



# Universidade Federal do Acre

---

## Genética médica

### Doenças genéticas

Profa. Leila P Peters



# O que veremos hoje?

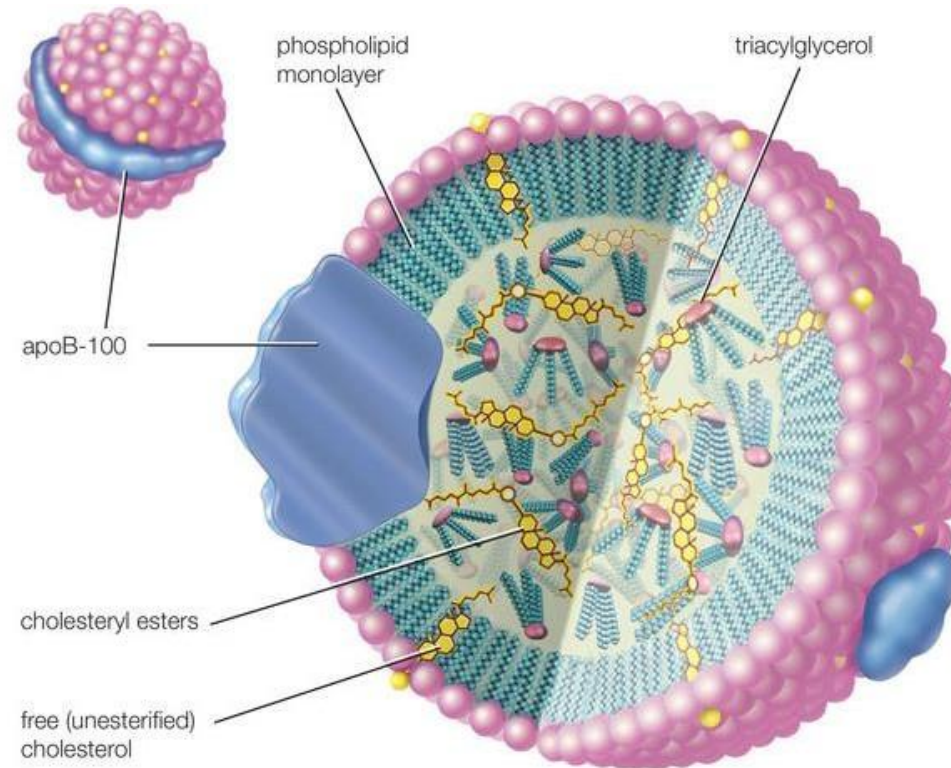
---

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

# Termos genéticos

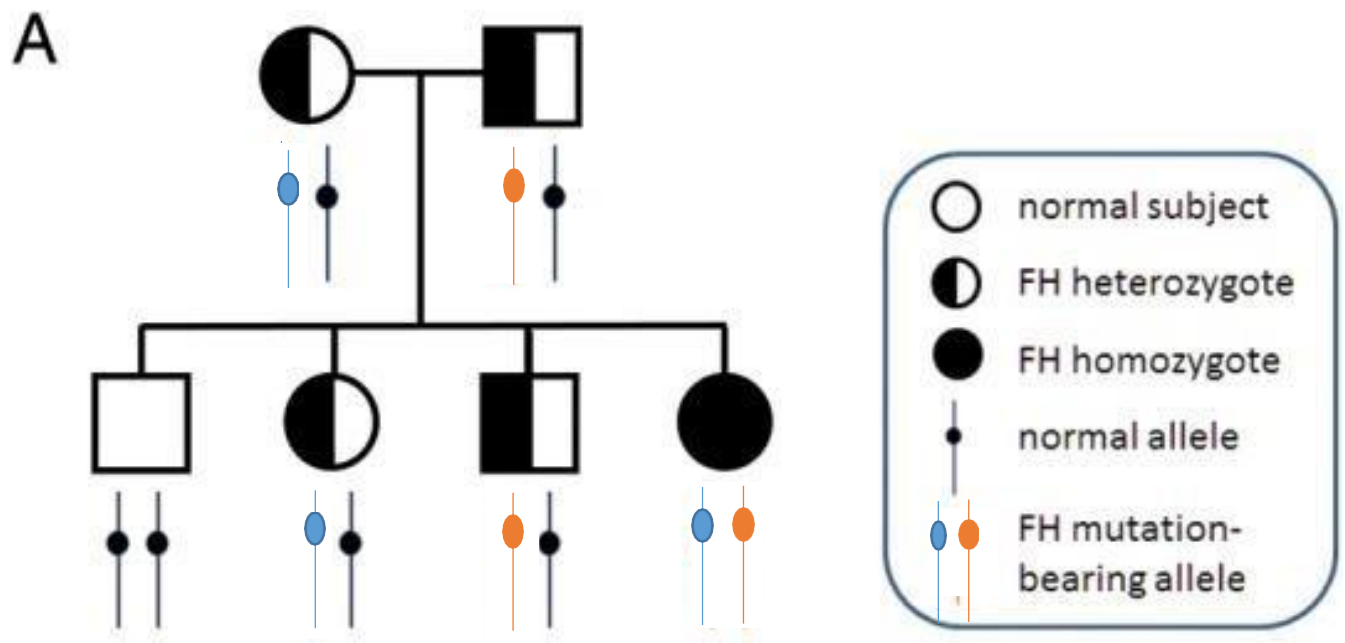
## ➤ Heterozigoto composto

**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.

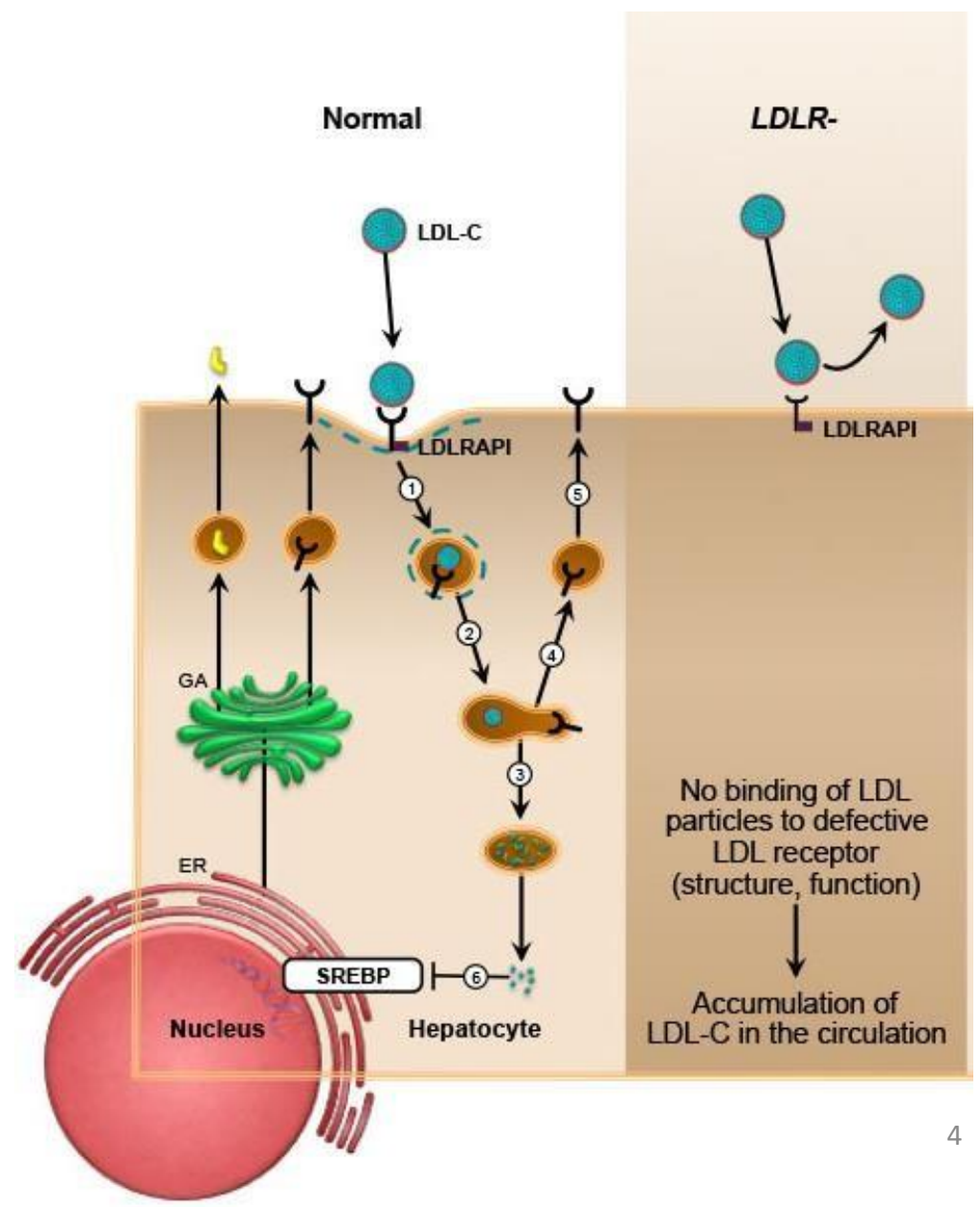
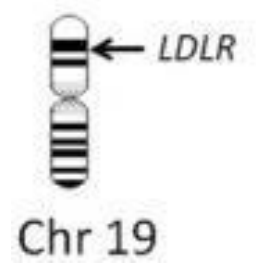


➤ **Heterozigoto composto –herança autossômica codominante**

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

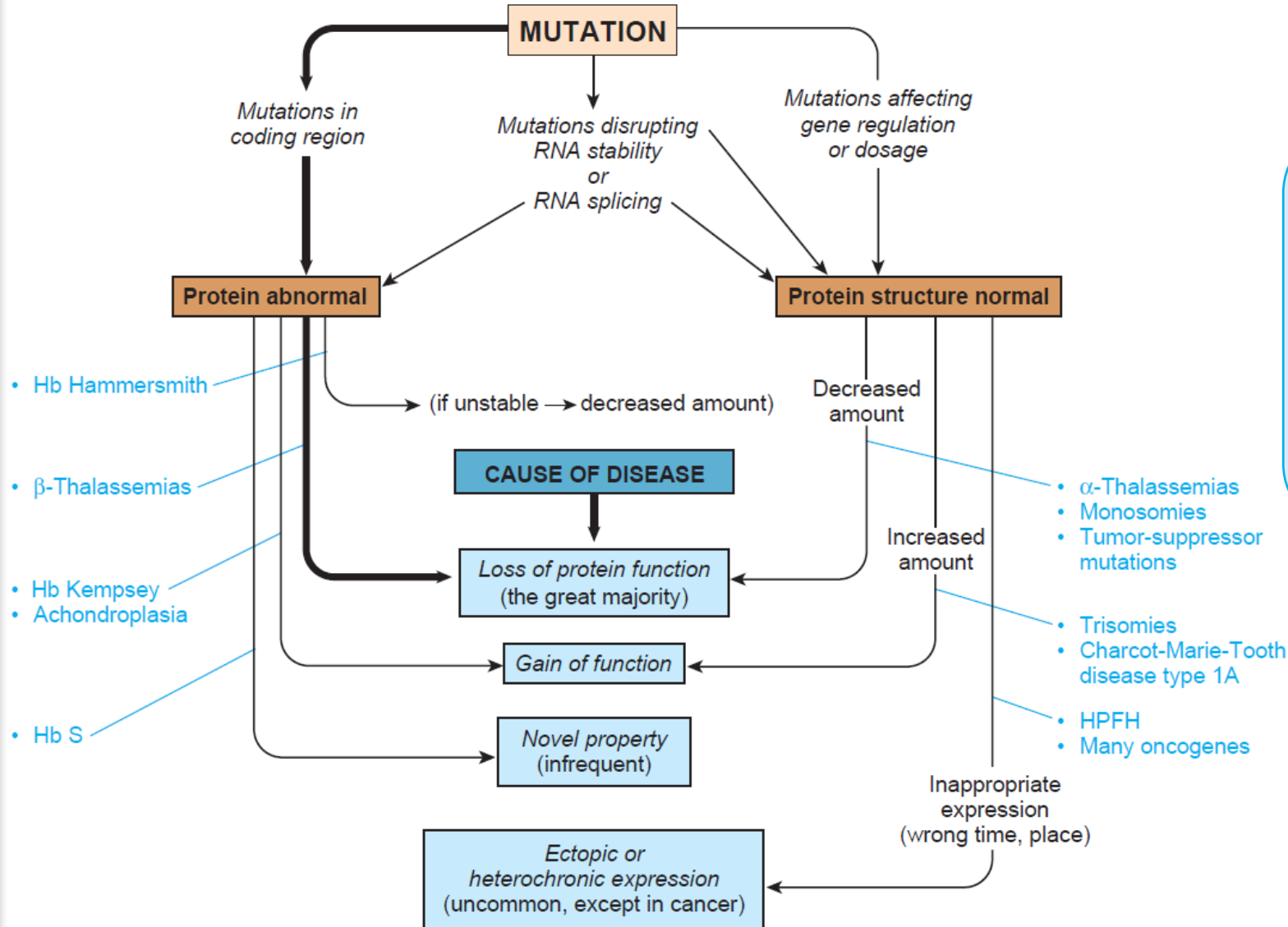


Modifica a quantidade e/ou o produto gênico

O que pode leva esses distúrbios para alterar o DNA?

# Bases moleculares das doenças genéticas

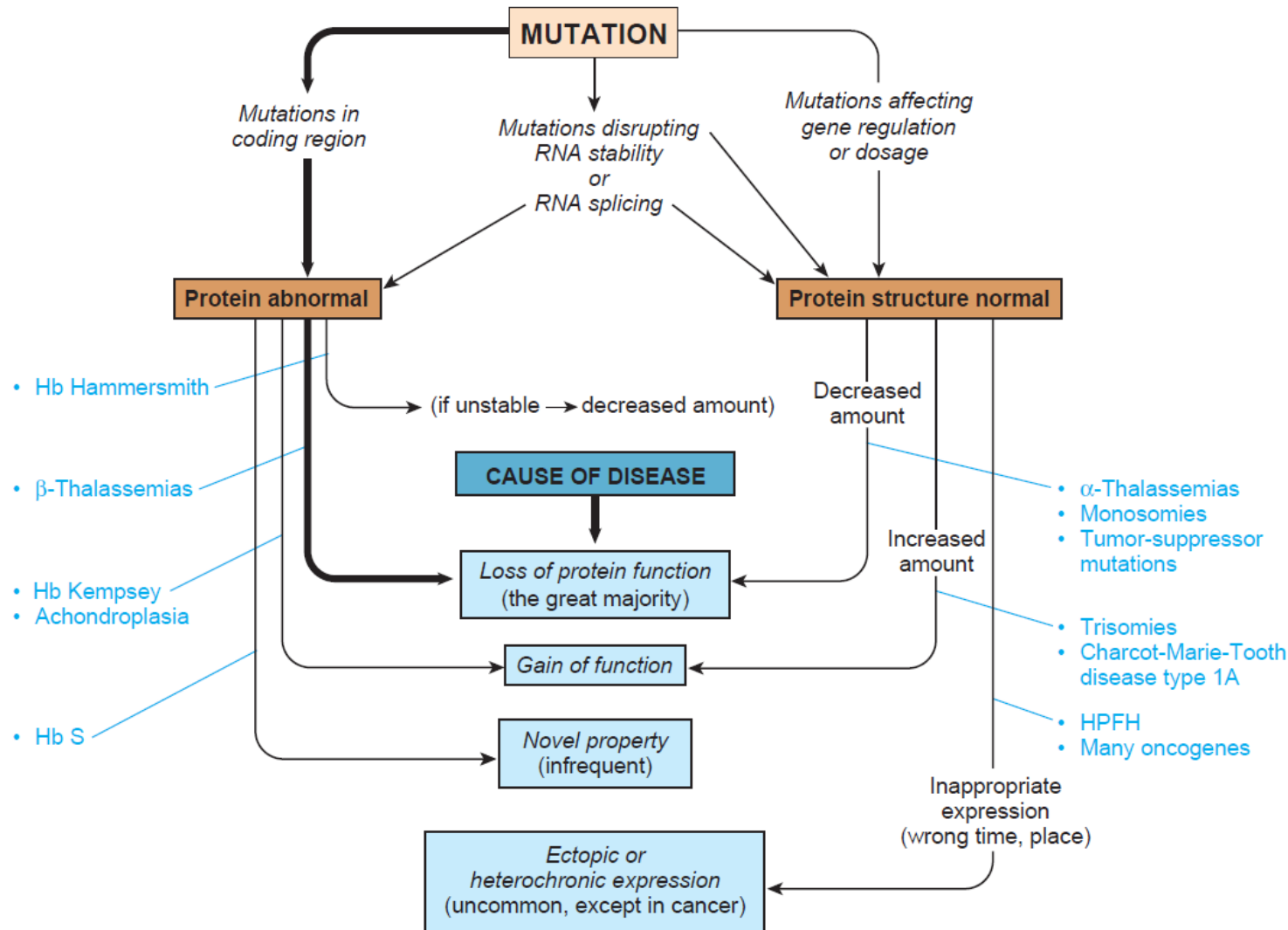
## ➤ Efeito das mutações sobre a função proteica



**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

$\beta$ -talassemias

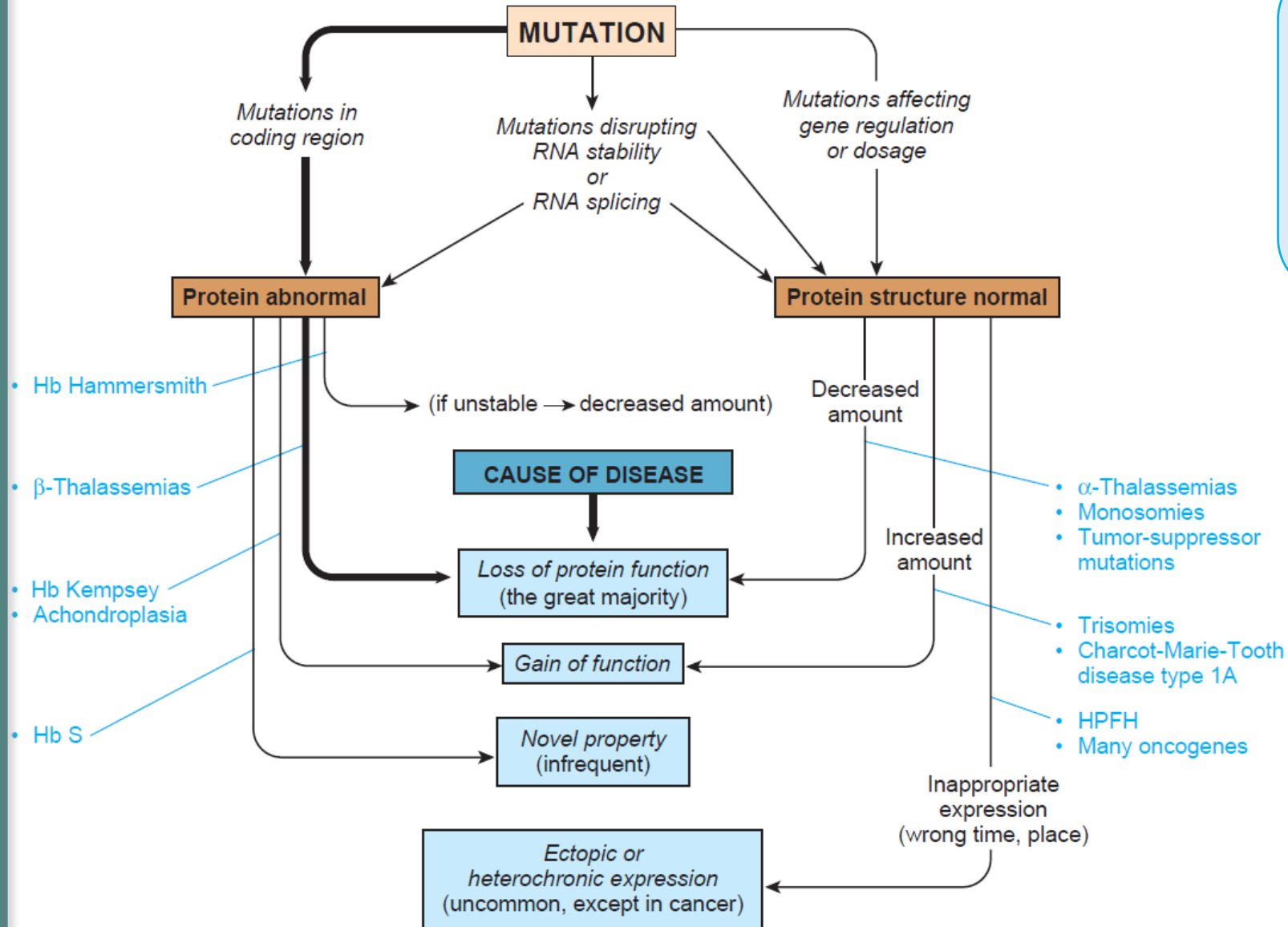
$\alpha$ -talassemias

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



# Efeito das mutações sobre a função proteica

## ➤ Ganho de função



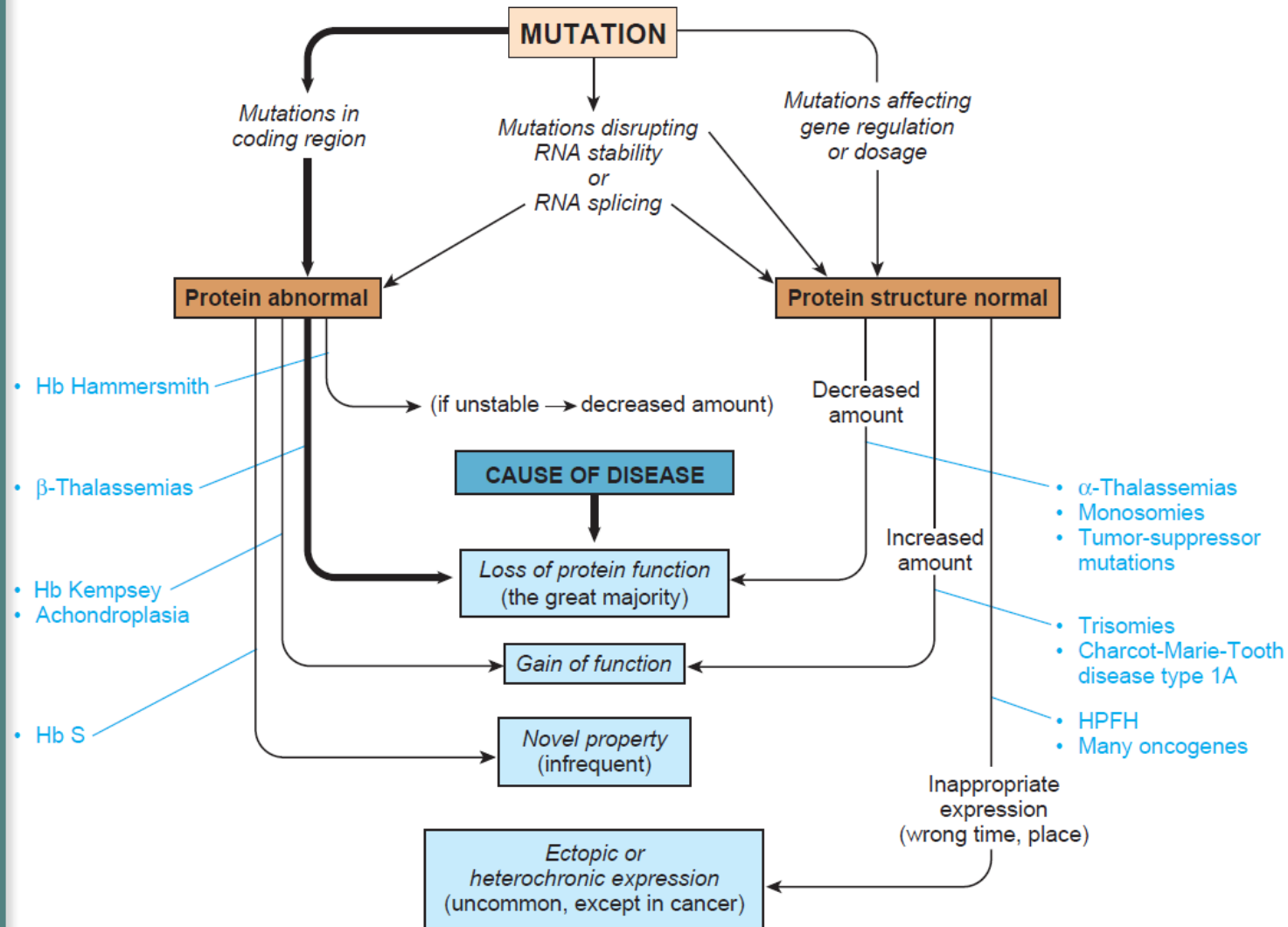
**Ganho de função**  
Mutações que aumentam a síntese da proteína → duplicações de cromossomo



**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

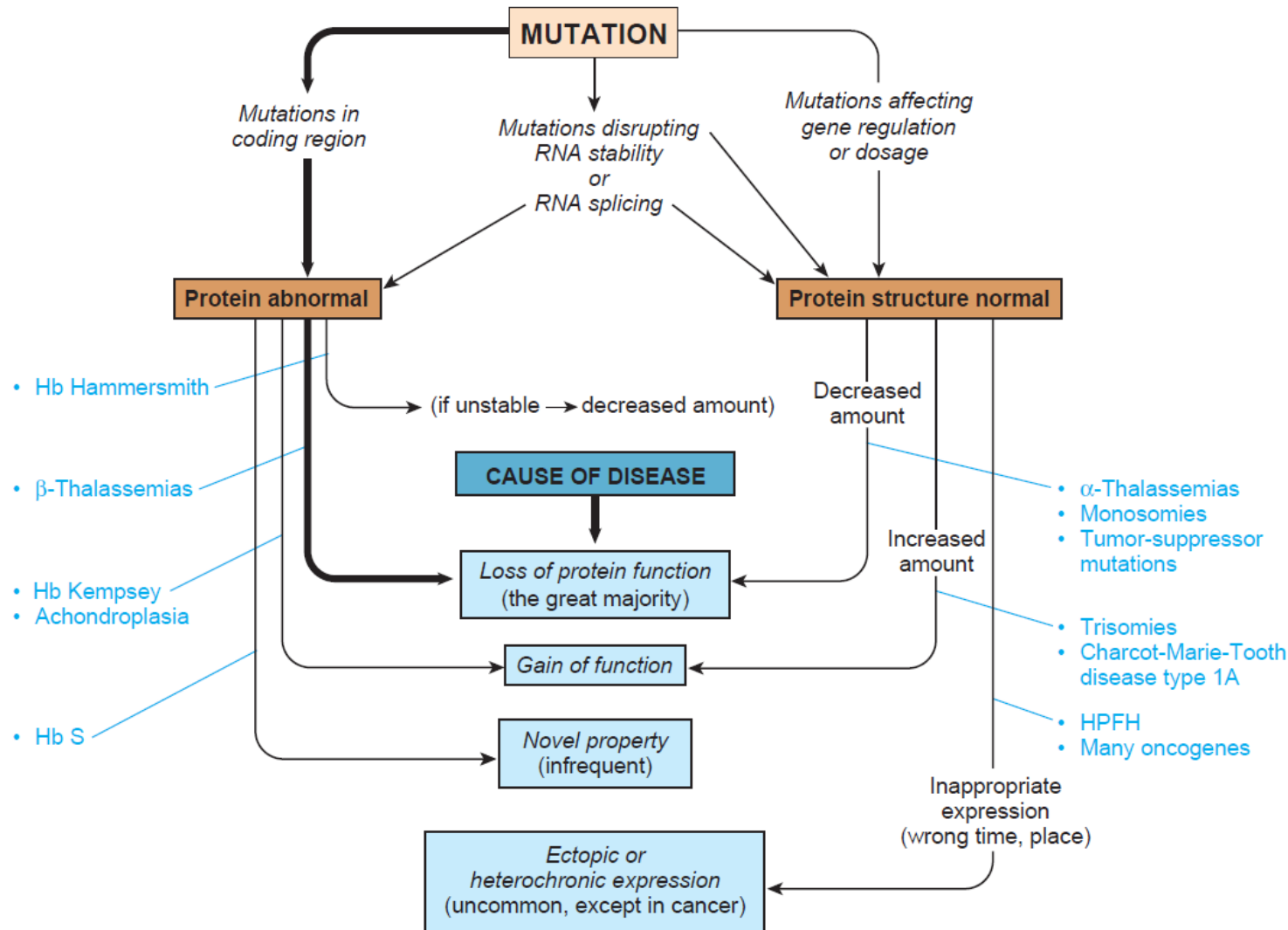
Fraqueza muscular, principalmente dos músculos intrínsecos do pé, originando pé cavo e dedos em garra, além de déficit muscular da região fibular;

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

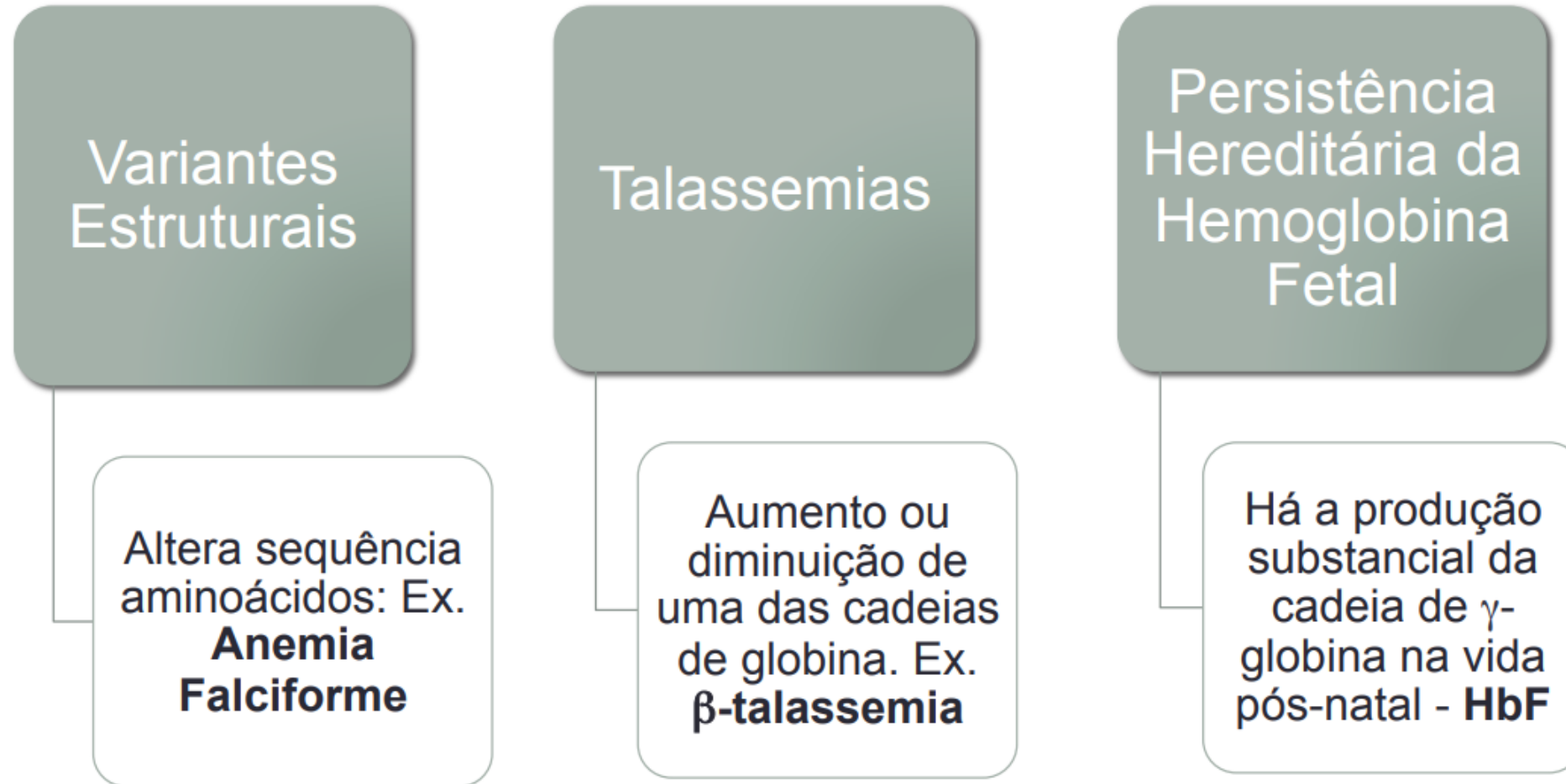


Câncer – proliferação celular

# Hemoglobinopatias

---

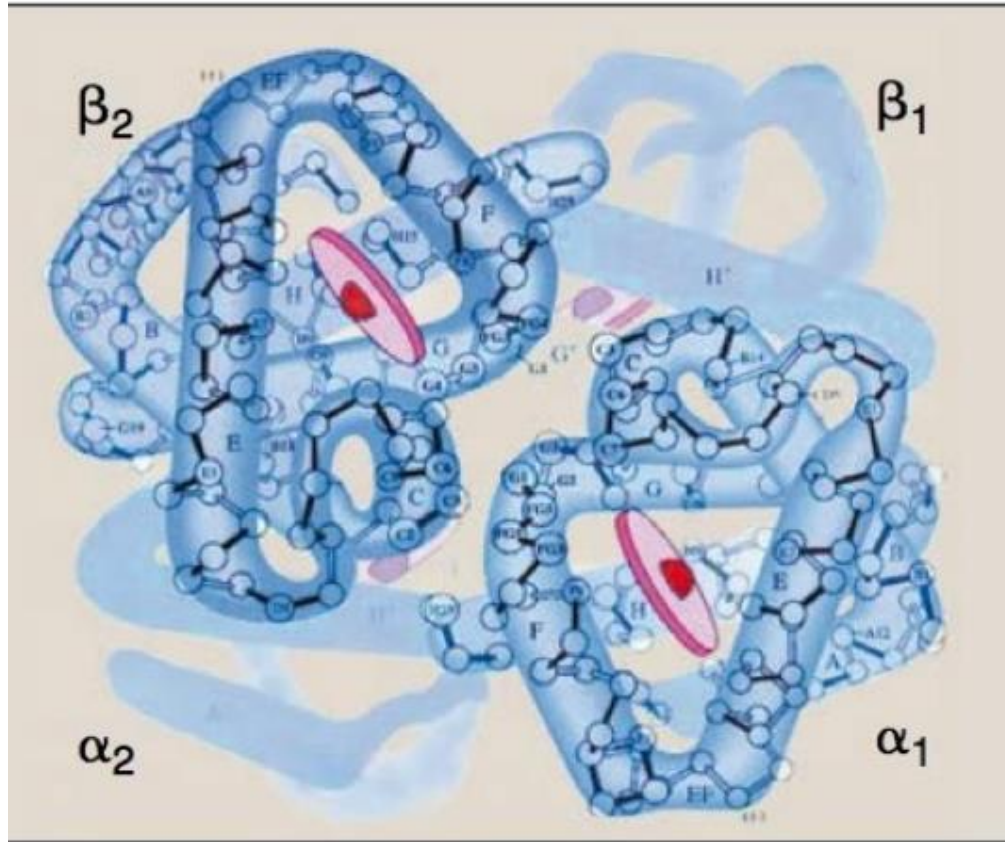
## ➤ Doenças hereditárias das hemoglobinas



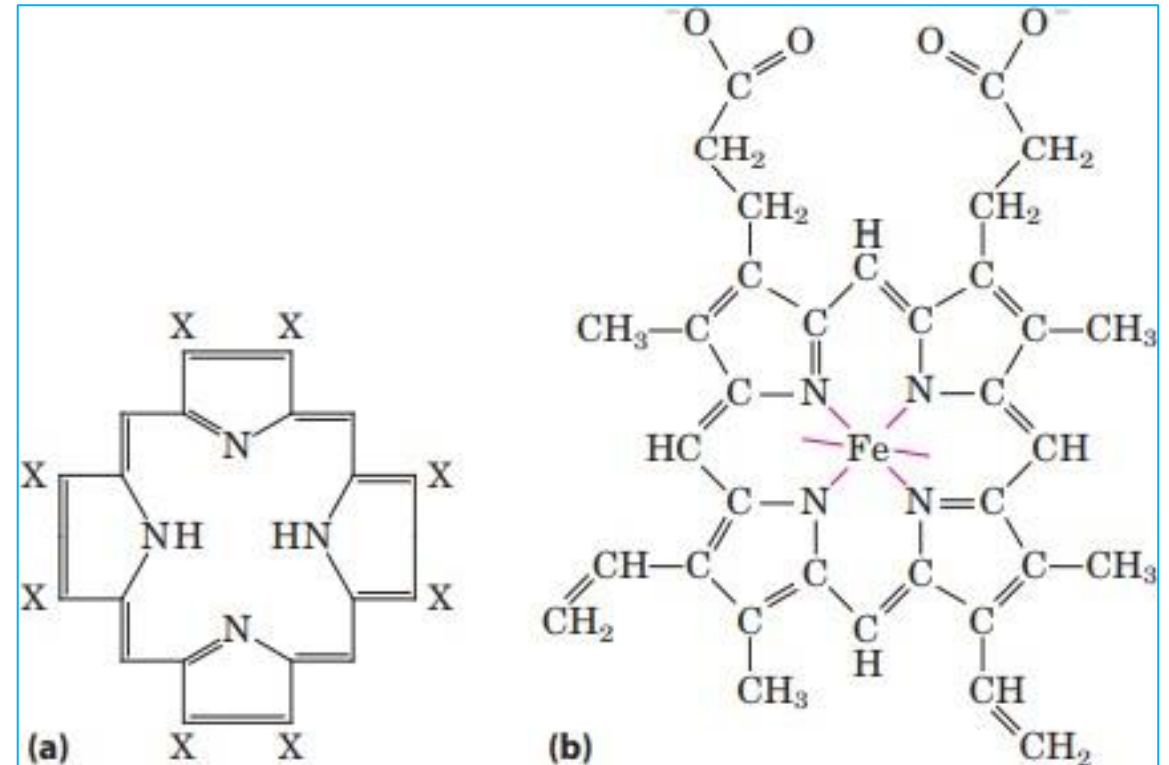


# Estrutura da hemoglobina

- Possui 4 subunidades: duas cadeias de  $\alpha$ -globina e duas cadeias de  $\beta$ -globina

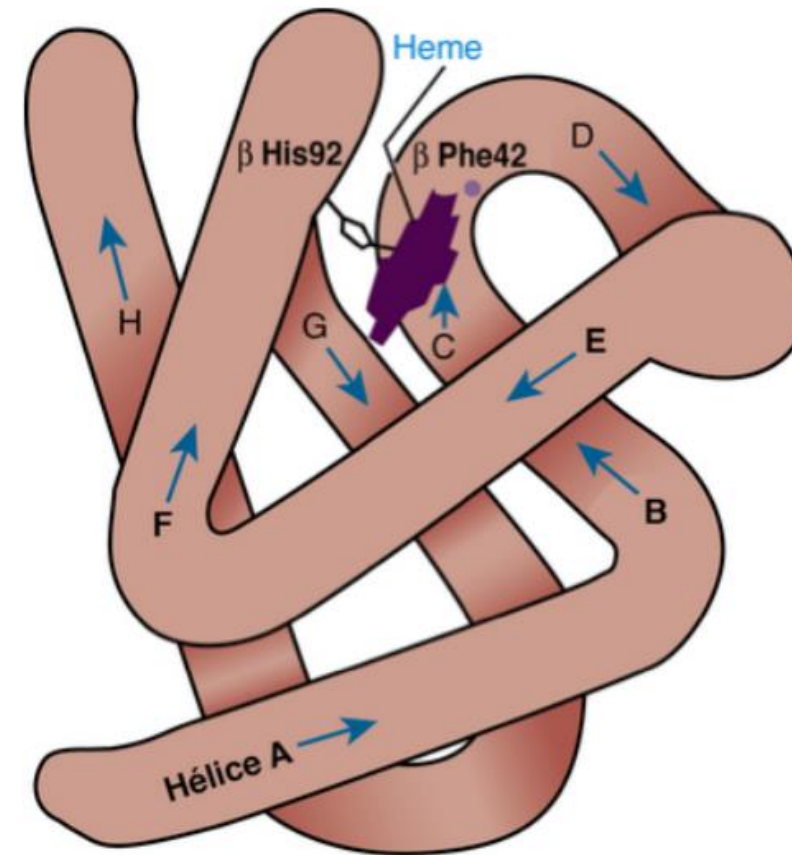
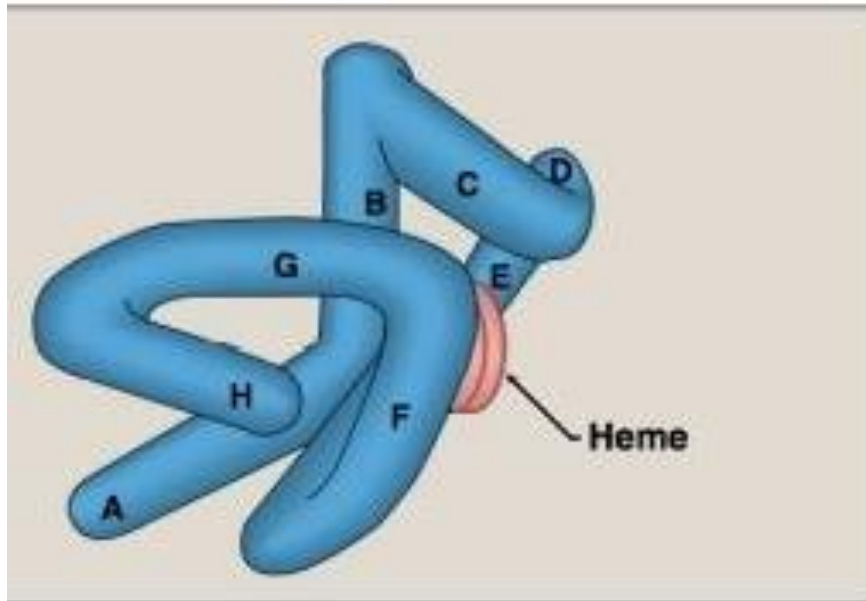


Protoporfirina IX



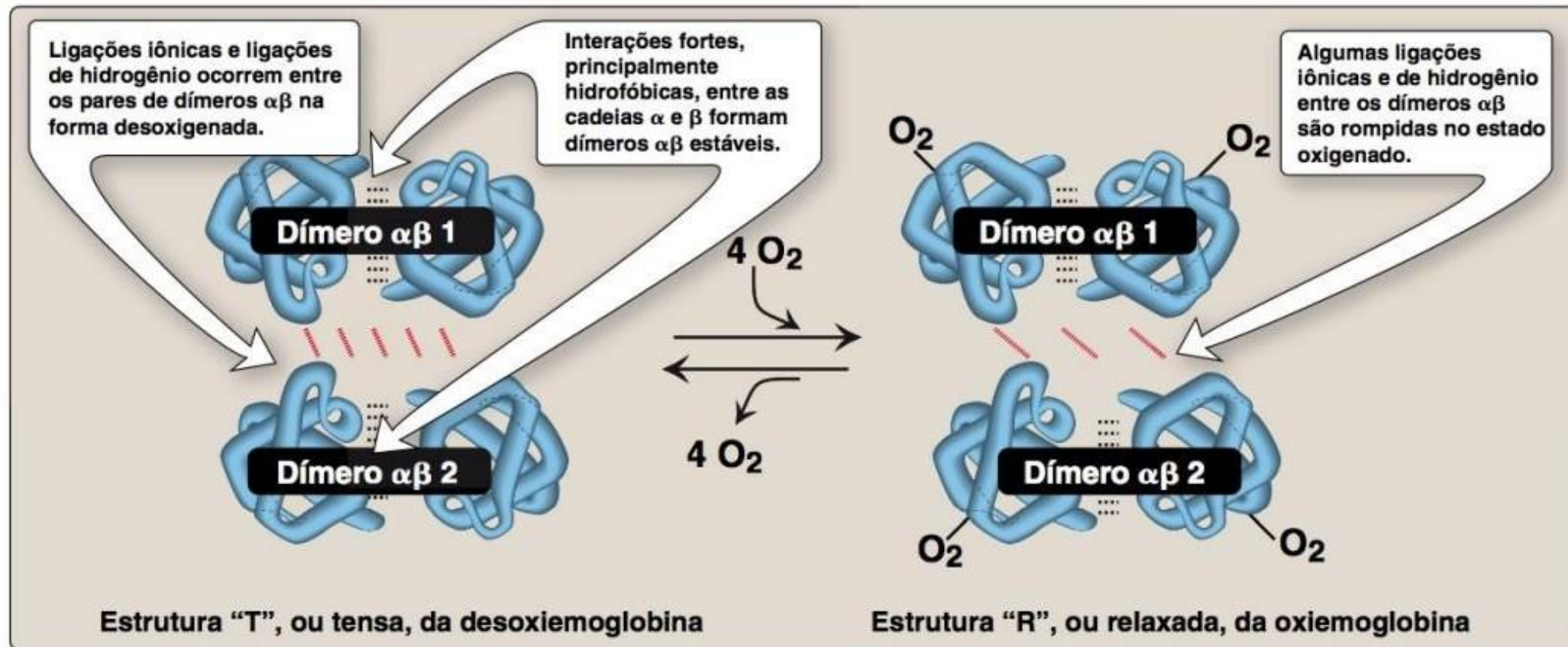
# Estrutura da hemoglobina

- 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  $\alpha$ -globina e duas cadeias de  $\beta$ -globina



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

# Hemoglobinas humana

---

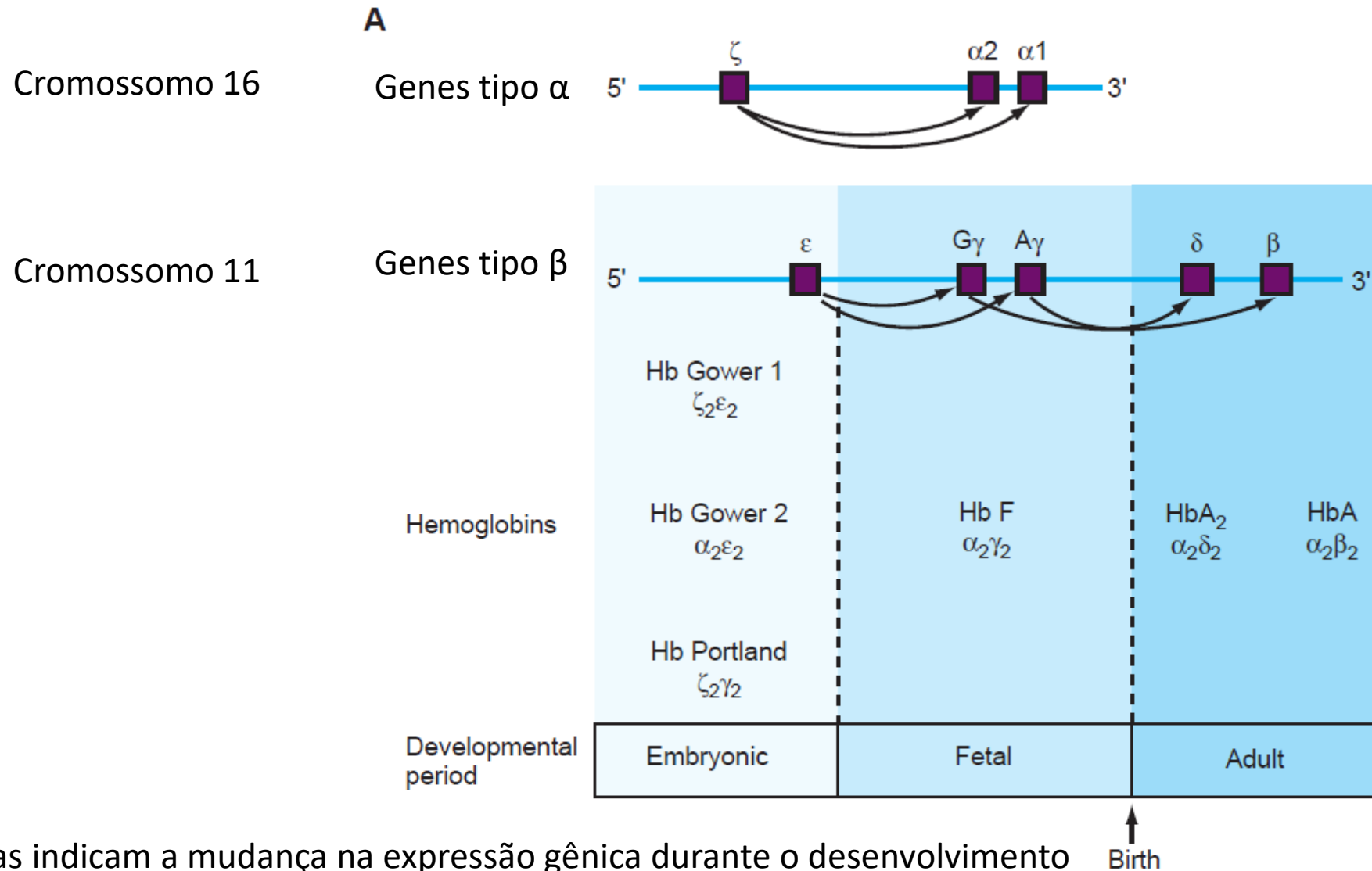
HEMOGLOBINA	COMPOSIÇÃO	REPRESENTAÇÃO
A	$\alpha_2\beta_2$	95-98% da Hb do adulto
A2	$\alpha_2\delta_2$	1,5-3,5% da Hb do adulto
F	$\alpha_2\gamma_2$	HbFetal, 0,5-1% da Hb do adulto
Gower 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Hemoglobina embrionária
Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Hemoglobina embrionária
Portland	$\gamma_2\gamma_2$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

Sigma  
Epsilon  
Gama  
Alfa  
Beta



# Globinas - genes

## ➤ Organização dos genes de globina humana

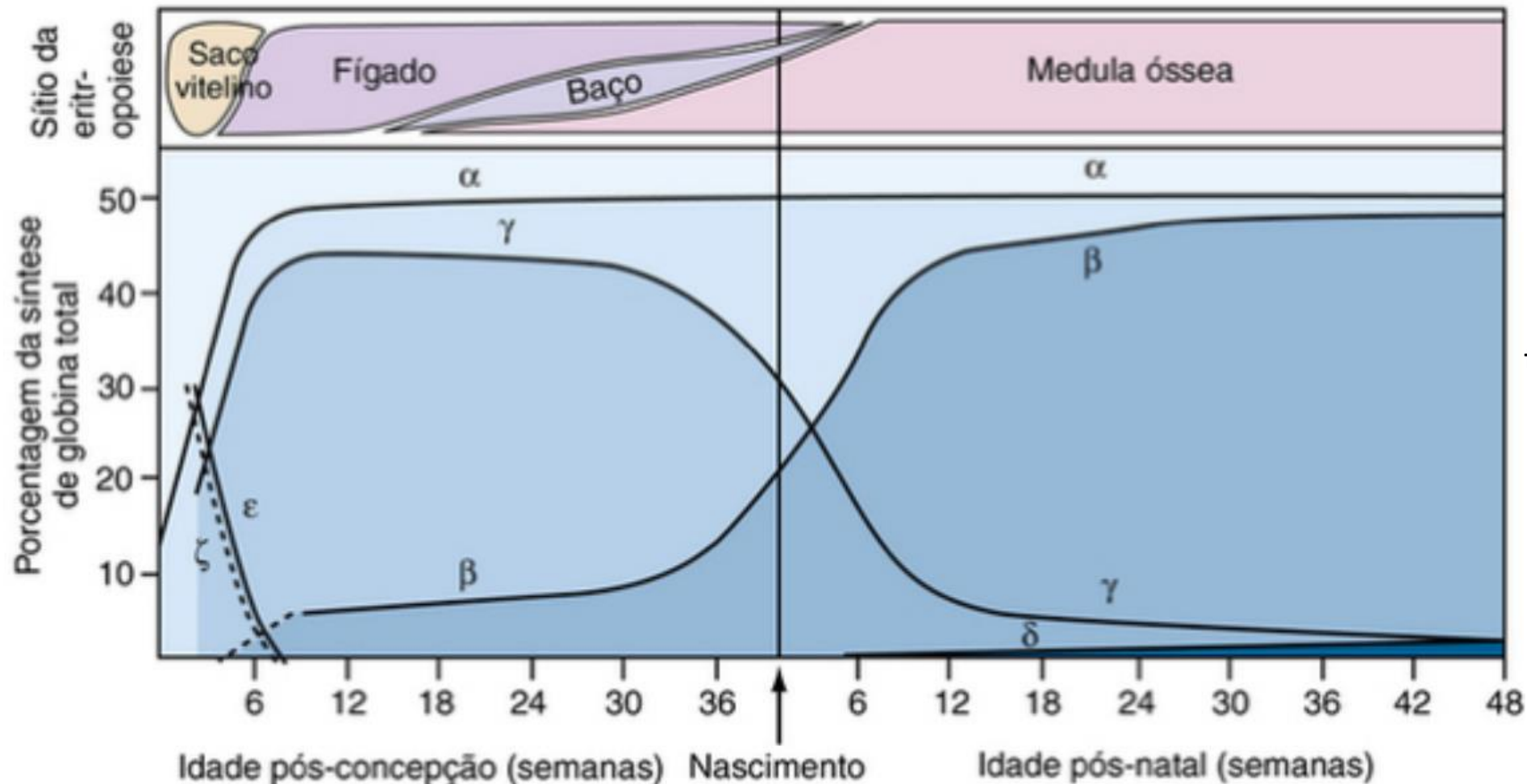


As flechas indicam a mudança na expressão gênica durante o desenvolvimento



# Expressão dos genes da hemoglobina

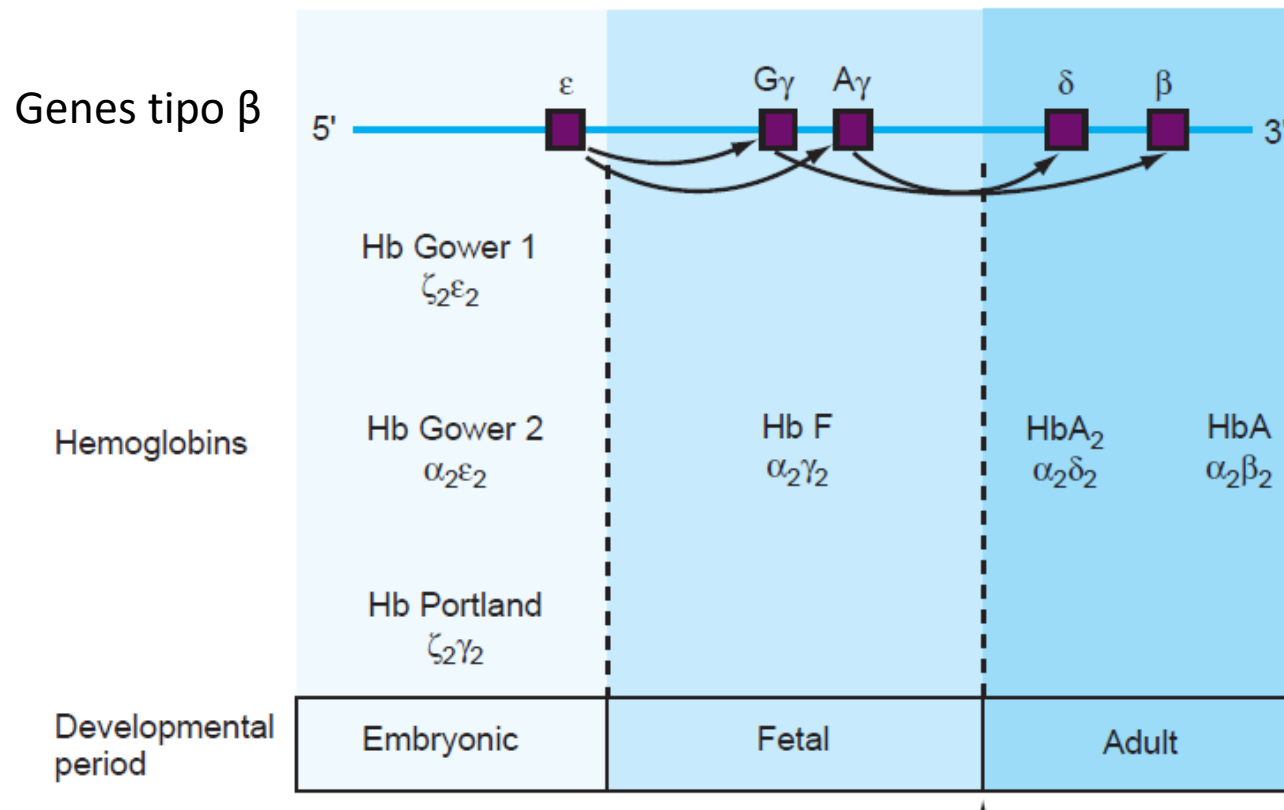
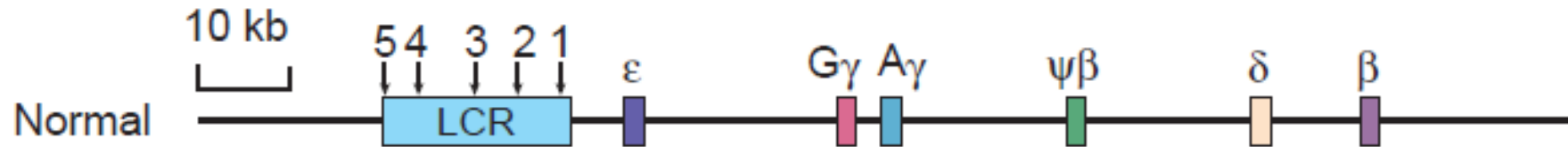
- As mudanças temporais da síntese de globinas são acompanhadas por mudanças no principal sítio da eritropoiese → processo de “liga e desliga”



A síntese da cadeia  $\beta$  se torna significativa após o nascimento

# Expressão dos genes da hemoglobina

## ➤ Regulação da expressão gênica – cluster $\beta$ -globina

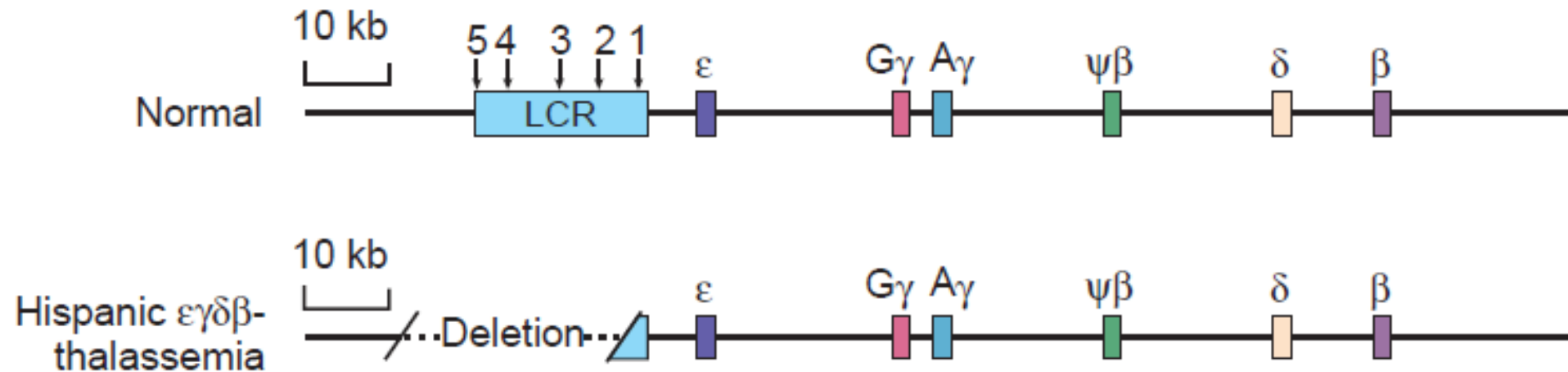


LCR = região controladora do *locus*

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

# Expressão dos genes da hemoglobina

## ➤ Regulação da expressão gênica – cluster $\beta$ -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;

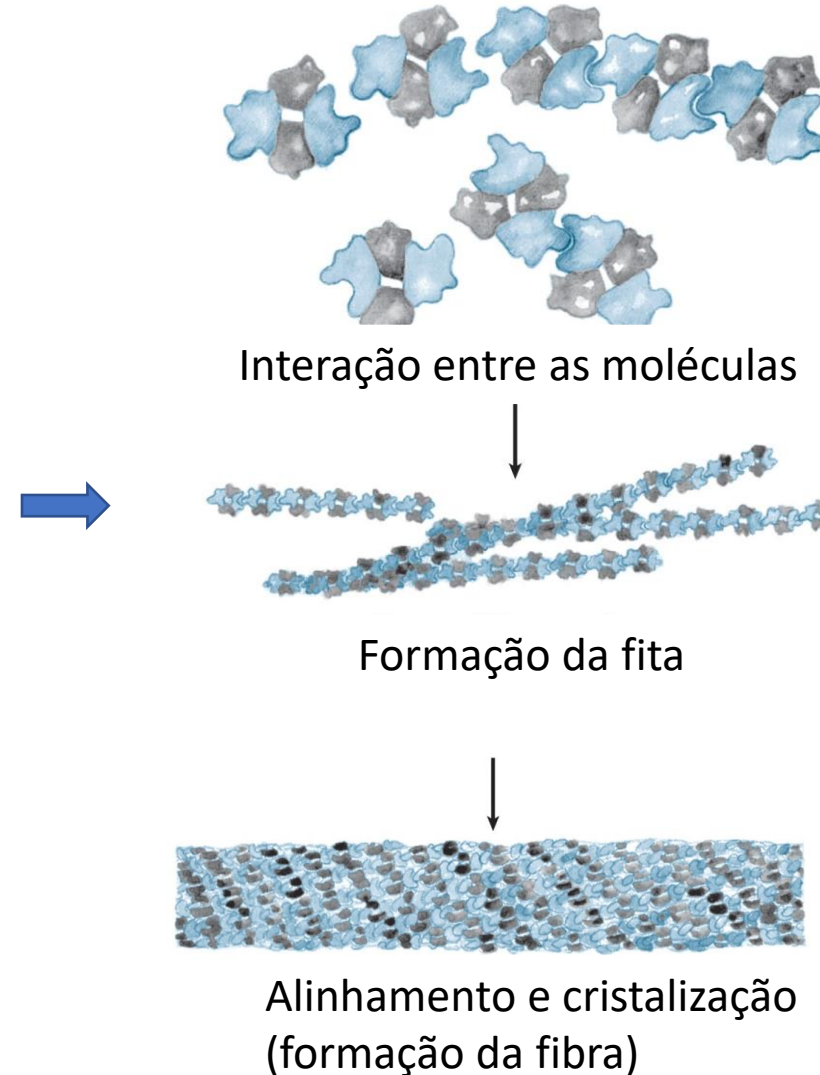
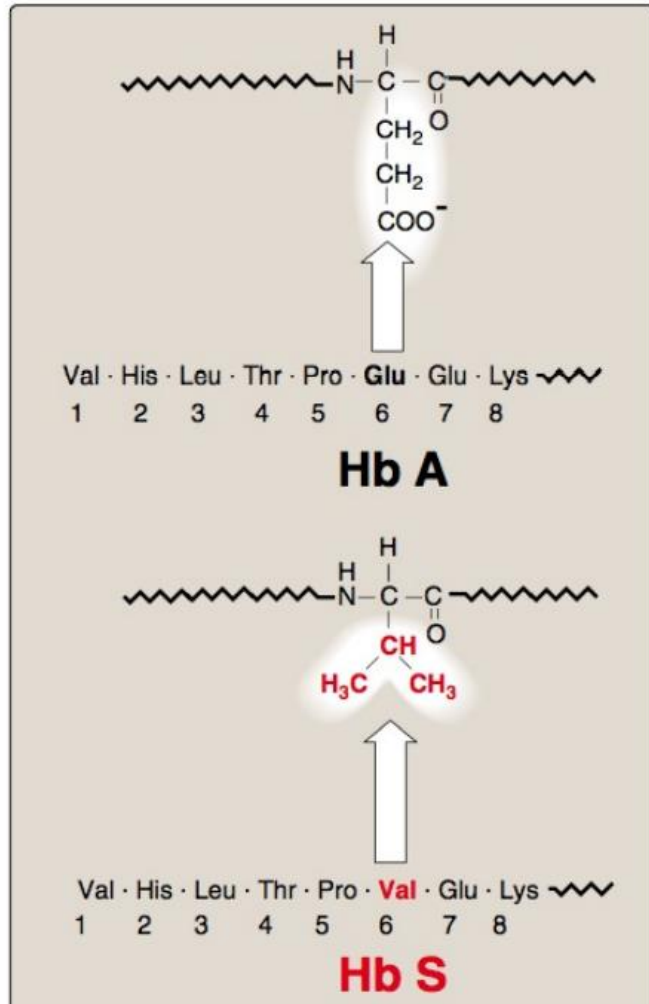
## ➤ Principais sintomas

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  $\beta$ -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**

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

**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](http://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)

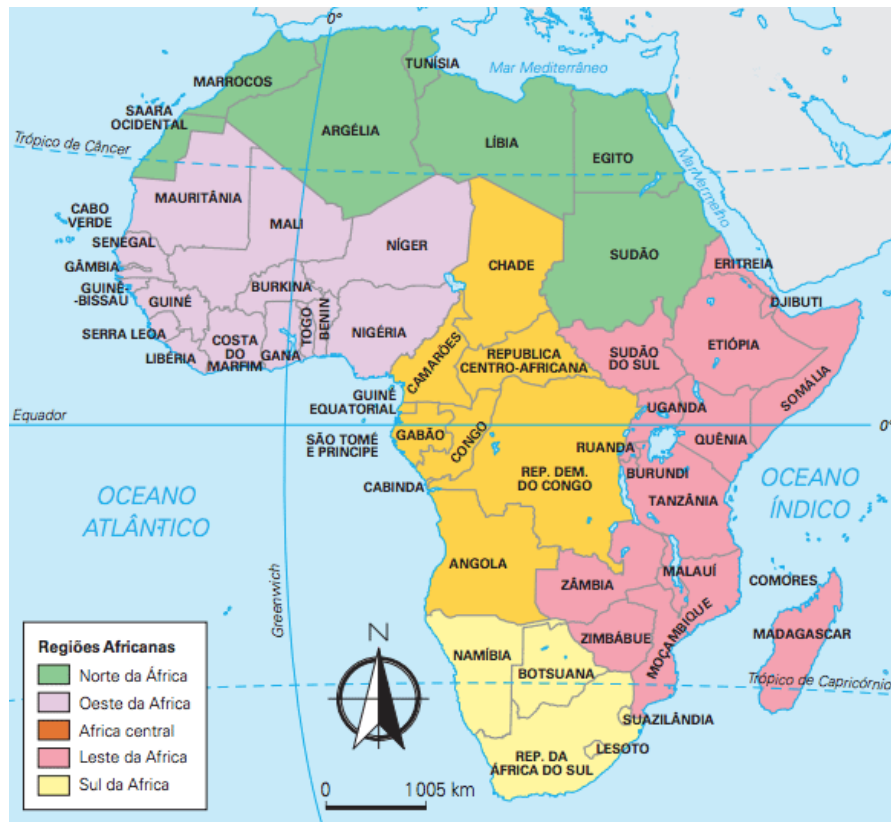


25% dos africanos nascidos nessa região são heterozigotos para essa característica



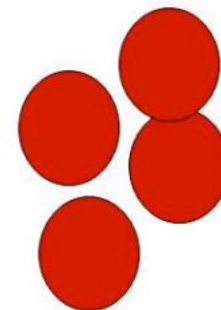
# Anemia falciforme

- 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

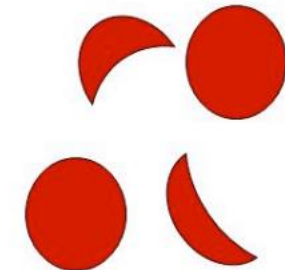
$Hb^A Hb^A$  =  
normal cells



$Hb^S Hb^S$  =  
sickle cells



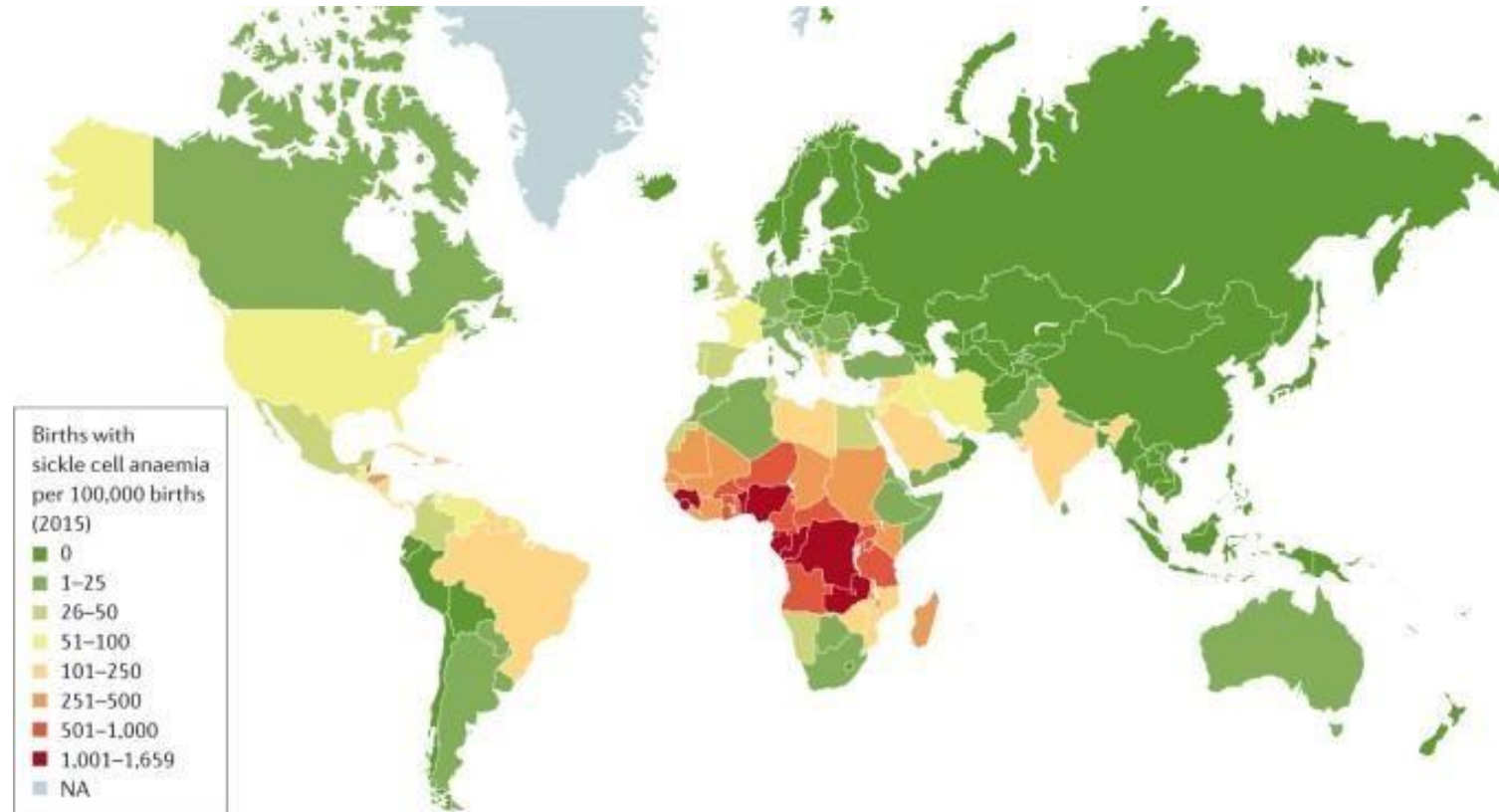
$Hb^A Hb^S$  =  
some of each



# Anemia falciforme

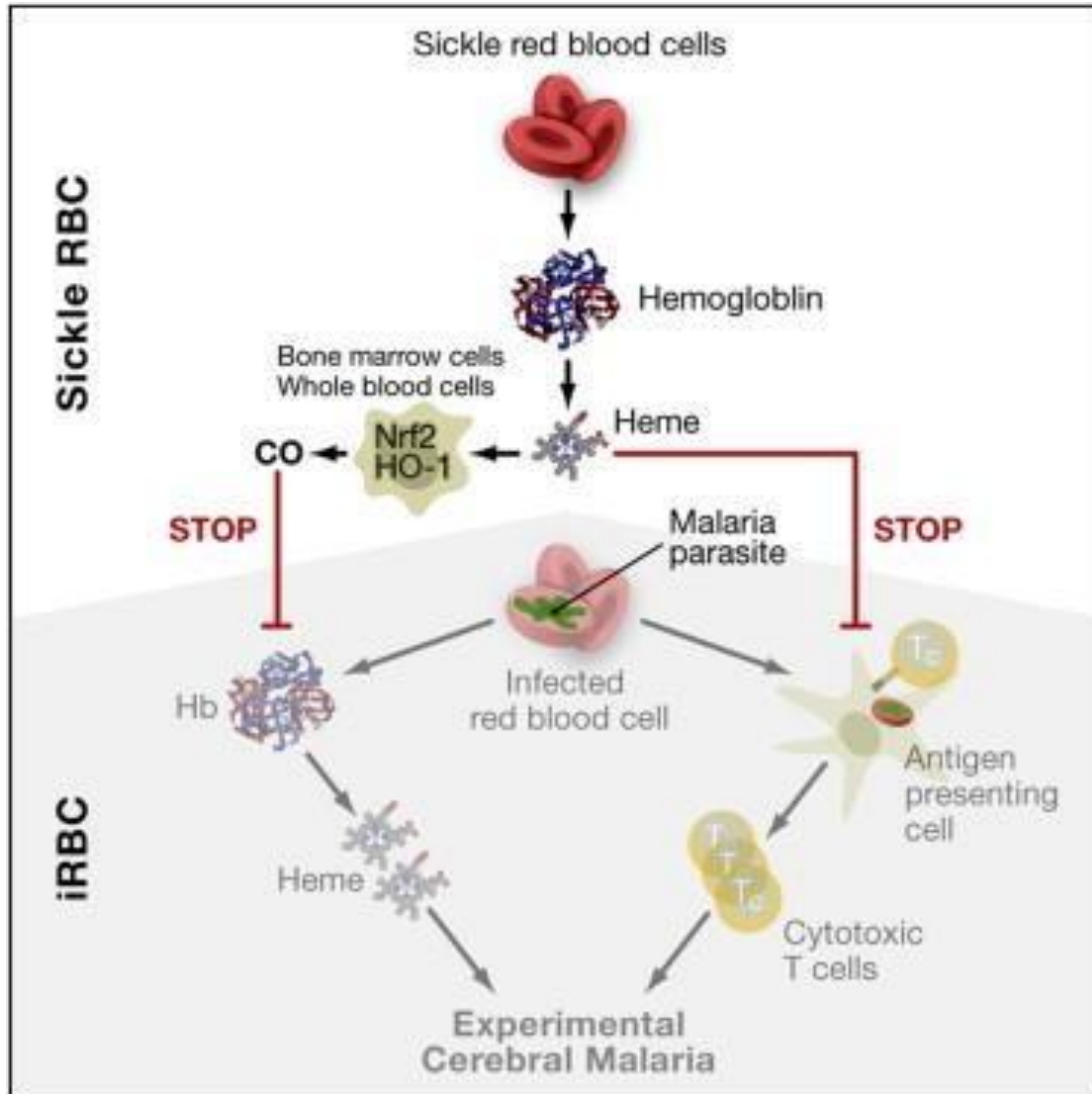
## ➤ Vantagem do heterozigoto

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

---

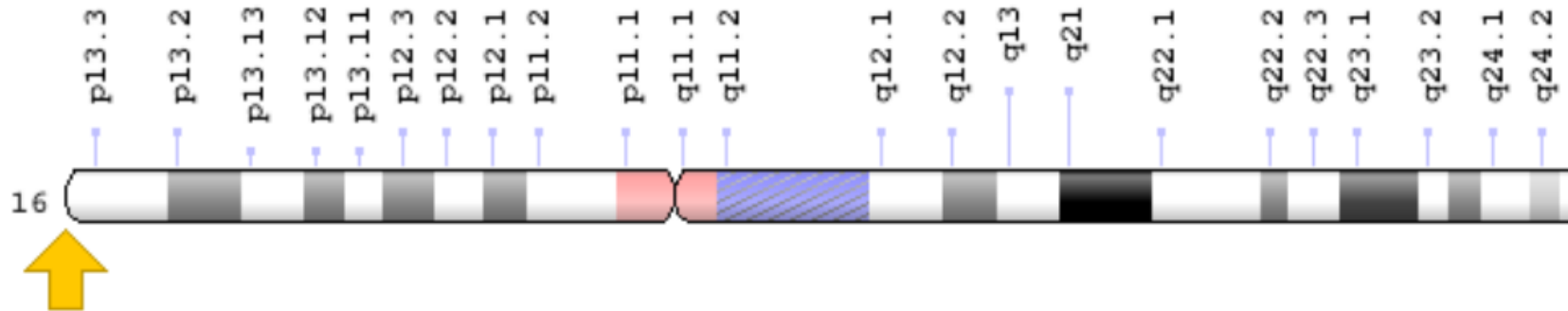
- São os distúrbios monogênicos mais comuns no mundo;
- Mutações reduzem a síntese ou a estabilidade de  $\alpha$ -globina e  $\beta$ -globina;

Gene da cadeia  $\alpha$ -globina =  $\alpha$ -talassemia

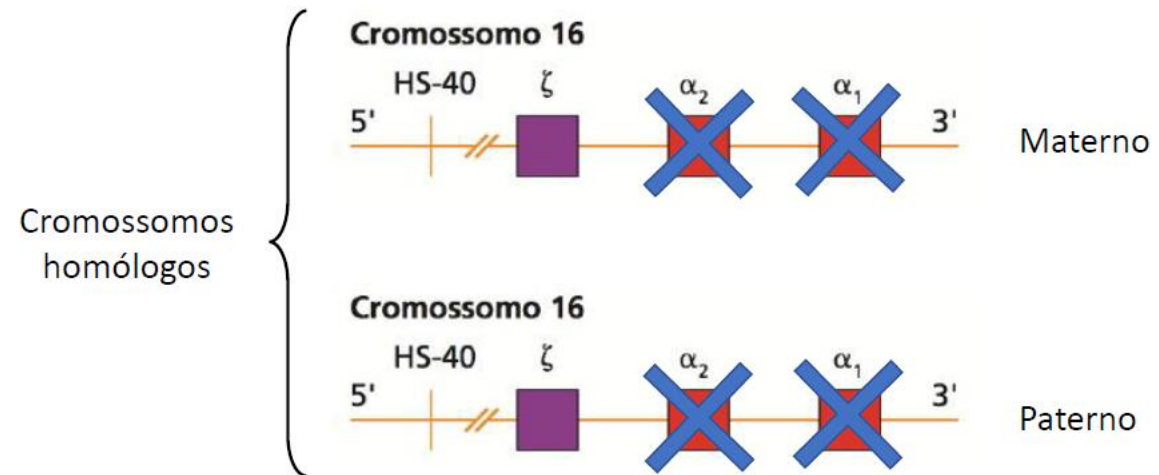
Gene da cadeia  $\beta$ -globina =  $\beta$ -talassemia

# $\alpha$ -Talassemia

- Mutação ocorre no cromossomo 16



- Autossômica recessiva
- Geralmente causada pela deleção de genes de globina- $\alpha$ .

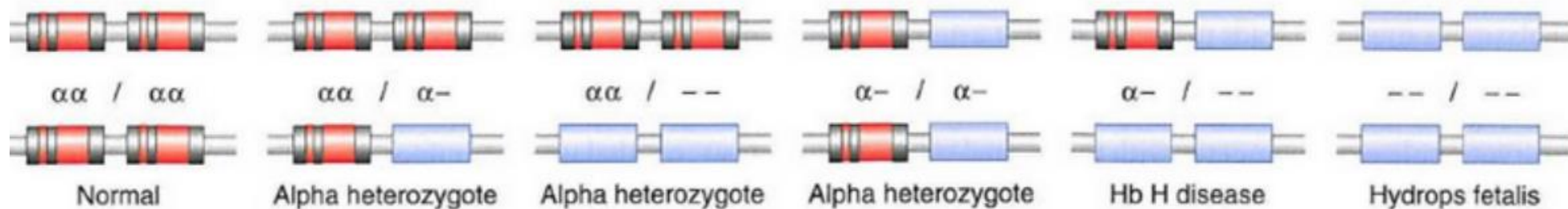


Formação de uma hemoglobina anormal, o que resulta na destruição das hemácias e consequente anemia.

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

# $\alpha$ -Thalassemia - genótipos

Condição Clínica	No de genes $\alpha$ funcionais	Genótipo gene da $\alpha$ -globina	Produção de cadeia $\alpha$
Normal	4	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	100%
Portador silencioso	3	$\alpha\alpha / \alpha-$	75%
Traço de $\alpha$ -talassemia	2	$\alpha\alpha / --$ ou $\alpha- / \alpha-$	50%
Doença da Hemoglobina H ( $\beta_4$ )	1	$\alpha- / -$	25%
Hidropsia fetal ou Hemoglobina Bart (Hb Bart: $\gamma_4$ )	0	$-- / --$	0%



# $\alpha$ -Thalassemia - genótipos

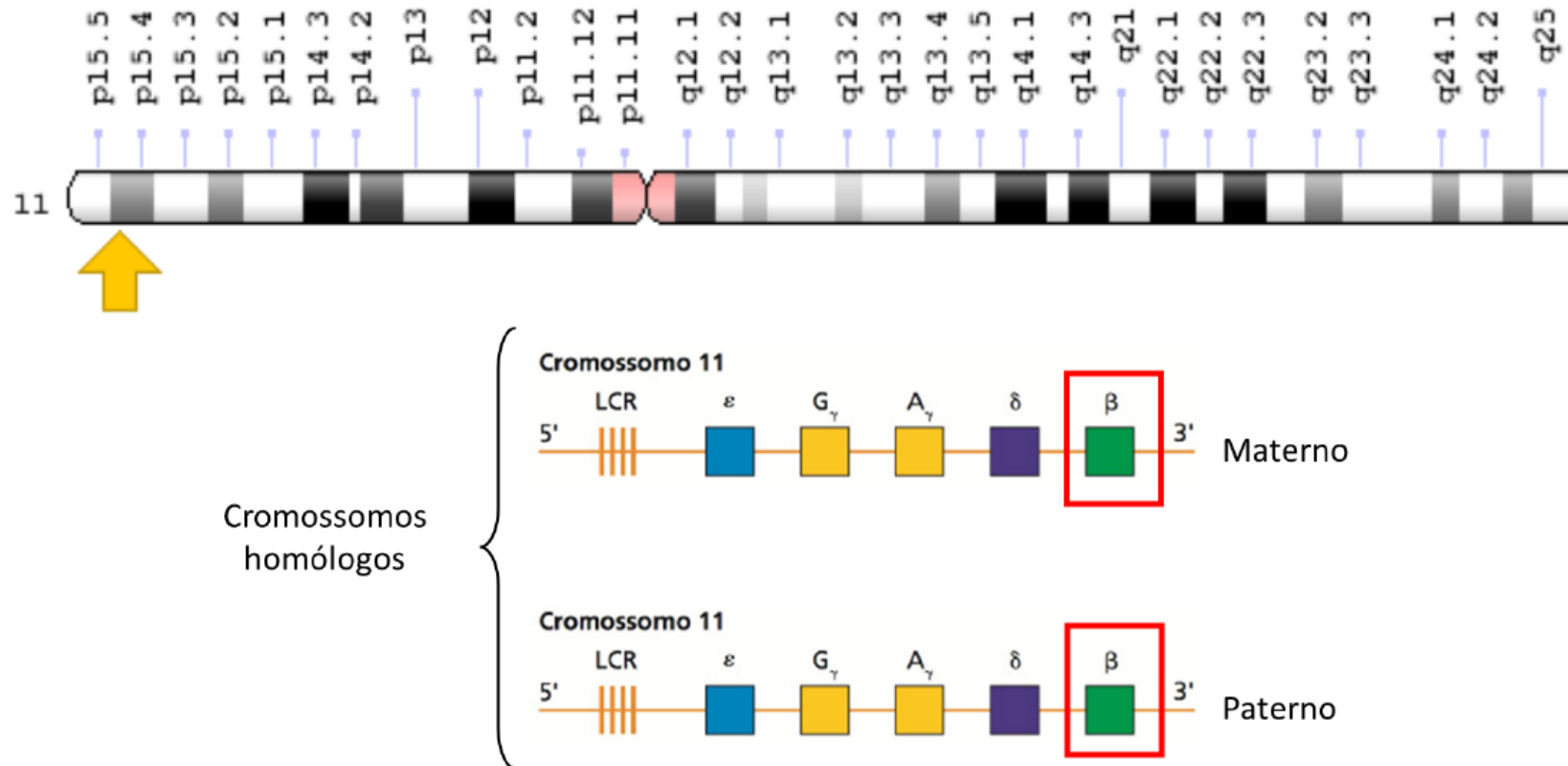
---



**Figura 7.5**  $\alpha$ -talassemia: hidropsia fetal, resultado da supressão dos quatro genes de  $\alpha$ -globina ( $\alpha^0$ -talassemia homozigótica). A principal hemoglobina presente é a Hb Barts ( $\gamma_4$ ). A doença é incompatível com a vida além do estágio fetal. (Cortesia do Prof. D. Todd.)

# $\beta$ -Talassemia

- Autossômica recessiva
- Reduz a produção de hemoglobina



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




# 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

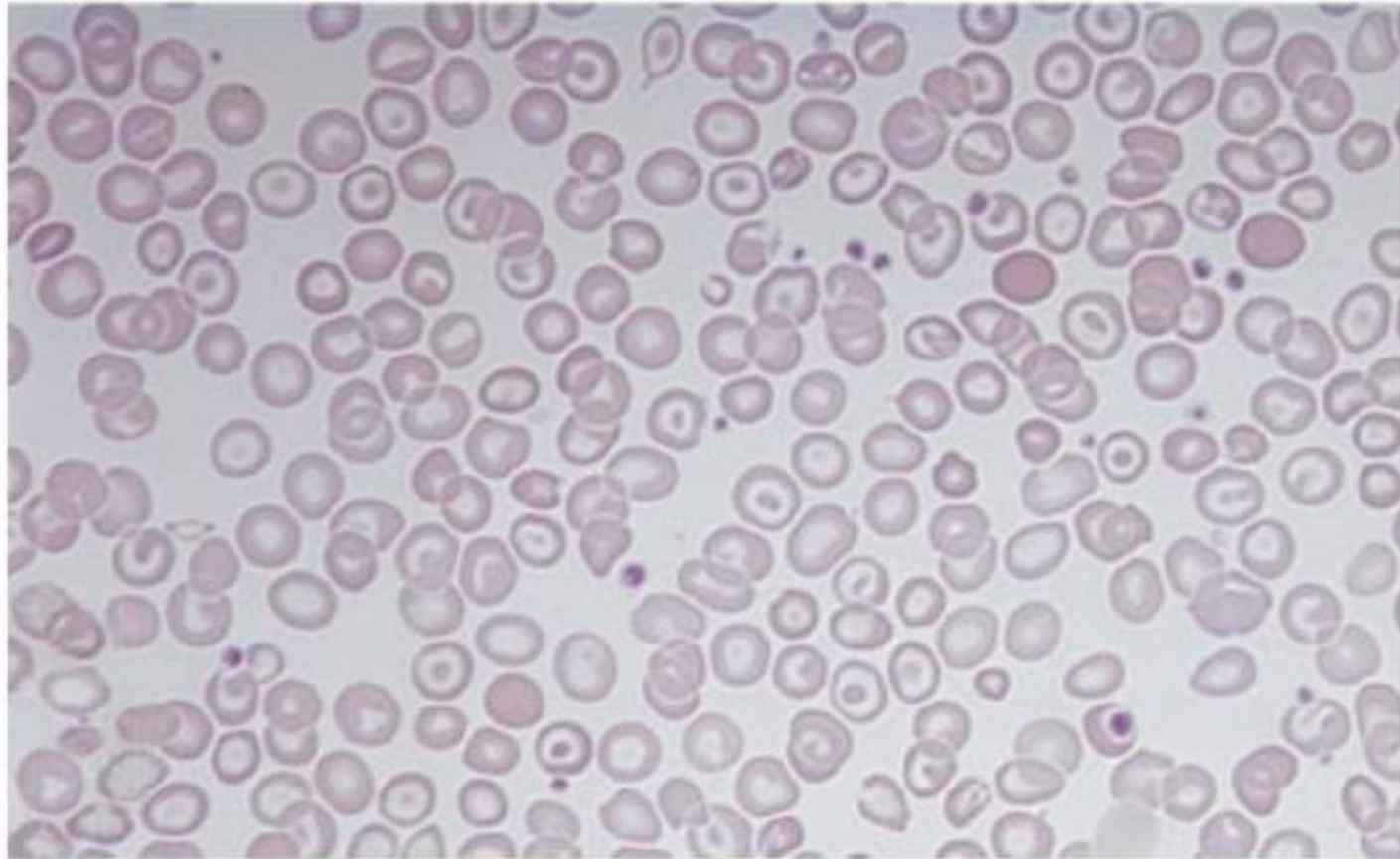


Apresenta uma vida normal – esses indivíduos em hemácias hipocrômicas e microcíticas (anemia leve)

# $\beta$ -Thalassemia

---

- Hemácias hipocrômicas e microcíticas



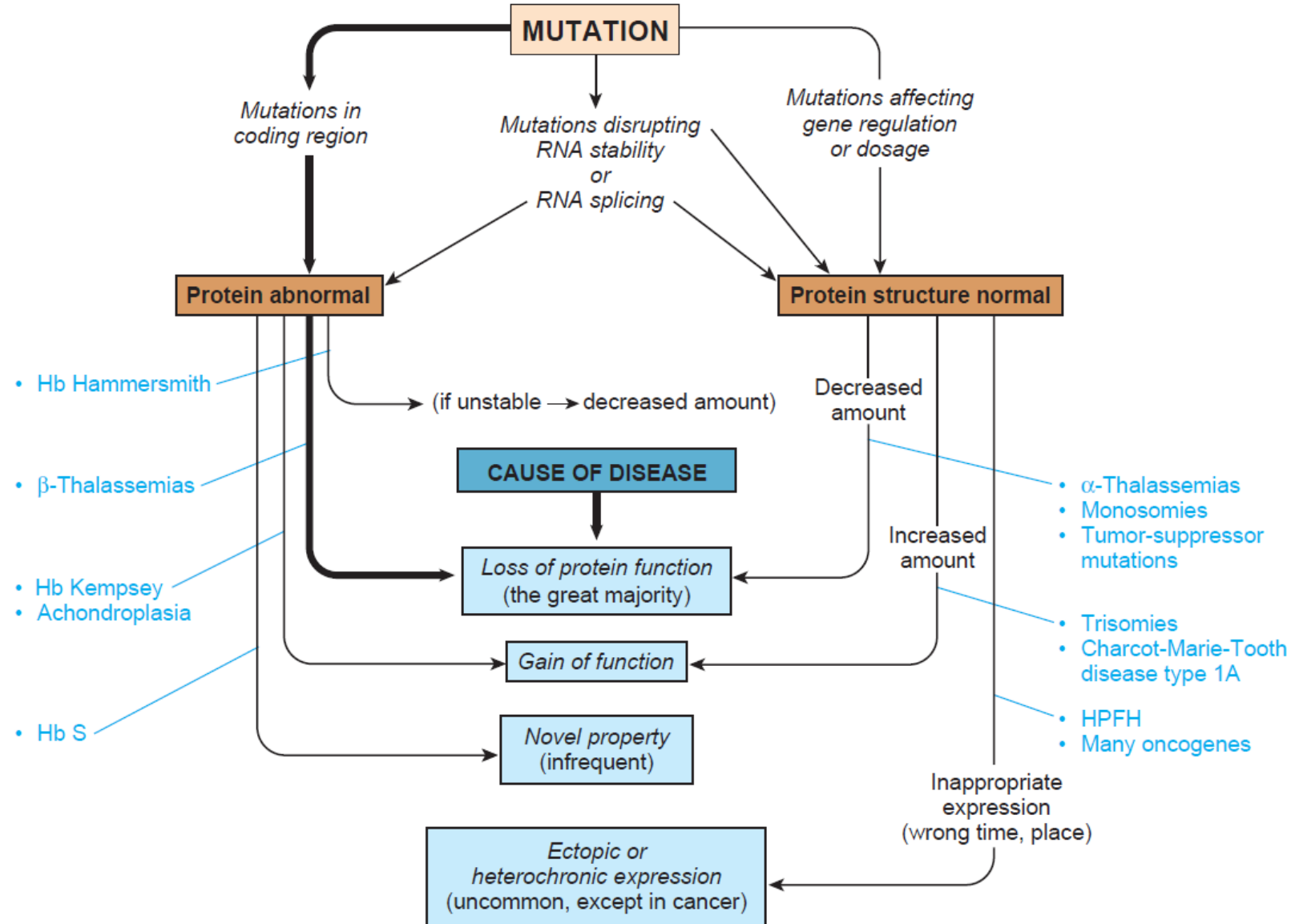
(a)

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

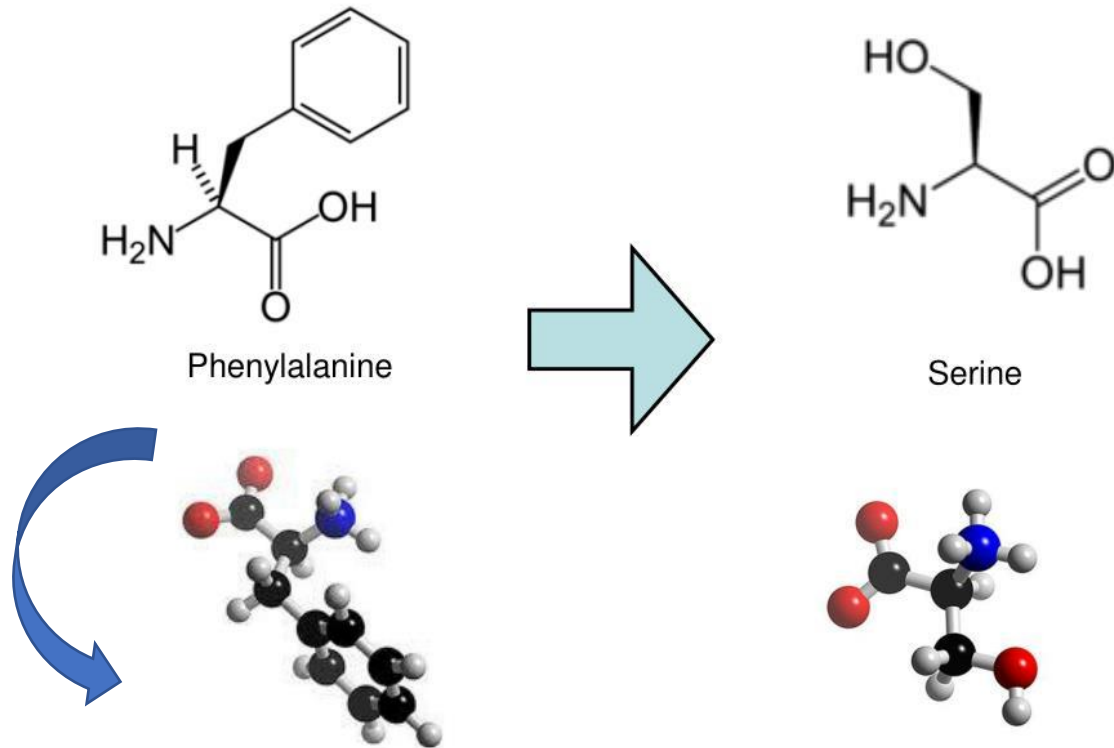
## ➤ Quantidade reduzida – Hb Hammersmith



# 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;

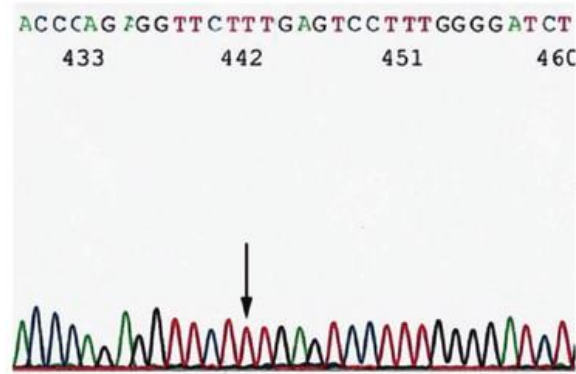
Instabilidade e baixa afinidade pelo oxigênio

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

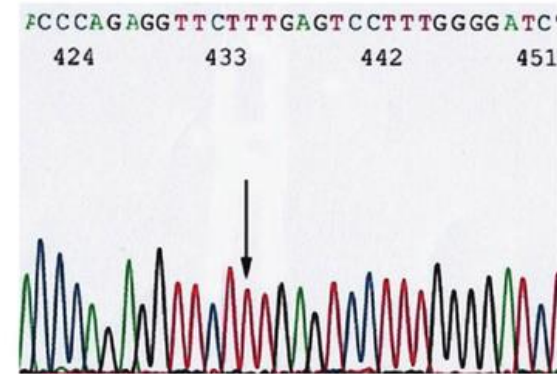
9

# Efeito das mutações sobre a função proteica

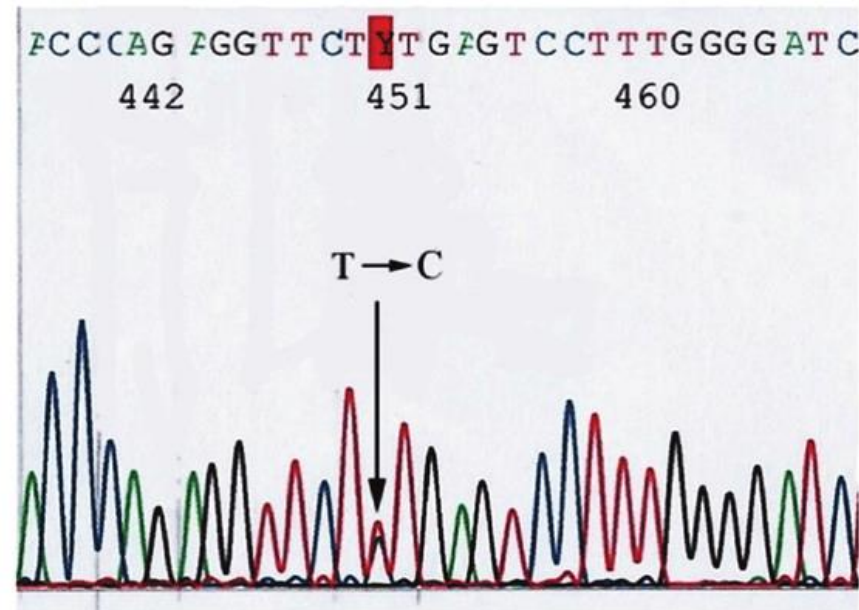
## ➤ Quantidade reduzida - Hb Hammersmith



A



B



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