



Universidade Federal do Acre

Genética médica

Doenças genéticas

Profa. Leila P Peters



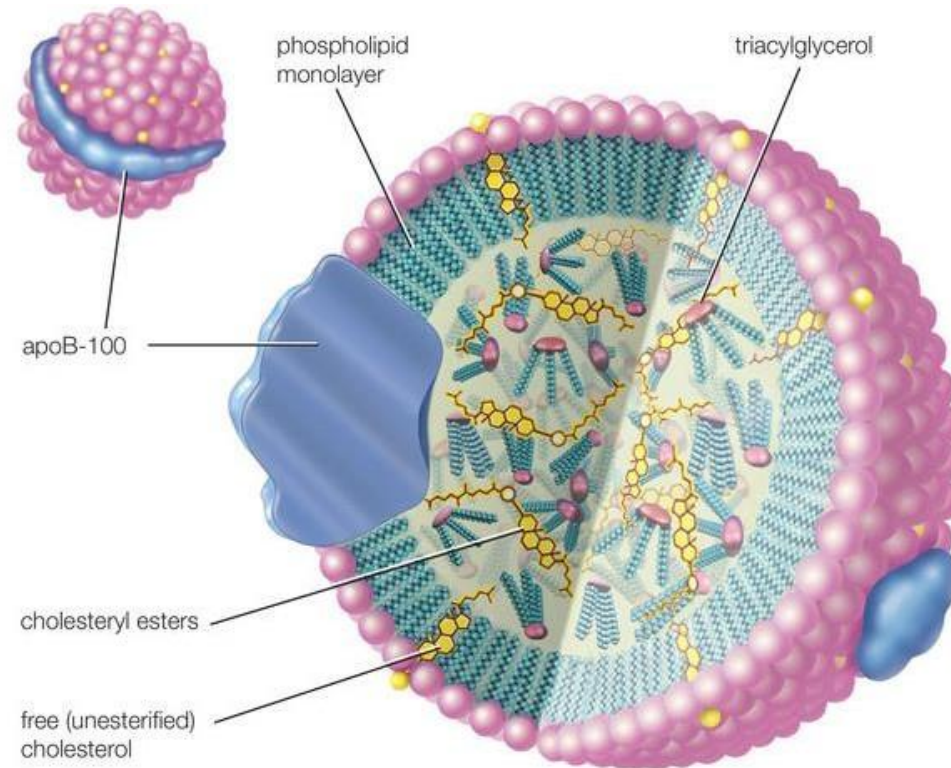
O que veremos hoje?

- Termos genéticos;
- Efeito das mutações sobre a função proteica;
- Estrutura da hemoglobina;
- Globinas – genes
- Expressão dos genes das hemoglobinas
- Anemia falciforme
- Talassemia

Termos genéticos

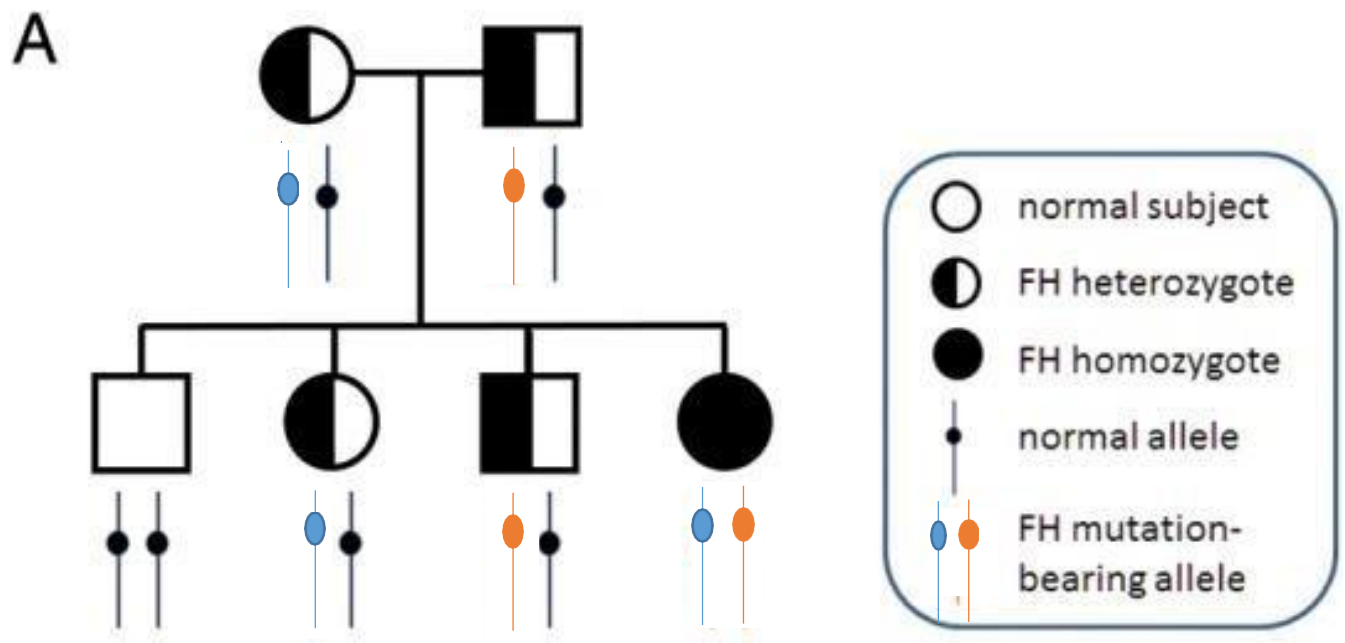
➤ Heterozigoto composto

Exemplo: A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética causada por um defeito primário no gene que codifica o receptor da LDL. Mutações diferentes no mesmo gene caracterizam um heterozigoto composto.

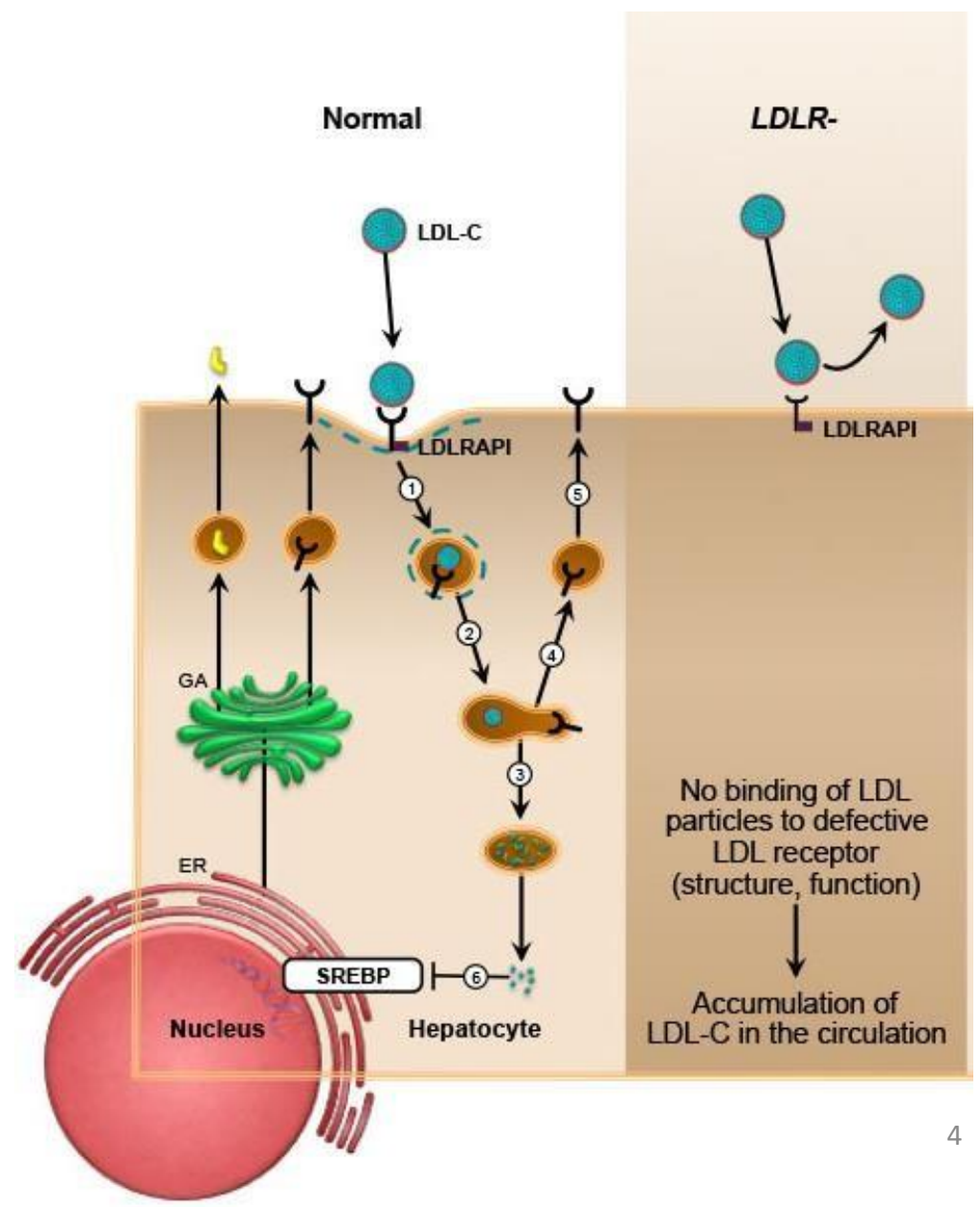
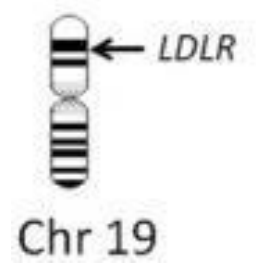


➤ **Heterozigoto composto –herança autossômica codominante**

Hipercolesterolemia familiar



Mutações no gene LDLR, que codifica o receptor LDL



➤ Sintomas


Podem surgir lesões provocadas por depósito de colesterol nas pálpebras e em outras partes do corpo (xantelasmas), além de dor no peito, falta de ar e cansaço.



Bases moleculares das doenças genéticas

➤ Doenças genéticas

Distúrbios nos quais o evento primário causador da doença é uma alteração, herdada ou adquirida, que afeta um gene (s), suas estruturas e/ou expressões

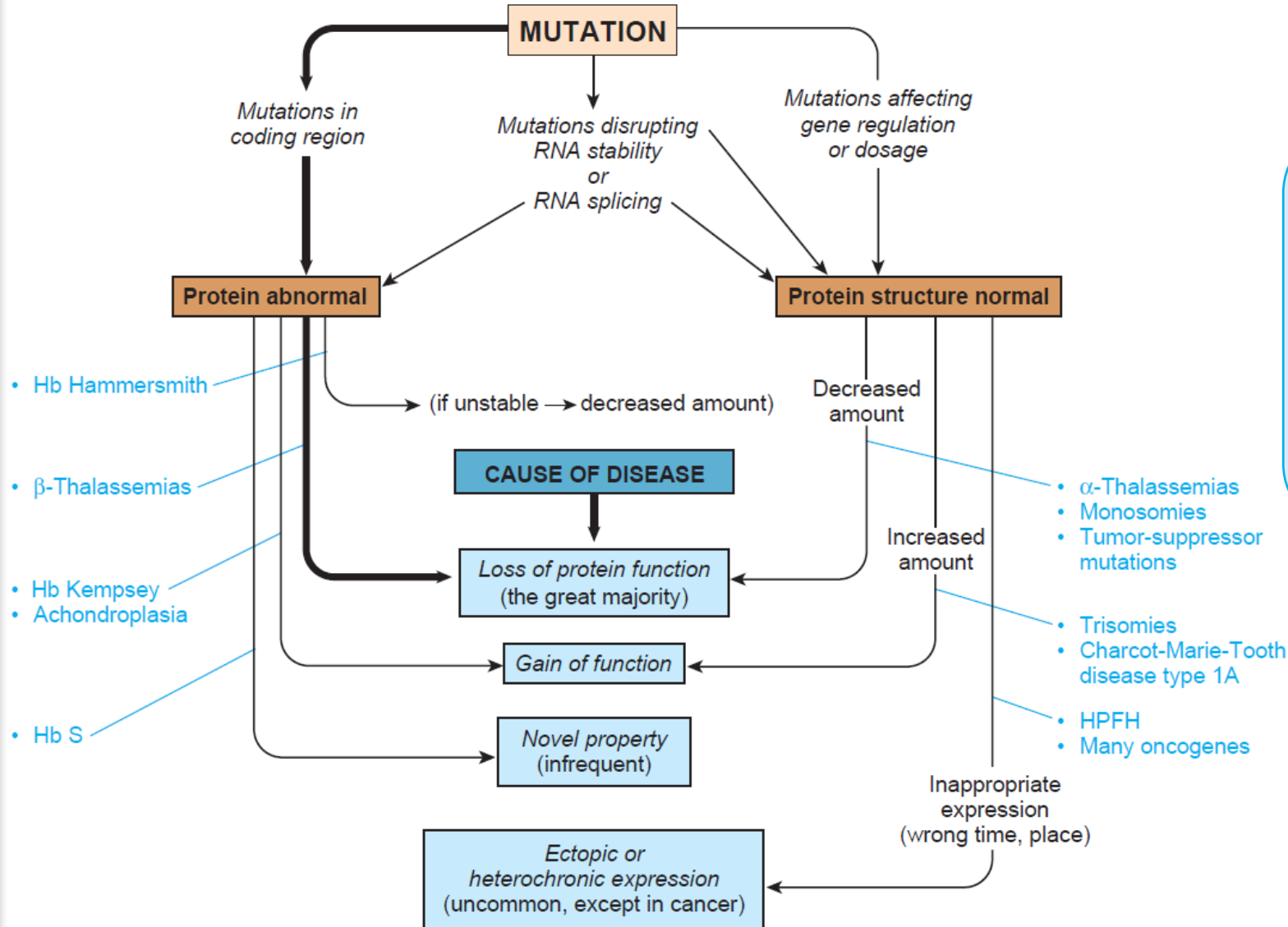


Modifica a quantidade e/ou o produto gênico

O que pode leva esses distúrbios para alterar o DNA?

Bases moleculares das doenças genéticas

➤ Efeito das mutações sobre a função proteica



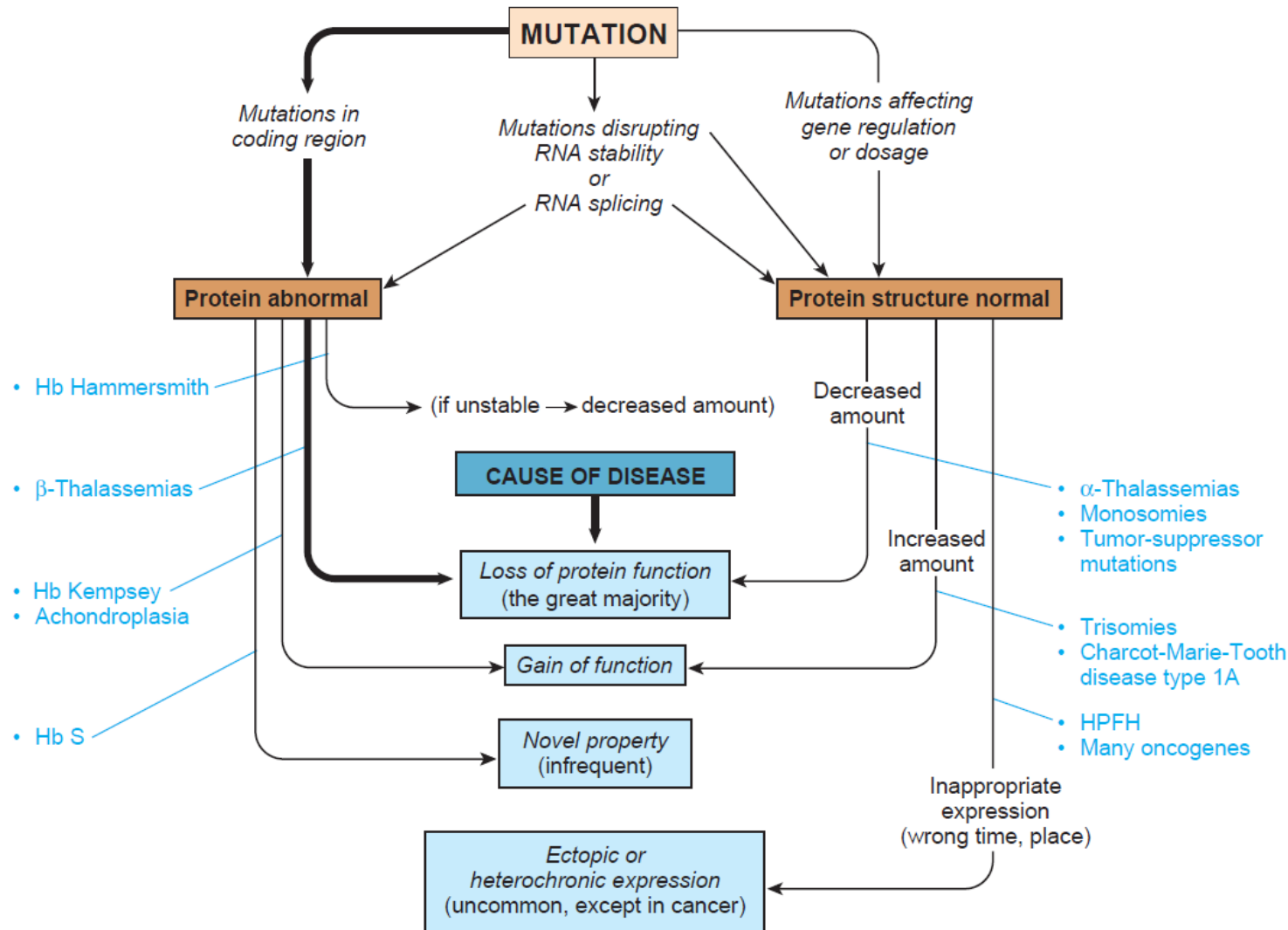
Perda de função
Ganho de função

Expressão heterotrófica – expressão de um gene em um momento errado

Expressão ectópica – expressão de um gene em um local errado

Efeito das mutações sobre a função proteica

➤ Perda de função



Perda de função

Ocasionada por substituições, deleções, inserções ou rearranjos da sequência nucleotídica



Exemplos

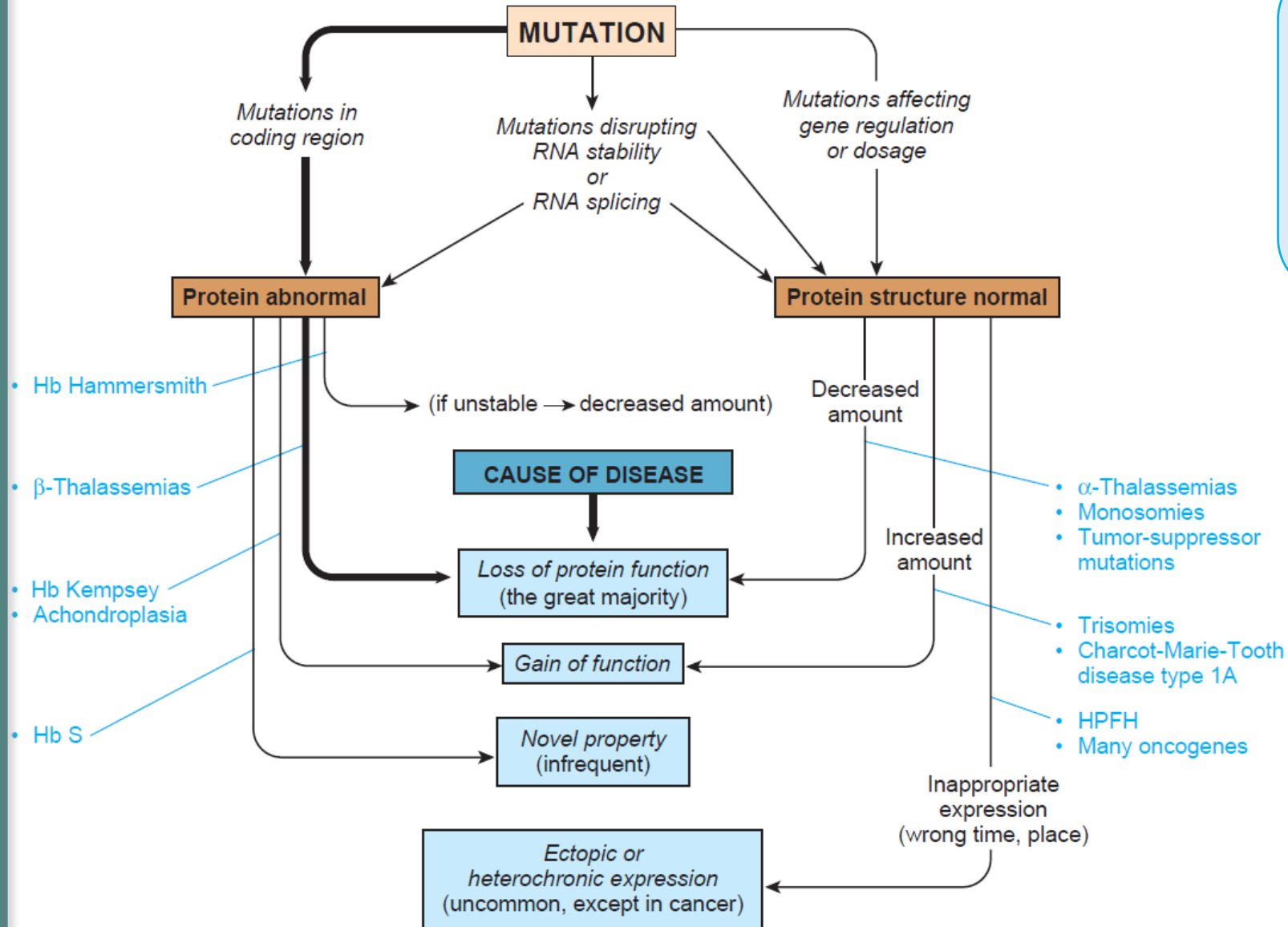
β -talassemias

α -talassemias

Monossomias – síndrome de Turner
Retinoblastoma – mutação em genes supressores de tumores

Efeito das mutações sobre a função proteica

➤ Ganho de função



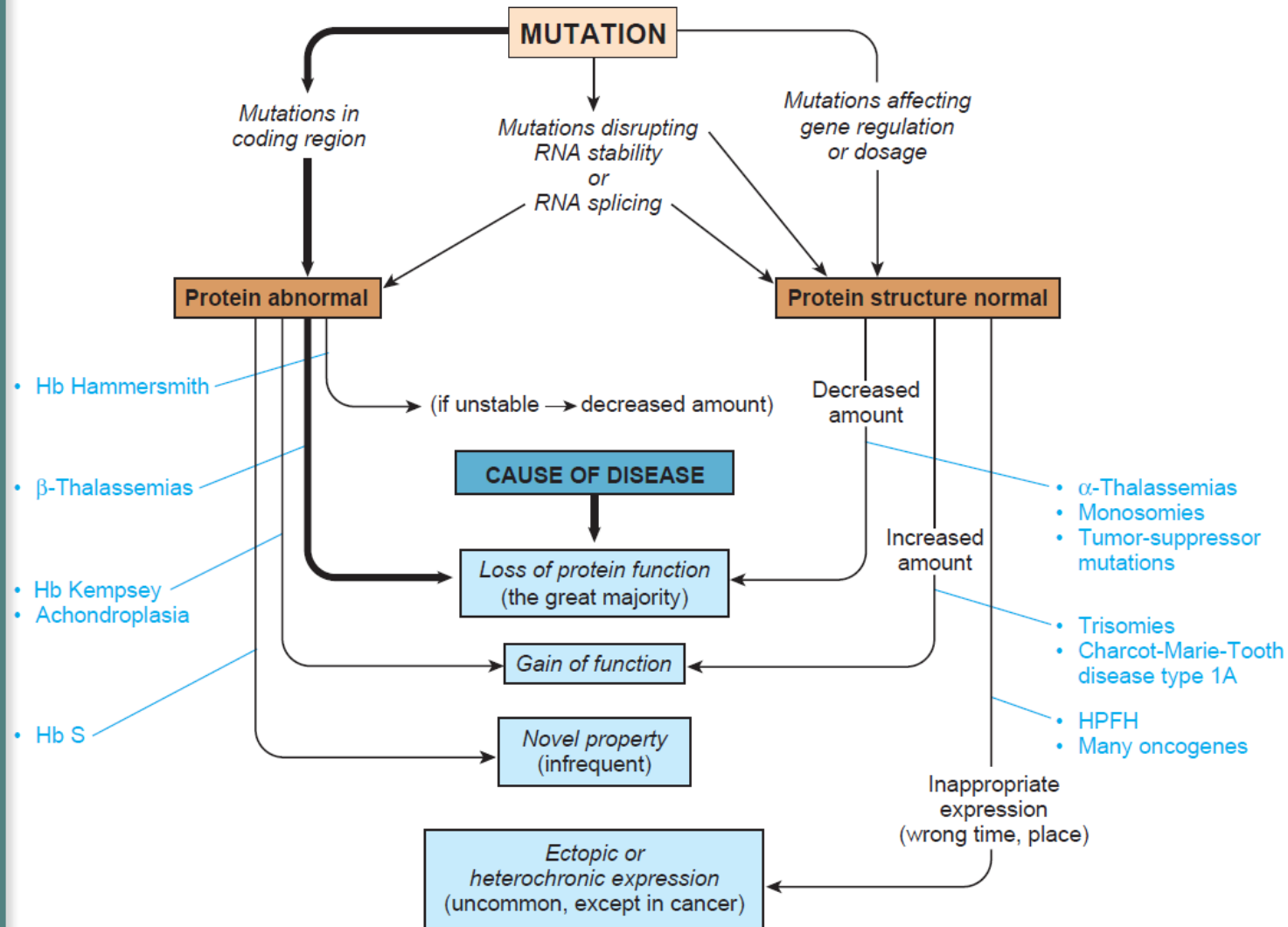
Ganho de função
Mutações que aumentam a síntese da proteína → duplicações de cromossomo



Exemplos
Trissomia – síndrome de Down
Doença de Charcot-Tooph tipo 1A

Efeito das mutações sobre a função proteica

➤ Ganho de função



Doença de Charcot-Tooph tipo 1ª

Duplicação do gene *PMP22*
cromossomo 17



Codifica uma glicoproteína integrante da membrana – essa proteína é encontrada na mielina compactada

A mutação leva a incapacidade de formar e manter a mielina compacta

Efeito das mutações sobre a função proteica

➤ Ganho de função → Doença de Charcot-Tooph tipo 1

É uma neuropatia periférica hereditária e apresenta uma incidência de 1:2.500 pessoas



Sintomas

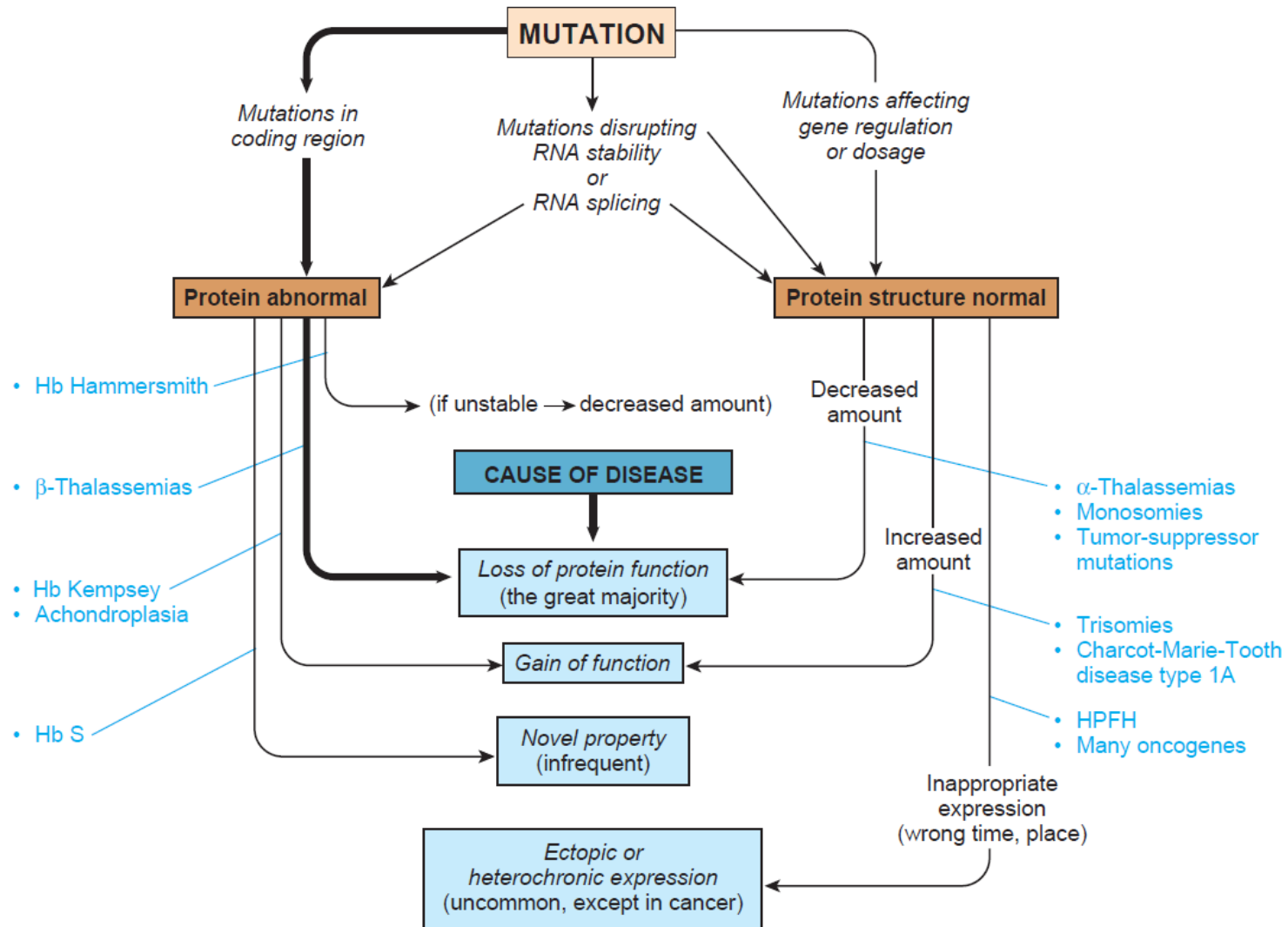
Fraqueza muscular, principalmente dos músculos intrínsecos do pé, originando pé cavo e dedos em garra, além de déficit muscular da região fibular;

Câimbras, parestesias, disestesias (sensação de formigamento) e hipoestesia (diminuição da sensibilidade);

Setas: aumento do arco plantar.

Efeito das mutações sobre a função proteica

➤ Mutações associadas com expressão gênica ectópica



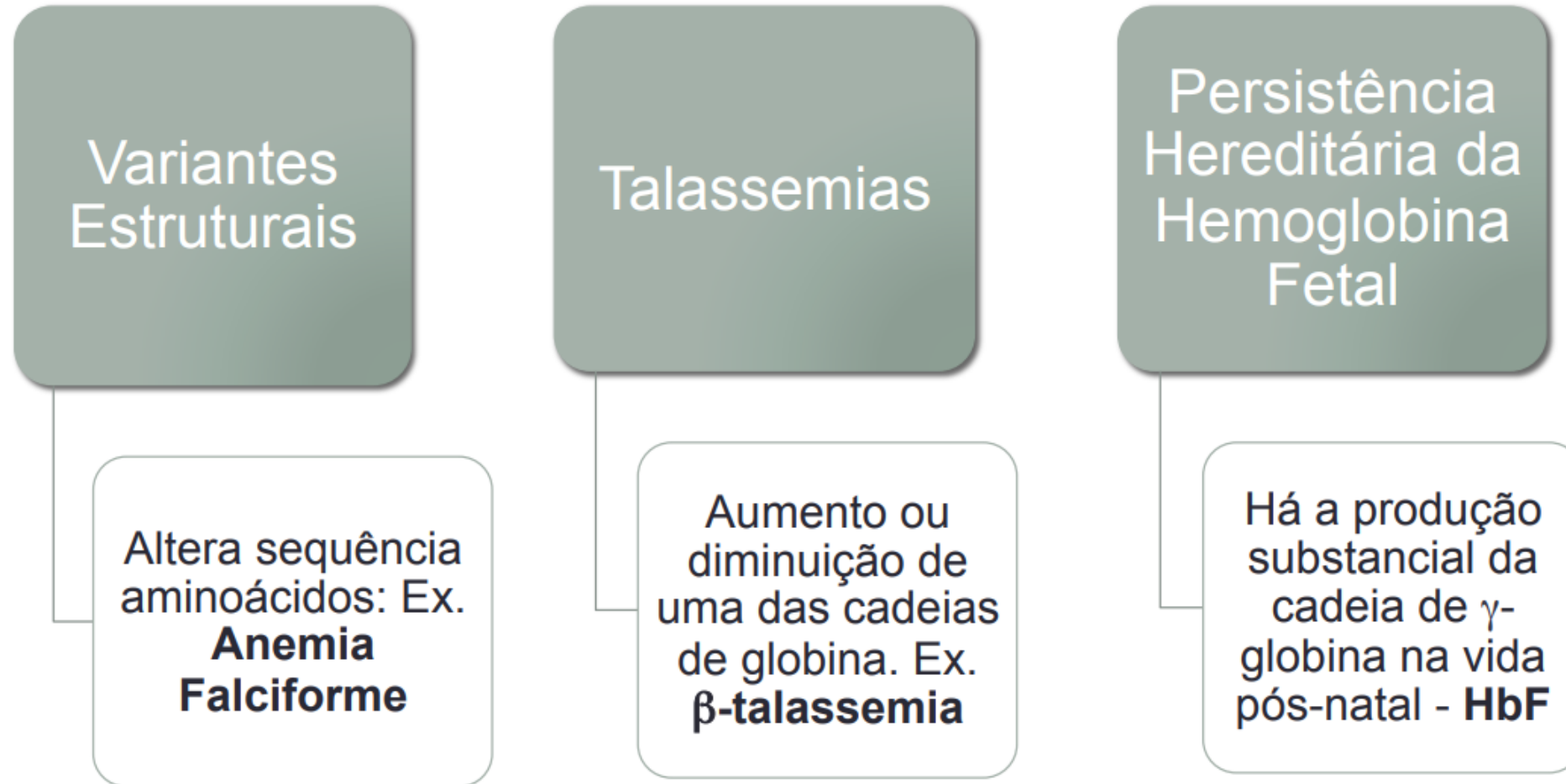
Mutações que ocorrem em regiões regulatórias do gene



Câncer – proliferação celular

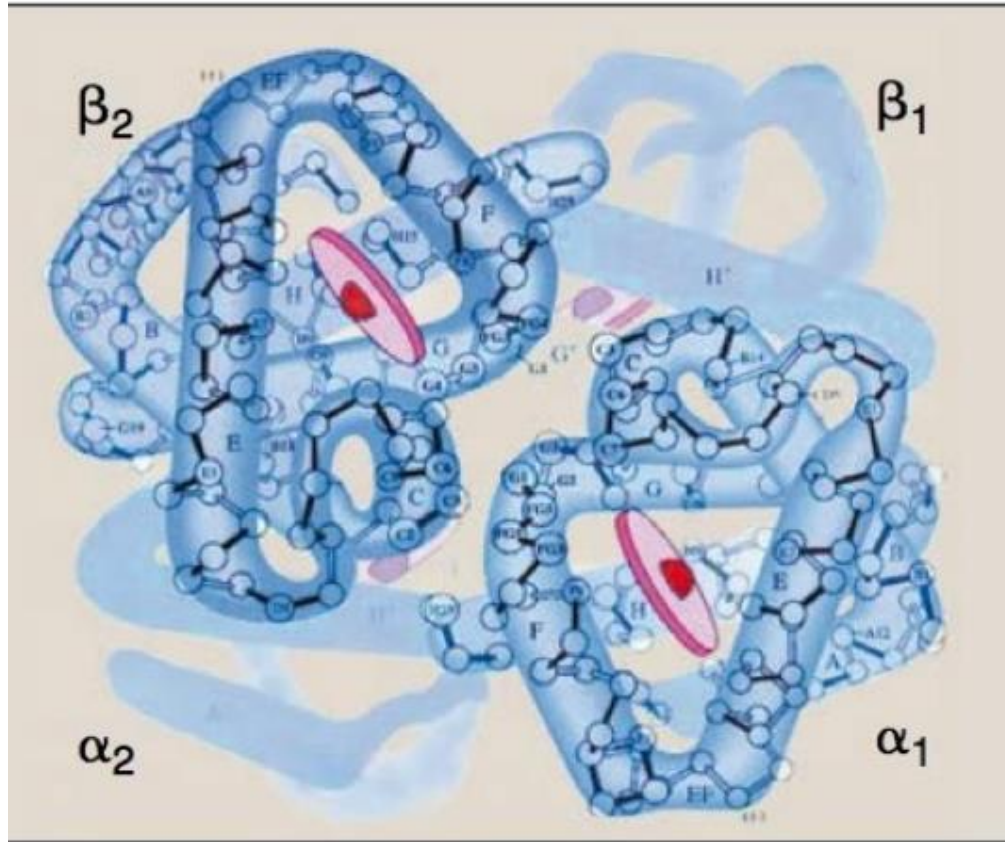
Hemoglobinopatias

➤ Doenças hereditárias das hemoglobinas

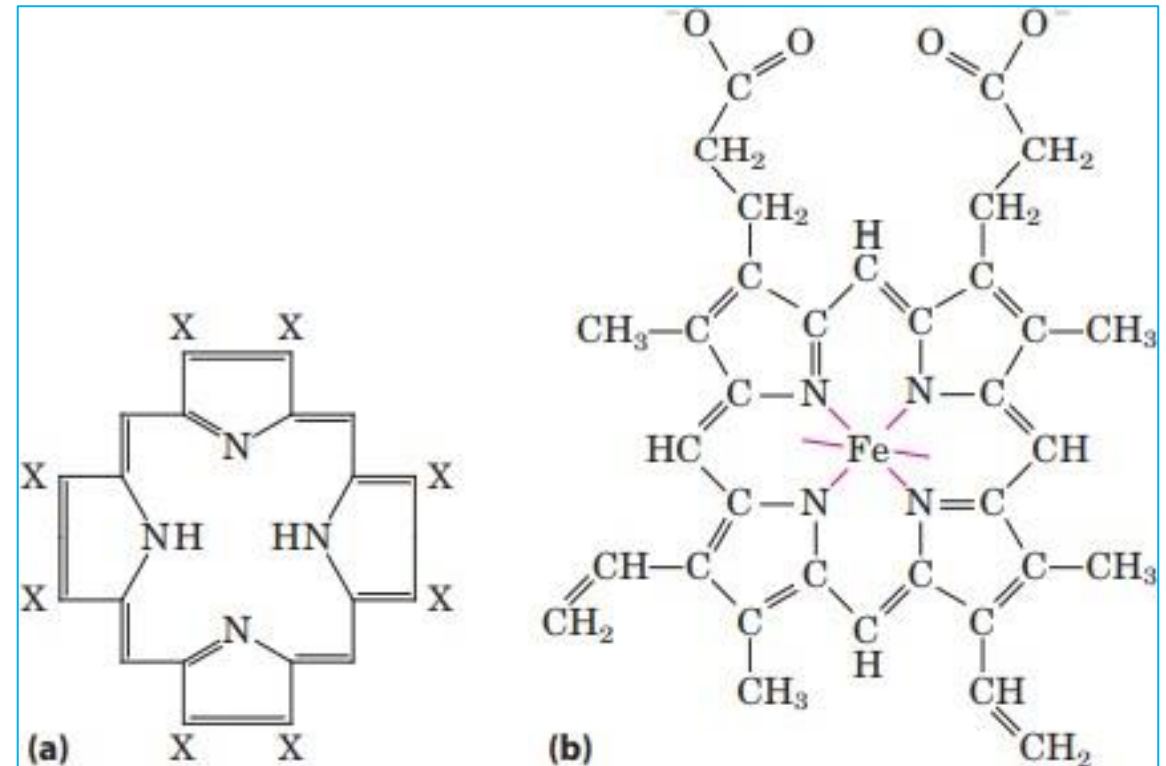


Estrutura da hemoglobina

- Possui 4 subunidades: duas cadeias de α -globina e duas cadeias de β -globina

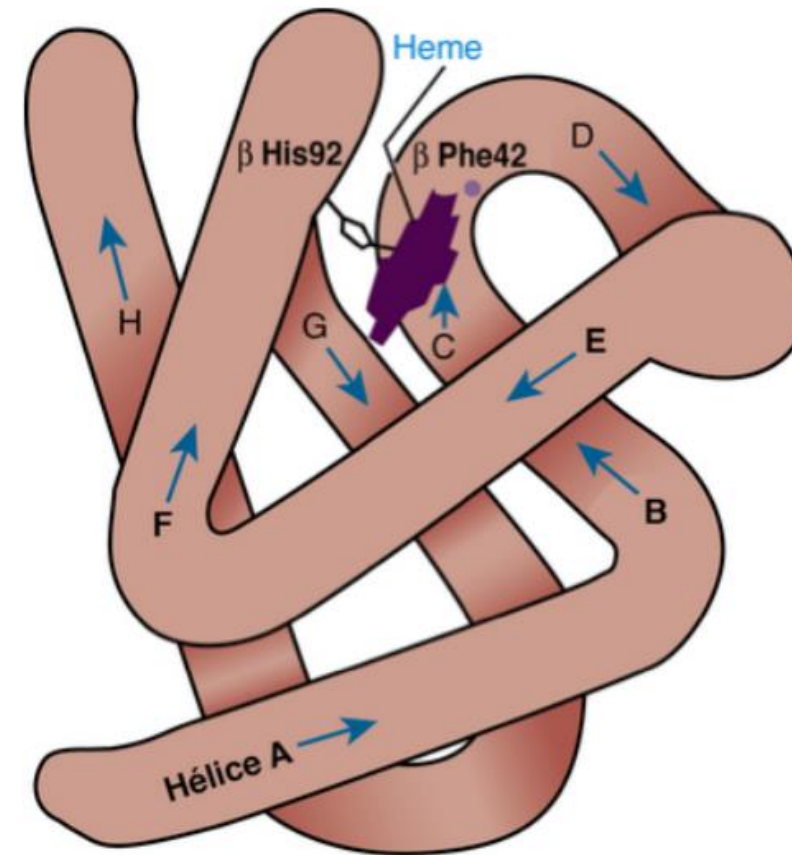
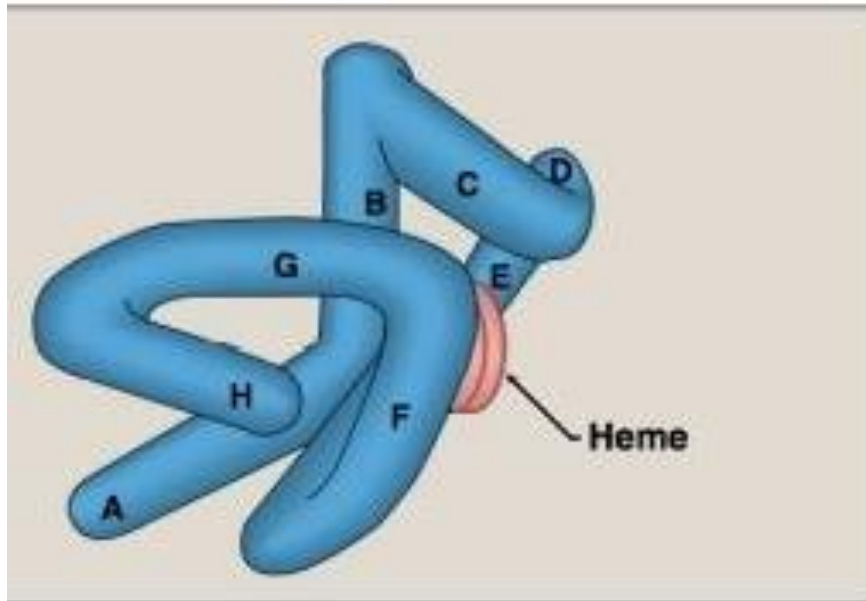


Protoporfirina IX



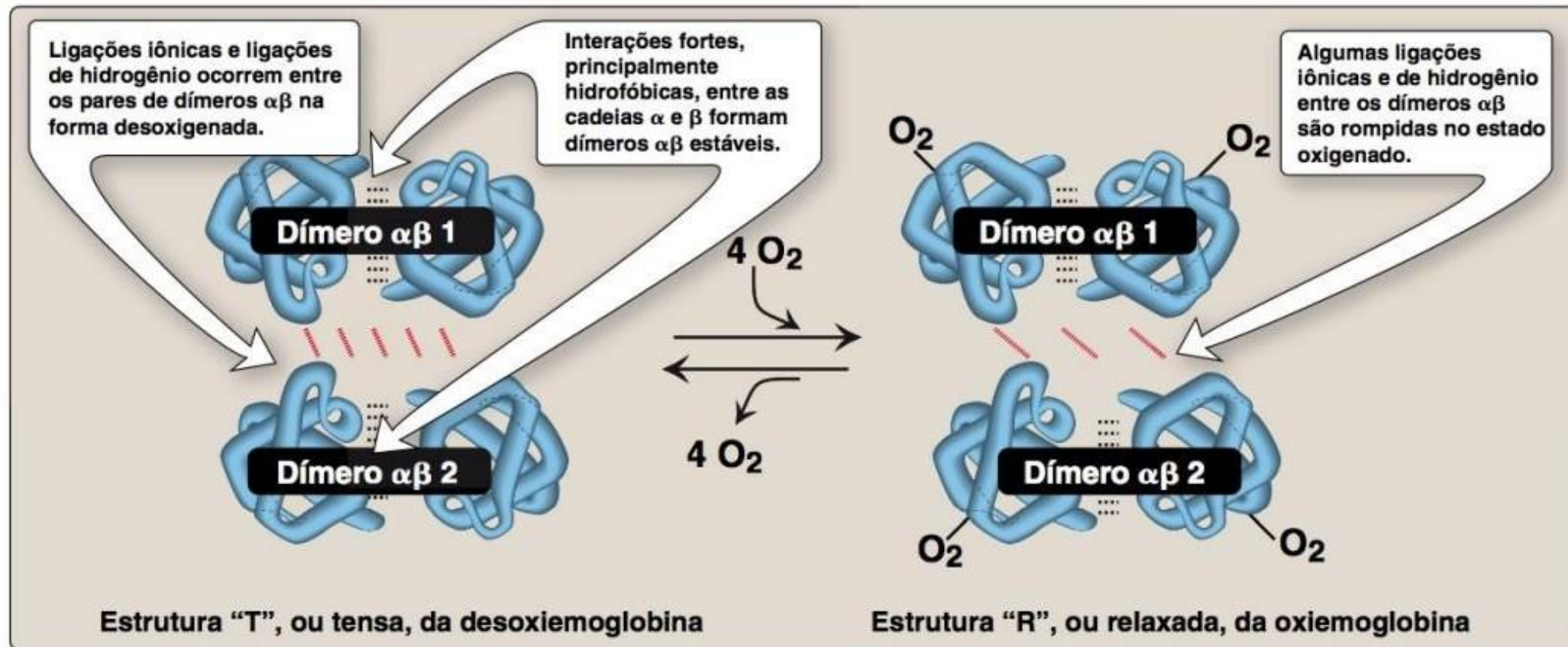
Estrutura da hemoglobina

- 8 regiões helicoidais (A-H).
- 2 resíduos conservados: Phe42 (envolve o anel de porfirina) e His92 (o ferro do heme liga-se covalentemente).



Estrutura da hemoglobina

- Possui 4 subunidades: duas cadeias de α -globina e duas cadeias de β -globina



Estado T: diminui a afinidade pelo O_2 (estado tenso);
Estado R: aumenta a afinidade pelo O_2 (estado relaxado).

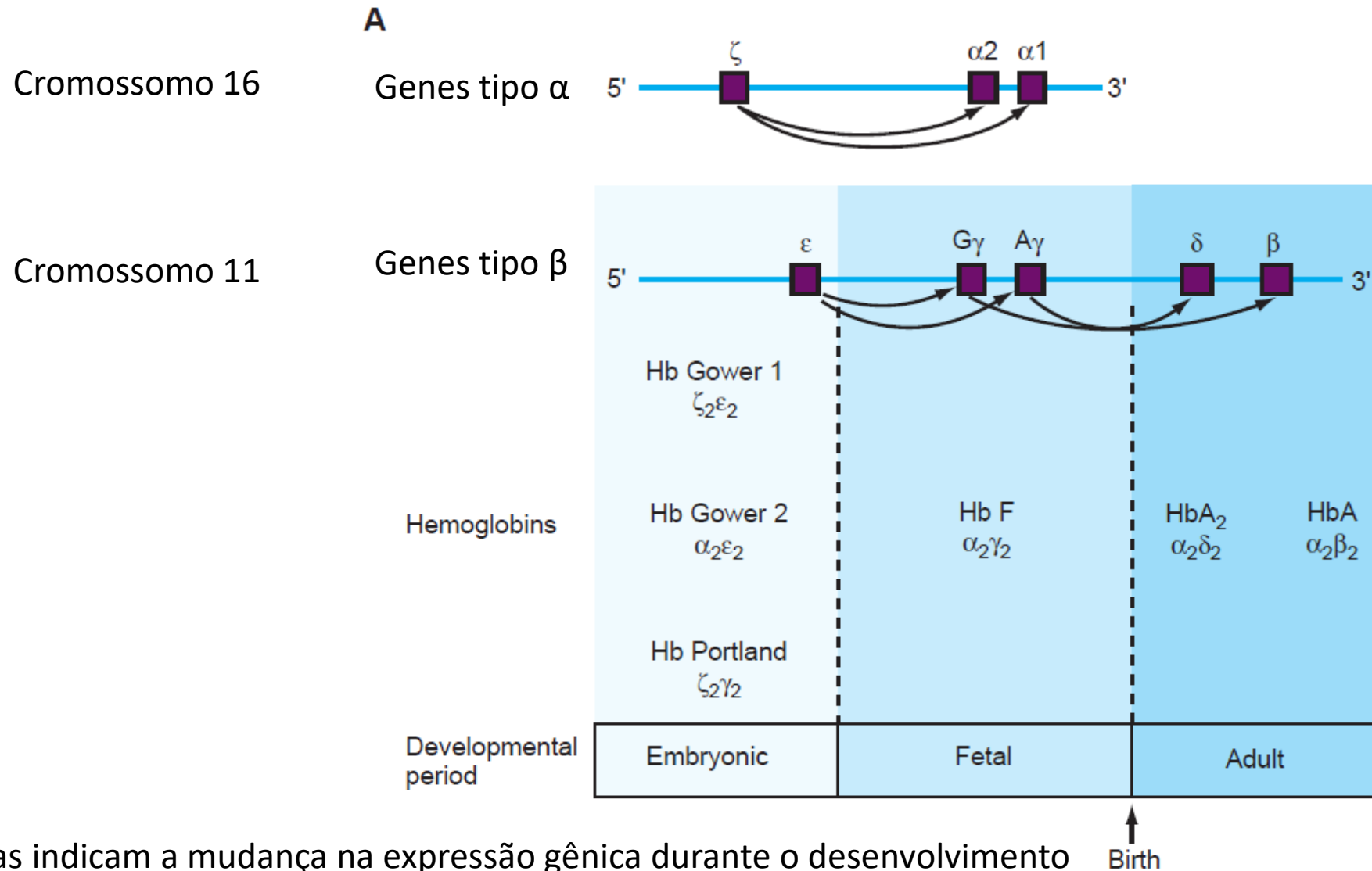
Hemoglobinas humana

| HEMOGLOBINA | COMPOSIÇÃO | REPRESENTAÇÃO |
|-------------|-------------------------|---------------------------------|
| A | $\alpha_2\beta_2$ | 95-98% da Hb do adulto |
| A2 | $\alpha_2\delta_2$ | 1,5-3,5% da Hb do adulto |
| F | $\alpha_2\gamma_2$ | HbFetal, 0,5-1% da Hb do adulto |
| Gower 1 | $\zeta_2\varepsilon_2$ | Hemoglobina embrionária |
| Gower 2 | $\alpha_2\varepsilon_2$ | Hemoglobina embrionária |
| Portland | $\gamma_2\gamma_2$ | Hemoglobina embrionária |

Sigma
Epsilon
Gama
Alfa
Beta

Globinas - genes

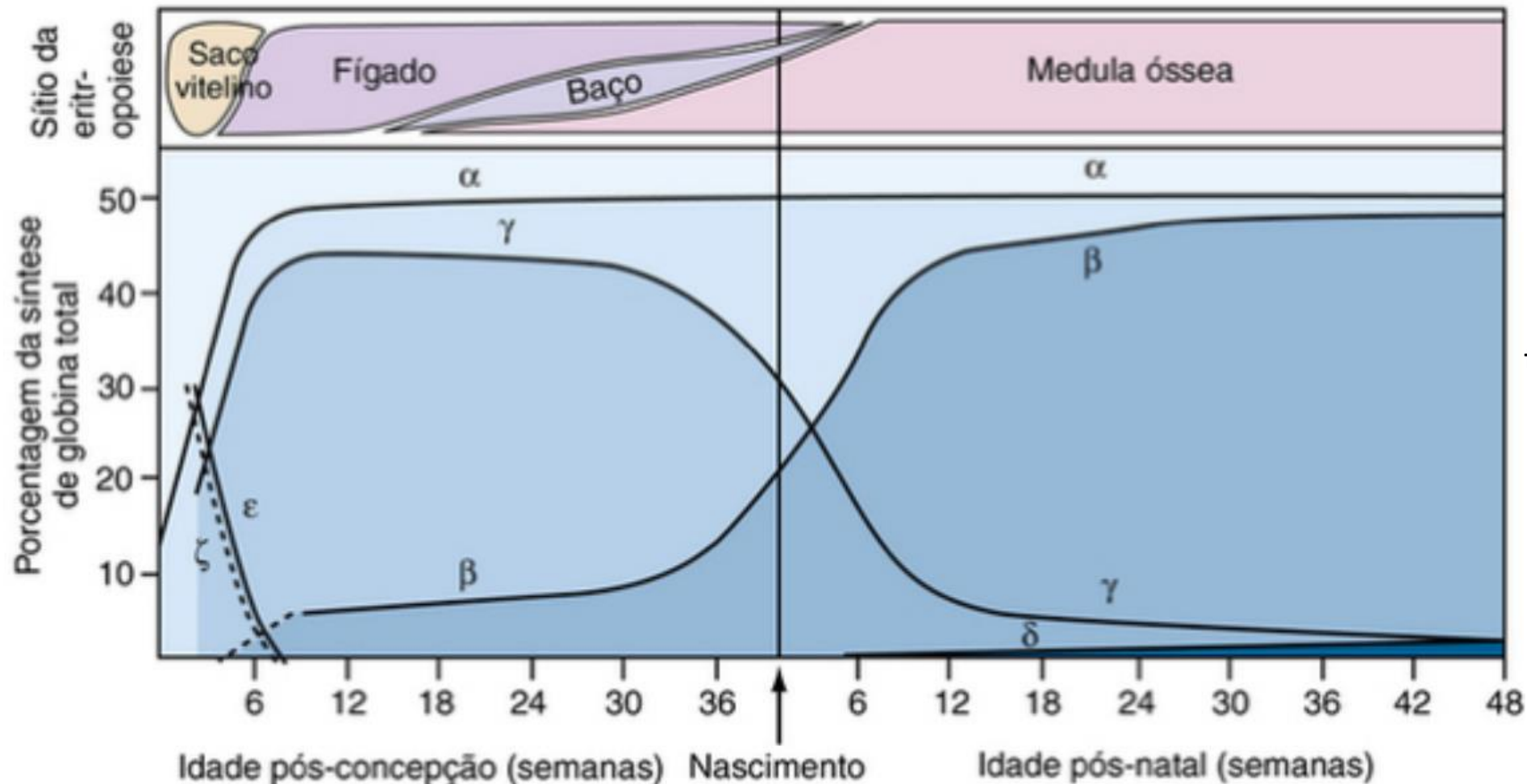
➤ Organização dos genes de globina humana



As flechas indicam a mudança na expressão gênica durante o desenvolvimento

Expressão dos genes da hemoglobina

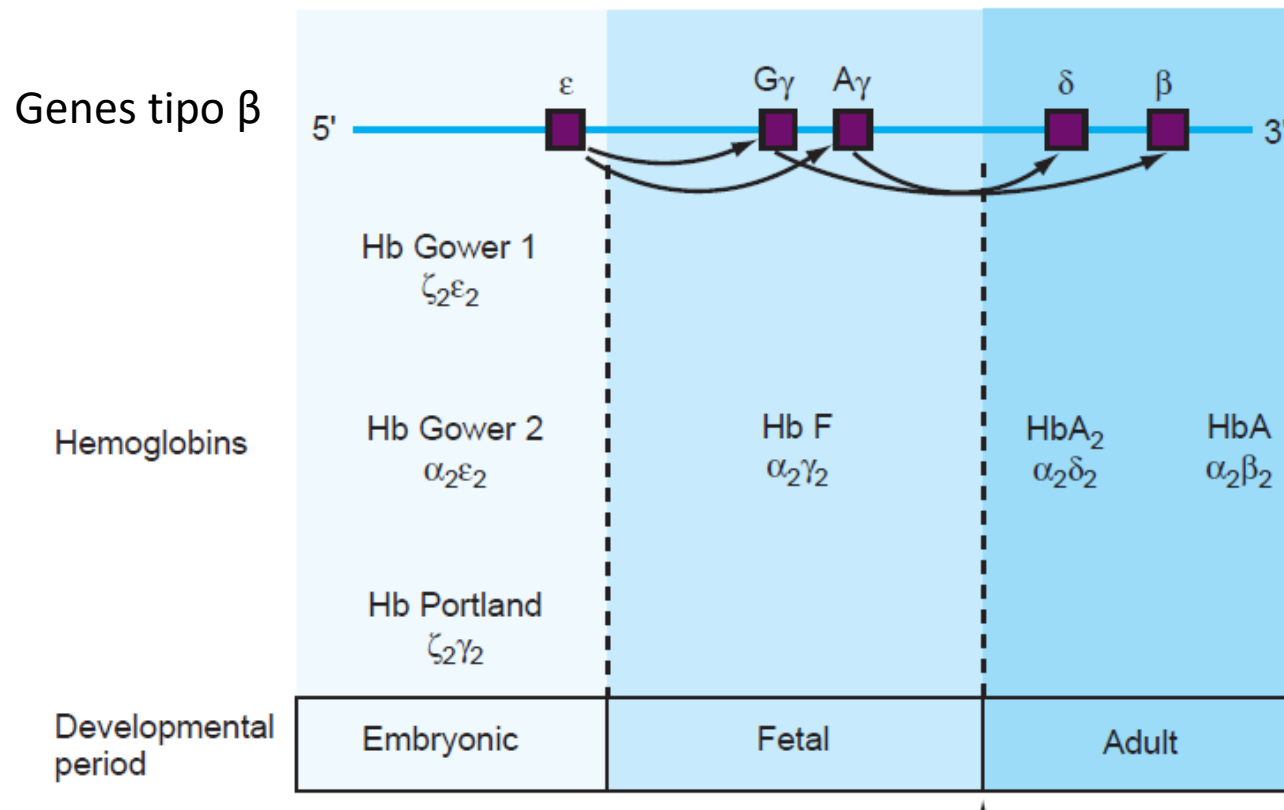
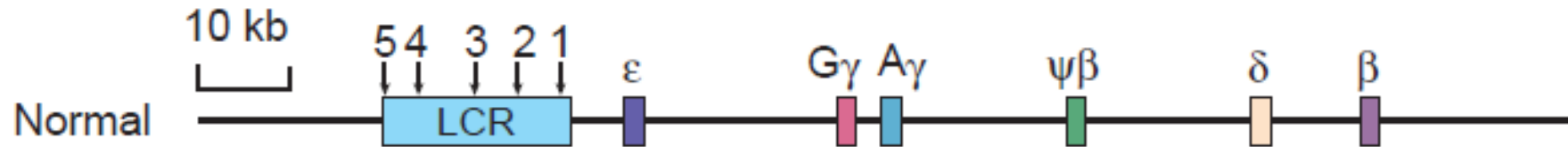
- As mudanças temporais da síntese de globinas são acompanhadas por mudanças no principal sítio da eritropoiese → processo de “liga e desliga”



A síntese da cadeia β se torna significativa após o nascimento

Expressão dos genes da hemoglobina

➤ Regulação da expressão gênica – cluster β -globina

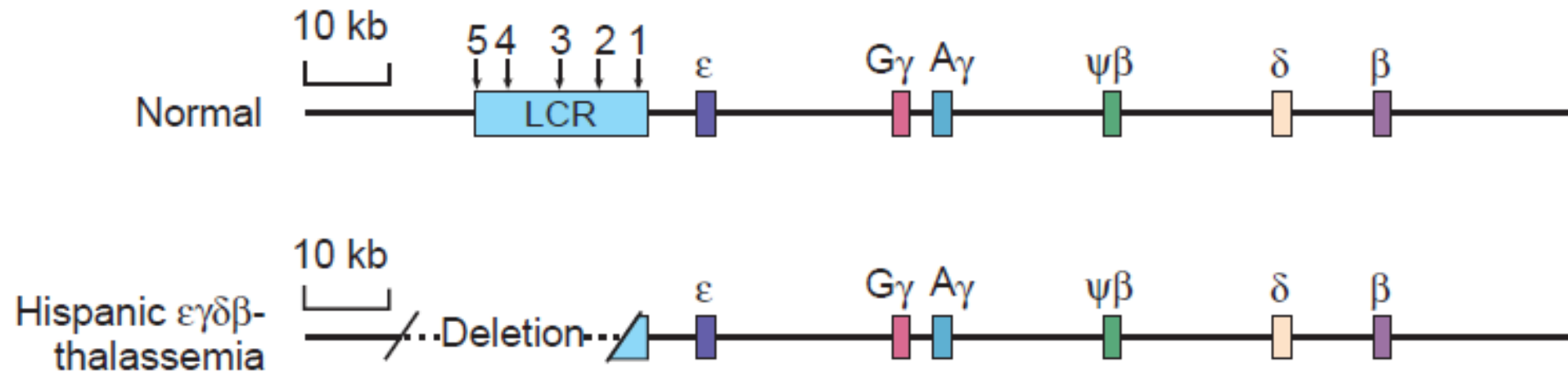


LCR = região controladora do *locus*

LCR é definida por 5 sítios hipersensíveis a Dnase I (estado aberto da cromatina).

Expressão dos genes da hemoglobina

➤ Regulação da expressão gênica – cluster β -globina



Caso Clínico

➤ Histórico

- T.V.F.F, nascida em Ji-Paraná-RO; 5 anos de idade, parda, sexo feminino.
- A doença foi detectada pelo teste do pezinho;

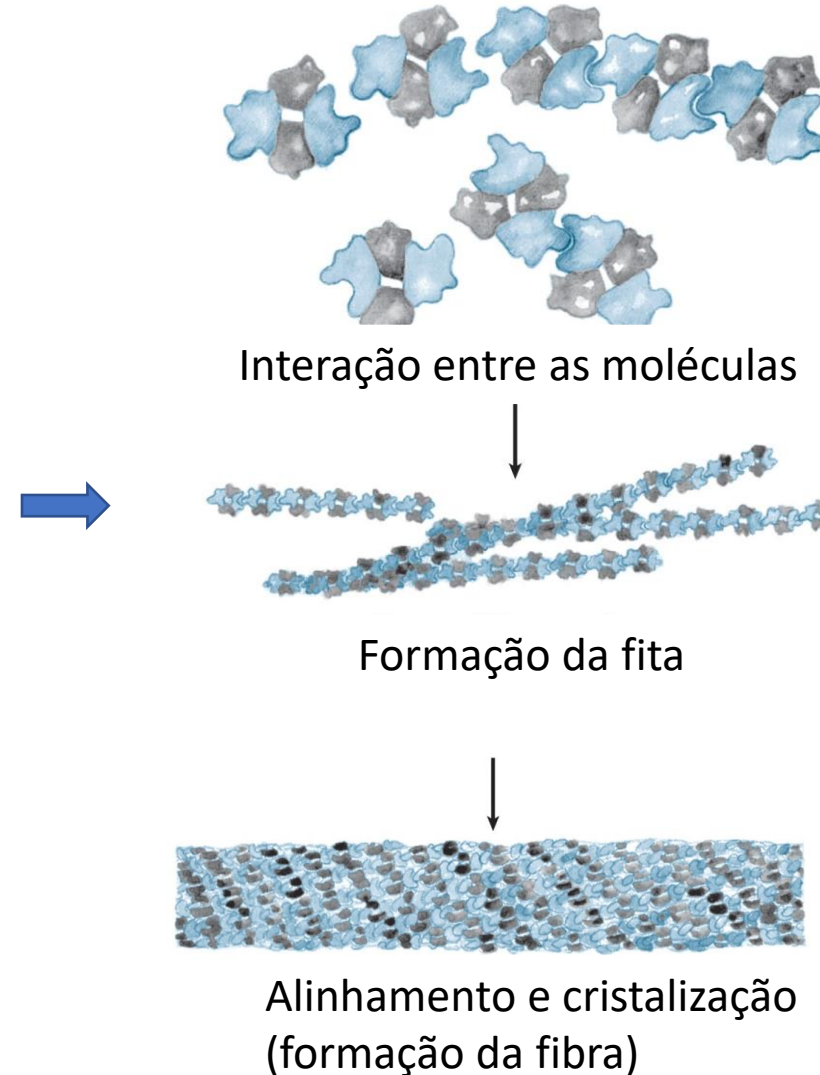
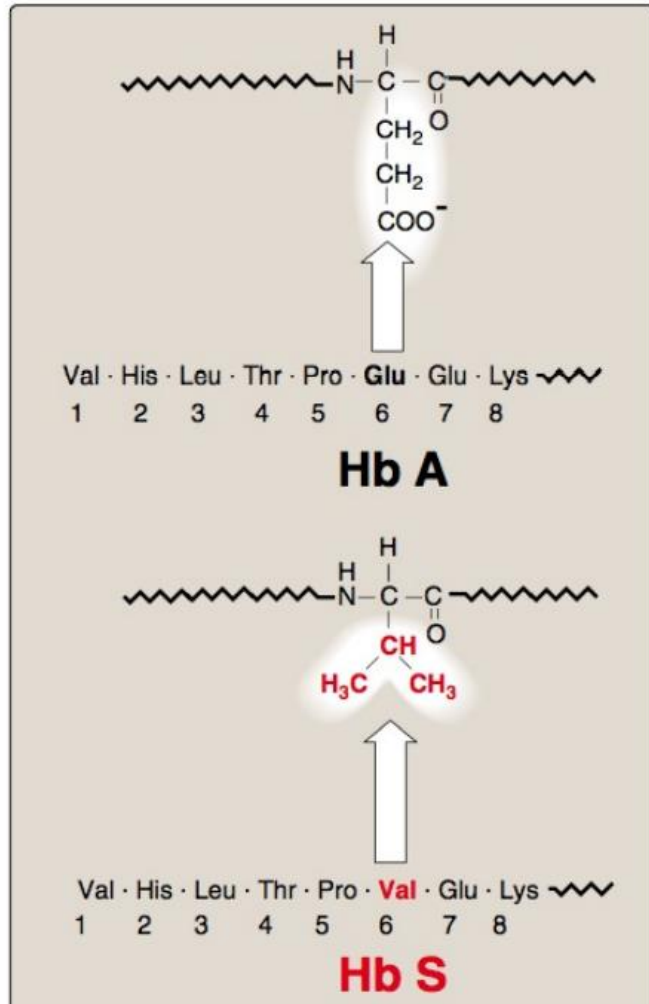
➤ Principais sintomas

Febre, dor de cabeça e abdominal e no exame físico estava hipocorada, hidratada e com o abdômen semigloboso;

A doença está correlacionada com a **proteína** que possui como função transportar oxigênio no organismo.

Anemia falciforme

- Doença genética causada por uma mutação de ponto – Glu → Val
- Mudança do sexto aa da β -globina;



Anemia falciforme



Vaso-oclusão levou ao não funcionamento do baço;

Não funcionamento correto do baço é responsável pela suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas.

Figura 3.20

Eventos celulares e moleculares que levam a uma crise falciforme.

Anemia falciforme

Sintomas

Atraso no crescimento e desenvolvimento;

Esplenomegalia;

Infecções bacterianas recorrentes;

Úlceras nas pernas;

Perda visual;

Síndrome torácica aguda.

A doença altera a forma das hemácias, responsáveis por transportar oxigênio para os órgãos. Elas ganham formato de foice, prejudicando a circulação

SINTOMAS

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|
|  Dores <ul style="list-style-type: none">■ cabeça■ ossos■ articulações■ tórax■ abdômen |  ■ cor amarelada nos olhos ■ inchaço e vermelhidão nos pés e mãos |  ■ Abertura de feridas e dificuldade de cicatrização ■ urina amarronzada |  Infecções constantes <ul style="list-style-type: none">■ garganta■ pulmões■ ossos |  Síndrome torácica aguda <ul style="list-style-type: none">■ falta de ar■ dor na região do tórax■ febre |  Obstrução do baço <ul style="list-style-type: none">■ dor na barriga■ inchaço■ anemia severa |
|---|--|---|---|--|--|

ATENÇÃO aos Sinais:

Nas crianças, dor e inchaço nos dedos das mãos e pés podem ser um dos primeiros sinais de anemia falciforme.

ANEMIA FALCIFORME ANGOLA
www.anemifalciforme-angola.org



Dactilite – tumefação dolorosa das mãos ou do pés pela oclusão dos capilares.

Anemia falciforme

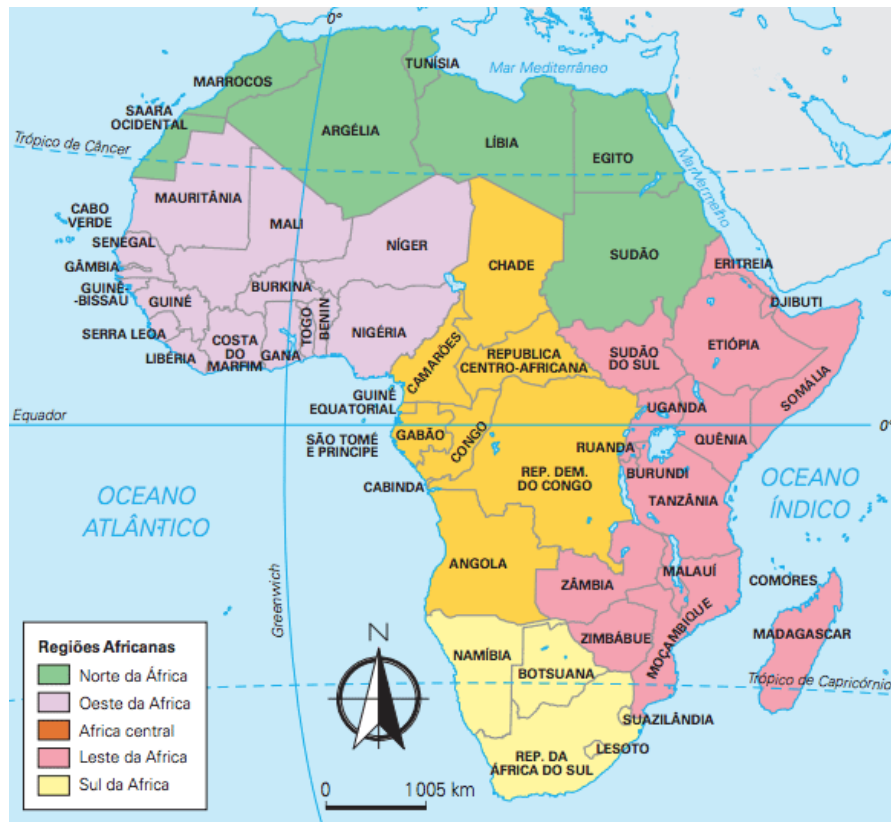
- A homozigose leva à anemia falciforme – autossômica recessiva - $Hb^S Hb^S$
- ❖ Hemoglobina falciforme - $\alpha^2\beta^{2S}$
- Traço falciforme – heterozigotos - $Hb^A Hb^S$
- ❖ 8% afro-americanos e > 8% africanos (centro-oeste)



25% dos africanos nascidos nessa região são heterozigotos para essa característica

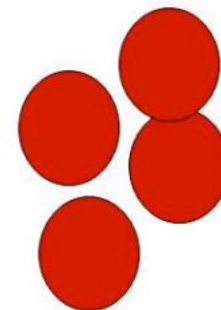
Anemia falciforme

- A homozigose leva à anemia falciforme – autossômica recessiva - $Hb^S Hb^S$
- ❖ Hemoglobina falciforme - $\alpha^2\beta^{2S}$
- Traço falciforme – heterozigotos - $Hb^A Hb^S$
- ❖ 8% afro-americanos e > 8% africanos (centro-oeste)



25% dos africanos nascidos nessa região são heterozigotos para essa característica

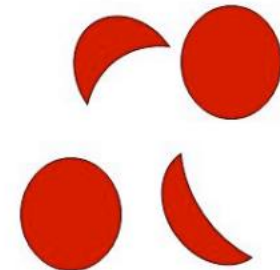
$Hb^A Hb^A$ =
normal cells



$Hb^S Hb^S$ =
sickle cells



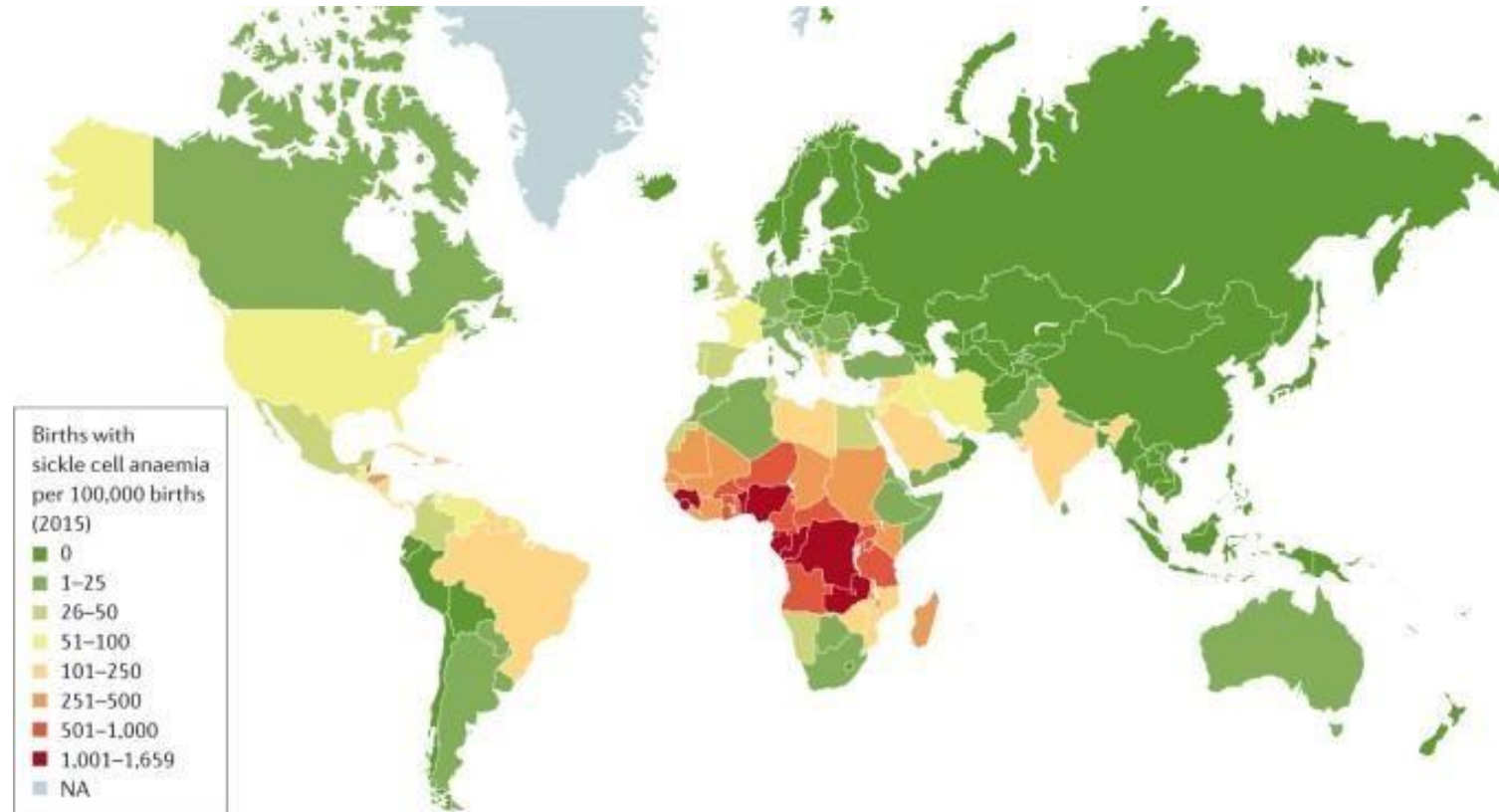
$Hb^A Hb^S$ =
some of each



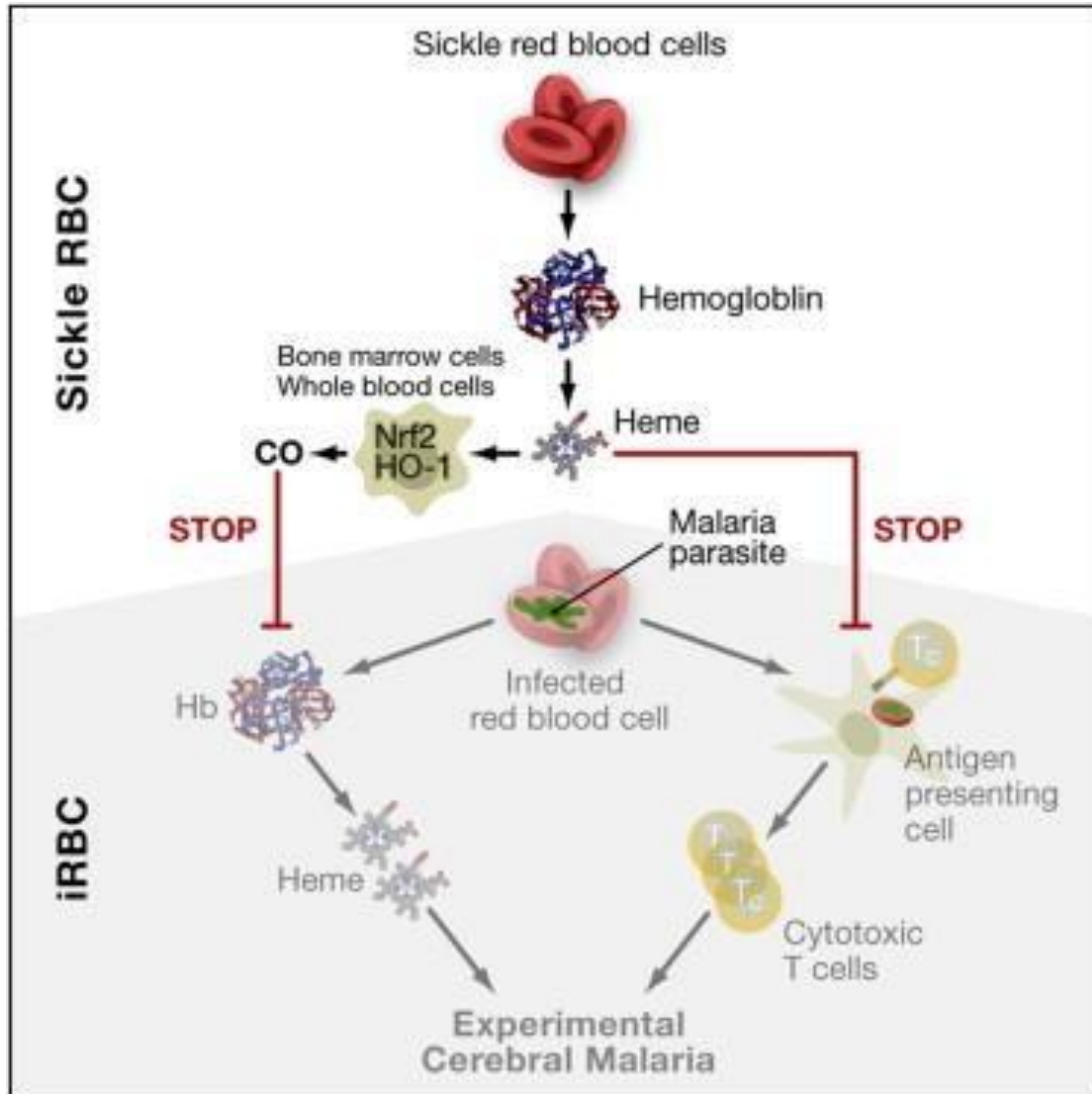
Anemia falciforme

➤ Vantagem do heterozigoto

Uma única cópia de um alelo não resulta na doença, mas traz tolerância ao parasita *Plasmodium*.



➤ Anemia falciforme – vantagem do hererozigoto



A hemoglobina falciforme induz a expressão da heme oxigenase-1 (HO-1)

HO-1 produz monóxido de carbono (CO), que confere proteção contra a malária

O CO não modula a carga parasitária do hospedeiro

Hemoglobina falciforme confere tolerância do hospedeiro à malária

Talassemias

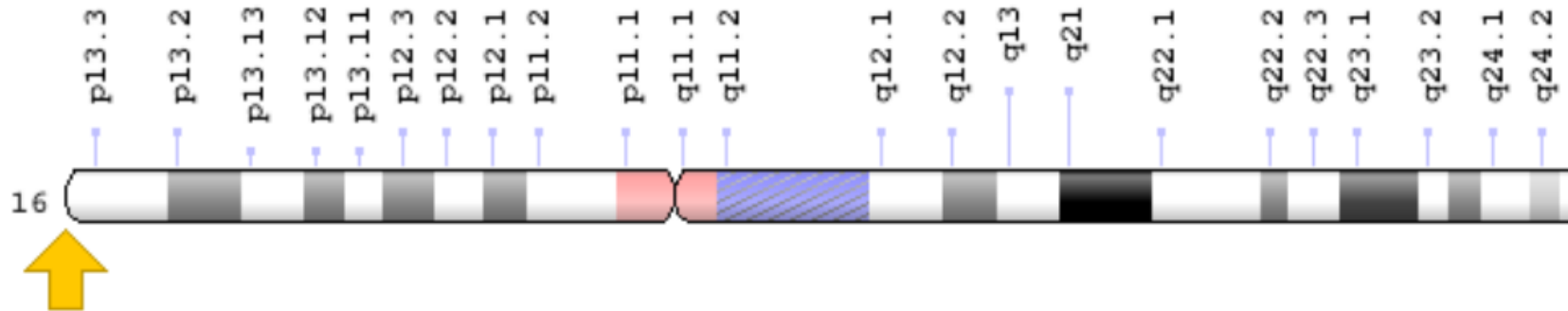
- São os distúrbios monogênicos mais comuns no mundo;
- Mutações reduzem a síntese ou a estabilidade de α -globina e β -globina;

Gene da cadeia α -globina = α -talassemia

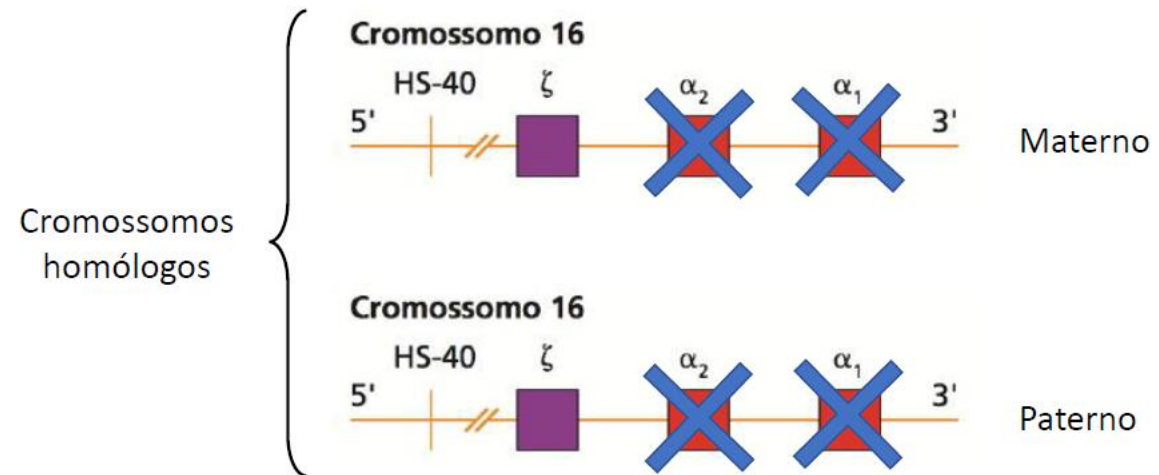
Gene da cadeia β -globina = β -talassemia

α -Talassemia

- Mutação ocorre no cromossomo 16



- Autossômica recessiva
- Geralmente causada pela deleção de genes de globina- α .

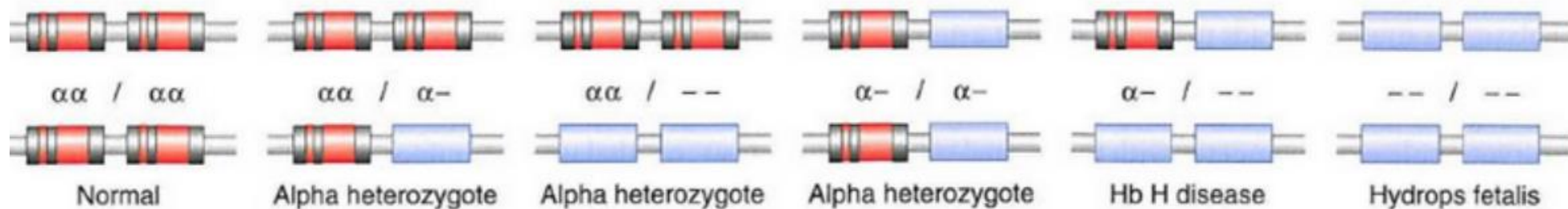


Formação de uma hemoglobina anormal, o que resulta na destruição das hemácias e consequente anemia.

Principal causa das α -talassemias: deleção completa de um ou mais genes de globina α (α^0)

α -Thalassemia - genótipos

| Condição Clínica | No de genes α funcionais | Genótipo gene da α -globina | Produção de cadeia α |
|--|---------------------------------|--|-----------------------------|
| Normal | 4 | $\alpha\alpha / \alpha\alpha$ | 100% |
| Portador silencioso | 3 | $\alpha\alpha / \alpha-$ | 75% |
| Traço de α -talassemia | 2 | $\alpha\alpha / --$ ou $\alpha- / \alpha-$ | 50% |
| Doença da Hemoglobina H (β_4) | 1 | $\alpha- / -$ | 25% |
| Hidropsia fetal ou Hemoglobina Bart (Hb Bart: γ_4) | 0 | $-- / --$ | 0% |



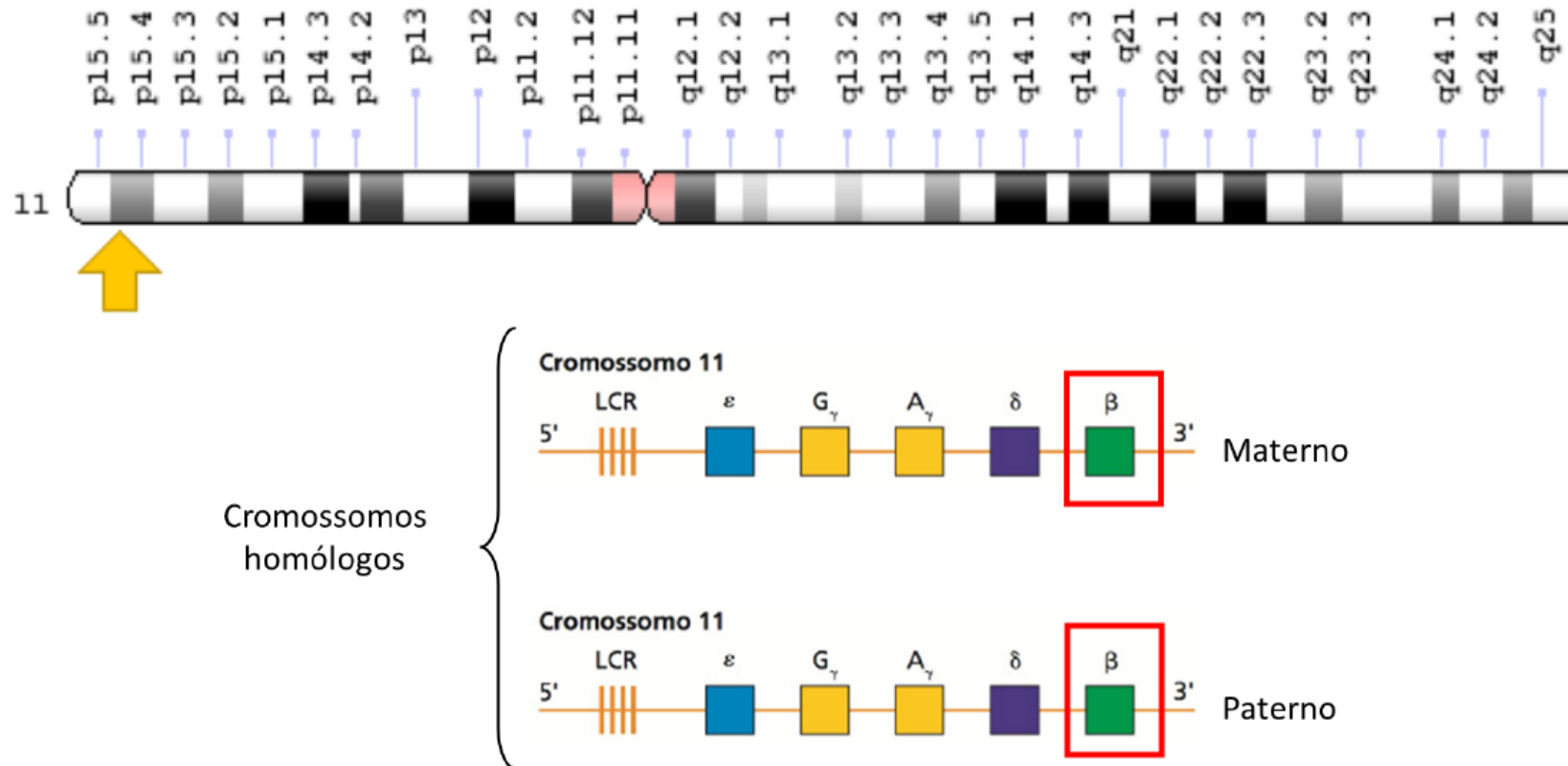
α -Thalassemia - genótipos



Figura 7.5 α -talassemia: hidropsia fetal, resultado da supressão dos quatro genes de α -globina (α^0 -talassemia homozigótica). A principal hemoglobina presente é a Hb Barts (γ_4). A doença é incompatível com a vida além do estágio fetal. (Cortesia do Prof. D. Todd.)

β -Talassemia

- Autossômica recessiva
- Reduz a produção de hemoglobina



Principal causa das β -talassemias: mutações nos genes da globina β , levando à não produção (β^0) ou baixa produção da globina mutada (β^+)

β-Talassemia

➤ Classificações

Talassemia maior – o indivíduo carrega os dois alelos da B-talassemia

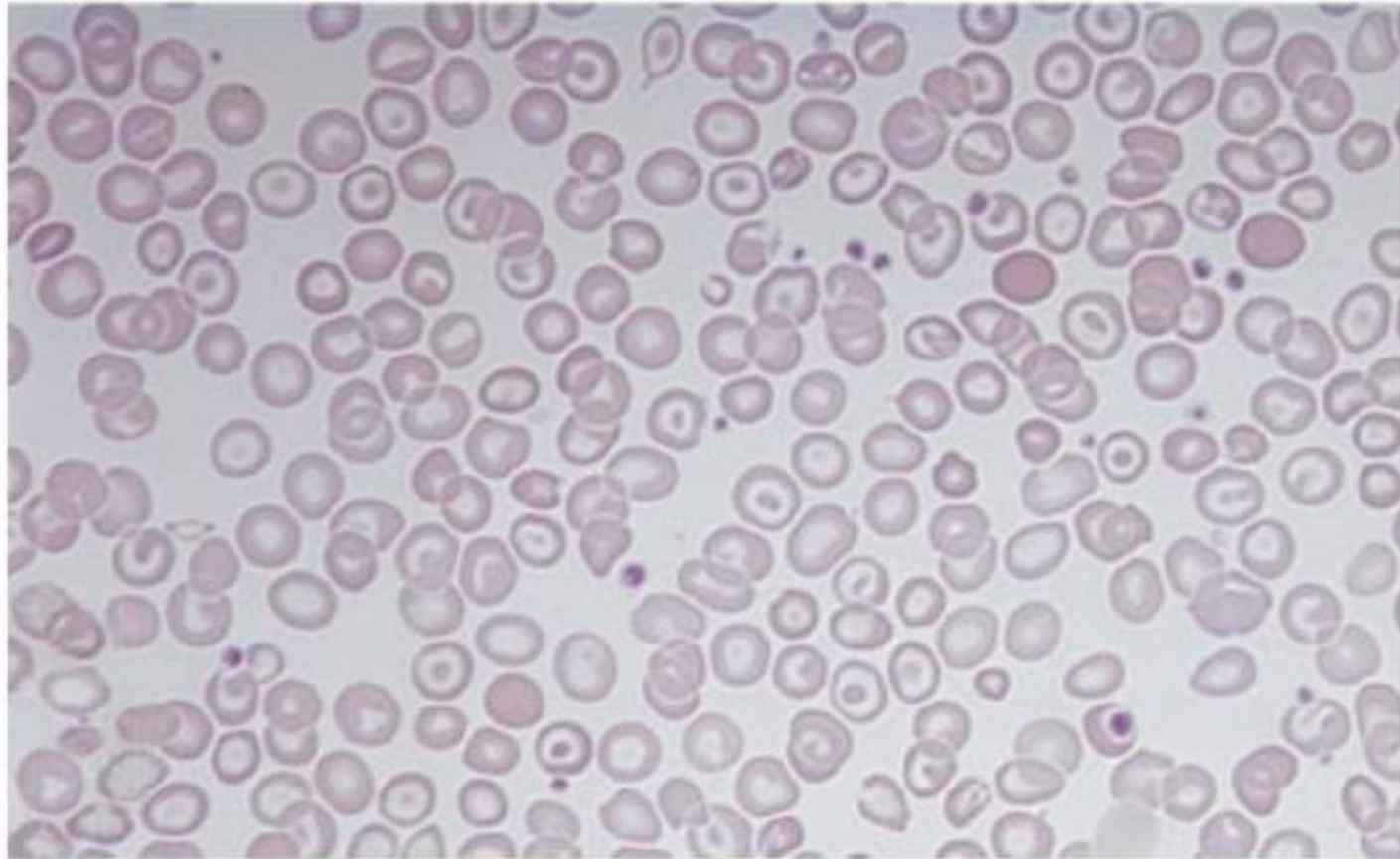
→ Apresenta anemia severa e precisa de cuidados médicos por toda a vida - esplenomegalia e são dependentes de transfusão

Talassemia menor – portadores de um alelo da B-talassemia

→ Apresenta uma vida normal – esses indivíduos em hemácias hipocrômicas e microcíticas (anemia leve)

β -Talassemia

- Hemácias hipocrômicas e microcíticas



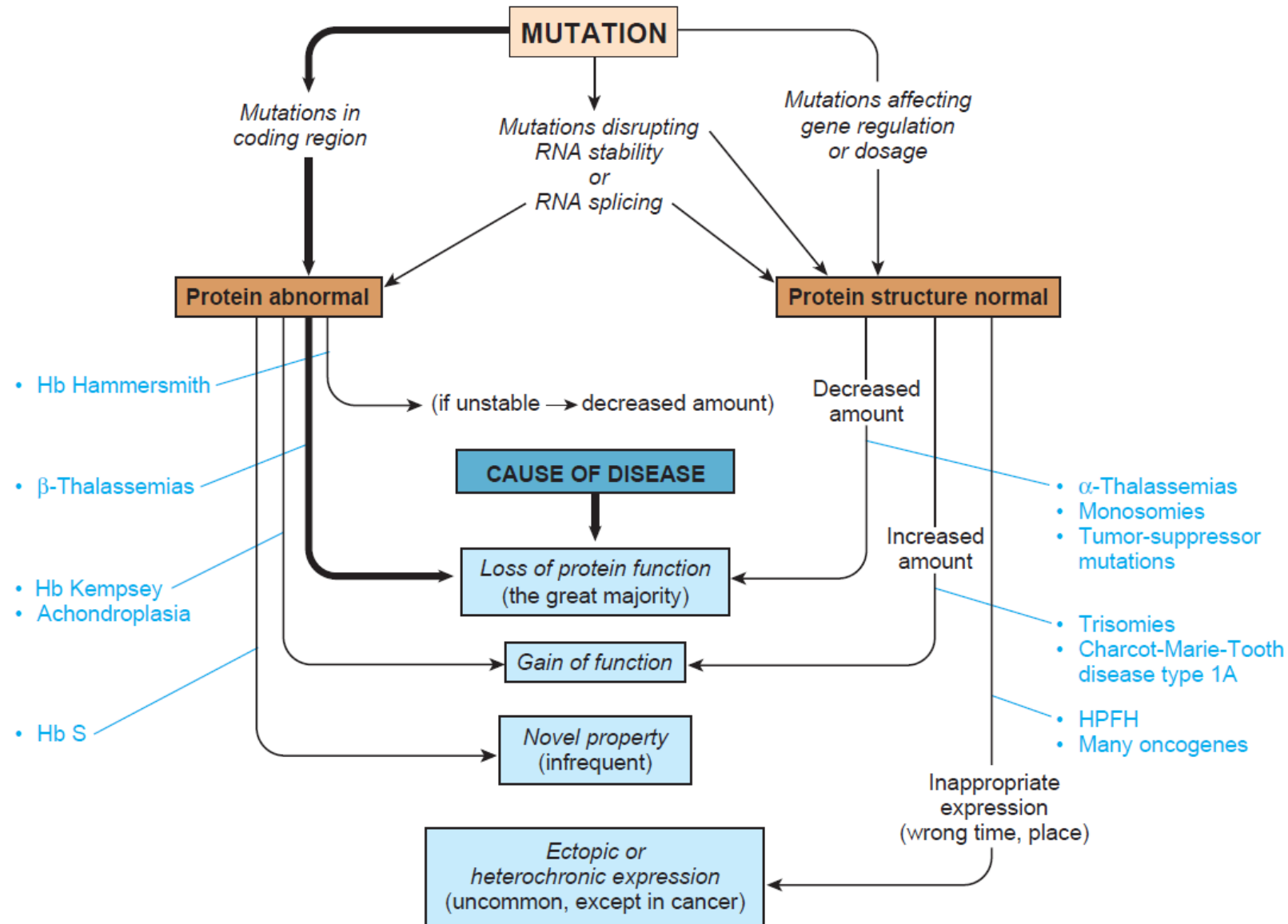
(a)

Microcítica – tamanho menor da hemácia

Hipocrômica têm uma coloração mais clara devido à diminuição do ferro na molécula de hemoglobina;

Efeito das mutações sobre a função proteica

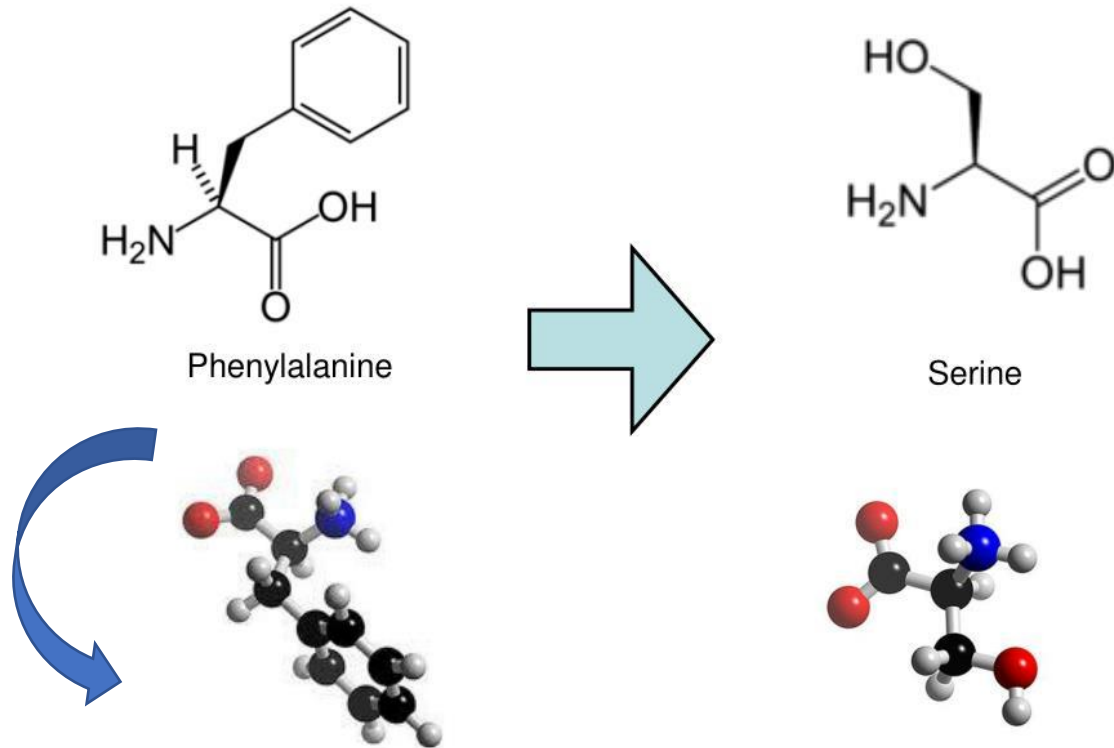
➤ Quantidade reduzida – Hb Hammersmith



Efeito das mutações sobre a função proteica

➤ Quantidade reduzida - Hb Hammersmith

Hb Hammersmith



Essa mutação (Phe → serina – aa pequeno) permite que o grupo heme saia do bolso;

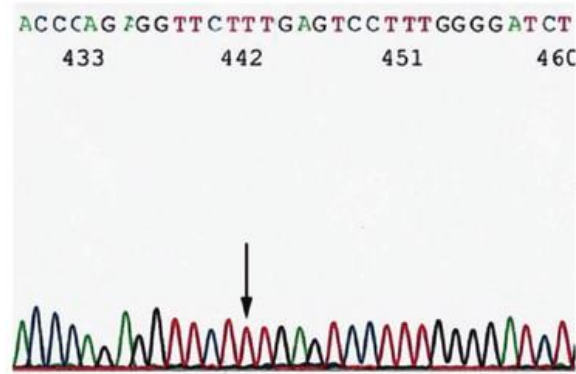
Instabilidade e baixa afinidade pelo oxigênio

aa segura o grupo heme em um “bolso” dentro no monômero da cadeia B-globina

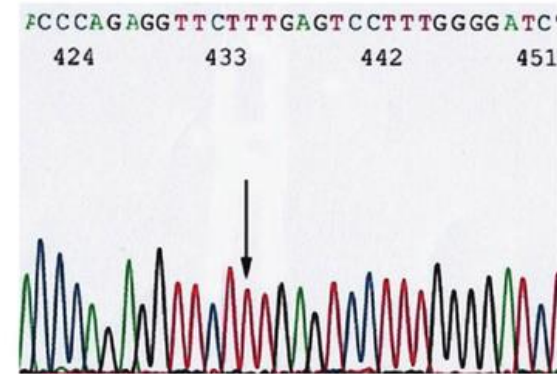
9

Efeito das mutações sobre a função proteica

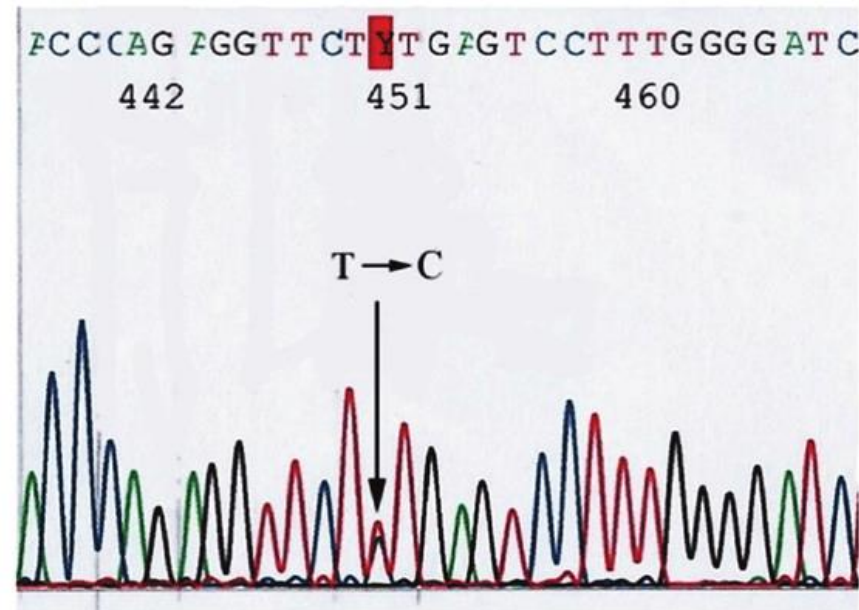
➤ Quantidade reduzida - Hb Hammersmith



A



B



- A) Pai
- B) Mãe
- C) Filha com 6 anos de idade