

M a n u a l d e  
Genética  
Médica

FERNANDO J. REGATEIRO



• COIMBRA 2007



E N S I N O



TÍTULO  
**Manual de Genética Médica**

**1.ª Edição – 2003**  
**1.ª Reimpressão – 2004**  
**2.ª Reimpressão – 2007**

AUTOR  
**Fernando J. Regateiro**

COORDENAÇÃO EDITORIAL  
**Imprensa da Universidade de Coimbra**

CONCEPÇÃO GRÁFICA  
**António Barros**

DIAGRAMAS E PAGINAÇÃO  
**Victor Hugo Fernandes**

EXECUÇÃO GRÁFICA  
**SerSilito • Maia**

ISBN  
**972-8704-12-7**

DEPÓSITO LEGAL  
**202426/03**

© 2003, IMPRENSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

OBRA PUBLICADA COM O PATROCÍNIO EXCLUSIVO DE:



M a n u a l d e  
Genética  
Médica

FERNANDO J. REGATEIRO



• COIMBRA 2007

## PREFÁCIO

Se recordarmos que o número exacto de cromossomas na espécie humana apenas foi estabelecido em 1956 e que, ainda assim, o Genoma Humano já foi quase integralmente sequenciado, é perceptível a velocidade a que o conhecimento científico tem evoluído no domínio da Genética. Contudo, a especificidade deste progresso torna frequentemente difícil e demorada a sua transdução em conhecimento beneficente para o doente ou para quem esteja em risco.

Pela esperança que os avanços científicos da Genética representam para quem sofre, o confronto com a novidade e as suas aplicações reais ou hipotéticas já faz parte do quotidiano dos médicos e demais profissionais de saúde. Os doentes e os cidadãos em geral esperam, particularmente do médico, respostas que enquadrem as suas expectativas ou que serenem as suas inquietudes. Contudo, e dada a vastidão e a complexidade dos progressos da Genética, apenas uma lógica e uma capacidade crítica assentes em conhecimentos fundamentais poderão responder às questões mais frequentes e à necessidade de aprender ao longo da vida.

Neste enquadramento, pareceu útil elaborar um manual de Genética Médica. No elenco de temas seleccionados, foram incluídos os que melhor sustentam o raciocínio em bases genéticas, dando-lhes um cariz objectivo e uma formulação didáctica. Para cada tema, foi seleccionada a informação essencial para a percepção dos conceitos e a construção dos conhecimentos fundamentais. A experiência acumulada com a leccionação nas licenciaturas em Medicina e em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina de Coimbra e em cursos de pós-graduação, mestrado e doutoramento foi determinante para as escolhas realizadas.

—  
V

Na génese deste trabalho, encontra-se o exemplo dos mestres cujo talento e dedicação levaram à elaboração de textos e livros de que o autor pôde desfrutar enquanto estudante. Está também o exemplo do Prof. Doutor Agostinho Almeida Santos, como regente da disciplina de Genética Médica e responsável pela equipa pedagógica que o autor teve o privilégio de integrar, pela atenção e incentivo que sempre deu à preparação de textos de apoio para os alunos. E ainda o exemplo dos seus colegas docentes da Faculdade de Medicina de Coimbra que continuam a deixar nos livros que publicam e nos textos que disponibilizam todo um saber e uma reflexão generosamente postos ao serviço da educação médica, fazendo da edição de livros de ciência médica, uma tradição da nossa Escola. O esforço de aprendizagem a que se obrigam os seus alunos dos cursos pré-graduados e pós-graduados constituiu também um forte estímulo para verter, neste manual, a sua vivência lectiva e experiência pedagógica.

Houve, da parte do autor, a preocupação constante de expurgar o texto de erros conceptuais graves e de omissões grosseiras, para o que pôde contar com as sugestões e a esclarecida ajuda de uma pleiade de colegas que procederam à correcção dos originais e à revisão das provas, no todo ou em parte. Contudo, a responsabilidade pelos erros ou omissões presentes, apenas ao autor deverá ser atribuída. Neste esforço de correcção e de revisão, deseja agradecer, penhoradamente, os valiosíssimos contributos da Prof<sup>a</sup> Doutora Tice Anastácio de Macedo, dos Prof<sup>es</sup> Doutores Agostinho de Almeida Santos, Vasco Bairos, Sérgio Castedo, Jorge Saraiva, Victor Rodrigues e Joaquim Sousa Barros, das Dr<sup>as</sup> Teresa Almeida Santos e Henriqueta Alexandra Coimbra e dos Dr<sup>es</sup> Manuel Lemos e António Martinho. Um elevado agradecimento, pelos contributos iconográficos, é também devido aos Prof<sup>es</sup> Doutores Agostinho Almeida Santos, Júlio Leite e Jorge Saraiva, à Dr<sup>a</sup> Teresa Almeida Santos e aos Dr<sup>es</sup> Manuel Lemos e António Martinho. A apresentação da obra é devida ao primor do conceito estético do Senhor António Barros e a qualidade dos diagramas e da paginação à proficiência do Senhor Victor Hugo Fernandes. A ambos, o autor testemunha profundo agradecimento. No seio da Imprensa da Universidade tem o autor encontrado técnicos e funcionários com um superior sentido de dever e de dedicação merecedor de todo o reconhecimento. Sincera gratidão é ainda devida aos Laboratórios ATRAL, pela generosidade do apoio financeiro concedido.

Que este livro promova o conhecimento da Genética Médica e, através dele, o respeito pela dignidade humana e pela diferença!

## ÍNDICE

PREFÁCIO .....	V
ABREVIATURAS .....	XVII
<b>CAPÍTULO I. HISTÓRIA E DESENVOLVIMENTO DA GENÉTICA .....</b>	<b>1</b>
1. Mendelismo .....	1
2. Bases cromossômicas da Genética .....	3
3. Bases moleculares da Genética .....	4
4. Prêmios Nobel na área da Genética.....	7
<b>CAPÍTULO II. BASES CELULARES E MOLECULARES DA HEREDITARIEDADE .....</b>	<b>9</b>
1. Conceito de molécula informacional.....	9
1.1. Demonstração da capacidade informacional do DNA.....	10
1.2. Priões como moléculas informacionais.....	13
2. Estrutura do DNA .....	14
3. Genes e genoma .....	19
4. Genoma mitocondrial.....	21
5. Replicação do DNA.....	22
6. Replicação dos vírus de RNA .....	24
7. Transcrição do DNA .....	24
8. Tradução do RNA mensageiro.....	26
<b>CAPÍTULO III. REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA .....</b>	<b>29</b>
1. Introdução .....	29
2. Regulação da expressão gênica a nível da replicação do DNA ...	31
3. Regulação da expressão gênica a nível da transcrição .....	32
3.1. Regulação epigenética da transcrição .....	35
3.2. Processamento do RNAhn .....	36
4. Regulação da expressão gênica a nível da tradução .....	38
5. Regulação da expressão gênica a nível da pós-tradução .....	38
6. Retrorregulação como mecanismo modelador da expressão gênica..	40

CAPÍTULO IV. <b>DIVERSIDADE HUMANA. MUTAÇÕES. REPARAÇÃO DO DNA</b> .....	41
1. Diversidade humana.....	41
1.1. Bases genéticas da diversidade .....	42
1.1.1. Contributo dos cromossomas .....	42
1.1.2. Contributo do polialelismo.....	43
1.1.3. Contributo dos polimorfismos de DNA .....	44
2. Mutações do DNA .....	46
2.1. Tipos e locais das mutações .....	49
2.1.1. Mutações pontuais.....	50
2.1.2. Mutações pontuais por substituição de uma base .....	50
2.1.3. Mutações por deleção ou inserção de uma ou mais bases .....	52
2.1.4. Mutações dinâmicas.....	52
2.1.5. Mutações por fusão de genes .....	53
2.1.6. Nomenclatura das mutações .....	54
2.2. Consequências das mutações .....	55
2.3. Natureza das mutações .....	57
3. Reparação do DNA .....	60
3.1. Reparação por excisão de uma base.....	61
3.2. Reparação por excisão de nucleótidos .....	62
3.3. Reparação de erros de emparelhamento.....	63
3.4. Reparação de quebras da cadeia de DNA.....	65
CAPÍTULO V. <b>MÉTODOS DE ESTUDO DO GENOMA HUMANO</b> .....	67
1. Introdução .....	67
2. Estudos de associação.....	68
3. Estudos de ligação génica.....	70
3.1. RFLPs .....	71
3.2. VNTRs .....	74
3.3. Limitações dos estudos de ligação génica.....	75
3.4. Distâncias genéticas .....	76
4. Recombinação e clonagem de DNA.....	78
4.1. Procedimentos para clonagem de DNA .....	80
5. Reacção de polimerização em cadeia.....	84
6. Sequenciação do DNA .....	87
7. Mapeamento físico do genoma .....	89
8. “Microarrays” .....	91
CAPÍTULO VI. <b>HISTÓRIA FAMILIAR. HEREDOGRAMA</b> .....	93
1. Introdução .....	93
2. Como elaborar uma história clínica em Genética.....	94
2.1. Recolha de dados sobre o <i>propositus</i> .....	94
2.2. Recolha de dados sobre a história familiar.....	95



2.3.	Exame objectivo e meios complementares de diagnóstico.....	97
3.	Heredograma .....	98
3.1.	Normas para a elaboração de um heredograma.....	98
3.2.	Indicações para a elaboração de um heredograma.....	102
3.3.	Informações que se podem obter de um heredograma.....	102
3.4.	Dificuldades na elaboração e interpretação de um heredograma..	103
	<b>CAPÍTULO VII. TIPOS DE HEREDITARIEDADE .....</b>	<b>105</b>
1.	Introdução .....	105
2.	Conceitos fundamentais para compreender a hereditariedade ...	107
3.	Critérios para identificação e exclusão das situações hereditárias	109
4.	Hereditariedade mendeliana.....	111
4.1.	Hereditariedade autossómica dominante.....	111
4.1.1.	Síndrome de Marfan.....	114
4.2.	Hereditariedade autossómica recessiva.....	114
4.2.1.	Fibrose quística.....	117
4.3.	Hereditariedade recessiva ligada ao cromossoma X .....	119
4.3.1.	Distrofia muscular de Duchenne .....	122
4.4.	Hereditariedade dominante ligada ao cromossoma X.....	123
4.5.	Hereditariedade ligada ao cromossoma Y.....	124
4.6.	Dificuldades de identificação das condições hereditárias .....	125
4.6.1.	Mutações letais.....	125
4.6.2.	Mutações “de novo” .....	126
4.6.3.	Mosaïcismo gonadal .....	127
4.6.4.	Polialelismo .....	127
4.6.5.	Heterogeneidade génica .....	128
4.6.6.	Pleiotropismo .....	130
4.6.7.	Penetrância incompleta.....	131
4.6.8.	Expressividade variável .....	132
4.6.9.	Epistasia.....	134
4.6.10.	Influência do sexo.....	135
4.6.11.	Limitação ao sexo .....	135
4.6.12.	Fenocópias.....	135
4.6.13.	Teratogéneos.....	136
4.6.14.	Paternidade extraconjugal.....	136
5.	Hereditariedade não-mendeliana.....	137
5.1.	Hereditariedade poligénica.....	137
5.2.	Hereditariedade multifactorial .....	138
5.2.1.	Introdução .....	138
5.2.2.	Métodos de estudo da hereditariedade multifactorial.....	139
5.2.2.1.	Estudos populacionais.....	140
5.2.2.2.	Estudos de famílias .....	141
5.2.2.3.	Estudos em crianças adoptadas .....	141

5.2.2.4. Estudos de gémeos e hereditabilidade .....	142
5.2.3. Critérios para identificação das condições multifactoriais .....	144
5.2.4. Factores que influenciam a recorrência de condições multifactoriais .....	145
5.2.5. Exemplos de patologia de natureza multifactorial.....	147
5.2.5.1. Alcoolismo .....	147
5.2.5.2. Atraso mental .....	148
5.2.5.3. Cancro .....	149
5.2.5.4. Diabetes mellitus.....	149
5.2.5.5. Doença de Alzheimer.....	150
5.2.5.6. Doença cardíaca coronária.....	151
5.2.5.7. Doenças psiquiátricas .....	152
5.2.5.8. Hipertensão arterial.....	153
5.2.5.9. Obesidade.....	154
5.3. Hereditariedade mitocondrial .....	155
5.4. "Imprinting" genómico.....	157
5.5. Digenismo .....	160
5.6. Dissomia uniparental .....	161
5.7. Mutações dinâmicas e antecipação.....	162
5.7.1. Síndroma do X-frágil.....	163
CAPÍTULO VIII. <b>GENÉTICA DE POPULAÇÕES</b> .....	167
1. Introdução.....	167
2. Frequência alélica e genotípica.....	169
3. Equilíbrio de Hardy-Weinberg.....	170
3.1. Factores que afectam o equilíbrio de Hardy-Weinberg .....	171
4. Consanguinidade e endocruzamento .....	174
5. Exemplos práticos .....	176
5.1. Determinação da frequência alélica .....	176
5.2. Determinação da frequência genotípica.....	177
5.3. Determinação da frequência alélica, por conhecimento da frequência genotípica .....	178
5.4. Aplicação do equilíbrio de Hardy-Weinberg a condições autossómicas recessivas .....	178
5.5. Aplicação do equilíbrio de Hardy-Weinberg a genes ligados ao cromossoma X.....	179
5.6. Efeitos da consanguinidade nas frequências genotípicas .....	180
5.7. Cálculos de consanguinidade e endocruzamento .....	181
CAPÍTULO IX. <b>CÁLCULOS DE RISCO</b> .....	187
1. Introdução .....	187
2. Risco absoluto e risco relativo .....	188

X

3.	Risco empírico.....	189
4.	Comunicação do risco .....	190
5.	Cálculo de probabilidades: exclusão e independência dos acontecimentos .....	192
6.	O risco genético em casos de casamentos consanguíneos .....	193
7.	Exemplos práticos de riscos genéticos .....	194
7.1.	Mutações “de novo” .....	194
7.2.	Mosaïcismo gonadal .....	195
7.3.	Hereditariedade mitocondrial .....	196
7.4.	Hereditariedade multifactorial .....	196
7.5.	Hereditariedade mendeliana.....	197
7.6.	Cálculo de risco pelo teorema de Bayes .....	200
7.6.1.	Aplicação do teorema de Bayes numa condição recessiva ligada ao X .....	200
7.6.2.	Aplicação do teorema de Bayes numa condição autossômica dominante de penetrância incompleta.....	202
 <b>CAPÍTULO X. ERROS INATOS DO METABOLISMO. FARMACOGENÉTICA. ECOGENÉTICA.</b>		<b>203</b>
1.	Introdução.....	203
2.	Erros inatos do metabolismo.....	204
2.1.	Fenilcetonúria.....	206
2.2.	Doença de Gaucher .....	209
3.	Farmacogenética .....	210
3.1.	Enzimas de metabolismo de genotóxicos .....	212
3.1.1.	Citocromo oxidase P450 .....	213
3.1.2.	Glutathione S-transferases .....	215
3.1.3.	N-acetiltransferases .....	216
3.2.	Deficiência da G6PD e reacções adversas .....	216
3.3.	Sensibilidade à succinilcolina.....	217
3.4.	Metabolismo da isoniazida .....	218
3.5.	Hipertermia maligna.....	218
3.6.	Porfíria aguda intermitente .....	219
3.7.	Acatalásia.....	219
3.8.	Perspectivas futuras.....	220
4.	Ecogenética .....	220
4.1.	Dieta e hábitos alimentares .....	222
4.1.1.	Álcool e alcoolismo.....	222
4.1.2.	Hipercolesterolemia familiar .....	223
4.1.3.	Favismo e deficiência em G6PD .....	224
4.1.4.	Dieta láctea e hipolactasia .....	225
4.1.5.	Intolerância hereditária à frutose .....	225
4.1.6.	Galactosémia .....	226
4.1.7.	Suplemento alimentar de ferro e hemocromatose .....	227

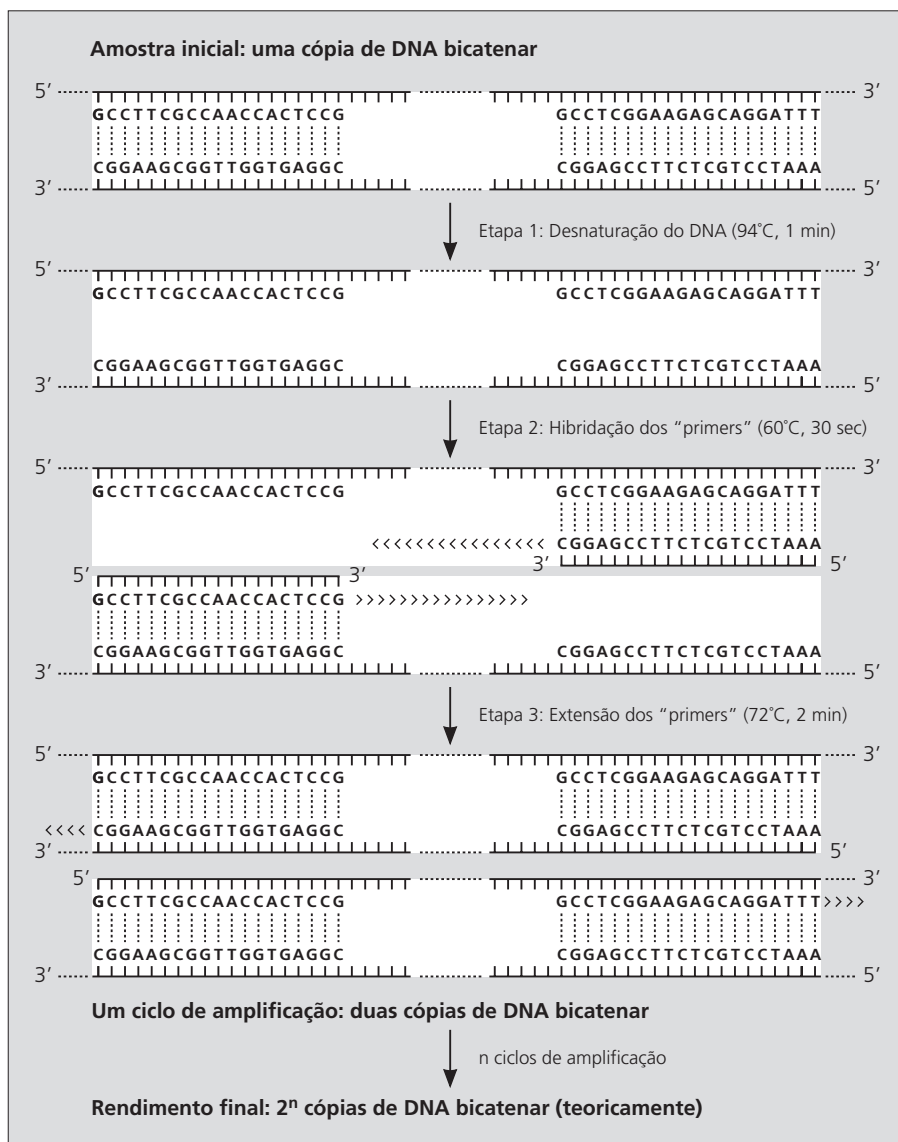


Fig. V.8 – Etapas da reacção de polimerização em cadeia (PCR).

A visualização dos produtos amplificados é habitualmente feita após electroforese e posterior coloração do gel com brometo de etídio, um corante fluorescente por exposição a uma fonte de luz ultravioleta, que se intercala entre as bases do DNA.

Entre as vantagens oferecidas pela PCR contam-se: a possibilidade de amplificar determinadas sequências de DNA definidas pela hibridação dos “primers” a partir de quantidades muito reduzidas de DNA, inclusive de DNA de uma única célula; a possibilidade de estudar sequências de DNA muito fragmentado em condições inviáveis para a clonagem por métodos convencionais; a detecção directa de mutações pelo tamanho dos fragmentos amplificados sem recurso a hibridação ou a melhoria da observação de mutações após hibridação com sondas específicas comparativamente com o resultado obtido quando a hibridação é feita com DNA não amplificado; a utilização do DNA amplificado para sequenciação.

A sensibilidade da PCR permite detectar alterações do DNA de células cuja distribuição num tecido ou suspensão celular seja muito baixa, o que torna esta metodologia muito útil, particularmente no controlo da eficácia dos tratamentos citostáticos e na monitorização das remissões. A detecção de células dum feto masculino em circulação no sangue materno, ainda que numa concentração menor do que uma por cada 70.000 células maternas, pode também ser efectuada por PCR em idades gestacionais tão precoces como as nove semanas e os resultados usados para diagnóstico pré-natal (DPN).

A necessidade de conhecer a sequência de DNA a amplificar para que possam ser sintetizados “primers” específicos para flanquear a região a amplificar, constitui uma das limitações da metodologia. Também constituem desvantagens da PCR, a relativa facilidade com que ocorre contaminação da amostra por DNA estranho, a incorporação errónea de bases durante a replicação com uma frequência aproximada de um em cada  $2 \times 10^4$  nucleótidos incorporados, a limitada extensão da sequência que é possível amplificar, a amplificação inespecífica e os falsos negativos que pode originar, por ausência de amplificação, quando está presente uma deleção extensa da cadeia de DNA que abranja a região a estudar.

A PCR tem um vasto campo de aplicações clínicas, entre as quais avultam a detecção de polimorfismos, de mutações pontuais, de infecção por microorganismos bacterianos ou virusais antes da exteriorização patológica da sua presença, de doença residual mínima após tratamento citostático de neoplasias hematológicas, o DPN, ou o diagnóstico pré-implantatório (DPI). A investigação forense recorre à PCR, particularmente quando a quantidade de material biológico de um suspeito é muito escassa e é essencial a amplificação prévia para obter quantidades de DNA que possibilitem, por exemplo, o estudo de polimorfismos como os STRs. A investigação fundamental e a

caracterização do genoma humano e de outras espécies, mesmo em termos de caracterização molecular da evolução das espécies, têm igualmente na PCR um recurso poderoso.

## 6. SEQUENCIAÇÃO DO DNA

A sequenciação do DNA permite determinar a ordem pela qual as bases constituem um fragmento de DNA. Os fragmentos de DNA sujeitos a sequenciação podem ser obtidos por PCR ou por clonagem. Neste último caso, após replicação de um número suficiente de vectores recombinantes por multiplicação do organismo hospedeiro em cultura, os recombinantes são isolados por centrifugação e o fragmento de DNA clonado no vector é separado do DNA do vector por electroforese, após restrição com a mesma enzima utilizada para a sua inserção.

Inicialmente, foram descritos dois métodos diferentes para sequenciar o DNA: um delineado por Maxam e Gilbert e outro por Sanger. Os dois métodos exigem uma electroforese com capacidade para diferenciar fragmentos de DNA em que o tamanho diverge apenas por uma base.

O método de Maxam e Gilbert é baseado na degradação das bases do DNA de um modo específico por reagentes químicos. Após a marcação da cadeia bicatenar de DNA numa extremidade (v.g., com  $^{32}\text{P}$ ), o DNA é desnaturado e as cadeias monocatenares separadas. São preparadas quatro amostras de DNA e, em cada amostra, uma ou duas das quatro bases é degradada quimicamente em alguns locais da cadeia. Seguidamente, por meio de piperidina, o DNA é partido pelos locais onde as bases foram destruídas. Esta fractura ocorre ao longo da sequência, nos locais correspondentes às bases que aleatoriamente foram degradadas. É produzido assim um conjunto de fragmentos de DNA de comprimento diverso em função da distância entre o topo marcado e a base degradada pela qual foi quebrada a sequência. A electroforese do produto de cada reacção em colunas adjacentes permite separar os fragmentos por tamanho, em cada coluna, e deduzir a sequência de bases do fragmento de DNA.

O método de Sanger é de natureza enzimática e parte também de DNA monocatenar. A partir de um "primer" iniciador da replicação, esta é

promovida por extensão do “primer” mediada por uma polimerase do DNA. Os desoxinucleótidos (dNTPs) de adenina, guanina, citosina e timina são sequencialmente adicionados pela ordem determinada pela cadeia de DNA modelo. Sucessivamente, vão-se estabelecendo as ligações fosfodiester ao longo da cadeia, entre os dNTPs adicionados. Em cada uma das quatro soluções de reacção, além dos quatro dNTPs, um dos quais marcado, existe um di-desoxinucleótido (ddNTP) diferente que compete com o correspondente dNTP e é aleatoriamente adicionado pela enzima ao polímero de DNA em extensão, em vez de um dNTP. Quando um ddNTP é adicionado, é inibida a possibilidade de estabelecer a ligação fosfodiester com um dNTP subsequente. Assim, a extensão do “primer” termina, originando-se, desse modo, fragmentos de DNA de comprimento diverso. Após a electroforese é possível deduzir, a partir do tamanho dos fragmentos, a sequência das bases que compõem o fragmento de DNA analisado.

O método automático de sequenciação do DNA também se baseia na terminação da replicação por um ddNTP. No entanto, cada ddNTP é marcado com um fluorocromo diferente e a electroforese é feita em tubo capilar. Num determinado ponto do capilar incide um feixe laser que excita os fluorocromos e provoca a emissão de fluorescência com um determinado comprimento de onda, em função do fluorocromo encontrado. Cada nucleótido é assim identificado pela cor que emite, por exemplo, o verde para a adenina, o amarelo para a guanina, o azul para a citosina e o vermelho para a timina. Os dados são tratados por “software” adequado, de modo a indicarem a ordem pela qual se encontram no fragmento de DNA original (Fig. V.9).

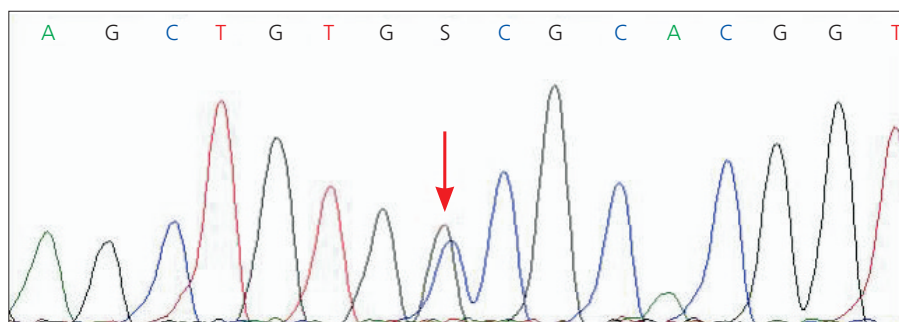


Fig. V.9 – Sequenciação automática do DNA. O DNA foi obtido de sangue periférico. A sucessão de picos, lida da esquerda para a direita, corresponde à ordem das bases nucleotídicas. Cada cor corresponde a uma das bases. A posição S (seta) corresponde ao local da mutação. Na posição da terceira base do codão ocorreu uma mutação, com substituição de uma guanina por uma citosina TGC→TGC.

## 7. MAPEAMENTO FÍSICO DO GENOMA

Os estudos de ligação génica e o mapeamento genético daí resultante têm sido auxiliares preciosos para o mapeamento físico do genoma. O mapeamento físico do genoma permite a localização cromossómica dos genes e a determinação de distâncias físicas.

Entre os recursos para mapeamento físico de baixa resolução conta-se a relação entre alterações cromossómicas específicas consistentemente associadas a uma doença ou carácter (v.g., deleções, translocações, duplicações). Como exemplo, refira-se a observação consistente (embora rara) de uma deleção associada a retinoblastoma que permitiu localizar o gene supressor tumoral *RB* no cromossoma 13.

A hibridação *in situ* constitui outro método para identificar o *locus* cromossómico correspondente a uma determinada sequência de DNA previamente clonada. Baseia-se na complementaridade de bases que rege a organização do DNA. Para isso, o DNA dos cromossomas de um esfregaço metafásico e o DNA da sonda são transformados em sequências monocatenares através da desnaturação e posteriormente postos em contacto em condições de hibridação. Desse modo, a sonda de DNA vai hibridar com a sequência cromossómica complementar. Como a sonda é previamente marcada (v.g., com um fluorocromo), o local de ligação torna-se visível, o que permite identificar especificamente o local do cromossoma em que se localiza o gene ou a sequência não codificadora em causa. Usando sondas com marcações diferentes, o limite de resolução entre duas sequências de DNA é de cerca de 1-2 Mb para cromossomas metafásicos e de 50 a 100 kb para cromossomas interfásicos.

A hibridação de células somáticas também pode ser usada como recurso para o mapeamento físico do genoma. Consiste na fusão de células humanas com células de rato. Após algumas passagens em cultura, os híbridos conservam apenas um número restrito de cromossomas humanos, de uma forma estável ao longo das divisões celulares. Os cromossomas presentes em cada clone podem ser identificados citogeneticamente. No seu conjunto, um painel de células híbridas pode conter todos os cromossomas humanos, permitindo determinar, por exemplo, qual o cromossoma que codifica uma determinada proteína diferente da proteína correspondente do rato, restringindo assim a um cromossoma o campo de análise para mapeamento.



A clonagem posicional, já referida, é outra das abordagens utilizadas. Na maioria das vezes, parte de uma localização por mapeamento genético.

Uma vez estabelecido o mapeamento do genoma humano e a sua sequenciação, é possível perspectivar e aplicar outras abordagens para a localização física de genes, ainda não identificados. As formas mais comuns assentam na detecção de homologies entre sequências nucleotídicas em diversas espécies (o que não se adequa bem a genes de evolução acelerada como os genes associados à especiação, os genes da determinação sexual e os genes envolvidos da fecundação) e no recurso a sequências de RNAm.

Uma das estratégias consiste no recurso a ESTs. São sequências curtas de cDNA com algumas centenas de pares de bases, obtidas a partir de fragmentos de RNA mensageiro e que correspondem a genes expressos. O seu número é superior ao número de genes. Como correspondem a genes expressos, o alinhamento da sua sequência com a sequência do genoma humano pode levar à identificação da localização cromossômica do gene.

A procura de *loci* ortólogos é outra das estratégias de identificação de genes. Os *loci* ortólogos são sequência de DNA relacionadas com um gene noutra espécie. A sua procura pode ser realizada em DNA, em RNA ou em proteínas. Conhecendo a sequência do gene numa espécie animal, procuram-se os níveis de homologia entre essa sequência e diversas regiões do genoma da espécie humana. Este processo pode, assim, sugerir a localização cromossômica do *locus* ortólogo no homem, através da maior homologia encontrada entre as sequências nucleotídicas das duas espécies.

A localização de genes na sequência nucleotídica do genoma humano pode ainda passar pelo recurso aos genes parálogos, ou seja a membros de uma família de genes que derivam de um gene inicial por duplicação, seguida de divergência. Neste processo, conhece-se um dos genes ou uma proteína na espécie humana. Pela procura de homologia, pode-se chegar à localização cromossômica de um gene, através da maior identidade encontrada entre a proteína conhecida ou a sequência nucleotídica conhecida e as sequências comparadas.

As sequências STS (“sequence tagged sites”) são regiões únicas de DNA para as quais estão disponíveis pares de “primers” que permitem a realização de PCR para estas sequências. Estas sequências podem também ser usadas como marcadores para o mapeamento do DNA ou para a localização de

genes, particularmente na clonagem posicional. O gene *BRCA2* associado a cancro da mama quando está mutado, foi localizado por meio de um marcador STS para o cromossoma 13.

O recurso a STSs, como marcadores, permitiu organizar, em 1995, o primeiro mapa físico do genoma humano.

Há ainda programas de computador desenhados para identificar ORFs e que, ao fazerem o rastreio da sequência de DNA até agora publicada para o genoma, sugerem que determinadas regiões podem corresponder a genes. No entanto, a grande desproporção na espécie humana entre a extensão dos exões e a extensão dos intrões, cria grande “ruído de fundo”, o que torna os resultados obtidos pouco precisos.

## **8. “MICROARRAYS”**

A tecnologia de “microarrays” ou de “microchips” recorre à hibridação para detectar uma mutação entre milhares de fragmentos de DNA ou a expressão de um determinado gene.

Na placa de suporte, em largos milhares de pontos separados e bem identificados (50.000 a 100.000, ou mais), estão adsorvidas sondas de DNA com cerca de 20 bp, destinadas a detectar a presença de eventuais mutações patogénicas em determinados genes ou partes de genes, ou noutras sequências em estudo. O DNA genómico é fragmentado com enzimas de restrição, os fragmentos são marcados com um fluorocromo, desnaturados e passados pela placa. Quando a sequência de um fragmento é complementar para a sonda localizada num determinado lugar da placa verifica-se hibridação. Os demais fragmentos são arrastados pela solução de lavagem. Os fragmentos de DNA que hibridarem podem ser, seguidamente, estudados por sequenciação e os resultados comparados com a sequência considerada normal na espécie humana ou na espécie viva em causa.

Para detectar anomalias de expressão, o RNAm de dois ou mais tecidos é extraído e é produzido cDNA por meio de transcriptase inversa, procedendo-se de forma a que os cDNAs fiquem marcados com um fluorocromo. Ao fazer-se passar a solução com os cDNAs marcados através da placa de

ensaio, haverá hibridação destes com os cDNAs complementares que se encontram adsorvidos na placa. Para cada par molécula fluorescente/gene, é possível quantificar a expressão por medição da intensidade de fluorescência.

## CAPÍTULO VI

### HISTÓRIA FAMILIAR. HEREDOGRAMA

#### 1. INTRODUÇÃO

Em Genética Médica, e à semelhança de outras áreas da prática clínica, haverá que responder às seguintes questões, para cumprir as regras das boas práticas:

- o que está em causa, face a uma anomalia ou doença, para chegar à etiopatogenia e para deduzir formas de prevenção e de tratamento;
- o que está errado e que pode dificultar o diagnóstico;
- qual o curso da situação, para poder chegar ao prognóstico e para antecipar o que vai acontecer a outros membros da família e mesmo a filhos em gestação;
- que soluções existem, para poder lidar com a situação (v.g., tratamento, prevenção).

Entre os procedimentos que sustentam as boas práticas, inclui-se uma história clínica cuidadosa, com particular incidência na sua vertente familiar. Na investigação da natureza hereditária de uma condição, a história familiar (e não o gene) constitui a unidade fundamental.

A par da recolha da história familiar, deverá ser elaborado um heredograma, de forma cuidadosa. Estes recursos são indispensáveis para estabelecer ou para excluir a natureza hereditária de uma doença ou carácter.

A partir de uma história familiar é possível:

- sustentar intervenções dirigidas para o diagnóstico pré-sintomático de uma doença genética e planear actuações terapêuticas precoces

- destinadas a impedir o desenvolvimento da doença (v.g., polipose cólica familiar (FAP), hipercolesterolémia familiar, FCU);
- fazer prevenção, através do aconselhamento genético;
  - fazer diagnósticos mais correctos;
  - estabelecer prognósticos mais precisos e ter informação mais pormenorizada sobre a evolução da doença;
  - compreender melhor a natureza de uma determinada doença.

## 2. COMO ELABORAR UMA HISTÓRIA CLÍNICA EM GENÉTICA

Durante a recolha de uma história clínica em Genética é fundamental saber ouvir o entrevistado (em Genética, o *propositus* e os familiares). Desse modo, com algumas perguntas dirigidas em função da patologia presente e palavras ou expressões de incentivo, será possível obter do indivíduo entrevistado as informações e os detalhes relevantes para a situação em estudo, procedendo a uma avaliação crítica das informações e do “diagnóstico” que, por vezes, é sugerido.

De pouco poderá valer a sabedoria, se tivermos pressa, pois a pressa é a maior inimiga da competência!

No processo de recolha de informações sobre a família, o Médico de Família deve ser considerado uma peça chave, devendo ser um dos primeiros contactos a concretizar. Uma vez informado sobre os objectivos do estudo, os dados registados nos seus ficheiros ao longo dos anos e mesmo o seu conhecimento pessoal dos membros da família poderão constituir um auxiliar precioso para a caracterização da situação. Além disso, a localização dos indivíduos a entrevistar, o modo de os contactar e mesmo a colaboração na eventual recolha de amostras de sangue poderão constituir outras vantagens da interacção com o Médico de Família.

### 2.1. RECOLHA DE DADOS SOBRE O *PROPOSITUS*

Relativamente ao *propositus*, deve ser registada a raça, o grupo étnico, nome, sobrenome, sexo, nome de solteira nos indivíduos do sexo feminino,

## CAPÍTULO IX

### CÁLCULOS DE RISCO

#### 1. INTRODUÇÃO

O risco genético diz respeito à probabilidade de o descendente ou descendentes de um casal serem afectados por uma anomalia de natureza hereditária, devido à presença de um determinado gene ou conjunto de genes. A sua percepção tem uma componente objectiva e uma componente subjectiva.

A determinação do risco assenta numa história familiar detalhada, com elaboração de um heredograma o mais completo possível, na determinação do tipo de hereditariedade subjacente e num diagnóstico preciso. Se a hereditariedade for mendeliana, a indicação do risco de recorrência num membro de uma família não oferece habitualmente problemas, ressalvadas as condições já previamente indicadas que dificultam a identificação do tipo de hereditariedade. Contudo, nas condições multifactoriais os recursos da genética para apoiar o cálculo de risco continuam a ser pouco satisfatórios, dada a necessidade de recorrer a riscos empíricos. Relativamente às causas cromossómicas, a sua associação a condições hereditárias é relativamente rara.

A determinação e a comunicação do risco genético deve ter em conta as consequências para a pessoa em risco e para a família em termos do mal (ou prejuízo) que esse conhecimento pode acarretar, bem como da carga emocional para o indivíduo em causa e para a família.

O risco genético poderá aumentar de uma forma progressiva, embora lenta, com a melhoria dos cuidados médicos, na medida em que estes permitam que indivíduos com anomalias hereditárias possam atingir a idade

reprodutiva e originar descendentes, o que dificilmente aconteceria na ausência de tratamento médico. A terapia génica somática terá um efeito semelhante, já que não corrige a anomalia a nível das células germinais.

Por vezes, observa-se uma agregação familiar para uma doença, sem possibilidade de definir um padrão de hereditariedade. Neste casos, o risco para uma determinada doença é maior entre os familiares de um indivíduo com essa doença do que na população controlo. Diz-se que há uma história familiar “positiva”, quando a proporção de casos de doença com um familiar afectado é maior do que a proporção encontrada num grupo controlo adequado.

## 2. RISCO ABSOLUTO E RISCO RELATIVO

O risco absoluto e o risco relativo para um consulente, bem como o risco de recorrência para outros membros da família devem ser apresentados e explicados até que se tornem bem compreendidos. Habitualmente, quando se fala em risco de recorrência pretende-se caracterizar a probabilidade de uma determinada condição voltar a ocorrer em próxima gravidez, num filho gerado pelo mesmo casal, ou dentro de uma mesma família.

O risco absoluto traduz a probabilidade dos consulentes virem a ter uma determinada doença num determinado período de tempo, por acção de um determinado factor de risco específico. A indicação do risco relativo (RR) destina-se a tornar claro o aumento de risco para um consulente pertencente a um sub-grupo da população geral que partilhe, por exemplo, determinado ambiente profissional, uma mesma origem étnica ou uma idade semelhante, em relação ao risco geral observado quando se considera a população total.

Em génica mendeliana, o RR traduz a variação da frequência com que uma determinada doença ou carácter pode ocorrer nos indivíduos portadores de determinada alteração genética, em comparação com os indivíduos que não são portadores dessa alteração. Especificamente, o RR devido à presença de um genótipo é dado pelo quociente entre a probabilidade de ocorrência de determinada doença ou carácter devido à presença do genótipo predisponente e a probabilidade de ocorrência da mesma condição nos indivíduos da população sem aquele genótipo.

Um RR inferior a um, para desenvolver doença associada a um genótipo, indica que o risco para a doença é menor nos portadores do genótipo em causa do que nos elementos da população que não sejam portadores desse genótipo (tem um efeito protector). Quando o RR é maior do que um, o risco para desenvolver a doença ou caracter é maior nos portadores do genótipo do que nos não portadores.

Por exemplo, se numa subpopulação de mulheres portadoras de uma determinada mutação do gene *BRCA1*, o risco cumulativo para cancro da mama durante a vida for de 85% e o risco na população geral for de 10%, o RR para uma mulher da subpopulação considerada será o quociente entre 85% e 10%, ou seja 8,5, o que equivale a dizer que a presença da mutação numa mulher implica um aumento de RR de 8,5 vezes, em relação a uma mulher que não seja portadora da mutação em causa.

### **3. RISCO EMPÍRICO**

Em múltiplas condições genéticas, apenas é possível determinar o risco empírico, como ocorre na maioria dos casos de natureza multifactorial, em que as causas genéticas e os mecanismos que as originam não são suficientemente bem conhecidos ou não são conhecidos. Também nas causas cromossómicas e mesmo nas causas mendelianas, o risco indicado é frequentemente empírico.

O risco empírico para uma condição é calculado a partir de estudos populacionais extensos pela constatação da tendência para a recorrência da anomalia nas famílias em que há um indivíduo atingido. Trata-se de uma estimativa baseada em dados observados, mais do que em bases teóricas.

Os valores dos riscos empíricos são habitualmente de confiança, desde que os dados que serviram de base à sua determinação tenham sido recolhidos em indivíduos seleccionados sem enviesamentos e que o consulente em causa faça parte da mesma população ou de uma população com idênticas características. Na verdade, o risco empírico para desenvolver uma determinada condição pode apresentar variações regionais, sendo possível definir zonas com maior incidência do que outras. As variações



podem também verificar-se ao longo do tempo, como aconteceu com a redução do risco para defeitos do tubo neural, nos países em que houve generalização da tomada de ácido fólico durante a gravidez.

Por outro lado, o risco empírico para novos descendentes de um casal não se mantém igual ao da população geral, quando entre os anteriores filhos desse casal já ocorreu a condição em causa (alteração do risco de recorrência). O risco é ainda influenciado pela presença de casos idênticos noutros familiares próximos e não apenas em irmãos e, frequentemente, também pela idade de aparecimento da condição.

#### 4. COMUNICAÇÃO DO RISCO

As opções e formas de comunicação do risco genético deverão ter em consideração o que o médico conhece sobre o seu consulente, nomeadamente no que respeita ao perfil educacional, sócio-económico e psicológico.

A percepção individual do risco é diversa, pelo que se deverá estar preparado para a sua indicação em termos quantitativos precisos ou aproximados (v.g., pequeno, médio, elevado). O valor que se transmite ao consulente é, habitualmente, uma probabilidade de ocorrência, ou seja o número de vezes que um determinado acontecimento pode ocorrer num número elevado de possibilidades. Convencionalmente, as probabilidades designam-se de modo decimal (entre zero e um), sendo que o zero corresponde à probabilidade nula de ocorrência do acontecimento (caracter ou doença) e um corresponde à probabilidade de o acontecimento se verificar sempre. Se um acontecimento se observa uma vez em cinco possibilidades de ocorrência, tal facto designa-se como uma probabilidade de 0,2. Nestas condições e para o mesmo acontecimento, a probabilidade de não ocorrer é de quatro vezes em cinco, ou seja de 0,8. Naturalmente que a soma da probabilidade de ocorrência (0,2) com a probabilidade de não ocorrência (0,8) é igual a um. Há outros modos de indicar as probabilidades a que se pode recorrer para tornar mais clara a explicação do seu significado, em função da capacidade de compreensão dos consulentes (Tabela IX.1).

**Tabela IX.1. Modos equivalentes de indicar riscos durante o aconselhamento genético**

PROBABILIDADE	DECIMAL (0-1)	PERCENTAGEM (%)	FRACÇÃO	“ODDS”
Ocorrência: 1 em 5	0,2	20%	1/5	1 para 4
Não-ocorrência: 4 em 5	0,8	80%	4/5	4 para 1

Para além da “quantidade” do risco, a decisão do consulente assenta também na “qualidade” do risco, ou seja nas consequências (“peso”) em termos de gravidade das alterações se vier a ter a doença, na experiência prévia em relação à afecção em causa, na existência ou ausência de medidas correctivas, na disponibilidade de diagnóstico precoce ou de prevenção, na idade em que as pessoas são afectadas e no número de pessoas atingidas na família. A “qualidade” do risco é o factor que mais conta na decisão sobre as opções reprodutivas.

Um risco de recorrência elevado, ainda que seja de natureza autossómica dominante, mas que não interfira significativamente com uma existência normal (v.g. a hipodontia ou a polidactilia), ou que tenha solução terapêutica como a fenda labial, raramente será considerado um problema. No entanto, uma condição como o defeito do tubo neural, numa população em que o risco de recorrência seja de 3% quando já há um descendente afectado, é habitualmente motivo de séria preocupação.

Para além das indicações quantitativas sobre o risco genético, há ainda modos qualitativos de indicar o risco de recorrência, conforme sintetizado na Tabela IX.2 para condições monogénicas, cromossómicas e multifactoriais.

Há erros de interpretação da informação sobre riscos que por serem muito comuns merecem referência. Um destes erros diz respeito, por exemplo, à informação do risco de um em cinco para determinada doença.

**Tabela IX.2. Risco de recorrência em função do tipo de anomalia genética presente**

TIPO DE ANOMALIA	RISCO DE RECORRÊNCIA	EXCEPÇÕES
Alterações cromossómicas	Baixo	Translocações equilibradas
Doenças mendelianas	Alto	Neomutações
Doenças multifactoriais	Baixo	Múltiplos casos na família, severidade dos sintomas, precocidade, proximidade do grau de parentesco, presença no sexo menos afectado.

É comum ser entendido como se o nascimento de um indivíduo afectado numa fratria signifique que os próximos quatro irmãos não correm o mesmo risco de serem afectados. É essencial esclarecer que o risco indicado se refere a cada gravidez, inclusive recorrendo à analogia com o lançamento de uma moeda, em termos de igual probabilidade de “sair cara ou coroa” de cada vez que se lança a moeda!

Quando da indicação do risco é ainda necessário informar o consulente sobre o risco de cerca de 3% de ocorrência de uma malformação congénita ou doença de causa genética que uma gravidez na população geral representa, independentemente de riscos acrescidos de causa hereditária. Este valor pode ajudar a relativizar valores de risco de recorrência de causa hereditária relativamente baixos.

## **5. CÁLCULO DE PROBABILIDADES: EXCLUSÃO E INDEPENDÊNCIA DOS ACONTECIMENTOS**

Na perspectiva do cálculo de probabilidades para a ocorrência de um carácter ou doença, é necessário esclarecer, face a duas possibilidades, se uma exclui a outra ou se são independentes.

A ocorrência de uma possibilidade pode excluir a outra, como acontece com uma gravidez: o embrião ou é do sexo masculino ou é do sexo feminino. A probabilidade de ser do sexo masculino é de 1 em 2 ou seja de  $1/2$ , e há idêntica probabilidade de ser do sexo feminino, ou seja também de  $1/2$ . A probabilidade do descendente ser do sexo masculino ou do sexo feminino é igual a um, o que equivale à soma da probabilidade de ocorrência de cada acontecimento:  $(1/2+1/2=1)$ .

---

192

Em termos gerais, nas condições mutuamente exclusivas, a soma do risco para a ocorrência com a soma do risco para a não ocorrência é igual a um. Numa gravidez em que os dois progenitores sejam heterozigotos para uma mutação autossómica recessiva e o estado de portador não implique doença, verifica-se igualmente uma condição mutuamente exclusiva: o filho ou é doente ou é normal. Sendo de  $1/4$  o risco de ser doente, será de  $3/4$  a probabilidade de ser saudável. A soma é igual a um.

No entanto, as duas possibilidades podem ser independentes como acontece em relação ao risco de doença para dois descendentes de um doente com uma condição mendeliana autossômica dominante, em duas gravidezes sucessivas. Para cada gravidez, a possibilidade de transmitir o alelo normal ou o alelo mutado presentes num determinado *locus* é mutuamente exclusiva. No entanto, os acontecimentos que, na primeira gravidez, levam à segregação do alelo normal ou do alelo mutado não vão afectar o que acontece numa gravidez subsequente, já que são factos independentes. Assim, se numa primeira gravidez, o risco de transmitir o alelo mutado e de ter um filho doente é de  $1/2$ , tal probabilidade de  $1/2$  mantém-se numa segunda gravidez. A probabilidade de ter os dois filhos doentes é igual ao produto da probabilidade presente em cada uma das gravidezes, ou seja de  $1/4$ : ( $1/2 \times 1/2 = 1/4$ ).

Os cálculos de independência dos acontecimentos também se aplicam para a segregação independente de alelos localizados em cromossomas diferentes.

## **6. O RISCO GENÉTICO EM CASOS DE CASAMENTOS CONSANGUÍNEOS**

Cada indivíduo é portador, em média, de um gene deletério para uma doença recessiva grave mas compatível com a vida, para além de 2 a 6 mutações recessivas letais. As mutações letais serão responsáveis por abortos espontâneos e nados-mortos quando ocorrem em homozigotia. No entanto, a mutação compatível com a vida originará doença grave em homozigotia recessiva num descendente, sendo a maior ou menor probabilidade de ocorrência dependente do coeficiente de consanguinidade presente entre os progenitores.

Os membros de um casal são consanguíneos quando têm um ancestral comum que seja no máximo bisavô. O acasalamento entre familiares em primeiro grau (pai-filha; mãe-filho; irmão-irmã) é designado incesto, uma condição em que a percentagem de genes idênticos é de 50%. A proporção de genes idênticos diminui com a distância em relação ao tronco comum, sendo de  $1/8$  entre primos direitos e de  $1/32$  entre segundos primos.

Os casamentos consanguíneos implicam um aumento de risco para doenças de natureza autossômica recessiva ou multifactorial, pelo que o risco não é idêntico para diferentes populações. No casamento entre primos direitos, o risco de anomalias genéticas severas é cerca de duas vezes maior do que na população geral. A mortalidade para os descendentes de primos direitos também está aumentada. No seu conjunto, o risco acrescido decorrente do aumento de anomalias severas ou mortalidade é de cerca de 3%. Assim, os filhos do casamento entre primos direitos têm um risco para anomalias genéticas severas ou morte que é aproximadamente o dobro do risco que se verifica na população geral. Para a descendência de casamentos entre segundos primos e mesmo do primo direito de um indivíduo com um descendente deste, não é aparente um aumento significativo de risco para anomalias genéticas severas ou mortalidade.

Contudo, as consequências são dramáticas (a todos os títulos) nos casos de incesto, em que o risco para morte ou anomalias graves, regista um aumento da ordem dos 30% (cerca de 1/3 da descendência afectada) em relação à população geral. A elevada prevalência de atraso mental em descendentes de incesto, ao poder ocorrer também na ausência de anomalias físicas, contribui para que, globalmente, haja cerca de 50% de descendentes com algum tipo de afecção devida a este grau de consanguinidade.

A existência de incesto pode ser suspeitada mesmo sem conhecimento real dos factos e sem estudo dos progenitores de uma criança (v.g., uma criança em processo de adopção), pelo estudo da percentagem de polimorfismos (v.g., minissatélites) para os quais se detecta homozigotia.

## **7. EXEMPLOS PRÁTICOS DE RISCOS GENÉTICOS**

### **7.1. MUTAÇÕES “DE NOVO”**

Para a caracterização de uma condição genética presente num descendente de um casal, como decorrente de uma mutação herdada ou de uma mutação “de novo”, é essencial a realização de uma história familiar cuidadosa. A identificação do tipo de hereditariedade é importante, sobretudo nos casos de natureza autossômica dominante ou recessiva ligada ao X.

A indicação do risco de recorrência em próximas gravidezes dentro do mesmo casal, depende do tipo de hereditariedade presente. Se não houver referência a uma condição idêntica na história familiar e for percebido que se trata de uma mutação “de novo”, o risco de recorrência para uma nova gravidez será idêntico ao da população geral, desde que as células germinais restantes não sejam portadoras da mutação. No entanto, o risco de recorrência deve ser analisado em função da doença presente.

## 7.2. MOSAICISMO GONADAL

Face ao nascimento de um descendente afectado por uma condição de transmissão habitualmente hereditária, ausente nos progenitores ou na família, existe uma possibilidade forte de a causa ser atribuída a uma mutação “de novo”, sendo difícil de estabelecer o diagnóstico diferencial em relação a mosaicismo gonadal como causa, antes de ocorrer um segundo nascimento com a mesma afecção. No entanto, em casos de mutações autossómicas dominantes e recessivas ligadas ao X, a probabilidade de se tratar de mosaicismo gonadal é real.

Como exemplo de uma condição recessiva ligada ao cromossoma X, em que o mosaicismo gonadal aparenta ser relativamente frequente, refira-se a DMD. Quando esta doença ocorre num filho de uma mulher em que a mutação está ausente nas células somáticas, há uma probabilidade de 60% de ser uma mutação “de novo” e de 40% de haver mosaicismo gonadal. Para uma próxima gestação, o risco de recorrência é de 10%, percentagem que se obtém multiplicando a probabilidade de haver mosaicismo na mãe (40%) pela probabilidade de o embrião ser do sexo masculino (1/2) e pela probabilidade de a mãe transmitir o cromossoma X com a mutação (1/2).

O mosaicismo gonadal pode também estar subjacente ao nascimento de dois ou mais descendentes afectados por uma condição autossómica dominante, sendo os pais saudáveis, o que pode gerar confusão no que respeita ao tipo de transmissão hereditária presente, ao sugerir uma natureza recessiva para a condição. No caso de o portador de mosaicismo ser do sexo masculino, se o gene já tiver sido identificado, a presença da mutação poderá ser estudada numa amostra de esperma e a percentagem de células germinais portadoras da mutação pode ser caracterizada.

O risco de recorrência indicado para o mosaïcismo gonadal é de natureza empírica, dependendo da percentagem de células germinais com a mutação. No entanto, mesmo que o mosaïcismo tenha uma elevada probabilidade de estar presente, pela existência de dois filhos com uma doença autossómica dominante num mesmo casal, o risco efectivo de recorrência em nova gravidez pode, ainda assim, variar entre um valor muito baixo se o acaso tiver levado a que dois raros gâmetas mutados tenham sido seleccionados de entre a grande maioria sem mutação, e 50% de risco se o acaso tiver seleccionado dois gâmetas não mutados oriundos de uma população de gâmetas em que metade tenha a mutação e metade não tenha a mutação.

### 7.3. HEREDITARIEDADE MITOCONDRIAL

Em situações de hereditariedade mitocondrial, a sua identificação permite excluir o risco para os descendentes de indivíduos do sexo masculino, quer sejam ou não afectados. No entanto, para os descendentes de indivíduos do sexo feminino afectados em que esteja presente heteroplasma, é muito difícil estimar o risco genético para os descendentes, não havendo regra que possibilite indicar a percentagem de descendentes que serão afectados. Num indivíduo com heteroplasma, seja homem ou mulher, também não há possibilidade de estabelecer uma correlação definitiva entre a proporção de mitocôndrias com a mutação no sangue periférico e a severidade de uma determinada doença dado que no tecido envolvido na doença, a percentagem de mitocôndrias com a mutação pode ser diferente da que é encontrada no sangue periférico. Esta incerteza estende-se à avaliação de resultados obtido a este respeito por estudo pré-natal.

### 7.4. HEREDITARIEDADE MULTIFACTORIAL

Na maior parte dos casos, o risco de recorrência para uma doença multifactorial é inferior a 5%, sendo variável de uma doença para outra e entre famílias diferentes. O risco é influenciado por parâmetros como o grau de parentesco em relação ao indivíduo afectado, a severidade da doença, o número de familiares afectados, o sexo do indivíduo afectado (maior risco

As translocações robertsonianas estão presentes em cerca de 3% a 4% das situações de síndrome de Down, sendo translocações “de novo” em 2% a 3% (quase sempre de origem materna) e em 1% a 2% translocações herdadas de um dos progenitores em que se encontram de uma forma equilibrada. Ocorrem geralmente entre um cromossoma 21 e um dos cromossomas 13, 14 ou 15 (v.g., cariótipo 46,XY, t(14;21) ou 46,XX, t(14;21)), entre um cromossoma 21 e um cromossoma 22 (cariótipo 46,XY, t(21;22) ou 46,XX, t(21;22)), ou ainda entre os dois cromossomas 21 (cariótipo 46,XY, t(21;21) ou 46,XX, t(21;21)). Não há qualquer efeito da idade da mãe na ocorrência de translocação. A translocação “de novo” ocorre, provavelmente, antes do “crossing-over” da 1ª divisão da meiose.

O mosaïcismo é um acontecimento pós-zigótico (cariótipo 47,XY,+21/46,XY ou 47,XX,+21/46,XX). É responsável por cerca de 2,5% dos casos de síndrome de Down. A origem mais comum de mosaïcismo consiste na perda do cromossoma 21 supranumerário em algumas células de um embrião inicialmente trissômico. Pode também ser devido a não-disjunção mitótica de um embrião que, à partida, era cromossomicamente normal.

Na maioria dos casos de mosaïcismo, as manifestações da síndrome de Down são clinicamente mais frustes do que nos casos em que a etiologia é de outra natureza, dada a presença de células normais e de células trissômicas. A maior ou menor gravidade dos sintomas depende da percentagem de células trissômicas, o que se interliga com o momento do desenvolvimento embrionário em que ocorreu a não-disjunção mitótica. Se o desenvolvimento do mosaïcismo fôr tardio pode, inclusive, verificar-se apenas em algum tecidos.

A partir de alguns casos de trissomia parcial do cromossoma 21, foi definida uma região crítica localizada entre 21q22.2 e 21q22.3, para a qual a ocorrência de três cópias num indivíduo será responsável pelas alterações fenóticas, devido ao efeito de dosagem génica.

### 2.3. RISCO DE RECORRÊNCIA E ACONSELHAMENTO

O risco de recorrência para síndrome de Down, ou seja a probabilidade de uma mulher voltar a ter um filho com a mesma condição em próxima gravidez gerada dentro do mesmo casal, deve ser objecto de análise específica para cada caso, tendo em consideração os factores etiológicos.



Durante o aconselhamento genético, o casal deverá ser esclarecido sobre os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da síndrome de Down, os aspectos fenotípicos, o risco de incidência para diversas idades maternas, os métodos de rastreio e de diagnóstico disponíveis e os riscos inerentes à sua prática, bem como o risco de recorrência quando tenha havido uma trissomia 21 na descendência do casal, ou haja uma condição de portador de translocação equilibrada num dos progenitores.

A amniocentese, para colheita de células destinadas à realização de cariótipo fetal e de líquido amniótico, é habitualmente realizada às 15 semanas de gestação, embora possa ter lugar entre a 12<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas. A biópsia das vilosidades permite obter células para estudo citogenético entre a 9<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas de gestação. Para a detecção de alterações numéricas dos cromossomas é suficiente o estudo das células fetais por processos como a FISH, mais rápidos do que a cariotipagem.

Em termos de risco para ocorrência de trissomia livre em função da idade da mulher no momento do parto, devem ser tidos em consideração os valores empíricos enunciados no Tabela XIV.6, em que se correlaciona a idade materna com o risco para ter um descendente com trissomia por não-disjunção. Até cerca dos 30 anos, o risco é reduzido, situando-se abaixo de 1/1.000 recém-nascidos.

Nos casos de trissomia livre, não está indicada a realização de cariótipo nos pais. Nestes casos, o risco de recorrência para uma nova gravidez é inferior a 1%, numa mulher até aos 35 anos, o que se poderá dever a uma hipotética predisposição para não-disjunção. A partir dos 35 anos o risco é muito semelhante ao indicado na Tabela XIV.6 para a população geral.

Os indivíduos do sexo masculino com trissomia 21 são estéreis devido a bloqueio da espermatogénese durante a meiose. Quanto às mulheres com trissomia 21, podem esporadicamente ter filhos.

Se houver uma translocação num descendente, é obrigatório o estudo citogenético dos progenitores. Na ausência de translocação em qualquer dos progenitores, o risco de recorrência dentro do casal é inferior a 1%, já que se trata de uma mutação “de novo”.

Nos casos em que se identifica uma translocação equilibrada num dos progenitores, após o nascimento de um filho com síndrome de Down, há risco acrescido em subsequentes gravidezes dentro do casal. Está também indicado fazer a pesquisa da alteração em familiares do membro do casal portador da translocação equilibrada.

Teoricamente, um indivíduo portador de uma translocação robertsoniana equilibrada entre o cromossoma 21 e um cromossoma do grupo D (13, 14 ou 15) ou entre o cromossoma 21 e o cromossoma 22, pode gerar um terço dos seus descendentes com síndrome de Down por trissomia 21 (v.g., 46,XX,t(14q;21q), um terço de indivíduos normais, embora portadores da translocação equilibrada, e outro terço com um complemento cromossômico normal (Fig. XIV.4). A possibilidade correspondente a monossomia para o cromossoma 21 provoca aborto precoce. Contudo, o risco é bem menor do que o valor teoricamente enunciado, devido a aborto precoce. O sexo do portador da translocação influencia o risco. Assim, será de 2,5% se o portador da translocação for o pai e de 10% a 15% se for a mãe. Quando a translocação é t(21;21), o risco é de 100%, ou seja, todos os descendentes terão síndrome de Down. Nos casos de translocação recíproca envolvendo os dois cromossomas 21, o risco de recorrência é de 10%.

Se há mosaïcismo no descendente de um casal, devido a não-disjunção meiótica ou mitótica, não há qualquer alteração cromossômica nos progenitores. O risco de recorrência para irmãos do doente é inferior a 1%.

A presença de mosaïcismo gonadal num dos progenitores também pode originar trissomia num descendente, com a agravante de ser responsável por um acréscimo do risco de recorrência em outros membros da fratria.

Quando num casal há recorrência da trissomia 21 livre, sendo os dois membros do casal normais, dever-se-á considerar a possibilidade de um deles ser portador de mosaïcismo gonadal (e eventualmente de outros tecidos). Aliás, o mosaïcismo pode ser responsável pela presença de algumas das manifestações fenotípicas da síndrome de Down, como a prega palmar única, em indivíduos com inteligência normal.

A indicação da amniocentese como método de rastreio da síndrome de Down em grávidas com 35 anos ou mais, apenas detecta cerca de 20% dos casos, uma vez que é este o valor aproximado da percentagem de casos desta síndrome que ocorrem nestas idades, em relação ao total de casos entre os recém-nascidos. Na verdade, a maioria regista-se em idades de gravidez mais precoces, por ser nas idades mais precoces que ocorre a grande maioria das gravidezes, ainda que o risco para síndrome de Down seja menor (Tabela XIV.6).

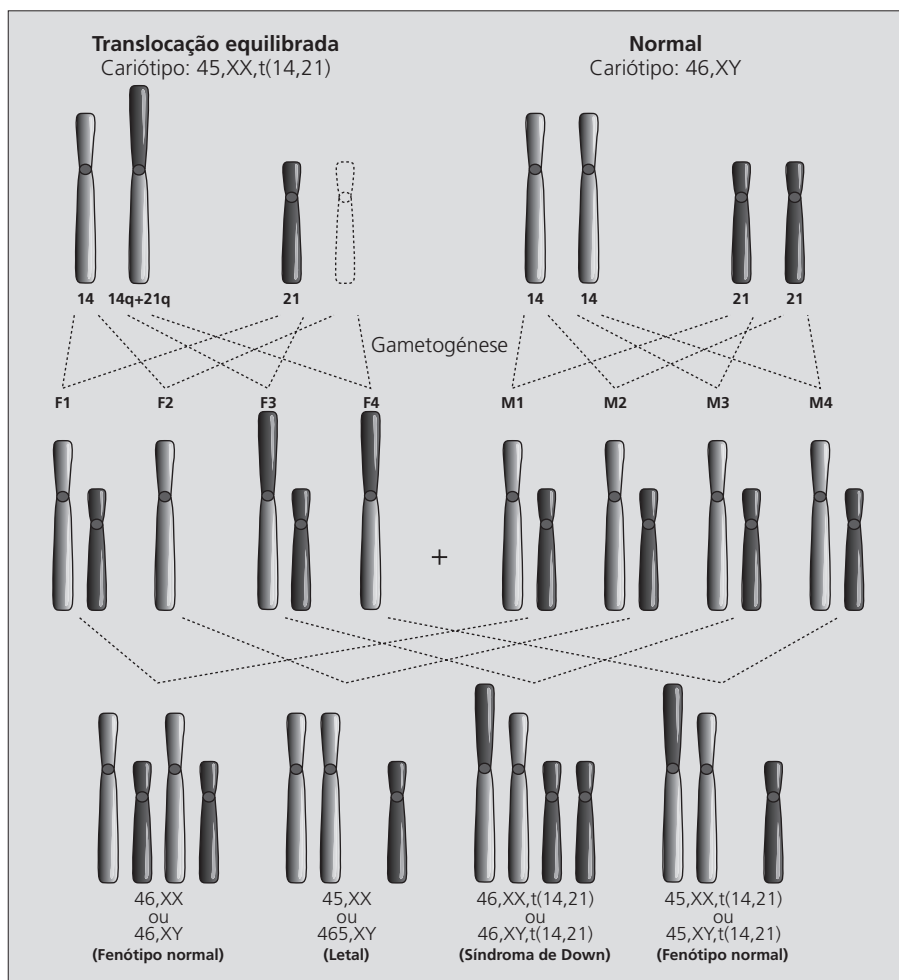


Fig. XIV.4 – Diagrama ilustrativo da formação de gâmetas femininos (F1-F4) e masculinos (M1-M4) e de possíveis cariótipos resultantes da sua conjugação, na presença de uma translocação equilibrada t(14,21) no progenitor feminino.

## 2.4. RASTREIO NO SORO MATERNO DURANTE O PERÍODO FETAL

A necessidade de realizar estudos de rastreio para a trissomia 21 em períodos da gravidez em que a amniocentese introduziria um risco de abortamento muito superior ao risco para esta trissomia, conduziu ao

aperfeiçoamento de protocolos de rastreio baseados em doseamentos no soro materno e na ecografia. Assim, o rastreio pode ser realizado durante o primeiro trimestre de uma gravidez, entre a 10ª e a 13ª semana, embora preferencialmente durante a 12ª semana, pelo doseamento no soro materno da PAPP-A (“pregnancy associated plasma protein A”), cuja concentração se encontra diminuída na trissomia 21, e pelo doseamento da fracção livre de  $\beta$ -hCG, cuja concentração se encontra aumentada, em conjugação com os resultados da medição ecográfica da translucência da nuca, que se encontra aumentada nos casos de trissomia 21, por acumulação de líquido. A computação dos dados obtidos permite calcular um valor de risco para trissomia 21. Em função do risco determinado poderá estar indicada a realização de amniocentese e do subsequente estudo citogenético. Desta forma, chega a ser possível detectar cerca de 80% dos casos de trissomia 21.

No 2º trimestre de uma gravidez, também é possível realizar o rastreio da trissomia 21 por métodos não invasivos, recorrendo ao doseamento no soro materno, preferencialmente colhido entre a 15ª e a 16ª semana, da  $\alpha$ -fetoproteína, do estriol livre, da fracção livre da subunidade  $\beta$  da gonadotrofina coriónica ( $\beta$ -hCG livre) e da inibina A. A realização conjunta destes estudos (Tabela XIV.7) e a computação dos valores encontrados em conjunto com outros parâmetros como a idade permitem determinar o risco para trissomia 21. Em função do risco, poderá estar indicada a realização da amniocentese, sendo possível, quando o limiar de risco considerado é de 1/380, detectar até 85% dos casos de trissomia 21, com uma percentagem de falsos positivos de cerca de 1%.

**Tabela XIV.7. Métodos de rastreio de cromossomopatias**

SÍNDROMA	MOLÉCULA ANALISADA			
	INIBINA A	$\alpha$ -FETOPROTEÍNA	$\beta$ -hCG LIVRE	ESTRIOL
Trissomia 21 (2º trimestre)	Aumento (soro materno)	Diminuição (soro materno e líquido amniótico)	Aumento (soro materno e líquido amniótico)	Diminuição (soro materno)
Trissomia 18	—	Diminuição (soro materno) Sem alteração (líquido amniótico)	Diminuição (soro materno e líquido amniótico)	Diminuição
Trissomia 13	—	Diminuição (soro materno)	Sem alteração	Sem alteração

### 3. TRISSOMIA 18 (SÍNDROMA DE EDWARDS)

A trissomia 18, ou síndrome de Edwards foi descrita pela primeira vez em 1960. Ocupa o segundo lugar em termos de frequência das malformações múltiplas mais comuns. A prevalência da síndrome de Edwards é de 1/8.000 recém-nascidos. No entanto, este valor representa apenas 5% dos fetos com trissomia 18, já que cerca de 95% dos fetos abortam espontaneamente. A frequência desta síndrome é três vezes maior em recém-nascidos do sexo feminino, comparativamente com os do sexo masculino (3:1). Metade dos recém-nascidos morre durante a primeira semana de vida, sendo a sobrevivência rara para além do ano de idade, devido à gravidade e à multiplicidade das malformações e à incapacidade para se desenvolverem. Os que sobrevivem para além do ano de idade, numa percentagem entre 5% e 10%, correspondem a crianças com atraso mental grave e com incapacidade para andar sem apoios.

#### 3.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Durante a gravidez, é frequente detectar-se poliidrâmnios, placenta pequena e, por vezes, uma artéria umbilical única. Há geralmente atraso de crescimento intra-uterino, movimentos fetais hipocinéticos e podem ser identificadas malformações.

Os recém-nascidos evidenciam atraso de crescimento e hipotonia muscular seguida de hipertonia após o período neonatal. A resposta aos estímulos sonoros é fraca e o choro é igualmente fraco. Podem apresentar episódios de apneia. A capacidade de sucção é fraca o que pode obrigar ao recurso a uma sonda nasogástrica para proceder à alimentação.

A pele é redundante. O occipital é proeminente, a sutura metópica está aberta e há dolicocefalia (redução do diâmetro biparietal). As orelhas são malformadas e de implantação baixa, as fendas palpebrais curtas, há micrognatia, boca pequena com lábio superior curto e palato muito arqueado. Podem ocorrer quistos bilaterais do plexo coróideu.

Os dedos das mãos encontram-se em flexão com cavalgamento do 2º sobre o 3º e do 5º sobre o 4º, as unhas são hipoplásicas e pode haver sindactilia. No pé, destaca-se o calcanhar proeminente.

O pescoço é fino e o esterno é curto e com um reduzido número de pontos de ossificação, as costelas e as clavículas são hipoplásicas, por vezes com fragmentação. Na parede abdominal podem-se observar eventrações ou hérnias inguinais ou umbilicais e *diastasi recti* devido a defeitos da musculatura.

A nível dos órgãos genitais observa-se criptorquidia no sexo masculino e hipertrofia do clitóris e dos grandes lábios no sexo feminino. Os ovários são hipoplásicos.

As malformações orgânicas são múltiplas, salientando-se as cardiopatias congénitas (sobretudo septais) e as malformações gastrintestinais (v.g., má rotação do cólon, pâncreas ectópico) mas também a segmentação anormal dos pulmões, o rim ectópico e o rim em ferradura.

### 3.2. ASPECTOS CITOGENÉTICOS E ACONSELHAMENTO

A trissomia 18 é causada, na grande maioria dos casos, pela presença de um cromossoma 18 supranumerário originado maioritariamente por não-disjunção meiótica (Fig. XIV.5). A idade materna avançada está associada a maior incidência desta trissomia na descendência.

A trissomia parcial do braço curto do cromossoma 18 e a trissomia parcial do braço longo do cromossoma 18 podem também ocorrer. Nos casos de trissomia do braço curto, as consequências fenotípicas não são específicas e o atraso mental pode ser moderado ou inexistente. Comparativamente, as trissomias parciais que envolvam todo o braço longo acarretam consequências idênticas às descritas para a trissomia livre. As trissomias para uma parte do braço longo são, em parte, idênticas às que foram descritas para a trissomia livre ou são incharacterísticas.

A translocação e o mosaicismo são também possíveis como causa etiológica, embora rara. Nos casos de mosaicismo, a gravidade das implicações fenotípicas depende da percentagem de células trissómicas.

Nos casos de trissomia livre, o risco de recorrência para futuras gravidezes é de cerca de 1% e não é necessário realizar estudo citogenético nos progenitores. Nos casos em que é encontrada uma translocação no recém-nascido, é necessário realizar o estudo citogenético nos pais, para despistar a eventual presença de uma translocação equilibrada num dos progenitores. A presença de translocação equilibrada implica um elevado risco de recorrência para futuros descendentes do portador da translocação.

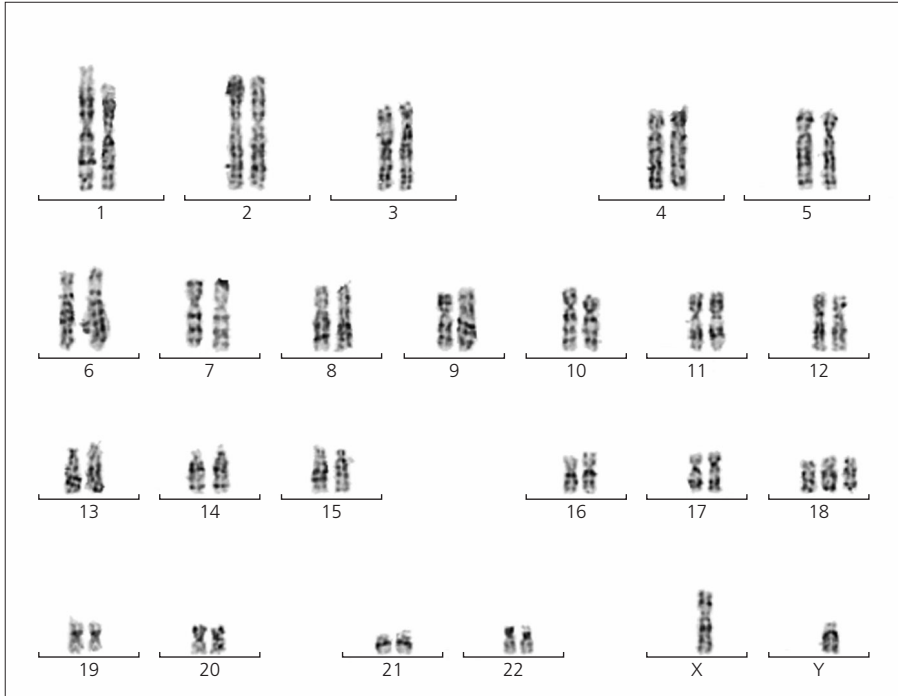


Fig. XIV.5 – Cariótipo com bandeamento, obtido a partir de sangue do cordão umbilical de um recém-nascido do sexo masculino com trissomia 18 (47,XY,+18).

#### 4. TRISSOMIA 13 (SÍNDROMA DE PATAU)

296

A trissomia 13, ou síndrome de Patau, foi descrita em 1960. Tem uma prevalência próxima de 1/10.000 recém-nascidos. No período intra-uterino, a mortalidade é muito elevada. A ecografia fetal cuidadosa pode evidenciar anomalias do cérebro, da face (malformações do nariz, fendas, anoftalmia ou sinoftalmia), dos membros (polidactilia), cardiopatias congênitas, malformações renais (hidronefrose, hipoplasia) e onfalocelo. Para além dos 6 meses de vida, apenas sobrevivem cerca de 3%, sendo muito raro o desenvolvimento até à idade adulta. O atraso mental é muito profundo.

#### 4.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Os aspectos fenotípicos mais característicos dos recém-nascidos consistem em polidactilia pós-axial (dos dedos das mãos ou dos pés) em combinação com microcefalia, anomalias oculares, lábio leporino em 2/3 dos casos, geralmente acompanhado de fenda esfenopalatina, e anomalias cardíacas e/ou renais. Os defeitos do couro cabeludo estão presentes em cerca de 50% dos casos.

A holoprosencefalia é a malformação mais grave da trissomia 13, estando presente em 66% dos casos. Consiste numa falha da segmentação do cérebro embrionário anterior na linha média (sagital) que afecta a formação dos hemisférios cerebrais, da segmentação transversal afectando a formação do telencéfalo e do diencéfalo e da segmentação horizontal com perturbação da formação dos bolbos ópticos e olfactivos. A holoprosencefalia pode dar origem a um cérebro alobar (sem separação dos hemisférios cerebrais e com um único ventrículo), hemilobar ou lobar. Uma das manifestações mais graves é a ciclopia. Uma das manifestações menos graves da holoprosencefalia consiste na presença de um único dente incisivo superior e um discreto hipertelorismo.

Entre as malformações severas do SNC pode-se encontrar ainda hipoplasia do cerebelo, agenesia do corpo caloso, arrinencefalia (ausência dos tractos e dos bolbos olfactivos) e hidrocefalia. A surdez e a cegueira são frequentes. Observam-se ainda convulsões epiléticas e dificuldades na alimentação.

Para além destas alterações, há outras malformações múltiplas e graves, de que se salientam o alargamento da sutura sagital e das fontanelas, as orelhas malformadas de implantação baixa e com apêndices auriculares e a displasia retiniana. São também frequentes, a criptorquidia no sexo masculino, as malformações cardíacas em 80% dos casos, as malformações gastrintestinais e renais. Na pele são frequentes os hemangiomas sobretudo na fronte e os já referidos defeitos do couro cabeludo na região parieto-occipital. Os dedos estão em flexão permanente e, em 60% dos casos, há prega palmar única.



## 4.2. Aspectos citogenéticos e aconselhamento

Em aproximadamente 3/4 dos casos há trissomia livre, tendo o cromossoma supranumerário origem em não-disjunção meiótica, maioritariamente na mãe (cerca de 90% dos casos). Em 20% dos casos está presente uma translocação robertsoniana entre os cromossomas do grupo D, na maioria das vezes t(13q;14q). Metade dos casos de translocação resulta de mutação “de novo” e a outra metade é herdada, na maioria das vezes da mãe.

Quando não for possível realizar o estudo citogenético em nados-mortos com aparência de trissomia 13, e se observe pelo menos polidactilia e fenda esfenopalatina, deve ser feito o cariótipo aos pais para verificar se algum dos progenitores é portador de uma translocação equilibrada que envolva o cromossoma 13.

Para uma mulher jovem com um filho com trissomia 13 livre, o risco de recorrência é de cerca de 1%, sendo que para as mulheres com idade mais avançada deverá ser adicionado ao risco de 1%, o risco decorrente da idade materna. Está indicada a realização de estudo citogenético pré-natal. No caso de um dos progenitores ser portador de uma translocação t(13q;14q), o risco de recorrência a indicar é também de 1%.

## 5. SÍNDROMA DE TURNER

A síndrome de Turner foi descrita por este autor em 1938, em indivíduos do sexo feminino tendo como alterações características a baixa estatura, infantilismo sexual e amenorreia primária. A prevalência da síndrome de Turner é de cerca de 1/2.500 recém-nascidos do sexo feminino.

Uma das causas mais frequentes é a monossomia X, correspondente a um cariótipo 45,X. Os embriões e os fetos com este cariótipo têm uma viabilidade muito reduzida devido a aborto espontâneo, calculando-se que menos de 1% sobrevivam até ao parto. Nos casos em que o aborto ocorre mais precocemente, é mais provável a presença de uma monossomia em que o cromossoma X presente é de origem paterna, enquanto que nos abortos tardios (do segundo trimestre da gravidez), é mais provável encontrar um único cromossoma X de origem materna.

## ÍNDICE REMISSIVO

- Acatalásia, 219  
Acetiltransferases, 216  
Ácido fólico, 228  
Ácido retinóico, 346  
Aconselhamento genético, 290, 417  
– etapas, 418  
– indicações, 418  
– regras básicas, 419  
– pré-concepcional, 424  
– pré-implantatório, 425  
– pré-matrimonial, 423  
– pré-natal, 427, 428  
Adenosina desaminase (défice), 412  
Adenovírus, 407  
Aductos, 364  
 $\alpha$ -fetoproteína, 293  
 $\alpha$ 1-antitripsina (deficiência), 228  
Agregação familiar, 109, 141  
Alcaptonúria, 204  
Álcool, 222, 346  
Alcoolismo, 147, 222  
Aminoglicosídeos, 211  
Amniocentese, 290, 427  
Amplificação gênica, 31, 356  
Anafase, 236  
Androgêneos, 346  
Anemia de Fanconi, 65  
Aneuploidia, 265  
Antiepiléticos (gravidez), 349  
– *major*, 338  
– *minor*, 338  
Anomalia congênita, 337  
Antioncogenes, 357  
Apoptose, 369  
Associação, 340  
Ataxia telangiectasia, 65, 367, 391  
Atraso mental, 148  
Atrofia muscular espinhobulbar, 162  
Autonomia, 432  
Autossoma, 244  
BACs, 82  
Bandas, 249  
– C, 251  
– G, 251  
– N, 251  
– Q, 251  
– R, 251  
– T, 251  
Bases nucleotídicas, 14  
Beneficência, 434  
Benzo(a)pireno, 213  
 $\beta$ -hCG livre, 293  
Blastocisto, 310  
Blastómeros, 310  
Braço curto, 245  
Braço longo, 245  
Brometo de etídio, 85  
Bromodeoxiuridina, 235  
(CA)n, 46, 74  
Cadeia “antisense”, 24

Cadeia "sense", 24  
 Cadeias de DNA, 16  
 Cálculo de probabilidades, 192  
 Calvície, 135  
 Canais de Müller, 328  
 Canais de Wolff, 327  
 Cancro, 149, 377  
   – da mama hereditário, 390, 392  
   – do cólon, 146, 387, 393  
   – doença de génes, 371  
   – hereditário, 383  
   – e susceptibilidade individual, 379  
 Capacidade informacional, 10  
 Carcinogéneo, 214  
 Cariótipo, 246  
   – indicações, 248  
 Células de Leydig, 327  
 Células multipotentes, 317  
 Células neoplásicas, 378  
 Células pluripotentes, 316  
 Células totipotentes, 316  
 Centimorgan, 77  
 Centrômero, 245  
 CHARGE, 340  
 Ciclinas, 238, 361, 366  
 Ciclo celular, 232, 368  
 Citogenética, 243, 253  
 Citomegalovírus, 346  
 Clonagem, 323  
   – de DNA, 80  
   – embrionária, 323  
   – funcional, 78  
   – posicional, 78  
   – reprodutiva, 325  
   – somática, 323, 438  
   – terapêutica, 325  
 Cloroquina, 346  
 Cocaína, 346  
 Codão, 27  
 Código genético, 27  
 Co-dominância, 112  
 Coeficiente de consanguinidade, 174  
 Coeficiente de endocruzamento, 175  
 Colagéneo, 39  
 Colchicina, 249  
 Colesterol, 40  
 Confidencialidade, 435  
 Congénito, 107  
 Conjugação bacteriana, 12  
 Consanguinidade, 168, 180, 181, 193  
 Consentimento informado, 386  
 Consulta de Genética Tumoral, 381  
   – seguimento de doentes, 384  
 Cor da pele, 137  
 Coreia de Huntington, 162  
 Cosmídeos, 82  
 Critérios de Amesterdão, 394  
 Critérios de Bethesda, 394  
 Cromatina, 36  
   – de Barr, 321  
 Cromossoma, 18  
   – acrocêntrico, 245  
   – em anel, 259, 272  
   – Filadélfia, 255, 357  
   – metacêntrico, 245  
   – submetacêntrico, 245  
 Cromossomopatias, 281  
 "Crossing-over", 42, 240  
 Curva bimodal, 137  
 Curva de Gauss, 138  
 Curva trimodal, 137  
 CYP450, 213  
 Debrisoquina hidroxilase, 214  
 Debrisoquina, 211  
 Defeitos do tubo neural, 227  
 Deficiência em G6PD, 119  
 Deformação, 341  
 Deleção, 270  
   – intersticial, 259  
   – terminal, 260, 271  
 Deriva genética, 173  
 Desnaturação do DNA, 17  
 Diabetes *mellitus*, 149, 345  
 diacinese, 241  
 Diagnóstico genético, 422  
   – pré-implantatório, 425  
   – pré-natal, 427  
 Diandria, 264  
 Dicêntrico, 260  
 Dietilstilbestrol, 346  
 Diferenciação,  
   – gonadal, 326  
   – sexual masculina, 326  
   – sexual feminina, 328  
 Digenismo, 160

Diidrotestosterona, 328  
 Diploidia, 264  
 Diplóteno, 240  
 Dispermia, 264  
 Displasia, 342  
 Disrupção, 341  
 Dissomia uniparental, 161, 265  
 Distância genética, 76  
 Distrofia miotônica tipo 1, 162  
 Distrofia muscular de Duchenne, 122  
   – mosaicismo, 195  
 Diversidade humana, 41  
 DNA, 14  
   – B, 17  
   – metilação, 35, 321, 359  
   – Z, 17  
 Doença,  
   – bipolar, 152  
   – cardíaca coronária, 151  
   – das “vacas loucas”, 14  
   – de Alzheimer, 150  
   – de Charcot-Marie-Tooth, 128  
   – de Creutzfeld-Jakob, 13, 133  
   – de Gaucher, 209  
   – de Machado-Joseph, 162  
   – de Tay-Sachs, 424  
   – grave, 443  
   – multifactorial, 140, 196  
 Doenças (distribuição), 105  
 Doenças genéticas (características), 106  
 Dominância negativa, 59  
 Dosagem gênica, 58, 263  
 Drepanocitose, 171  
 Duas mutações (hipótese), 361  
 Duplicação, 260, 273  
  
 Ecogenética, 220  
 Ecografia fetal, 428  
 Embrião, 308, 311  
 Embrioblasto, 310  
 Emparelhamento assimétrico, 53  
 Encefalopatia espongiiforme, 13  
 Endocruzamento, 175  
 Endogomia, 174  
 Endonuclease, 61  
 Enzima de restrição, 71, 80  
 Epistasia, 134  
 Erros inatos do metabolismo, 204  
  
 Espermatócito tipo I, 266  
 Espermatogénese, 319  
 Esquizofrenia, 153  
 Estenose hipertrófica do piloro, 145  
 Estreptomina, 346  
 Estriol, 293  
 ESTs, 90  
 Estudos de adopção, 141  
 Estudos de associação, 68  
 Estudos de famílias, 141  
 Estudos populacionais, 140  
 Ética, 431  
   – médica, 431  
 Eucromatina, 18  
 Eugenia, 441  
 Euploidia, 264  
 Exame objectivo, 97  
 Exão, 20  
 Excisão, 61  
   – de bases (BER), 61  
   – de nucleótidos (NER), 61, 62  
 Expressão gênica, 31  
 Expressão tardia, 107  
 Expressividade variável, 132  
  
 Factores de transcrição, 34, 354  
 Familiar, 107  
 Farmacogenética, 210  
 Favismo, 224  
 FCU, 128, 345  
 Fenformina, 211  
 Fenilalanina hidroxilase, 206  
 Fenilalanina, 206  
 Fenilalaninémia, 345  
 Fenilcetonúria, 206  
 Fenobarbital, 211  
 Fenocópia, 135  
 Fenótipo, 203  
 Feto, 308  
 Fibrose quística, 117, 178, 413  
 FISH, 252, 253  
 Fitohemaglutinina, 248  
 Fluconazol, 346  
 Fosfodiesterase, 61  
 Fosforilação, 39, 361, 366  
 Fotoliase, 60  
 Fracção de recombinação, 76  
 Fragmentos de Okazaki, 22

- Frequência alélica, 169, 176  
 Frequência genotípica, 177  
 Frutose, 225  
 Fumo do tabaco, 347
- G6PD (deficiência), 217, 224  
 Galactosémia, 226  
 Gastrulação, 312  
 Gémeos, 321  
 – dizigóticos, 142, 322  
 – monozigóticos, 142, 322  
 – siameses, 322  
 Gene(s), 20  
 – APC, 387  
 – AR, 133  
 – BRCA1, 132, 391  
 – BRCA2, 391  
 – da globina, 49  
 – DAX-1, 330  
 – de metabolismo, 365  
 – de reparação do DNA, 364  
 – ERBB2, 353  
 – FGFR2, 133  
 – FMR1, 163, 421  
 – híbridos, 53  
 – homeóticos, 314  
 – HOX, 315  
 – MDM, 361, 368  
 – MYC, 355  
 – NF1, 20  
 – ortólogos, 90  
 – parálogos, 90  
 – PRNP, 133  
 – PTEN, 364  
 – RAS, 353  
 – RB, 360  
 – SHH, 316  
 – SOX9, 330  
 – SRY, 4, 327, 328  
 – suicidas, 414  
 – TP53, 31, 59, 362  
 – WT1, 36, 37  
 Genética de populações, 167  
 Genética, 1  
 Genoma, 19  
 – haplóide, 19, 68  
 – humano, 19  
 – mitocondrial, 21  
 – sequenciação, 5, 87  
 Glutaciona S-transferases, 215  
 Gonadotrofina coriônica humana, 311  
 Grelha de leitura, 24  
 Grupos sanguíneos, 44, 134  
 Guthrie, 208
- Halotano, 211  
 Haplo-insuficiência, 58  
 Hardy-Weinberg (equilíbrio), 170, 178  
 Hayflick (limite), 371  
 Helicase, 22  
 Hemizigotia, 108  
 Hemocromatose, 227  
 Hemofilia A, 179, 200  
 Hemoglobina S, 171  
 Hereditabilidade, 142, 143  
 Hereditariedade, 107  
 – autossômica dominante, 111  
 – autossômica recessiva, 114  
 – dominante ligada ao X, 123  
 – ligada ao cromossoma Y, 124  
 – mitocondrial, 155, 196  
 – multifactorial, 138  
 – multifactorial (critérios), 144  
 – poligénica, 137  
 – recessiva ligada ao X, 119  
 Heredograma, 98  
 – simbologia, 100  
 Hermafroditismo verdadeiro, 332  
 Herpes simplex, 347  
 Herpes zoster, 347  
 Heterocromatina, 18  
 Heterocromossomas, 244  
 Heterogeneidade alélica, 133  
 Heterogeneidade génica, 128  
 Heteromorfismos, 244  
 Heteroplasmia, 155, 196, 323  
 Heterozigotia, 108  
 – constitucional, 358  
 Hibridação, 468  
 – de células somáticas, 89  
 – genómica comparativa, 254  
 – in situ, 89, 251  
 Hidantoína, 347  
 Hipercolesterolemia familiar, 223, 415  
 Hiperplasia congénita da suprarrenal,  
 334

Hipertensão arterial, 153  
 Hipertermia, 347  
   – maligna, 218  
 Hipotireoidismo congênito, 208  
 História clínica, 94  
   – familiar, 93, 96  
   – obstétrica, 95  
 HLA-B27, 69  
 HNPCC, 65, 393  
   – prevenção, 395  
   – vigilância, 394  
 Holoprosencefalia, 297  
 Homeobox, 314  
 Homocistinúria, 130  
 Homoplasmia, 155  
 Homozigotia, 108

Impressões digitais, 137  
 “Imprinting”, 157  
   – materno, 157, 158, 159  
   – paterno, 157, 159  
 Incontinência pigmenti, 126, 199  
 Influência do sexo, 135  
 Informatividade, 76  
 Inibina A, 293  
 Inserção, 260  
 Insônia familiar mortal, 134  
 Instabilidade de microssatélites, 64  
 Interação gênica, 133  
 Intolerância, 225  
 Intrão, 20, 37  
 Inversão, 275  
   – paracêntrica, 261, 275  
   – pericêntrica, 261, 275  
 Isocromossoma, 261, 274  
 Isodissomia uniparental, 161  
 Isolado populacional, 173  
 Isoniazida, 211, 218

Justiça, 435

“Knock-out”, 20  
 Kuru humano, 14

Lábio leporino/fenda palatina, 146  
 Lactase, 225  
 “Lagging”, 266  
 LDLs, 223

Leptina, 154  
 Leptóteno, 239  
 Letal genético, 57  
 Leucemia linfoblástica aguda, 75  
 Leucemia mieloblástica aguda, 255  
 Leucemia mielóide crônica, 53, 357  
 Ligação gênica, 70, 75  
 Limitação ao sexo, 135  
 Linfócitos (TILs), 414  
 Linfoma folicular, 357  
 Linguagem da vida, 28  
 Linha, 168  
 Lionização, 319  
   – assimétrica, 320  
 Lipossomas, 404  
 Livraria de DNA, 83  
 Locus, 108  
 Longevidade, 371

Malformação congênita, 342  
   – de causa cromossômica, 344  
   – de causa materna, 345  
   – de causa monogênica, 343  
   – de causa multifactorial, 342  
   – de causa teratogênica, 345  
 Mapeamento físico, 89  
 Mapeamento genético, 77  
 Meiose, 42, 231, 239, 241  
 Melanina, 137  
 Mendel, 2  
 Mendeliano, 110  
 Metafase, 235  
 5-metilcitosina, 35  
 “Microarray”, 91  
 Microcefalia, 135  
 Microcromossomas, 356  
 Microssatélites, 45  
 Migração, 171  
 Minissatélites, 45  
 “Mismatch repair”, 63  
 Mitose, 231, 235, 241  
 Mola hidatiforme, 317  
   – parcial, 318  
 Molécula informacional, 9  
 Monossomia, 265  
 Morfogênese, 312  
 Mosaicismo, 289  
   – gonadal, 127, 195

Mosaico, 264  
 Mutação, 49, 171  
 – “de novo”, 56, 126, 194  
 – dinâmica, 52, 162  
 – dominante, 57  
 – “frameshift”, 52  
 – letal, 125  
 – letal in útero, 199  
 – “missense”, 50  
 – nomenclatura, 54  
 – “nonsense”, 50  
 – patogenicidade, 55  
 – pontual, 50, 356  
 – por fusão de genes, 53  
 – recessiva, 58  
 – sinónima, 50  
 Mutagénico, 48  
  
 Não-disjunção, 266, 282  
 Não-maleficência, 434  
 Necrose celular, 369  
 “Nested” PCR, 84  
 Neurofibromatose tipo I, 130  
 Neuropatia óptica hereditária de Leber, 155  
 Nidação, 310  
 Nitrofurantoína, 211  
 Nobel, 7  
 Normalidade, 442  
 Nortriptilina, 211  
 Nucleína, 4  
 Nucleossoma, 18  
  
 Obesidade, 154  
 “Odds ratio”, 69  
 Oligómero, 39  
 OMIM, 6  
 Oncodemes, 380  
 Oncogenes, 355  
 Ontogenia, 308  
 “Open reading frame”, 24  
 Organismo geneticamente modificado, 6  
 Osteogenesis imperfecta, 126, 128  
 Ovelha “Dolly”, 324  
 Ovo, 310  
  
 Paludismo, 172  
 Panmixia, 170  
 Paquíteno, 240  
  
 Paratíbio, 229  
 Passo, 168  
 Paternidade extraconjugal, 136  
 PCR, 84  
 – aplicações, 86  
 – vantagem, 86  
 – in situ, 254  
 Penetrância, 29  
 – incompleta, 131, 197, 202  
 Perda de heterozigotia, 359  
 Peróxido de hidrogénico, 211  
 Plasmídeo, 82  
 Pleiotropismo, 130  
 Polialelismo, 43, 127  
 Poligenia, 41  
 Polimerase da poli (ADP-ribose), 66  
 Polimerase do DNA, 29, 60  
 Polimorfismos de DNA, 44  
 Polipose cólica familiar, 387, 389  
 Poliploidia, 265  
 Pontes de hidrogénio, 17  
 Porfiria aguda intermitente, 130, 131,  
 212, 219  
 Pós-tradução, 38  
 Prião, 13  
 Primaquina, 211, 217  
 “Primers”, 84  
 Pró-carcinogénico, 214  
 Processamento do RNAhn, 36  
 Profase, 235  
 Progeria, 374  
 Projecto do Genoma Humano, 5  
 Pruliferação celular, 366  
 Promotor, 33  
 Proteína(s),  
 – G, 39  
 – histónicas, 18  
 – PrP, 13  
 – p105RB, 361, 366  
 – p21, 354  
 – p34<sup>CDK</sup>, 238  
 Protooncogenes, 352  
 Pseudogene, 20  
 Pseudo-hermafroditismo feminino, 333  
 Pseudo-hermafroditismo masculino, 335  
 Pterigium coli, 299  
 Puberdade, 331  
 Punnett, 112

Quebra cromossômica, 269  
 Quimera, 265  
 Quimeroplastia, 411

Radiações ionizantes, 347  
 Receptor CCR5, 56  
 Recombinação de DNA, 78  
 – homóloga, 235, 411  
 Regiões de coloração homogênea, 356  
 Regulação da expressão gênica, 32  
 Regulação epigenética, 35  
 Reparação do DNA, 60  
 Replicação do DNA, 22  
 Retinoblastoma, 115, 360  
 Retrorregulação, 40  
 Retrotransposições, 270  
 Retrovírus, 404  
 RFLPs, 45, 71  
 Ribozima, 25  
 Risco, 477  
 – absoluto, 188  
 – de recorrência, 188, 197, 344  
 – de recorrência (Down), 289  
 – empírico, 189  
 – genético, 187, 190  
 – relativo, 188  
 RNA, 24  
 – heterogêneo, 20  
 Rubéola, 347

Segregação independente, 2  
 Seleção, 171  
 Senescência, 371  
 Sequência, 340  
 – “antisense”, 409  
 – de Potter, 341  
 – intensificadora, 33  
 – palindrômica, 81  
 – promotora, 33  
 – silenciadora, 35  
 Sexo,  
 – cromossômico, 319, 331  
 – determinação, 318, 330  
 – diferenciação, 327  
 – genital, 331  
 – gonádico, 331  
 – legal, 332  
 – psicológico, 331  
 – social, 332  
 – somático, 331  
 Shakespeare, 1  
 SIDA, 56  
 Sífilis, 347  
 Síndrome, 478  
 – de Angelman, 271  
 – de Apert, 344  
 – de Bloom, 65  
 – de Cowden, 391  
 – de Crouzon, 344  
 – de Di George, 316  
 – de feminização testicular completa,  
 329, 335  
 – de feminização testicular incompleta, 336  
 – de Hutchinson-Gilford, 374  
 – de Klinefelter, 302  
 – de Li-Fraumeni, 391  
 – de Lynch tipo II, 393  
 – de Marfan, 114, 130  
 – de Meckel, 344  
 – de Muir-Torré, 391  
 – de Peutz-Jeghers, 391  
 – polimalformativa, 340  
 – de Prader-Willi, 271  
 – de Turner, 121, 298  
 – de Werner, 375  
 – do “miar do gato”, 271, 284  
 – do “olho do gato”, 272  
 – do X-frágil, 163  
 – neoplásica mama/ovário, 391  
 “Sister chromatid exchange”, 235, 236  
 Sítio frágil, 261  
 SNPs, 45, 46, 220  
 “Southern blotting”, 71  
 “Splicing”, 25  
 – alternativo”, 36  
 “Stem cells”, 401  
 STRs, 46, 74  
 STS, 90  
 Succinilcolina, 211, 217  
 Sulfonamidas, 211  
 Surdez, 128, 132  
 Surfactante, 314

Talidomida, 347  
 Talmude, 1  
 TATA box, 33



Taxa de mutação, 47  
Telocêntrico, 245  
Telofase, 237  
Telomerase, 373  
Telômeros, 245, 372  
Teorema de Bays, 200  
Terapia gênica, 397, 444  
– ex vivo, 401  
– in situ, 402  
– in vivo, 403  
– germinal, 401  
– somática, 400  
Teratogêneos, 136, 345, 346  
Teste de Paigen, 226  
Testes genéticos, 446  
– e cancro, 383  
– em crianças, 450  
– predizentes, 447  
– pré-implantatórios, 451  
– pré-natais, 451  
Testosterona, 328  
Tetraciclina, 347  
Tetrassomia, 265  
Toxoplasmose, 347  
Tradução do RNAm, 26, 38  
Transcrição, 32  
– do DNA, 24, 32  
Transcriptase inversa, 24  
Transdução, 12  
Transfeção, 12  
Transformação bacteriana, 11  
Translocação, 276  
– equilibrada, 277  
– insercional, 278  
– recíproca, 261, 277  
– robertsoniana, 262, 277, 289  
Transplantação, 75  
Triploidia, 265  
Trissomia, 265  
– 13, 284, 296  
– 18, 284, 294  
– 21, 283, 284  
– livre, 290  
– XXX, 305  
– XYY, 305  
Trofoblasto, 310  
Tronco, 168  
Tumores hereditários, 383  
  
Valproato de sódio, 347  
Varfarina, 347  
Variações raras, 44  
Varicela, 347  
VATER, 340  
Vectores, 82  
Vírus adeno-associados, 408  
Vírus de RNA, 24  
Vírus herpes, 408  
Vírus HIV, 56  
VNTRs, 45, 74  
  
Xeroderma pigmentosum, 62, 65  
YACs, 82  
  
Zigóteno, 239  
Zigoto, 310