B, mas em cada célula o cromossomo X que carrega a mutação é o que foi inativado. Durante a embriogênese, algumas células terão inativado o cromossomo X normal, mas os descendentes destas células não serão capazes de progredir a linfócito B maduro. Assim sendo, linfócitos, mas não outros tecidos, mostram inativação do X completamente enviesada nestas mulheres.

Mulheres portadoras de condições recessivas ligadas ao X geralmente apresentam sinais menores desta condição. Mulheres ocasionalmente heterozigotas podem ser gravemente afetadas porque, por má-sorte, a maioria das células em algum tecido crítico pode ter inativado o X normal. Elas são conhecidas como **heterozigotas manifestadoras**. Da mesma maneira, mulheres que são heterozigotas para uma condição dominante ligada ao X são moderada e variavelmente mais afetadas que homens, porque muitas das suas células expressam apenas o X normal.

Poucos genes no cromossomo Y

Nenhuma característica humana conhecida, fora a masculinidade, é conhecida por fornecer a estereotipada genealogia ligada ao Y da Figura 3.7. Alegações de que “homens porcos-espinhos” e orelhas peludas são ligadas ao Y são questionáveis (ver OMIM 146600 e 425500, respectivamente). Pelo fato de as mulheres normais não terem todos os genes ligados ao Y, qualquer um desses genes deve codificar ou para características não essenciais ou para funções específicas masculinas. Alguns genes existem como cópias funcionais em ambos Y e X; eles podem se mostrar como uma exceção a este argumento, mas não dariam um padrão clássico de genealogia ligada ao Y. Deleções intersticiais do braço longo do cromossomo Y são uma importante causa da infertilidade masculina, mas é claro que homens inférteis não irão produzir genealogias como aquela na Figura 3.7. Jobling e Tyler-Smith forneceram uma revisão útil do conteúdo gênico do cromossomo Y e seu possível envolvimento em doenças (ver Leituras adicionais). Como descrito no Capítulo 10, a perda de genes do cromossomo Y tem sido um processo evolutivo estável, que pode por fim culminar na perda do cromossomo inteiro.

Genes em uma região pseudossomática

Como descrito no Capítulo 2 (Seção 2.2), as porções distais 2,6 Mb do Xp e Yp contêm sequências de DNA homólogas, e em homens elas pareiam na prófase I da meiose. Isso assegura que na anáfase I cada célula-filha receba um cromossomo sexual, ou o X ou o Y. O pareamento é sustentado por um cruzamento obrigatório nessa região. Assim, os poucos genes nessa região segregam seguindo o padrão pseudossomático, e não o ligado ao sexo (Figura 3.9). A discondrosteose de Leri-Weill (OMIM 127300) é uma das poucas condi-

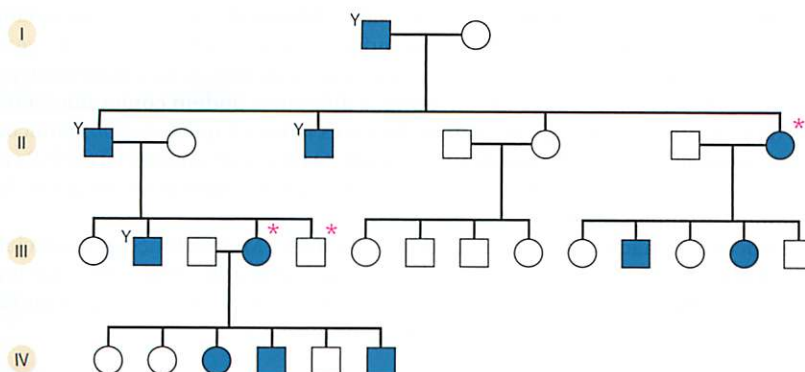
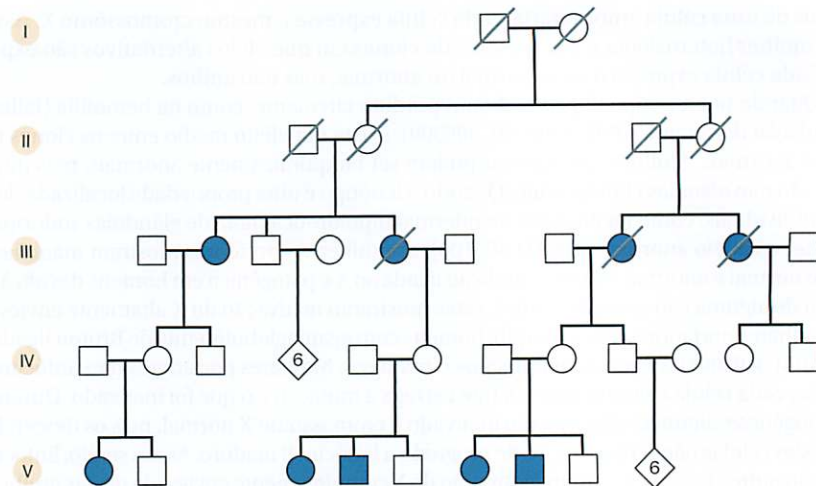


Figura 3.9 Genealogia de uma condição pseudossomática. O alelo que causa esta condição dominante está no cromossomo Y, nos homens afetados marcados com Y, mas no cromossomo X em todos os outros indivíduos afetados. Os três indivíduos marcados com o asterisco vermelho são resultado de um cruzamento X-Y em seus pais. Note como a genealogia é indistinguível de uma genealogia autossômica dominante, embora o gene causador esteja localizado no Xp ou no Yp.

Figura 3.10 Genealogia de uma doença mitocondrialmente determinada. Note a penetrância muito incompleta: embora todo filho de uma mãe afetada herde a mitocôndria mutante através do óvulo, apenas algumas são clinicamente afetadas. Uma causa pode ser a heteroplasmia variável. [Família descrita em Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC et al. (1993) *Nat. Genet.* 4, 289-294. Com permissão de Macmillan Publishers Ltd.]



ções pseudossômicas descritas. Note que o número do OMIM começa com 1, indicando herança autossômica dominante, apesar de os genes causativos estarem nos cromossomos X e Y. Existe uma segunda, muito menor, região da homologia X-Y nos finais distais dos braços longos, mas geralmente não há qualquer *crossing-over* entre estas sequências curtas, e então não há um padrão especial de genealogia associado com os genes nesta segunda região pseudossômica.

Condições causadas por mutações no DNA mitocondrial

Além das mutações nos genes contidos nos cromossomos nucleares, mutações mitocondriais são causas significativas de doenças genéticas humanas. O genoma mitocondrial é pequeno (apenas 16,5 kb), mas é altamente mutável em comparação ao genoma nuclear, provavelmente porque a replicação do DNA mitocondrial está mais propensa a erros e o número de replicações é muito maior. Doenças codificadas por genes mitocondriais têm duas características incomuns, **herança matrilinear** e frequente **heteroplasmia**.

A herança é matrilinear porque o espermatozoide não contribui com mitocôndrias para o zigoto (algumas exceções foram descritas, mas variantes mitocondriais derivadas paternalmente normalmente não são detectadas em filhos). Assim, uma condição herdada mitocondrialmente pode afetar ambos os sexos, mas é passada apenas por mães afetadas. À primeira vista, o padrão de genealogia (Figura 3.10) parece ser autossômico dominante, porque pais afetados podem ter filhos afetados do sexo deles – mas pais homens nunca transmitem a condição aos seus descendentes.

As células contêm muitos genomas mitocondriais, e pode haver muitas variedades mitocondriais em um indivíduo. Em alguns pacientes com uma doença mitocondrial, cada genoma mitocondrial carrega a mutação causativa (**homoplasmia**), mas em outros casos uma população mista de genomas normais e mutantes é vista dentro de cada célula (**heteroplasmia**). Um zigoto de uma única célula não pode ser mosaico para genes nucleares, mas contém muitas mitocôndrias; uma mãe heteroplasmática pode, portanto, ter um filho heteroplasmático. Em tais casos, a proporção de genoma mitocondrial anormal pode variar amplamente entre a mãe e o filho. Isto acontece porque, durante o início do desenvolvimento, o embrião passa por um estágio no qual as células contêm muito poucas mitocôndrias (o “gargalo de garrafa mitocondrial”). Adicionalmente, variantes mitocondriais, especialmente aquelas envolvendo grandes deleções ou duplicações do genoma mitocondrial, geralmente desenvolvem-se rapidamente dentro de um indivíduo; então, tecidos diferentes ou o mesmo tecido em tempos diferentes podem conter diferentes espectros de variantes. O resultado geral de todos esses fatores é que fenótipos clínicos são altamente variáveis, mesmo dentro de uma família. O banco de dados MITOMAP (www.mitomap.com) é a primeira melhor fonte de informações em todos esses assuntos, fornecendo muitos exemplos úteis.

A mitocôndria não é uma organela autossuficiente. Muitas funções essenciais da mitocôndria são fornecidas por genes nuclearmente codificados. Isso infere que muitas doenças resultantes de disfunções mitocondriais são, contudo, causadas por mutações em genes nucleares e seguem padrões mendelianos normais.

O modo de herança raramente pode ser definido inequivocamente em uma única genealogia

Dado o tamanho limitado de famílias humanas, raramente é possível estar completamente certo do modo de herança de uma característica a partir da inspeção de uma única genealogia. Para muitas das condições raras, o modo fixo não é mais do que um palpite informado. A atribuição de modos de herança é importante, pois é a base da estimativa de risco usada no aconselhamento genético. No entanto, é importante reconhecer que, até que o gene oculto tenha tido uma identificação convincente, o modo de herança deduzido de um exame de genealogias é muitas vezes mais uma hipótese de trabalho do que um fato estabelecido. O OMIM usa símbolos específicos antes do número de uma entrada para denotar o estado de cada registro:

- * denota um gene de sequência conhecida.
- # denota um fenótipo com uma base molecular conhecida.
- + denota um gene de sequência e fenótipo conhecidos.
- % denota um fenótipo mendeliano confirmado para o qual o gene ainda não foi definitivamente identificado.

Em animais experimentais pode-se rapidamente checar o modo de herança estabelecendo um cruzamento apropriado e checando a proporção 1 em 2 ou 1 em 4 de fenótipos na prole. Em genealogias humanas, a proporção de filhos afetados (a **taxa de segregação**) não é um indicador muito confiável do modo de herança. Na maior parte das vezes isso se dá porque os números são muito pequenos, mas a maneira pela qual famílias afetadas são coletadas também influencia a taxa observada de crianças afetadas ou não afetadas.

As taxas certas: o problema da tendência de averiguação

Suponha que se deseje mostrar que uma condição é autossômica recessiva. Poderia ser coletado um conjunto de famílias e checar que a taxa de segregação é de 1 em 4. À primeira vista, pareceria uma tarefa trivial, visto que a condição não é tão rara. Na verdade, a proporção esperada de filhos afetados em nossa amostra não é de 1 em 4. O problema é a **tendência de averiguação** (averiguação neste contexto significa encontrar as pessoas que formam as amostras de estudo).

Assumindo que não haja maneira independente de reconhecer portadores, as famílias serão identificadas por meio de um filho afetado. Assim, as famílias mostradas na área sem sombra, na **Figura 3.11**, não serão verificadas, e a taxa de segregação ob-

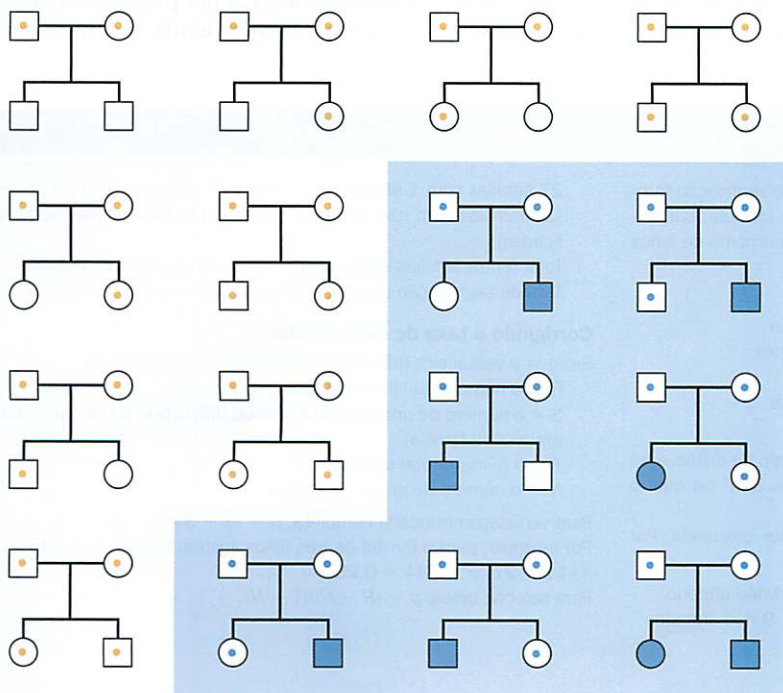


Figura 3.11 Averiguações tendenciosas.

Em cada uma dessas 16 genealogias, ambos os pais são portadores de uma condição autossômica recessiva. No total, seus 32 filhos mostram a distribuição esperada de genótipos 1:2:1 (AA, 8/32; Aa, 16/32; aa, 8/32). No entanto, se as famílias podem ser reconhecidas apenas por meio de filhos afetados, apenas as famílias mostradas na área sombreada serão escolhidas, e a proporção de filhos afetados nessa amostra será de 8/14, não 1/4. Métodos estatísticos para corrigir tais averiguações tendenciosas e restaurar as verdadeiras taxas estão disponíveis.

servada nas famílias com dois filhos coletadas não é de 1 em 4, mas de 8 em 14. Famílias com três crianças, verificadas da mesma maneira, dariam uma taxa de segregação diferente, 48 em 111.

Os exemplos anteriores implicam uma **verificação truncada completa**: coleta de todas as famílias em alguma população definida que têm ao menos um filho afetado. Mas este não é o único método possível de coletar famílias. Pode-se verificar filhos afetados pegando os primeiros 100 a serem vistos em uma clínica movimentada (desta forma, muitos da mesma população podem ser verificados por mais tempo). Sob estas condições, uma família com dois filhos afetados é duas vezes mais propensa a ser escolhida do que uma com apenas um filho afetado, e uma com quatro afetados é quatro vezes mais propensa. A **seleção única**, em que a probabilidade de ser averiguado é proporcional ao número de filhos afetados na família, introduz uma diferente tendência de verificação e exige uma correção estatística diferente. O **Quadro 3.4** mostra como alguns desses efeitos podem ser previstos e corrigidos.

Os exemplos anteriores são para condições recessivas, nos quais a tendência é mais óbvia, mas tendências de verificação mais sutis podem distorcer taxas estimadas em qualquer condição. Em geral, é melhor não confiar muito em taxas de filhos afetados quando se está decidindo o modo provável de herança de uma condição.

A relação entre características mendelianas e sequências gênicas

Padrões de genealogia fornecem um ponto de registro essencial na genética humana, mas não existe uma correspondência um a um simples entre as características definidas como mendelianas pela análise de genealogias e os genes definidos como unidades de DNA funcional. Seria um erro sério imaginar que as aproximadamente 4 mil entradas de OMIM marcadas com um símbolo # ou % necessariamente definem 4 mil sequências codificantes de DNA. Isso seria uma extensão não justificada da **hipótese um gene – uma enzima** de Beadle e Tatum. Nos anos 1940, esta hipótese permitiu um grande salto a frente no entendimento de como os genes determinam fenótipos. Desde então ela foi estendida: alguns genes codificam RNAs não traduzidos, algumas proteínas não são enzimas, e muitas proteínas contêm cadeias polipeptídicas codificadas separadamente. Mas mesmo com estas extensões, a hipótese de Beadle e Tatum não pode ser usada para indicar uma correspondência um a um entre registros em um catálogo de OMIM e unidades de transcrição de DNA.

Os genes da genética clássica são entidades abstratas. Qualquer característica que é determinada em uma única localização cromossômica irá segregar em um padrão mendeliano – mas o determinante pode não ser um gene no sentido da palavra de um geneticista molecular. A distrofia muscular fácio-escápulo-umeral (doença grave, mas não letal, de certos grupos musculares; OMIM 158900) é causada por pequenas deleções de sequências em 4q35 – mas, no momento da escrita, ninguém ainda encontrou uma se-

QUADRO 3.4 Calculando e corrigindo a taxa de segregação para uma condição recessiva

A taxa de segregação para uma família com n filhos, sob verificação truncada completa, pode ser estimada a partir da seguinte fórmula, que fornece a proporção de grupo de irmãos com diferentes números de filhos afetados:

$(1/4)^n$	todos os filhos afetados
$(n,1) (1/4)^{n-1} (3/4)$	todos afetados exceto um filho
$(n,2) (1/4)^{n-2} (3/4)^2$	todos afetados exceto dois filhos
etc.	

(n,x) significa $n!/[x!(n-x)!]$, em que $n!$ (n fatorial) significa $n \times (n-1) \times (n-2) \times (n-3) \times \dots \times 2 \times 1$

Para aqueles inclinados à matemática, este é um exemplo de distribuição binomial truncada, uma expansão binomial de $(1/4 + 3/4)^n$ na qual o último termo (sem filhos afetados) é omitido.

A proporção total de filhos afetados pode agora ser calculada. Por exemplo, para cada 64 famílias de três filhos, tem-se:

1 família com 3 afetados	total 3 afetados, 0 não afetado
9 famílias com 2 afetados	total 18 afetados, 9 não afetados

27 famílias com 1 afetado total 27 afetados, 54 não afetados
[27 famílias com não afetados – mas estas famílias não serão verificadas]

Total (entre famílias verificadas) 48 afetadas, 63 não afetados
Taxa de segregação aparente $48/(48 + 63) = 48/111 = 0,432$

Corrigindo a taxa de segregação

Se: p = a verdadeira (não tendenciosa) taxa de segregação

R = o número de filhos afetados

S = o número de um elemento afetado (filhos que são a única criança afetada na família)

T = o número total de filhos

N = o número de grupo de irmãos

Para verificação truncada completa, $p = (R - S)/(T - S)$.

Por exemplo, para a família de três filhos ilustrada acima, $p = (48 - 27)/(111 - 27) = 21/84 = 0,25$

Para seleção única, $p = (R - N)/(T - N)$.

quência codificadora de proteína nesta localização, apesar de busca e sequenciamento intensivos. Este exemplo é incomum – a maioria dos registros de OMIM provavelmente descreve as consequências de mutações que afetam uma única unidade de transcrição. No entanto, ainda não há correspondência um a um entre fenótipos e unidades de transcrição devido aos três tipos de heterogeneidade:

- **Heterogeneidade de locus** é onde o mesmo fenótipo clínico pode resultar de mutações em qualquer um dos vários diferentes *loci*. Isso pode ser causado por **epistasia**, em que o gene A controla a ação do gene B ou se encontra acima do gene B em uma via; alternativamente, os genes A e B podem funcionar em vias separadas que afetam o mesmo fenótipo.
- **Heterogeneidade alélica** é onde muitas mutações diferentes dentro de um dado gene podem ser vistas em pacientes diferentes com uma determinada condição genética (explorada mais completamente no Capítulo 16). Muitas doenças mostram ambas, a heterogeneidade de locus e a alélica.
- **Heterogeneidade clínica** é usada aqui para descrever a situação na qual mutações no mesmo gene produzem duas ou mais doenças diferentes em pessoas diferentes. Por exemplo, mutações no gene *HPRT* podem produzir tanto uma forma de gota como a síndrome de Lesch-Nyhan (retardo mental severo com problemas de comportamento; OMIM 300322). Note que isso não é o mesmo que **pleiotropia**. Este termo quer dizer que uma mutação tem vários efeitos no mesmo organismo. A maioria das mutações é pleiotrópica se olhar cuidadosamente para o fenótipo.

Heterogeneidade de locus

A perda de audição fornece um bom exemplo de heterogeneidade de locus. Quando duas pessoas com perda de audição congênita profunda autossômica recessiva se casam, os filhos, na maioria das vezes, têm audição normal. É fácil ver que muitos genes diferentes são necessários para construir uma máquina tão refinada como uma célula ciliada, e um defeito em qualquer um desses genes pode levar à surdez. Se as mutações que causam a surdez estão em genes diferentes nos dois pais, todos os seus filhos serão duplo-heterozigotos – mas assumindo que ambas as condições parentais são recessivas, os filhos terão audição normal (Figura 3.12).

Quando duas características recessivas podem ou não ser causadas por mutações no mesmo locus, um cruzamento teste entre homozigotos para as duas características (em organismos experimentais) pode fornecer a resposta. Isso é chamado de **teste de complementação**. Se as mutações nos dois estoques parentais estão no mesmo locus, a progênie não terá o alelo do tipo selvagem, e então não será fenotipicamente anormal. Se existem dois loci diferentes, a progênie é heterozigota para cada uma das duas características e, portanto, fenotipicamente normal, como ilustrado na Tabela 3.1.

Ocasionalmente, alelos no mesmo locus podem complementar um ao outro (**complementação interalélica**). Isso pode acontecer se o produto do gene é uma proteína que dimeriza e os alelos mutantes nos dois pais afetam diferentes partes da proteína, de modo que um heterodímero possa conservar algumas funções. No entanto, se duas mutações complementam uma a outra, é razoável assumir que elas envolvem diferentes loci. Testes de complementação baseados em células (linhagens de células fusionadas em culturas de tecidos) têm sido importantes para classificar a genética de fenótipos humanos tais como a reparação de defeitos do DNA, em que a anormalidade pode ser observada em células de cultura. A perda de audição fornece uma rara oportunidade de ver a complementação em ação em genealogias humanas.

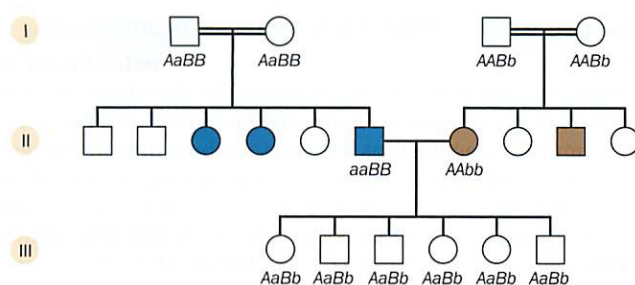


Figura 3.12 Complementação. Todos os indivíduos afetados têm perda de audição congênita profunda. II_6 e II_7 são descendentes de pais não afetados mas consanguíneos, e cada um deles tem irmãos afetados, sendo provável que todos os indivíduos afetados na geração II sejam homozigotos para perda de audição autossômica recessiva. No entanto, todos os filhos de II_6 e II_7 são não afetados. Isso mostra que a mutação em II_6 e II_7 deve ser não alélica, como indicado pelos genótipos.

TABELA 3.1 Resultados da combinação entre dois homozigotos para uma característica recessiva

	Um locus (A)	Dois loci (A, B)
Genótipos parentais	$aa \times aa$	$aaBB \times Aabb$
Genótipos da prole	aa	$AaBb$
Fenótipos da prole	anormal	normal

A heterogeneidade de *locus* só é esperada em condições como surdez, cegueira ou a não habilidade de aprendizado, nas quais uma via mais geral falhou; mas mesmo em patologias mais específicas, *loci* múltiplos são muito frequentes. Um exemplo notável é a síndrome de Usher, uma combinação autossômica recessiva de perda auditiva e cegueira progressiva (retinite pigmentosa) que pode ser causada por mutações em qualquer um dos 10 ou mais *loci* não ligados. O OMIM separou os registros de exemplos conhecidos de heterogeneidade de *locus* (definidos pela análise de mutação ou de ligação), mas deve haver muitos exemplos não detectados ainda incluídos em registros únicos.

Heterogeneidade clínica

Às vezes, muitos fenótipos humanos, aparentemente distintos, acabam sendo causados por diferentes mutações alélicas no mesmo *locus*. A diferença pode ser de grau – mutações que inativam parcialmente o gene da distrofia produzem a distrofia muscular de Becker (OMIM 300376), enquanto mutações que inativam completamente o mesmo gene produzem a similar mas mais grave distrofia muscular de Duchenne (desgaste muscular letal; OMIM 310200). Em outros casos, a diferença é qualitativa – a inativação do gene receptor de andrógeno causa insensibilidade aos andrógenos (embriões 46,XY desenvolvem-se como mulheres; OMIM 313700), mas a expansão de uma série de códon de glutamina dentro do mesmo gene causa uma doença muito diferente, a atrofia muscular espinobulbar ou doença de Kennedy (OMIM 313200). Essas e outras correlações fenótipo-genótipo são discutidas em maior profundidade no Capítulo 13.

3.3 COMPLICAÇÕES AOS PADRÕES DE GENEALOGIA MENDELIANOS BÁSICOS

Na vida real, várias complicações disfarçam um padrão mendeliano básico. As Figuras 3.13–3.21 ilustram estas complicações comuns.

Uma condição recessiva comum pode imitar um padrão de genealogia dominante

Se uma característica recessiva é comum em uma população, existe uma boa chance de que ela seja trazida para uma genealogia independentemente por duas ou mais pessoas. Uma característica recessiva comum, como o grupo sanguíneo O, pode ser vista em gerações sucessivas devido à combinação de pessoas do grupo O com heterozigotos. Isso produz um padrão que se assemelha à herança dominante (**Figura 3.13**). Os padrões de genealogia mendelianos básicos são mais bem visualizados com condições raras, em que há uma chance pequena de que alguém que se case dentro da família também possa coincidentemente carregar a mutação da doença que é segregada nessa família.

Uma condição dominante pode falhar em se manifestar

A **penetrância** de uma característica, para dado genótipo, é a probabilidade de uma pessoa que tem o genótipo manifestar essa característica. Por definição, uma característica dominante é manifestada em uma pessoa heterozigota, e então deveria mostrar 100% de penetrância. Porém, muitas características humanas, embora mostrem no geral uma herança dominante, ocasionalmente pulam uma geração. Na **Figura 3.14**, II_2 tem um dos pais afetados e um filho afetado, e quase certamente é portador do gene mutante, mas é fenotipicamente normal. Isso seria descrito como um caso de **não penetrância**.

Não há mistério sobre a não penetrância – certamente, 100% de penetrância é o fenômeno mais surpreendente. É muito frequente a presença ou a ausência de uma carac-

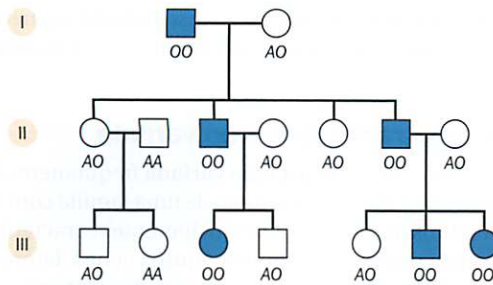


Figura 3.13 Complicações aos padrões mendelianos básicos (1): uma condição recessiva comum que fornece uma genealogia aparentemente dominante. Se uma característica recessiva é suficientemente comum a ponto de pessoas não relacionadas que se casem dentro da família portarem essa característica, a genealogia pode erroneamente assemelhar-se à de uma característica dominante. A condição na figura é o grupo sanguíneo O.

terística depender, em circunstâncias principais e normais, do genótipo em um *locus*. Porém, um passado genético incomum, um estilo de vida particular ou talvez apenas o acaso signifiquem que um indivíduo ocasional pode falhar em manifestar a característica. A não penetrância é a maior armadilha no aconselhamento genético. Um aconselhador insensato poderia, sabendo que a condição na Figura 3.14 era dominante e observando que III₇ era livre de sinais, dizer à pessoa que ela não teria riscos de ter um filho afetado. Um dos trabalhos dos aconselhadores genéticos é saber o grau comum de penetrância de cada condição dominante.

Frequentemente, é claro, uma característica depende de muitos fatores e não mostra um padrão de genealogia mendeliano, mesmo que inteiramente genética. Existe uma continuidade de características, desde totalmente mendelianas penetrantes até multifatoriais (Figura 3.15), com crescente influência de outros *loci* genéticos e/ou do meio ambiente. Nenhuma quebra lógica separa características de penetrância mendeliana imperfeita de características multifatoriais; isso é uma questão de qual seja a descrição mais útil de ser aplicada.

Penetrância relacionada à idade em doenças de início tardio

Um caso particularmente importante de penetrância reduzida é visto em doenças de início tardio. Condições genéticas não são necessariamente **congenitas** (presentes no nascimento). O genótipo é estabelecido na concepção, mas o fenótipo pode não se manifestar até a vida adulta. Em tais casos, a penetrância é relacionada à idade. A doença de Huntington (neurodegeneração progressiva; OMIM 143100) é um exemplo bem conhecido (Figura 3.16). Inícios tardios podem ser causados pela lenta acumulação de substâncias nocivas, pelo desenvolvimento da morte de tecidos ou pela incapacidade de reparar algumas formas de danos ambientais. Cânceres hereditários são causados por uma segunda mutação accidental que afeta a célula de uma pessoa a qual já é portadora de uma mutação em um gene supressor de tumor em cada célula (ver Capítulo 17). Esta segunda mutação pode ocorrer em qualquer idade; então, o risco de adquiri-la é cumulativo e aumenta ao longo da vida. Dependendo da doença, a penetrância pode se tornar 100% se a pessoa viver tempo suficiente, ou pode haver pessoas que portam o gene, mas nunca desenvolverão os sintomas, não importa o quanto vivam. Curvas de idade de início como aquelas

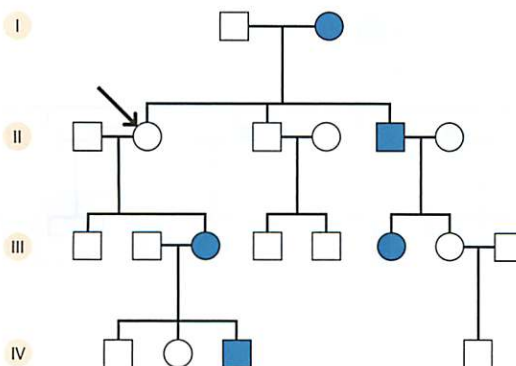


Figura 3.14 Complicações aos padrões mendelianos básicos (2): não penetrância. O indivíduo II₂ é portador do gene da doença, mas não manifesta os sintomas. Outros membros não afetados da família, como II₃, III₁, IV₁ ou IV₂, também podem ser portadores não penetrantes do gene.

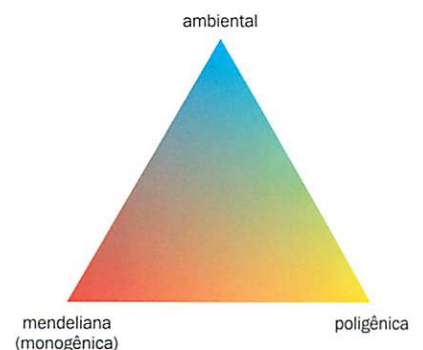


Figura 3.15 Um espectro bidimensional de características humanas. A influência variável de fatores ambientais é adicionada ao espectro de determinação genética mostrado na Figura 3.1. A mistura de fatores determinando uma característica em particular pode ser representada por um ponto localizado em algum lugar dentro do triângulo.

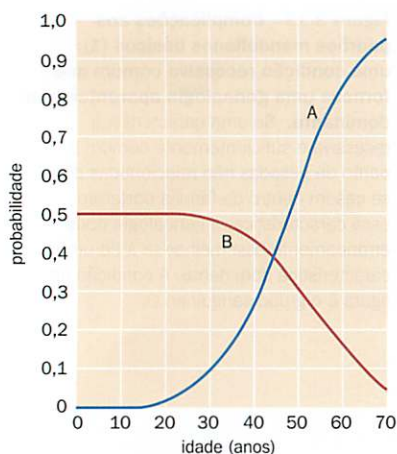


Figura 3.16 Curvas de idade de início para a doença de Huntington. A curva A mostra a probabilidade de um indivíduo portador do gene da doença ter sintomas desenvolvidos em uma determinada idade. A curva B mostra o risco em uma determinada idade de uma pessoa assintomática que tem um dos pais afetados ser portadora do gene da doença. [De Harper PS (1998) *Practical Genetic Counselling*, 5th ed. Com permissão de Edward Arnold (Publishers) Ltd.]

na Figura 3.16 são ferramentas importantes no aconselhamento genético, pois permitem aos geneticistas estimar a chance que uma pessoa com risco, mas assintomática, terá de desenvolver a doença.

Muitas condições mostram expressão variada

Relacionada à não penetrância está a **expressão variada** frequentemente vista em condições dominantes. A **Figura 3.17** mostra o exemplo de uma família com síndrome de Waardenburg. Diferentes membros da família mostram diferentes características da síndrome. A causa é a mesma daquela da não penetrância: outros genes, fatores ambientais, ou o puro acaso têm alguma influência no desenvolvimento dos sintomas. A não penetrância e a expressão variável são problemas com características normalmente dominantes, com recessivas em menor proporção. Em parte, isso reflete a dificuldade em marcar casos de não penetrância em genealogias geralmente recessivas. No entanto, como regra geral, condições recessivas são menos variáveis do que as dominantes, provavelmente porque o fenótipo de um heterozigoto envolve um equilíbrio entre os efeitos dos dois alelos, então o resultado provavelmente é mais sensível a influências externas do que o fenótipo de um homozigoto. Todavia, ambas não penetrância e expressão variável são ocasionalmente vistas em condições recessivas.

As complicações são muito mais distintas em humanos do que em organismos experimentais. Animais de laboratório e plantas cultivadas são muito mais geneticamente uniformes que humanos e vivem em um ambiente muito mais constante. O que se vê na genética humana é típico de uma população natural de mamíferos. Ainda assim, geneticistas de ratos estão familiarizados à maneira com a qual a expressão de um gene mutante pode mudar quando ele é criado em um plano de fundo genético diferente – uma consideração importante quando se estuda modelos de doenças humanas em ratos.

Antecipação

A **antecipação** descreve a tendência de algumas condições se tornarem mais graves (ou terem início antecipado) em gerações sucessivas. A antecipação é uma marca de condições causada por um mecanismo genético muito especial (**mutação dinâmica**), pelo qual uma série de nucleotídeos repetidos em *tandem*, como CAGCAGCAGCAGCAG, são instáveis meioticamente. Uma sequência (CAG)₄₀ em um dos pais pode aparecer como uma sequência (CAG)₅₅ em um filho. Algumas dessas instáveis sequências repetitivas tornam-se patogênicas quando acima de determinado tamanho limiar. Exemplos incluem a síndrome do X frágil (retardo mental com vários sinais físicos; OMIM 309550), a distrofia miotônica (uma doença muito variável com disfunção muscular característica; OMIM 160900) e a doença de Huntington. A severidade ou idade de início destas doenças correlaciona-se com o comprimento da repetição, e este tende a crescer enquanto o gene é transmitido às próximas gerações. Essas doenças incomuns serão discutidas mais detalhadamente no Capítulo 16.

Genealogias dominantes muitas vezes se parecem com a antecipação, mas isso é geralmente uma falsa impressão. A antecipação verdadeira é muito facilmente imitada por variações randômicas na severidade. Uma família ganha atenção clínica quando um filho

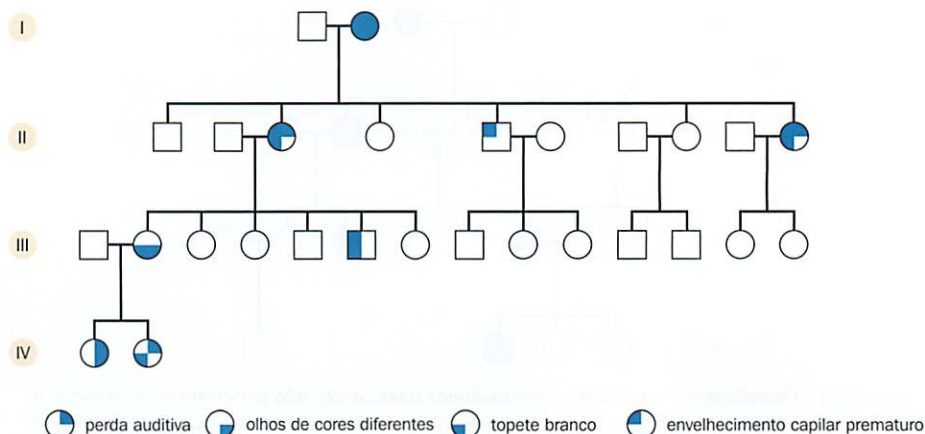


Figura 3.17 Complicações nos padrões mendelianos básicos (3): expressão variável. Diferentes membros afetados da família mostram diferentes características da síndrome de Waardenburg tipo 1, uma característica autossômica dominante.

gravemente afetado nasce. Investigando a história, o geneticista nota que um de seus pais é afetado, mas apenas de maneira leve. Isso se parece com antecipação, mas pode na verdade ser apenas tendência de averiguação. Se um dos pais fosse gravemente afetado, ele ou ela muito provavelmente nunca teria se tornado pai ou mãe; se a criança fosse afetada de maneira leve, a família poderia não perceber. A afirmação de antecipação sem evidência de uma mutação dinâmica deve ser feita com cuidado. Para ser confiável, a afirmação de antecipação necessita de cuidadoso endosso estatístico ou de evidências moleculares diretas, não apenas de impressões clínicas.

Imprinting

Certas características humanas são autossômicas dominantes, afetam ambos os sexos e são transmitidas pelos pais de qualquer sexo – mas manifestam-se apenas quando herdadas de um pai de um sexo particular. Por exemplo, existem famílias com herança autossômica dominante de tumores glômicos ou paragangliomas (OMIM 168000). Nestas famílias, os tumores ocorrem apenas em homens ou mulheres que herdaram o gene de seus pais (Figura 3.18A). A síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS; OMIM 130650) mostra o efeito oposto. Esta combinação de defeitos congênitos na parede abdominal (exônfalos), de uma língua de tamanho exagerado (macroglossia) e de peso excessivo no nascimento é por vezes herdada como uma condição dominante, mas expressa apenas em bebês que a herdaram de suas mães (Figura 3.18B).

Estes efeitos sexuais parentais são evidências de *imprinting*, um fenômeno pouco compreendido, no qual certos genes são de alguma maneira marcados (impressos) com suas origens parentais. Muitas perguntas rodeiam o mecanismo e o propósito evolutivo do *imprinting*. O *imprinting* é um exemplo de mecanismo **epigenético** – uma mudança hereditária na expressão gênica que não depende de uma mudança na sequência de DNA. Mecanismos e efeitos epigenéticos serão discutidos mais detalhadamente no Capítulo 11.

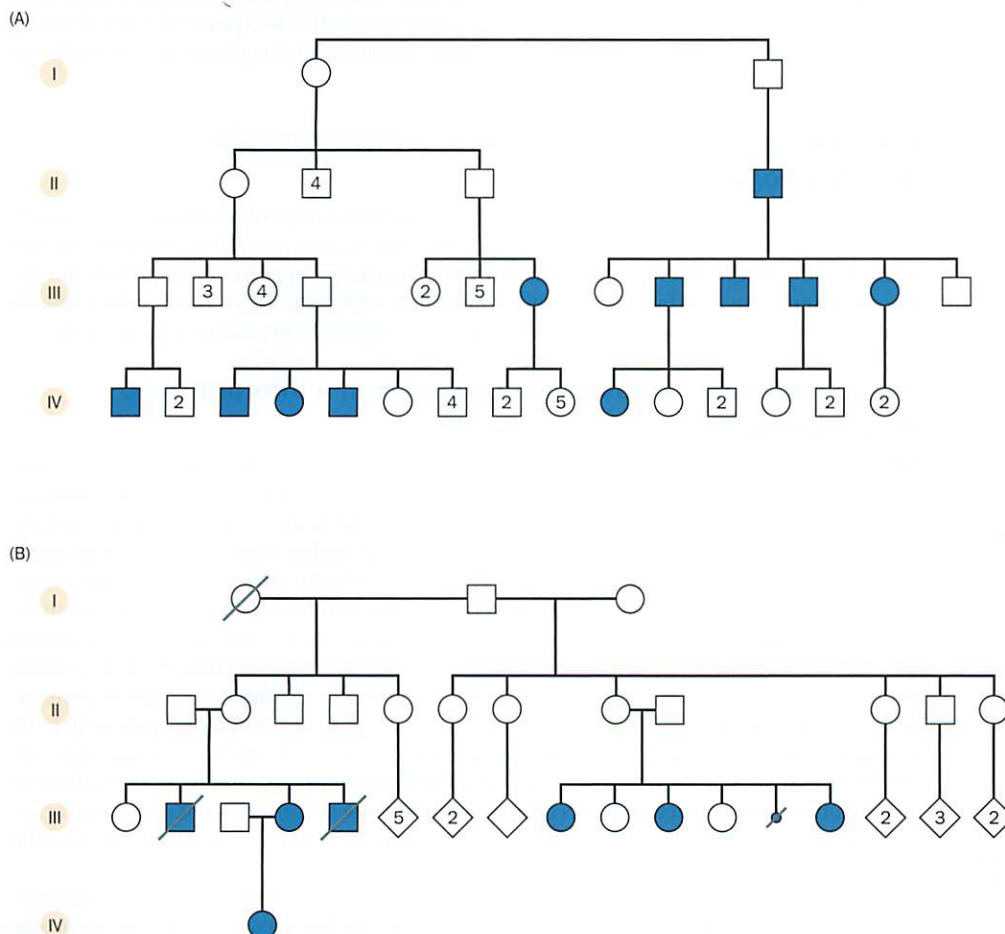
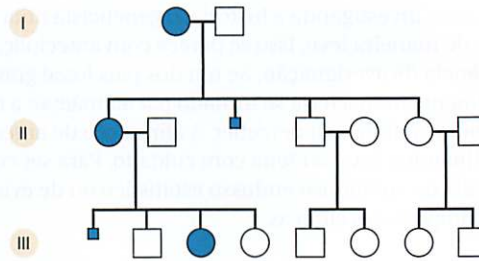


Figura 3.18 Complicações aos padrões mendelianos básicos (4): *imprinting* de expressão gênica. (A) Nesta família, o tumor glômico autossômico dominante manifesta-se apenas quando o gene é herdado do pai. (B) Nesta família, a síndrome de Beckwith-Wiedemann autossômica dominante manifesta-se apenas quando o gene é herdado da mãe. [(A) Família descrita em Heutink P, van der Mey AG, Sandkuijl LA et al. (1992) *Hum. Molec. Genet.* 1, 7-10. Com permissão de Oxford University Press. (B) Família descrita em Viljoen & Ramesar (1992) *J. Med. Genet.* 29, 221-225. Com permissão de BMJ Publishing Group Ltd.]

Figura 3.19 Complicações aos padrões mendelianos básicos (5): uma condição letal nos homens ligada ao X. Nesta família com incontinência pigmentar dominante ligada ao X (OMIM 308300), homens afetados são abortados espontaneamente (quadrados pequenos).



A mortalidade masculina pode complicar genealogias ligadas ao X

Para algumas condições dominantes ligadas ao X, a ausência de alelos normais é letal antes do nascimento. Assim, homens afetados não nascem, e é visível uma condição que afeta apenas as mulheres, que a passam à metade das suas filhas, mas a nenhum de seus filhos (**Figura 3.19**). Se a família fosse grande o suficiente, poder-se-ia notar que existe apenas a metade do número de meninos em relação ao número de meninas, assim como uma história de abortos (pois 50% dos homens que herdaram o alelo mutante são abortados antes do nascimento). Um exemplo é a incontinência pigmentosa (defeitos lineares de pele seguindo padrões definidos conhecidos como linhas de Blaschko, frequentemente acompanhados por problemas neurológicos ou esqueléticos; OMIM 308300). A síndrome de Rett (OMIM 312750) mostra uma regressão característica no desenvolvimento em mulheres: estas meninas são normais no nascimento, desenvolvem-se normalmente durante um ou dois anos, mas depois param de se desenvolver e finalmente regredem, perdendo a fala e outras habilidades que adquiriram no início da vida. Em homens, a síndrome de Rett é geralmente letal antes do nascimento, mas raros sobreviventes possuem uma grave encefalopatia neonatal. Até o gene *RTT* ser clonado, não era reconhecido que esses homens tinham o mesmo defeito gênico que as mulheres com a síndrome de Rett clássica.

O endocruzamento pode complicar a interpretação de genealogias

A ausência de transmissão homem a homem é uma marca de padrão de genealogia ligada ao X – mas se um homem afetado se casa com uma mulher portadora, ele pode ter um filho afetado. Naturalmente isto é mais provável de acontecer como resultado de um endocruzamento em uma família na qual a condição é segregada. Tais cruzamentos também podem produzir mulheres afetadas homozigotas. A **Figura 3.20** mostra um exemplo.

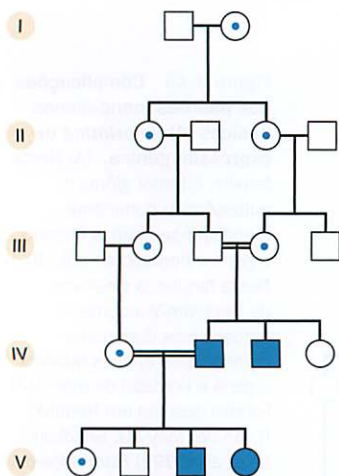


Figura 3.20 Complicações aos padrões mendelianos básicos (6): uma genealogia recessiva ligada ao X com endocruzamento. Existe uma mulher afetada e aparente transmissão homem a homem.

Novas mutações e mosaicismos complicam a interpretação de genealogias

Muitos casos de doenças genéticas dominantes ou ligadas ao X são o resultado de recentes mutações, atingindo sem aviso uma família sem história prévia da condição. Uma condição dominante letal com penetrância completa ocorreria necessariamente sempre por novas mutações, porque os pais nunca poderiam ser afetados – um exemplo é a displasia tanatofórica (encurtamento severo dos ossos longos e fusão anormal de estruturas craniais; OMIM 187600). Para uma condição dominante não letal, porém deletéria, um argumento similar também se aplica, mas em menor grau. Se a condição evita que muitas pessoas afetadas se reproduzam, e mesmo assim novos casos continuam acontecendo, muitos ou a maioria deles devem ser causados por novas mutações. Sérias doenças recessivas também mostram uma proporção significativa de novas mutações, pois o alelo da doença é exposto à seleção natural sempre que está em um homem. Genealogias autossômicas recessivas, em contrapartida, não são afetadas significativamente. Por fim, deve ter havido um evento mutacional, mas o alelo mutante pode se propagar por muitas gerações em portadores assintomáticos, e pode-se razoavelmente assumir que os pais de um filho afetado são ambos portadores.

Quando um casal normal sem história familiar relevante tem um filho com anomalias graves (**Figura 3.21A**), a determinação do modo de herança e do risco de recorrência pode ser muito difícil – o problema pode ser autossômico recessivo, autossômico

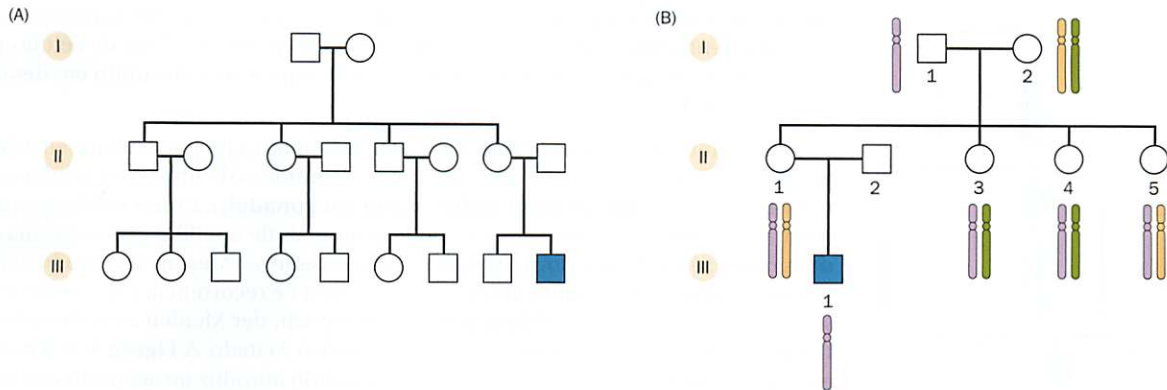


Figura 3.21 Complicações aos padrões mendelianos básicos (7): novas mutações. (A) Uma nova mutação autossômica dominante. Os padrões de genealogia imitam um padrão recessivo autossômico ou ligado ao X. (B) Uma nova mutação na distrofia muscular de Duchenne recessiva ligada ao X. Os três cromossomos X dos avós foram distinguidos pelo uso de marcadores genéticos; aqui foram distinguidos com três cores diferentes (ignorando a recombinação). III₁ tem um X dos avós, que adquiriu uma mutação em um dos quatro possíveis pontos da genealogia – cada um com implicações diferentes para o aconselhamento genético:

- Se III₁ porta uma nova mutação, o risco de recorrência para todos os membros da família é muito baixo.
- Se II₁ é um mosaico embrionário, existe um risco significativo (mas difícil de ser quantificado) para seus futuros filhos, mas não para os filhos de suas três irmãs.
- Se II₁ foi o resultado de um único espermatozoide mutante, sua própria prole futura tem risco de recorrência padrão para uma característica recessiva ligada ao X, mas os filhos de suas irmãs estão livres do risco.
- Se I₁ era um mosaico embrionário, todas as quatro irmãs na geração têm um risco significativo (mas difícil de ser quantificado) de serem portadoras da condição.

dominante com uma nova mutação, recessivo ligado ao X (se o filho é homem) ou não genético. Uma complicação adicional é introduzida por mosaicismos germinativos (ver a seguir).

Mosaicos

Foi visto que em doenças autossômicas dominantes e em doenças ligadas ao X, nas quais pessoas afetadas têm poucos ou nenhum filho, os alelos da doença são mantidos na população por mutação recorrente. Uma suposição comum é que uma pessoa completamente normal produz um único gameta mutante. No entanto, isso não é necessariamente o que acontece. A não ser que exista algo especial sobre o processo mutacional, que ocorra somente durante a gametogênese, a mutação poderia ocorrer em qualquer período durante a vida pós-zigótica. Mutações pós-zigóticas produzem *mosaicos* com duas (ou mais) linhagens celulares geneticamente distintas. O mosaicismos já foi descrito no Capítulo 2 em conexão com aberrações cromossômicas; pode igualmente ser o resultado de mutações gênicas.

O mosaicismos pode afetar linhagens de tecidos somáticos e/ou germinativos: mutações pós-zigóticas não são meramente frequentes, são inevitáveis. Taxas de mutações humanas são normalmente 10^{-6} por gene em cada geração. Isso quer dizer que uma pessoa que porta certo gene em sua forma selvagem, na sua concepção, tem uma chance da ordem de uma em um milhão de passá-lo a um filho de uma forma mutante. A cadeia de divisões celulares que liga os dois eventos seria em geral de poucas centenas de divisões (maior em homens que em mulheres, e mais longas com a idade em homens – ver Capítulo 2). Mas, no total, algo da ordem de 10^{14} divisões estariam envolvidas em sair de um zigoto de uma única célula para o corpo completamente adulto de uma pessoa. Considerando a probabilidade da taxa de mutação por divisão celular, calcula-se que cada um de nós deve ser um mosaico para inúmeras mutações. Isso não deve causar ansiedade. Se o DNA de uma célula em seus dedos muda para o genótipo da doença de Huntington, ou uma célula na sua orelha adquire uma mutação para fibrose cística, não há absolutamente nenhuma consequência para você ou para sua família. Apenas se uma mutação somática resulta na aparição de um clone substancial de células mutantes, existe um risco para o organismo todo. Isto pode acontecer de duas maneiras:

- A mutação ocorre no início do desenvolvimento do embrião, afetando uma célula que é progenitora de uma fração significativa do organismo todo. Neste caso, o indivíduo mosaico pode mostrar sinais clínicos da doença.

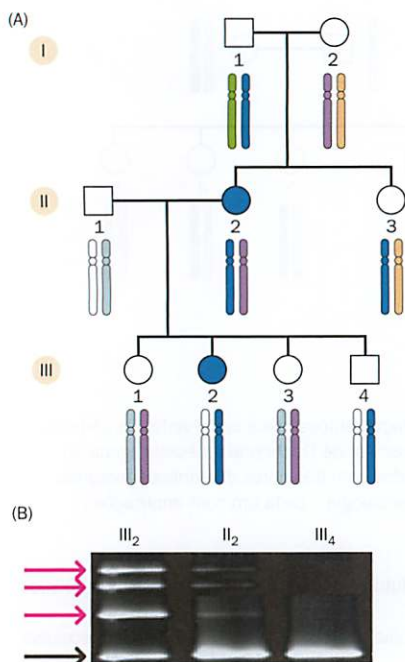


Figura 3.22 Mosaicismo em linhagem germinativa e somática em doenças dominantes. (A) Embora os avós nesta genealogia não sejam afetados, os indivíduos II_2 e III_2 sofrem de uma polipose adenomatosa familiar, uma forma hereditária dominante de câncer colorretal (OMIM 175100; ver Capítulo 17). As quatro cópias do cromossomo 5 dos avós (que se sabe que o gene patogênico está localizado) foram identificadas usando marcadores genéticos e estão codificadas por cores (ignorando recombinação). (B) A mutação patogênica pôde ser detectada em III_2 por eletroforese em gel de DNA do sangue (setas vermelhas; as setas pretas mostram a banda para o alelo do tipo normal, selvagem). Para II_2 , o padrão do gel do DNA de sangue mostra as bandas mutantes, mas bem fracas, mostrando que ela é um mosaico somático para a mutação. A mutação é ausente em III_4 , embora estudos de marcadores tenham mostrado que ele herdou os cromossomos de alto risco (azuis nesta figura) de sua mãe. O indivíduo II_2 deve, portanto, ser tanto mosaico somático como de linhagem germinativa para a mutação. (Cortesia de Bert Bakker, Leiden University Medical Center.)

- A mutação causa proliferação anormal de uma célula que normalmente se replicaria lentamente ou não se replicaria, gerando assim um clone de células mutantes. É assim que o câncer ocorre, e todo este tópico será discutido em detalhes no Capítulo 17.

Uma mutação em uma linhagem celular germinativa no início do desenvolvimento pode gerar um indivíduo que ancora um grande número de linhagens celulares germinativas mutantes (**mosaicismo embrionário** [ou **gonadal**]). Como resultado, um casal normal sem história familiar anterior pode gerar mais de um filho com a mesma doença dominante séria. A genealogia imita heranças recessivas. Mesmo se o modo correto de herança é percebido, é muito difícil calcular o risco de recorrência a ser usado no aconselhamento parental. O problema é discutido por van der Meulen e colaboradores (ver Leituras adicionais). Geralmente, um risco empírico é citado. A **Figura 3.21B** mostra um exemplo da incerteza que o mosaicismo embrionário introduz no aconselhamento, neste caso em uma doença ligada ao X.

Estudos moleculares podem ser um grande auxílio nesses casos. Às vezes é possível demonstrar diretamente que um pai normal está produzindo uma proporção de espermatozoides mutantes. Testes diretos de linhagens germinativas não são possíveis em mulheres, mas outros tecidos acessíveis como fibroblastos ou raiz de cabelo podem ser examinados para evidência de mosaicismo. Um resultado negativo em tecidos somáticos não descarta mosaicismo em linhagens germinativas, mas um resultado positivo, em conjunto com um filho afetado, o prova. O indivíduo II_2 na **Figura 3.22** é um exemplo.

Quimeras

A vida de um indivíduo mosaico inicia sob a forma de um único ovo fertilizado. As **quimeras**, no entanto, são resultantes da fusão de dois zigotos que se unem para formar um único embrião (o oposto da origem de gêmeos), ou alternativamente da colonização parcial de um dos gêmeos por células provenientes de um gêmeo não idêntico (**Figura 3.23**). A comprovação de quimerismo é feita pela presença de um excesso de alelos parentais em muitos *loci* (em uma amostra preparada a partir de um grande número de células). Se apenas um *locus* estivesse envolvido, poderia suspeitar de ocorrência de mosaicismo para uma única mutação, em contraposição ao fenômeno de quimerismo, o qual é muito mais raro. Ocasionalmente são descobertos indivíduos quimera durante as tipagens realizadas em doadores de bancos de sangue, e alguns indivíduos intersexo já foram identificados como quimeras XX/XY. Um exemplo fascinante foi descrito por Strain e colaboradores (ver Leituras adicionais). Os autores mostraram que um menino 46,XY/46,XX havia se originado como resultado da união de dois embriões após a transferência de três embriões para o útero da mãe, em um procedimento de fertilização *in vitro*.

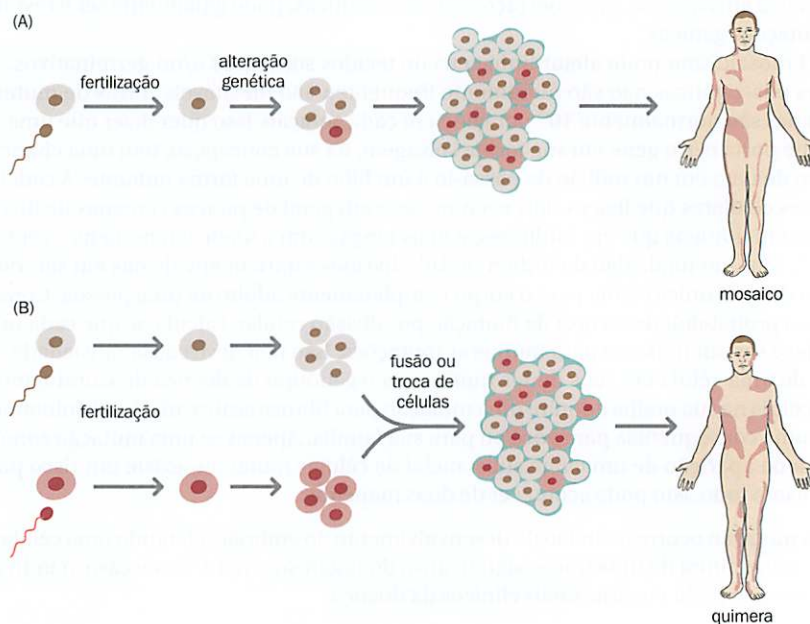


Figura 3.23 Mosaicos e quimeras. (A) Mosaicos possuem duas ou mais linhagens celulares geneticamente diferentes derivadas de um único zigoto. A mudança genética indicada pode ser uma mutação gênica, uma mudança cromossômica numérica ou estrutural ou, em um caso especial de lionização, uma inativação do X. (B) Um quimera é derivado de dois zigotos que são geralmente normais, mas geneticamente distintos.

3.4 GENÉTICA DE CARACTERÍSTICAS MULTIFATORIAIS: A TEORIA DO LIMIAR POLIGÊNICO

No início do século XX, havia uma controvérsia entre os proponentes de heranças mendelianas e modelos quantitativos

Na época em que o trabalho de Mendel foi redescoberto em 1900, uma escola rival de geneticistas foi estabelecida no Reino Unido, assim como em outros lugares. Francis Galton, o notável e excêntrico primo de Charles Darwin, dedicou muito do seu vasto talento para sintetizar o estudo de variação humana. Começando com um artigo, "Talent e característica hereditária", publicado no mesmo ano que o projeto de Mendel, 1865 (e expandido, em 1869, a um livro, *Gênio Hereditário* [*Hereditary genius*]), ele passou vários anos investigando semelhanças familiares. Galton se dedicava a quantificar observações e a aplicar análises estatísticas. Seu laboratório antropométrico, estabelecido em Londres em 1884, gravou de seus empregados (que lhe pagaram três centavos pelo privilégio) seus pesos, suas alturas, sentados e em pé, envergadura, capacidade respiratória, força de tração e compressão, força de sopro, tempo de reação, agudeza de visão e audição, discriminação de cor e julgamento de comprimentos. Em uma das primeiras aplicações de estatística, ele comparou atributos físicos de pais e filhos e estabeleceu o grau de relação entre parentes. Em 1900, ele havia construído um grande corpo de conhecimento sobre a herança de tais atributos e uma tradição (**biométrica**) de suas investigações.

Quando o trabalho de Mendel foi redescoberto, uma polêmica apareceu. Biométricos aceitaram que raras anormalidades ou erros curiosos poderiam ser herdados como Mendel descreveu, mas apontaram que a maioria das características provavelmente importantes na evolução (fertilidade, tamanho corporal, força e habilidade em capturar presas ou encontrar alimentos) eram características contínuas ou quantitativas e não submissas a análises mendelianas. As pessoas têm essas características, apenas com graus diferentes; então, não se pode definir sua herança pelo desenho de genealogias e pela marcação dos indivíduos que as têm. Análises mendelianas requerem características dicotômicas que ou você tem ou não tem. Uma polêmica, atingida de tempos em tempos, colocou-se entre mendelianos e biométricos até 1918. Naquele ano, um trabalho de pesquisa de RA Fisher no qual ele demonstrou que características governadas por um grande número de fatores mendelianos independentes (características poligênicas), mostrou precisamente a natureza contínua, a variação quantitativa e a correlação familiar descrita pelos biométricos. Mais tarde, DS Falconer estendeu este modelo para envolver características dicotômicas. As análises de Fisher e Falconer criaram uma base teórica unificada para a genética humana. A próxima seção mostrará suas ideias de uma maneira não matemática. Um tratamento mais rigoroso pode ser encontrado em livros-texto de genética quantitativa ou de população.

A teoria poligênica explica como características quantitativas podem ser geneticamente determinadas

Qualquer característica quantitativa variável que dependa da ação aditiva de um grande número de causas independentes individualmente pequenas (sejam genéticas ou não) irá mostrar uma distribuição normal (gaussiana) na população. A **Figura 3.24** fornece uma ilustração altamente simplificada disso para uma característica genética. Pressupõe-se que a característica dependa de alelos de um único *locus*, depois de dois *loci*, depois de três. Quanto mais *loci* são incluídos, duas consequências são percebidas:

- A simples relação um a um entre genótipo e fenótipo desaparece. Com exceção dos fenótipos extremos, não é possível inferir o genótipo a partir do fenótipo.
- Conforme o número de *loci* aumenta, a distribuição parece com uma curva gaussiana. A adição de uma pequena variação ambiental acomodaria a distribuição dos três *locus* em uma boa curva gaussiana.

Um tratamento mais sofisticado, permitindo dominância e variando a frequência gênica, leva às mesmas conclusões. Devido ao compartilhamento de genes entre parentes, seus fenótipos estão correlacionados, e o artigo de Fisher em 1918 previu o tamanho da correlação para diferentes relações familiares.

Regressão à média

Uma característica muito menos entendida, tanto de dados biométricos como da teoria poligênica, é a **regressão à média**. Imagine, para fins de exemplo apenas, que a variação

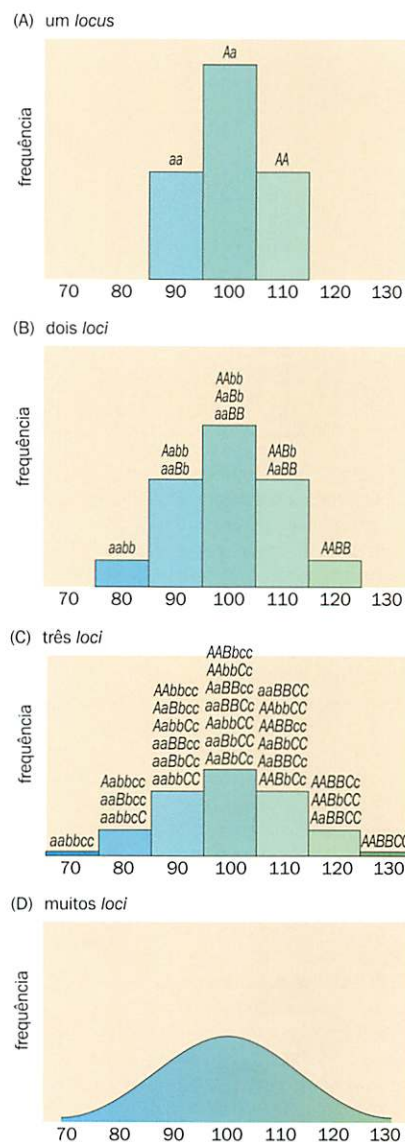


Figura 3.24 Sucessivas aproximações a uma distribuição gaussiana. Os gráficos mostram a distribuição em uma população de uma característica hipotética que tem um valor médio de 100 unidades. A característica é determinada pelos efeitos aditivos (codominantes) dos alelos. Cada alelo de letra maiúscula adiciona 5 unidades ao valor, e cada alelo de letra minúscula subtrai 5 unidades. Todas as frequências alélicas são 0,5. (A) A característica é determinada por um único *locus*. (B) Dois *loci*. (C) Três *loci*. (D) A adição de uma pequena quantidade de variações "randômicas" (ambientais ou poligênicas) produz a curva gaussiana.

no QI fosse determinada geneticamente. A **Figura 3.25** mostra no modelo simplificado de dois *loci* para cada classe mãe, o valor médio de QI de seus filhos é a metade entre o valor do QI da mãe e a média do QI da população. Isto é regressão à média – mas suas implicações são muitas vezes mal interpretadas. Dois erros de conceito comuns são:

- Após algumas gerações, todo mundo será exatamente igual.
- Se uma característica mostra regressão à média, ela deve ser genética.

A Figura 3.25 mostra que a primeira destas crenças está errada em um simples modelo genético:

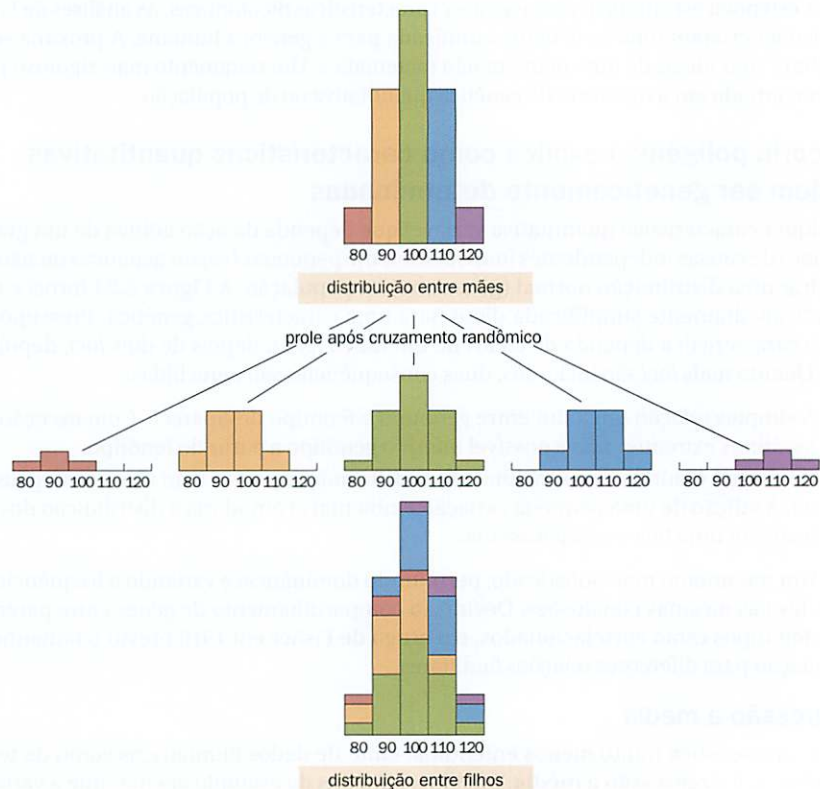
- A distribuição total é a mesma em cada geração.
- A regressão ocorre de ambas as maneiras: para cada classe de *filhos*, o valor médio para suas *mães* é a metade entre o valor dos filhos e a média da população. Isso pode soar paradoxal, mas pode ser confirmado pela inspeção, por exemplo, da coluna da direita do histograma na parte de baixo da figura (filhos de QI 120). Um quarto de suas mães tem QI 120, metade 110 e um quarto 100, resultando em um valor médio de 110.

Voltando-se à segunda dessas crenças, a regressão à média não é um mecanismo genético, mas sim um fenômeno puramente estatístico. Independente dos determinantes de QI serem genéticos, ambientais ou uma mistura qualquer desses fatores, for considerado um grupo de mães excepcionais (por exemplo, aquelas com QI igual a 120), essas mães devem possuir um conjunto de determinantes de exceção. Se um segundo grupo for considerado, o qual compartilha metade desses determinantes (seus filhos, irmãos ou qualquer de seus parentes), o valor médio do fenótipo nesse segundo grupo desviará da média populacional mais que a metade. Geneticistas fornecem o número de um meio – porque cada filho herda metade de seus genes de sua mãe, em que o valor médio de QI do filho (neste modelo) é a metade do caminho entre o QI da mãe e a média populacional –, mas a genética não fornece os princípios da regressão.

Pressupostos ocultos

No modelo simples da Figura 3.25 existe um pressuposto oculto: a existência de um cruzamento randômico. Para cada classe de mães, o valor médio de QI de seus maridos é

Figura 3.25 Regressão à média. A mesma característica da Figura 3.24B: média 100, determinada por alelos codominantes *A*, *a*, *B* e *b* em dois *loci*, todas as frequências gênicas = 0,5. Topo: distribuição em uma série de mães. Meio: distribuição nos filhos de cada classe de mães, assumindo cruzamento randômico. Abaixo: distribuição somada nos filhos. Note que: (a) a distribuição nos filhos é a mesma que a distribuição nas mães; (b) para cada classe de mães, a média para seus filhos é a metade entre o valor das mães e a média populacional (100); e (c) para cada classe de filhos (abaixo), a média para suas mães é a metade entre o valor dos filhos e a média populacional.



assumidamente 100. Assim, o valor médio do QI de seus filhos é, na verdade, a média do QI parental, como o senso comum sugeriria. No mundo real, mulheres muito inteligentes tendem a se casar com homens com inteligência acima da média (**cruzamento preferencial**). A regressão seria, portanto, menos que a metade à média populacional, mesmo se o QI fosse uma característica puramente genética.

Um segundo pressuposto do modelo simplificado é que não existe dominância. O fenótipo de cada pessoa é assumido como a soma da contribuição de cada alelo a cada *locus* relevante. Se for permitido dominância, o efeito de alguns dos genes parentais será disfarçado por alelos dominantes e será invisível em seus fenótipos, mas ainda podem ser passados à frente e afetar o fenótipo de um filho. Dada a dominância, a expectativa para o filho não é mais o valor médio parental. O melhor palpite sobre o provável efeito fenotípico dos alelos recessivos mascarados é obtido pela observação do resto da população. Portanto, o fenótipo esperado do filho será deslocado do valor médio parental em relação à média populacional. O quanto ele será deslocado depende do quão importante a dominância é na determinação do fenótipo.

A herdabilidade mede a proporção da variância total de uma característica devido a diferenças genéticas

Curvas gaussianas são especificadas segundo apenas dois parâmetros, a média e a variância (ou o desvio-padrão, que é a raiz quadrada da variância). Variâncias têm a propriedade útil de serem aditivas quando se devem a causas independentes. Assim, a variância total de um fenótipo V_P é a soma das variâncias devido às causas individuais da variação – a variância ambiental V_E e a variância genética V_G :

$$V_P = V_G + V_E$$

V_G pode, por sua vez, ser dividida em uma variância V_A , que se deve a efeitos genéticos simplesmente aditivos, e dois termos extras. V_D conta para efeitos de dominância: como consequência da dominância, o efeito de uma certa combinação de alelos em um *locus* pode não ser simplesmente a soma de seus efeitos individuais. V_I é uma variância de interação: o efeito total dos genes em vários *loci* pode não ser simplesmente a soma dos efeitos que cada um teria se apresentado sozinho:

$$V_G = V_A + V_D + V_I$$

Portanto:

$$V_P = V_A + V_D + V_I + V_E$$

A **herdabilidade** (h^2) de uma característica é a proporção do total da variância que é genética:

$$h^2 = V_G / V_P$$

Para criadores de animais interessados em criar vacas com maior rendimento de leite, a herdabilidade é uma importante medida de quão longe um programa de melhoramento pode criar um rebanho, no qual o número médio de animais assemelha-se ao melhor de hoje. Para seres humanos, figuras de herdabilidade pedem uma interpretação muito cuidadosa. A herdabilidade de características humanas é frequentemente estimada como parte da análise de segregação, que será descrita em mais detalhes no Capítulo 15. No entanto, é preciso ter em mente que, para muitas características humanas, especialmente características de comportamento, a simples divisão da variância em componentes ambientais e genéticos não é aplicável. Genótipos diferentes têm a probabilidade de responder de maneiras diferentes a diferentes ambientes. Além disso, os humanos fornecem aos seus filhos tanto seus genes como seus ambientes. Desvantagens genéticas e desvantagens sociais podem vir juntas, então fatores genéticos e ambientais podem não ser independentes. Se fatores genéticos e ambientais não são independentes, V_P não é igual a $V_G + V_E$; é preciso introduzir variâncias adicionais para dar conta da correlação ou interação entre genótipos específicos e ambientes específicos. Uma proliferação de variâncias pode reduzir rapidamente o poder explanatório dos modelos, e em geral esta tem sido uma área difícil na qual se trabalhar.

A má interpretação da herdabilidade

O termo *herdabilidade* é frequentemente mal interpretado. A herdabilidade difere um pouco do modo de herança. O modo de herança (autossômico dominante, poligênico,

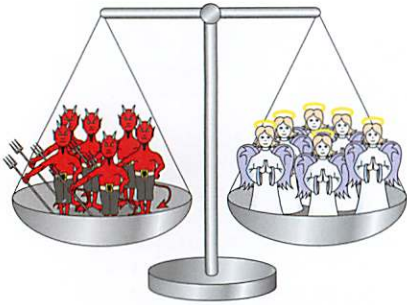


Figura 3.26 Determinação multifatorial de uma doença ou malformação. Os anjos ou demônios podem representar qualquer combinação de fatores genéticos ou ambientais. A adição de um demônio extra ou a remoção de um anjo podem inclinar a balança, sem que esse fator em particular seja o causador da doença em qualquer sentido geral. (Cortesia do Professor RSW Smithells.)

etc.) é uma propriedade fixa de uma característica, mas a herdabilidade não. A herdabilidade do QI é uma abreviação da herdabilidade das variações no QI. Contraste as duas questões a seguir:

- Em que medidas o QI é genético? Esta é uma questão sem sentido.
- Quanto da diferença de QI entre as pessoas em um país em especial, em um tempo determinado, é causada por suas diferenças genéticas, e quanto é causada por seus ambientes e histórias de vida diferentes? Esta é uma questão relevante e até difícil de responder.

Em circunstâncias sociais diferentes, a herdabilidade do QI irá diferir. Quanto mais similar uma sociedade é, maior deve ser a herdabilidade do QI. Se todos possuem oportunidades iguais, muitas das diferenças ambientais entre as pessoas foram removidas. Logo, mais das diferenças remanescentes no QI dever-se-ão a diferenças genéticas entre as pessoas.

O modelo do limiar estendeu a teoria poligênica para envolver características dicotômicas

Algumas características continuamente variáveis tais como a pressão sanguínea ou o índice de massa corporal são altamente importantes na saúde pública, mas para geneticistas médicos as inúmeras doenças e malformações que tendem a ocorrer em famílias, mas não mostram um padrão de genealogia mendeliana, são uma preocupação ainda maior. A principal ferramenta conceitual na genética não mendeliana foi fornecida pela extensão da teoria poligênica para características dicotômicas ou descontínuas (aquelas que ou você tem ou não).

O conceito principal é, mesmo para uma característica dicotômica, de que existe uma **suscetibilidade** subjacente continuamente variável. Você pode ou não ter uma fenda palatina, mas cada embrião tem certa suscetibilidade à fenda palatina. A suscetibilidade pode ser baixa ou alta; é poligênica e segue uma distribuição gaussiana na população. Junto com a suscetibilidade poligênica, postula-se a existência de um **limiar**. Embriões cuja suscetibilidade excede um valor crítico de limiar desenvolvem uma fenda palatina. Desprovido de requinte matemático, o modelo pode ser representado como na **Figura 3.26**. O limiar pode ser imaginado como o ponto neutro do equilíbrio. Mudar o equilíbrio dos fatores inclina o fenótipo para um lado ou para o outro.

Para a fenda palatina, um modelo de limiar poligênico parece intuitivamente razoável. Todos os embriões começam a se desenvolver com uma fenda palatina. Durante o início do desenvolvimento, as placas palatinas devem tornar-se horizontais e se fundir juntas. Elas devem fazer isso dentro de uma janela específica de tempo do desenvolvimento. Muitos fatores genéticos e ambientais diferentes influenciam o desenvolvimento embrionário; então, parece razoável que a parte genética da suscetibilidade deve ser poligênica. Se as placas palatinas se encontram e fundem com tempo de sobra, ou se elas apenas conseguem se fundir a tempo, não é importante – se elas fusionam, um palato normal se forma; se elas não fusionam, um palato fendido se origina. Existe, portanto, um limiar natural superimposto em um processo continuamente variável.

O uso da teoria do limiar para entender riscos de recorrência

A teoria do limiar ajuda a explicar como riscos de recorrência variam em famílias. Pessoas afetadas devem ter uma combinação infeliz de alelos de alta suscetibilidade. Seus parentes que compartilham genes com eles também, em média, têm uma suscetibilidade aumentada, divergindo da média da população dependendo da proporção dos genes compartilhados. Deste modo, características de limiar poligênico tendem a continuar em famílias (**Figura 3.27**). Pais que tiveram vários filhos afetados podem ter sido apenas azarados, mas em média eles terão mais alelos de alto risco que pais com apenas um filho afetado. O limiar é fixo, mas a suscetibilidade é média, e por isso o risco de recorrência aumenta com o crescente número de crianças afetadas anteriormente.

Muitas supostas condições de limiar têm incidências diferentes nos dois sexos. A teoria do limiar adapta-se a isto postulando limiares sexo-específicos.

A estenose pilórica congênita, por exemplo, é cinco vezes mais comum em meninos do que em meninas. O limiar deve ser maior para meninas que para meninos. Logo, para ser afetada, uma menina deve ter, em média, uma suscetibilidade maior que um menino. Parentes de uma menina afetada, portanto, têm uma média de suscetibilidade maior que

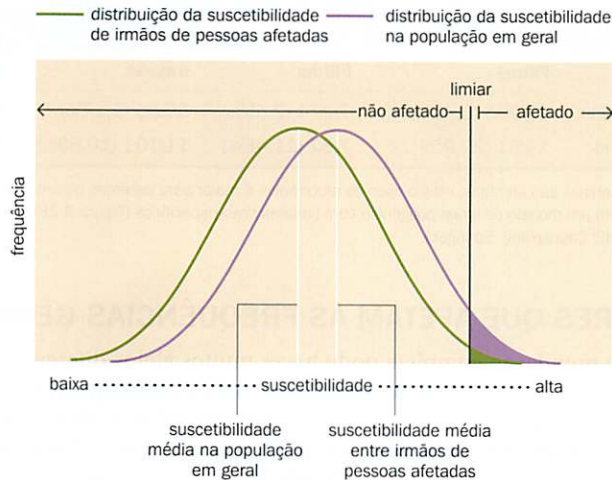


Figura 3.27 Um modelo de limiar poligênico para características dicotômicas não mendelianas. A suscetibilidade à condição é poligênica e normalmente distribuída (curva verde). Pessoas cuja suscetibilidade está acima de um certo valor de limiar (a balança mostrada na Figura 3.26) são afetadas. A distribuição da suscetibilidade entre irmãos de uma pessoa afetada (curva roxa) é deslocada em direção à maior suscetibilidade, pois eles compartilham genes com seus irmãos afetados. Uma maior proporção deles tem suscetibilidade que excede o (fixo) limiar. Como resultado, a condição tende a continuar em famílias.

parentes de um menino afetado (Figura 3.28). O risco de recorrência é correspondentemente maior, embora em cada caso o risco de um bebê ser afetado seja cinco vezes maior se ele for um menino, pois uma suscetibilidade menos extrema é o suficiente para levar o menino a ser afetado (Tabela 3.2).

O aconselhamento em condições não mendelianas é baseado em riscos empíricos

No aconselhamento genético para condições não mendelianas, os riscos não são procedentes da teoria poligênica; eles são **riscos empíricos** obtidos por meio de pesquisas populacionais como aquelas na Tabela 3.2. Isto é fundamentalmente diferente da situação com condições mendelianas, em que o risco (1 em 2, 1 em 4, e assim por diante) vem da teoria. O efeito da história familiar também é bem diferente. Considere dois exemplos:

- Se um casal teve um filho com fibrose cística, uma condição mendeliana autossômica recessiva, pode-se assumir seguramente que ambos são portadores. O risco de seu próximo filho ser afetado é de 1 em 4. Isto permanece como verdade, independentemente de quantos filhos afetados ou normais eles já tiveram.
- Se um casal teve um filho com defeito no tubo neural, uma característica complexa não mendeliana, os dados de avaliação sugerem que a recorrência está entre 2 a 4% na maioria das populações. Mas se eles já têm dois filhos afetados, os dados de pesquisa sugerem que o risco de recorrência é substancialmente maior, frequentemente próximo de 10%. Não é que ter um segundo filho afetado tenha causado o aumento de seu risco de recorrência, mas nos permitiu reconhecê-los como um casal que sempre teve um risco particularmente alto. Para condições multifatoriais, má sorte no passado é uma previsão de má sorte no futuro. Um cínico diria que isso é simplesmente um aconselhador sendo sábio após o evento – mas a prática concorda com o entendimento baseado na teoria do limiar, bem como com os dados epidemiológicos, e isso representa o melhor que se pode oferecer em um estado imperfeito de conhecimento.

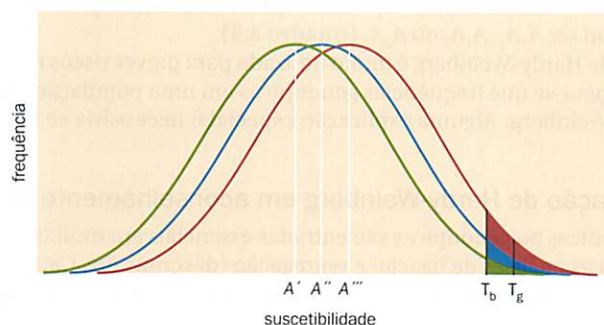


Figura 3.28 Uma característica dicotômica poligênica com limiar sexo-específico. A figura mostra um modelo que explica dados como aqueles na Tabela 3.2. Para as três curvas, meninas com suscetibilidade acima do valor de limiar T_g e meninos acima do valor de limiar T_b manifestam a condição e são representados pela área sombreada abaixo das curvas. Como na Figura 3.27, a população em geral (curva verde) mostra a suscetibilidade a esta doença de condição poligênica, que é normalmente distribuída, com uma suscetibilidade média de A' . A suscetibilidade entre irmãos de um menino afetado (curva azul) é maior, com uma média A'' , e uma maior proporção desses irmãos e irmãs têm uma suscetibilidade que ultrapassa os respectivos níveis de limiar. Entre irmãos de uma menina afetada, a suscetibilidade é ainda maior (curva vermelha, suscetibilidade média A'''), e uma alta proporção destes irmãos ou irmãs será afetada, pois suas suscetibilidades excedem seus níveis de limiar sexo-específicos.

TABELA 3.2 Risco de recorrência para estenose pilórica

Parentes de	Filhos	Filhas	Irmãos	Irmãs
Probando masculino	19/296 (6,42%)	7/274 (2,55%)	5/230 (2,17%)	5/242 (2,07%)
Probando feminino	14/61 (22,95%)	7/62 (11,48%)	11/101 (10,89%)	9/101 (8,91%)

Mais meninos que meninas são afetados, mas o risco de recorrência é maior para parentes de uma menina afetada. Os dados se encaixam em um modelo de limiar poligênico com limiares sexo-específicos (Figura 3.28). [Dados de Fuhrmann e Vogel (1976) Genetic Counselling, Springer.]

3.5 FATORES QUE AFETAM AS FREQUÊNCIAS GÊNICAS

Dentro de uma população completa pode haver muitos alelos diferentes em um *locus*, embora cada pessoa individualmente tenha apenas dois alelos, que podem ser idênticos ou diferentes. O **pool gênico** para o *locus* A consiste em todos os alelos para aquele *locus* na população. A **frequência gênica** do alelo A_1 é a proporção de todos os alelos A no pool gênico que são A_1 . Isto deveria ser chamado estritamente de *frequência alélica*, mas o termo *frequência gênica* é amplamente utilizado, o sendo aqui também. As seções a seguir consideram a relação entre frequências gênicas e frequências genotípicas. Depois disso, serão discutidos os fatores que podem causar a mudança das frequências gênicas.

Um experimento pensado: apanhando genes de um pool gênico

Considere dois alelos, A_1 e A_2 , em um *locus* A . Deixe que suas frequências gênicas sejam p e q , respectivamente (p e q estão entre 0 e 1 cada). Deixe-nos fazer um experimento pensado:

- Escolha um alelo ao acaso do *pool* gênico. Existe uma chance p de que ele seja A_1 e q de que seja A_2 .
- Escolha um segundo alelo aleatoriamente. Novamente, a chance de escolher A_1 é p , e a chance de escolher A_2 é q (assumindo que o *pool* gênico é suficientemente grande e que a remoção do primeiro alelo não mudou significativamente a frequência gênica no *pool* remanescente). Conclui-se que:
 - A chance de os dois alelos serem A_1 é p^2 .
 - A chance de os dois alelos serem A_2 é q^2 .
 - A chance de o primeiro alelo ser A_1 e de o segundo ser A_2 é pq . A chance de o primeiro alelo ser A_2 e de o segundo ser A_1 é qp . No total, a chance de escolher um alelo A_1 e um A_2 é $2pq$.

A distribuição de Hardy-Weinberg relaciona frequências fenotípicas com frequências gênicas

Se for escolhida uma pessoa aleatoriamente de uma população, isto será equivalente a escolher dois genes aleatoriamente de um *pool* gênico. Permanecendo com os alelos A_1 e A_2 , a chance de a pessoa ser A_1A_1 é p^2 , a chance de ser A_1A_2 é $2pq$, e a chance de ser A_2A_2 é de q^2 . Esta simples relação entre frequências gênicas e frequências genotípicas é chamada de **distribuição de Hardy-Weinberg**. Ela se mantém sempre que os dois genes de um indivíduo são puxados independente e aleatoriamente de um *pool* gênico. A_1 e A_2 podem ser os únicos alelos em um *locus* (nesses casos, $p + q = 1$) ou podem existir outros alelos e outros genótipos (nesses casos, $p + q < 1$). Para *loci* ligados ao X, homens hemizigotos (tendo apenas um alelo) são A_1 ou A_2 com frequências p e q , respectivamente, enquanto mulheres podem ser A_1A_1 , A_1A_2 ou A_2A_2 (**Quadro 3.5**).

A relação de Hardy-Weinberg é muito utilizada para prever riscos em aconselhamento genético. Espera-se que frequências genotípicas em uma população sigam a distribuição de Hardy-Weinberg. Alguma explicação especial é necessária se elas não a seguem (ver a seguir).

O uso da relação de Hardy-Weinberg em aconselhamento genético

Frequências gênicas ou genotípicas são entradas essenciais em muitas formas de análise genética, como as análises de ligação e segregação (descritas nos Capítulos 14 e 15, respectivamente), e têm uma importância particular em calcular os riscos genéticos. Três exemplos típicos se seguem.

QUADRO 3.5 A relação de Hardy-Weinberg entre as frequências gênicas e genotípicas

Considere dois alelos em um *locus*. O alelo A_1 tem frequência p , e o alelo A_2 tem frequência q .

	Locus ligado ao X							
	Locus autossômico			Homens		Mulheres		
Genótipo	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	A_1	A_2	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
Frequência	p^2	$2pq$	q^2	p	q	p^2	$2pq$	q^2

Note que estas frequências genotípicas serão vistas, sendo ou não A_1 e A_2 os únicos alelos no *locus*.

Exemplo 1

Uma condição autossômica recessiva afeta 1 recém-nascido em 10.000. Qual é a frequência esperada de portadores?

A relação de Hardy-Weinberg fornece a seguinte relação:

Fenótipos:	Não afetados		Afetados
Genótipos:	AA	Aa	aa
Frequências:	p^2	$2pq$	$q^2 = 1/10.000$

q^2 é 1 em 10.000 ou 10^{-4} e, portanto, $q = 10^{-2}$ ou 1 em 100. Um em 100 genes em um *locus A* são a , 99 em 100 são A . A frequência de portadores $2pq$ é, portanto, $2 \times 99/100 \times 1/100$, o que é muito próximo de 1 em 50.

Este cálculo assume que a frequência da condição não foi aumentada pela endogamia. Esta é uma condição importante, considerada em mais detalhes a seguir.

Exemplo 2

Se um dos pais de uma criança afetada pela condição acima casa-se novamente, qual é o risco de produzir um filho afetado no novo casamento?

Para produzir um filho afetado, ambos os pais devem ser portadores, e o risco é, então, de 1 em 4. Sabe-se que um dos pais da criança afetada é um portador. Se o novo cônjuge é, do ponto de vista genético, um membro aleatório da população, o risco de ele ser portador é de $2pq$, que é calculado como 1 em 50. O risco total é, então, $1/50 \times 1/4 = 1/200$.

Isto assume que não há história familiar da mesma doença na família do novo cônjuge.

Exemplo 3

A cegueira da cor vermelho-verde ligada ao X afeta 1 em 52 homens suíços. Qual a proporção de mulheres suíças portadoras e qual a proporção de afetadas?

Assumindo que se está lidando com um único fenótipo recessivo ligado ao X, a relação de Hardy-Weinberg é como se segue:

	Homens		Mulheres		
Genótipos:	A_1	A_2	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
Frequências:	p	$q = 1/52$	p^2	$2pq$	q^2

$q = 1/52$; portanto, $p = 1 - q = 51/52$. A frequência de portadores, $2pq$, é, então, $2 \times 51/52 \times 1/52 = 22/144$, e a frequência de mulheres homozigotas afetadas é $q^2 = 1$ em 144. Deste modo, este modelo de único *locus* prediz que 15% das mulheres serão portadoras e 0,7% serão afetadas.

Na verdade, a frequência das mulheres afetadas é muito menor do que este cálculo prevê. Isto é parte da evidência de que há duas formas de cegueira vermelho-verde, protan e deutan. Elas são causadas por variantes em diferentes, mas adjacentes, genes no Xq28. A matemática e a genética são abordadas no registro de OMIM 303900.

Endogamia

Os simples cálculos de Hardy-Weinberg não são válidos se a suposição prévia de que os dois alelos de uma pessoa são escolhidos independentemente no *pool* gênico é violada. Em particular, existe um problema se o cruzamento não foi ao acaso.

Cruzamentos associativos podem ocorrer de várias formas, mas a mais importante geralmente é a **endogamia**. O cruzamento no qual existe uma prévia relação genética entre os parceiros é chamado casamento **consanguíneo**.

Se você se casa com um parente, você está se casando com alguém cujos genes se assemelham aos seus próprios:

- **Parentes de primeiro grau** (pais, filhos, irmãos completos) compartilham metade de seus genes (sempre para pais e filhos; em média para irmãos).
- **Parentes de segundo grau** (avós, netos, tios, tias, sobrinhos, sobrinhas, meios-irmãos) compartilham um quarto de seus genes, em média.
- **Parentes de terceiro grau** (primos, etc.) compartilham um oitavo de seus genes, em média.

Em cada caso, o compartilhamento refere-se à proporção de genes que é idêntica por descendência como resultado deste parentesco. As pessoas compartilham muitos genes simplesmente pelo fato de serem seres humanos. O **coeficiente de relação** entre duas pessoas é definido como a proporção de seus genes que eles compartilham em virtude de suas relações. O **coeficiente de endogamia** de uma pessoa pode ser definido como a probabilidade de ela receber dois alelos em um determinado *locus* que sejam idênticos por descendência. Ele é igual à metade do coeficiente de relação dos pais. Mitos populares diriam que muitas populações rurais ou isoladas são muito consanguíneas e retrógradas em virtude disso. Na verdade, coeficientes de endogamia médios na maioria das populações são menores que 0,01 e quase nunca sucedem 0,03, mesmo nos grupos mais isolados.

Embora a endogamia seja raramente significativa em níveis populacionais, ela pode ter consequências maiores para os indivíduos. O cálculo no **Quadro 3.6** mostra que quanto mais rara uma condição recessiva é, maior será a proporção de todos os casos que são o produto de um casamento de primos ou outros casamentos consanguíneos. Para a maioria das sociedades ocidentais, apenas 1% ou menos dos casamentos são entre primos. Ainda assim, para uma condição recessiva com frequência gênica $q = 0,01$, a fórmula mostra que 6% de todos os filhos afetados nasceriam neste 1% de casamento. O contrário também é verdadeiro. Por exemplo, entre europeus brancos do norte existe uma consanguinidade aumentada entre pais de crianças com fibrose cística porque a condição é bastante comum. A doença de Tay-Sachs (OMIM 272800) é altamente associada com consanguinidade entre os não judeus, nos quais ela é rara, mas muito menores entre judeus asquenazi, nos quais ela é muito comum.

Para condições autossômicas recessivas raras, um cálculo básico de Hardy-Weinberg que ignora a endogamia superestimarão de maneira errônea a frequência de portadores no total da população. Para um casal que já teve um filho afetado, o risco de recorrência é de 1 em 4, independentemente de eles serem primos ou não serem relacionados. Mas, para situações nas quais o risco de uma criança afetada depende da estimativa da frequência de portadores na população, o cálculo correto exige um conhecimento da teoria de genética de populações e da genética da população particular em questão, que vai além do alcance deste livro.

Outras causas do afastamento da relação de Hardy-Weinberg

A endogamia é de longe a causa mais importante do desvio da relação de Hardy-Weinberg entre frequências gênicas e frequências genotípicas. Outras possibilidades incluem migração seletiva e mortalidade. Se pessoas com certo genótipo são mais prováveis de serem removidas de uma população, por migração ou morte, então os que restarem vão estar sem aquele genótipo, em comparação com as previsões de Hardy-Weinberg. Imigrações de pessoas em larga escala de uma população com diferentes frequências gênicas iriam igualmente perturbar a relação. Uma geração de cruzamentos ao acaso seria suficiente para restabelecer a relação de Hardy-Weinberg, embora com uma nova frequência gênica. No entanto, se a população se manteve estratificada em grupos que não estão livres de endocruzamento, a relação de Hardy-Weinberg pode aplicar-se dentro de cada grupo, mas não à população no total.

Para estudiosos de marcadores genéticos, um erro de sistemática laboratorial é uma causa importante possível para o aparente desvio das taxas esperadas de Hardy-Weinberg. Por exemplo, o teste utilizado pode indicar heterozigotos incertos. Proporções observáveis podem ser comparadas com a previsão de Hardy-Weinberg por um simples teste de χ^2 com $k(k-1)/2$ graus de liberdade, em que existem k alelos em um *locus* sendo testados. Tratamentos estatísticos mais sofisticados são necessários se os números são pequenos.

QUADRO 3.6 Efeitos da endogamia

Suponha que um homem se case com sua prima em primeiro grau. Considere o risco de eles terem um filho afetado com uma condição autossômica recessiva que tenha frequência gênica q . Se não se sabe nada sobre ele, existe uma chance $2pq$ de que ele seja portador da condição. Se ele é portador, existe 1 chance em 8 de que a prima dele também seja, em virtude do ancestral comum (Figura 1). O risco total de um filho afetado é $2pq \times 1/8 \times 1/4 = pq/16$. Se ele tivesse se casado com uma mulher sem parentesco, o risco seria q^2 , o mesmo que para qualquer outro casal. A taxa de risco é

$$pq/16:q^2 = p:16q$$

Para uma condição recessiva rara, q será pequeno; p será, no entanto, quase 1, e a taxa é simplificada a $1/16q$.

Suponha que uma proporção c de todos os casamentos em uma população seja entre primos de primeiro grau. Deixe cada casamento produzir um filho. Suponha o risco de um filho ser afetado por uma determinada condição autossômica recessiva rara, quando os pais são primos em primeiro grau, sendo x . O risco de um filho de um casamento sem relação é $16qx$. O casamento entre primos c produz cx filhos afetados, e o casamento sem relação $(1 - c)$ produz $16qx(1 - c)$ filhos afetados. A proporção $c/[c + 16q(1 - c)]$ de todos os filhos afetados nascerá de primos de primeiro grau. A tabela mostra alguns exemplos.

Proporção de todos os casamentos que ocorrem entre primos de primeiro grau	Frequência do alelo da doença	Porcentagem de todos os filhos afetados cujos pais são primos em primeiro grau
0,01	0,01	6
0,01	0,005	11
0,01	0,001	39
0,05	0,01	25
0,05	0,005	40
0,05	0,001	77

Note que usam-se várias suposições simplificadas:

- Na derivação da taxa de riscos de $1:16q$, utilizam-se a aproximação $p = 1$, que seria razoável apenas para condições recessivas raras.
- Ignora-se a possibilidade de que primos possam portar o alelo mutante herdado independentemente, e não como resultado de seu relacionamento com o homem portador. Novamente, isto é aceitável para condições raras, mas não para uma muito comum.
- Finalmente, assume-se que todas as uniões foram ou entre primos em primeiro grau ou completamente sem relação.

Apesar destas aproximações, permanece verdade, em geral, que uniões consanguíneas contribuem desproporcionalmente para a incidência de doenças recessivas raras.

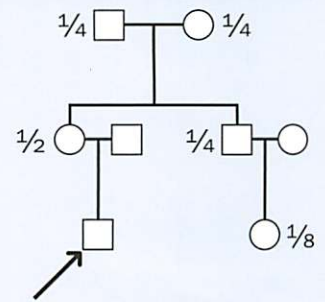


Figura 1 Compartilhamento gênico entre parentes. As figuras mostram a proporção de seus genes que parentes compartilham com um probando (seta) em virtude de sua relação.

Um ponto final a ser observado é que a não reconhecida heterogeneidade pode perturbar o uso da relação de Hardy-Weinberg para calcular riscos genéticos. Suponha que uma doença recessiva com frequência P é na verdade causada por homozigotidade em qualquer um dos 10 *loci*. O exemplo da síndrome de Usher, citado anteriormente, mostra que isso não é um cenário não realístico. Para manter a matemática simples, supõe-se que cada um dos 10 *loci* contribua igualmente para a incidência da doença, então cada *locus* separado contribui $F/10$ para a incidência. O que se quer é alertar um portador do seu risco de ter um filho afetado se sua parceira é não relacionada e não tem história familiar da doença. Como foi calculado anteriormente, o risco é $2pq \times 1/4$. Para cada *locus*, o alelo da doença tem frequência $\sqrt{(F/10)}$, e a frequência do portador é aproximadamente $2\sqrt{(F/10)}$. Se as pessoas estivessem inconscientes da heterogeneidade do *locus*, assumiriam a frequência da doença como $\sqrt{F}$ e a frequência do portador como, aproximadamente, $2\sqrt{F}$. Para alelos de doenças igualmente frequentes em n *loci*, o cálculo de único *locus* exagera no risco em um fator $\sqrt{n}$.

Frequências gênicas podem variar com o tempo

Uma geração de cruzamentos aleatórios é suficiente para estabelecer a relação de Hardy-Weinberg entre frequências gênicas e genotípicas. Na ausência de quaisquer fatores de distúrbio, as frequências permanecerão inalteradas durante as gerações (equilíbrio de Hardy-Weinberg). No entanto, muitos fatores podem levar à mudança das frequências gênicas com o tempo. Os mecanismos gerais que afetam a frequência populacional dos alelos são discutidos no Quadro 10.5. Mudanças aleatórias (deriva genética) são geralmente importantes em populações pequenas. No entanto, para um fortemente desvantajoso

alelo de doença, sua frequência irá primariamente depender do equilíbrio entre a taxa na qual a mutação está criando novos exemplos e a taxa na qual a seleção natural os está removendo. Novos alelos estão constantemente sendo criados por novas mutações e sendo removidos (se deletérios) por seleção natural.

Estimativa das taxas de mutação

Para qualquer nível de seleção dado, pode-se calcular a taxa de mutação que seria necessária para substituir os genes perdidos por seleção. Se assumir que, medidas durante o tempo, novas mutações substituem exatamente os alelos da doença perdidos durante a seleção natural, o cálculo fornece a taxa de mutação atual. Pode-se definir o **coeficiente de seleção** (s) como a chance relativa de falha reprodutiva de um genótipo devido à seleção (o tipo mais adaptado na população tem $s = 0$; um geneticamente letal tem $s = 1$).

- Para uma condição autossômica recessiva, uma proporção q^2 de uma população é afetada. A perda de alelos da doença a cada geração é sq^2 . Isto pode ser equilibrado por mutação em taxa de $\mu(1 - q^2)$, em que μ é a taxa de mutação por gene por geração. Para o equilíbrio, $sq^2 = \mu(1 - q^2)$. Se q é pequeno, $1 - q^2$ é muito próximo a 1, então, para uma melhor aproximação, $\mu = sq^2$.
- Para uma condição autossômica dominante rara, homozigotos são excessivamente raros. Heterozigotos ocorrem com frequência $2pq$ (frequência do gene da doença = p). Apenas metade dos genes perdida durante a falha reprodutiva dos heterozigotos são os alelos da doença; então, a taxa da perda gênica é muito próxima de sp . Isto poderia ser equilibrado por uma taxa de novas mutações de μq^2 . Se q é quase 1, μq é muito próximo de μ . Deste modo, se existe um equilíbrio de mutação-seleção, $\mu = sp$.
- Para doença recessiva ligada ao X, a taxa de perda gênica entre homens afetados é sp . Isto poderia ser equilibrado por uma taxa de mutação 3μ , pois todos os cromossomos X na população são passíveis de mutação, mas apenas um terço dos cromossomos X que está nos homens está exposto à seleção. Logo, $\mu = sq/3$.

Uma formulação alternativa, talvez mais intuitiva, destas relações expressa μ em termos de F , a frequência da condição na população, e f como a aptidão biológica de pessoas afetadas (definido simplesmente como $1 - s$):

- Para uma condição autossômica recessiva, $F = q^2$; logo, $\mu = sq^2 = F(1 - f)$.
- Para uma condição dominante autossômica, $F = 2pq$, que é muito próxima a $2q$ para uma condição rara; $\mu = sp = F(1 - f)/2$.
- Para uma condição recessiva ligada ao X, $F = q$ (em homens), então, $\mu = sq/3 = F(1 - f)/3$.

Para muitas condições dominantes e ligadas ao X, as taxas de mutação estimadas neste caminho estão alinhadas com as expectativas gerais, de estudos em muitos organismos; estas taxas de mutação são normalmente 10^{-5} a 10^{-6} por gene em cada geração. No entanto, para muitas condições recessivas autossômicas, a taxa de mutação calculada é visivelmente alta. Considere a fibrose cística (CF), por exemplo.

Até muito recentemente, praticamente ninguém com CF viveria tempo o suficiente para reproduzir. Portanto, $s = 1$. A fibrose cística afeta 1 nascimento em 2.000 em muitas populações norte-europeias. Assim, $q^2 = 1/2.000$, e a fórmula dá $\mu = 5 \times 10^{-4}$. Isso seria uma taxa de mutação impressionantemente rara para qualquer gene - mas de fato existe a evidência de que novas mutações CF são muito raras. A distribuição étnica de CF é muito desigual: ela é primariamente uma doença de norte-europeus, mas mesmo entre estas pessoas certos grupos como os finlandeses têm uma incidência muito baixa. É difícil entender como isso poderia acontecer se novas mutações fossem muito frequentes - taxas de mutação não são prováveis de se diferirem de maneira muito grande entre populações. Além disso, existe a evidência de que as mais comuns mutações CF em norte-europeus estiveram naquelas populações por muitos séculos (detalhadas no Capítulo 14). Isso aponta para o fato de que cálculos de taxas de mutação são inválidos. A próxima seção explicará o porquê.

A importância da vantagem heterozigota

Viu-se que a fórmula $\mu = sq^2$ fornece taxas de mutação irrealisticamente altas para CF (e para muitas outras condições autossômicas recessivas comuns). O cálculo é inválido,

QUADRO 3.7 Seleção a favor do heterozigoto para fibrose cística

Para CF, a frequência da doença na Dinamarca é de aproximadamente 1 em 2.000 nascimentos.

Fenótipos:	Não afetados		Afetados
Genótipos:	AA	Aa	aa
Frequências:	p^2	$2pq$	$q^2 = 1/2.000$

q^2 é 5×10^{-4} ; portanto, $q = 0,022$ e $p = 1 - q = 0,978$.

$p/q = 0,978/0,022 = 43,72 = s_2/s_1$.

Se $s_2 = 1$ (homozigotos afetados nunca reproduzem), $s_1 = 0,023$.

A atual frequência gênica CF será mantida, mesmo sem novas mutações, se heterozigotos Aa obtiverem, em média, 2,3% mais filhos sobreviventes do que homozigotos AA.

pois ignora a vantagem do heterozigoto. Portadores da fibrose cística têm, ou tiveram no passado, alguma vantagem seletiva sobre o homozigoto normal. Houve debates sobre qual seria essa vantagem. O gene *CFTR* codifica o canal de cloreto da membrana, que é necessário para permitir a entrada da *Salmonella typhi* em células epiteliais, então talvez heterozigotos Aa sejam relativamente resistentes à febre tifoide, comparados com homozigotos AA ou aa. Qualquer que seja a causa da vantagem do heterozigoto, se s_1 e s_2 são os coeficientes de seleção contra os genótipos AA e aa, respectivamente, então um equilíbrio é estabelecido (sem mutação recorrente) quando a taxa das frequências gênicas de A e a, p/q é s_2/s_1 . O **Quadro 3.7** ilustra o cálculo para CF, e mostra que uma taxa muito baixa de vantagem do heterozigoto observada em pesquisas populacionais pode ter um efeito maior em frequências gênicas. Condições recessivas autossômicas frequentemente mostram uma desigual distribuição étnica, sendo comum em algumas populações e raras em outras. A explicação é uma combinação do **efeito do fundador** (a população sendo derivada de um pequeno número de fundadores, dos quais um é portador do gene) e da vantagem do heterozigoto.

Vale lembrar que doenças mendelianas medicamente importantes são aquelas que são tanto comuns como sérias. Elas devem ter alguma característica especial que as permita permanecer comuns a despeito de pressões de seleção contra elas. Esta pode ser uma taxa excepcionalmente alta de mutação (distrofia muscular de Duchenne), uma propagação de premutações não patológicas (mudanças em sequências não patogênicas que são instáveis e possuem alta taxa de conversão a mutações patogênicas, mais bem exemplificadas na síndrome do retardo mental do X frágil; OMIM 300624) ou a aparição de sintomas após idade reprodutiva (doença de Huntington) – mas, para condições recessivas sérias comuns, é mais frequente a vantagem do heterozigoto.

CONCLUSÃO

Neste capítulo, os genes foram considerados da maneira que Gregor Mendel compreendia. Os genes, como foram tratados aqui, são reconhecidos por meio de padrões de genealogia que se originam enquanto segregam ao longo de famílias de multigerações. Características que não fornecem padrões de genealogia mendelianos são explicadas com ferramentas matemáticas as quais derivam do trabalho do contemporâneo de Mendel, Francis Galton. Ferramentas matemáticas adicionais desenvolvidas por Hardy e Weinberg 100 anos atrás podem ser usadas para inferir aspectos da genética de população. Tudo isso pode ser feito sem nem ao menos se perguntar qual é a natureza física do gene. Mesmo quando a relação dos genes com os cromossomos foi trabalhada previamente no século XX, isto foi feito sem nenhum conhecimento de suas naturezas físicas ou sem qualquer necessidade de entendimento, como será visto no Capítulo 14. Todavia, é claro que se está interessado em entender o que os genes fazem e o que eles são, e, para isso, precisa-se obter exemplares físicos – primeiro com células e depois com DNA. Este é o assunto dos próximos capítulos.

LEITURAS ADICIONAIS

Introdução: algumas definições básicas

- Druery CT & Bateson W (translators, revised by Blumberg R) (1901) Mendel's paper in English. <http://www.mendelweb.org/Mendel.html> [Tradução para o inglês do manuscrito original de Mendel de 1865, com notas.]
- Read AP & Donnai D (2007) *The New Clinical Genetics*. Scion. [Um livro texto de graduação que ilustra diversos aspectos clínicos dos tópicos discutidos neste capítulo.]
- University of Kansas Genetics Education Center. <http://www.kumc.edu/gec/> [Um portal para uma ampla gama de recursos da Web sobre as bases da genética.]

Padrões de genealogia mendelianos

- Epstein MP, Lin X & Boehnke M (2002) Ascertainment-adjusted parameter estimates revisited. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 886–895. [Um manuscrito matemático difícil que, no entanto, fornece discussão e referências úteis para as questões gerais de correção do viés de averiguação. O texto completo está disponível na base PubMed Central.]
- Jobling MA & Tyler-Smith C (2000) New uses for new haplotypes: the human Y chromosome, disease and selection. *Trends Genet.* 16, 356–362.
- Wilkie AOM (1994) The molecular basis of dominance. *J. Med. Genet.* 31, 89–98. [Uma excelente revisão dos motivos pelos quais alguns caracteres são dominantes e outros recessivos, com ênfase em condições clínicas humanas.]
- Zschocke J (2008) Dominant versus recessive: Molecular mechanisms in metabolic disease. *J. Inher. Metab. Dis.* 31, 599–618. [Uma discussão detalhada, com muitos exemplos, das limitações de uma divisão simples dos caracteres mendelianos em dominantes e recessivos.]

Complicações aos padrões de genealogia mendelianos básicos

- Strain L, Dean JC, Hamilton MP & Bonthron DT (1998) A true hermaphrodite chimera resulting from embryo amalgamation after in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.* 338, 166–169.
- Van der Meulen MA, van der Meulen MJP & te Meerman GJ (1995) Recurrence risk for germinal mosaics revisited. *J. Med. Genet.* 32, 102–104. [Uma modelagem matemática dos riscos.]

Genética de características multifatoriais

- Falconer DS & Mackay TFC (1996) *Introduction To Quantitative Genetics*, 4th ed. Longmans Green. [Um texto acessível que abrange todos os aspectos da genética quantitativa – não está focado especificamente em genética humana.]
- Detalhes biográficos, comentários e uma grande quantidade de documentos fac-símile sobre a vida e os feitos de Francis Galton podem ser visualizados em <http://galton.or/>

Fatores que afetam as frequências gênicas

- Harper PS (2001) *Genetic Counselling*, 5th ed. Hodder Arnold. [O texto básico; apresenta vários exemplos de genealogias e heredogramas.]
- O livro de Falconer & Mackay anteriormente referenciado possui uma seção introdutória muito informativa sobre frequências gênicas e os fatores que as determinam e as alteram.