

meSalva!



GENÉTICA AVANÇADA



MESOPOTÂMIA
ASPECTOS CULTURAIS

AFIXOS

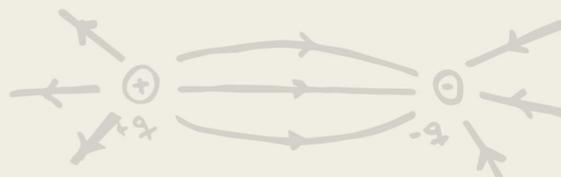
CONTROLADO

MENTE

SUFIXO

CAFETERIA

SINAL DE
REGIÃO



MÓDULOS CONTEMPLADOS

- ✓ GNAP - Genética Aplicada
- ✓ EIME - Doenças Genéticas



meSalva!



CURSO

EXTENSIVO 2017

DISCIPLINA

BIOLOGIA

CAPÍTULO

GENÉTICA AVANÇADA

PROFESSORES

LUANA VASCONCELLOS E JÉSSICA BENELLI



INTRODUÇÃO À GENÉTICA AVANÇADA

Fala, galera do Me Salva!. Não é novidade que a Genética é o campo da Biologia que estuda os genes, né? Geralmente quando pensamos nela logo nos vem à cabeça o DNA e as famosas ervilhas de Mendel. Mas a Genética não se resume a isso. Pasmem, ela vai muito além do “chiqueirinho”! Ela está envolvida no diagnóstico e até mesmo no tratamento de algumas doenças. Além disso, na área de investigações forenses, através de testes genéticos é possível identificar indivíduos. Outro teste genético possível é o de paternidade. Mas não para por aí, não! A genética tem diversas outras aplicações. E é justamente sobre elas que falaremos nesta apostila, tentando compreender melhor a importância e a utilidade que a genética tem na nossa vida. Vamos lá, então?

TESTE DE PATERNIDADE

Uma das aplicações, que talvez seja a mais conhecida, é o teste de paternidade. Ele serve para testar se determinado indivíduo é pai biológico ou não de um filho ou filha. Uma das formas que pode ser utilizada para isso é a avaliação do tipo sanguíneo do filho(a), comparando com os tipos sanguíneos da mãe e do possível pai. Porém, o sistema ABO-Rh, como é chamado, em alguns casos pode apenas excluir a possibilidade de uma paternidade, não sendo um mecanismo capaz de comprovar a existência desse laço. Como assim? Bom, pensem que a mãe possui sangue do tipo O (único genótipo possível: ii) e o suposto pai B (genótipos possíveis: IBIB e IBi). Se o filho ou filha apresentar sangue do tipo A (genótipos possíveis: IAIA e IAi.), é possível afirmar com certeza que esse indivíduo não é o pai biológico. Porém, se essa criança apresentar tipo sanguíneo B, há chances desse homem ser o pai biológico, mas mesmo assim não é uma garantia.

Dessa forma, a melhor maneira de chegar a uma resposta mais confiável é através dos testes de DNA, já que esses têm uma média de acerto de 99%. Mas e como eles funcionam? Sabemos que é através do DNA que herdamos as características que possuímos, das quais metade vem da nossa mãe e a outra metade vem do nosso pai. Assim, somos formados por um conjunto único de variáveis e podemos dizer que nosso DNA é nossa impressão digital genética. Como essa informação está presente em todas as células do corpo, o DNA pode ser obtido de qualquer tecido que contenha células nucleadas, já que é no núcleo que o encontramos. As fontes mais utilizadas são a saliva e o sangue.

Após obtido o material para análise, o DNA é extraído das células e tem início um processo de amplificação chamado de Reação em Cadeia da Polimerase, ou simplesmente PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Nesse processo são criadas diversas cópias desse DNA, aumentando sua quantidade para verificação. Em seguida, é realizada uma eletroforese, que é o processo de separação de moléculas pelo movimento das partículas influenciadas por um campo elétrico. Então, a observação é feita em trechos específicos do material genético, chamados de polimórficos, que são regiões onde existem diferenças entre os indivíduos, consideradas normais, que nos permitem distinguir as pessoas. Os polimorfismos utilizados no teste de paternidade são locais em que uma base nitrogenada (uma letra) se repete e o número de repetições caracteriza os diferentes alelos. São analisados de 13 a 19 polimorfismos deste tipo em um teste, permitindo fazer um perfil genético. Assim se realiza a

comparação entre o número de repetições presentes em cada pedaço do DNA do filho ou filha com as repetições do possível pai.

Na prática, o resultado da análise dessas sequências polimórficas é representado por bandas relativas aos dois alelos daquele *locus*, ou seja, o local onde está determinado gene no cromossomo, no qual um dos alelos do filho ou filha, obrigatoriamente, tem que ser igual ao da mãe e o outro igual ao do pai biológico, como mostra a Figura 1. Por fim, é levado em consideração o número de vezes que essas determinadas “coincidências genéticas” aparecem no resto da população, utilizando cálculos estatísticos, que estimam a probabilidade de esse indivíduo ser pai biológico ou se pode ser eliminada essa possibilidade. Nas situações em que não se pode coletar material do pai, como em casos de falecimento, pode-se usar material genético de outros parentes paternos, como tios e avós.

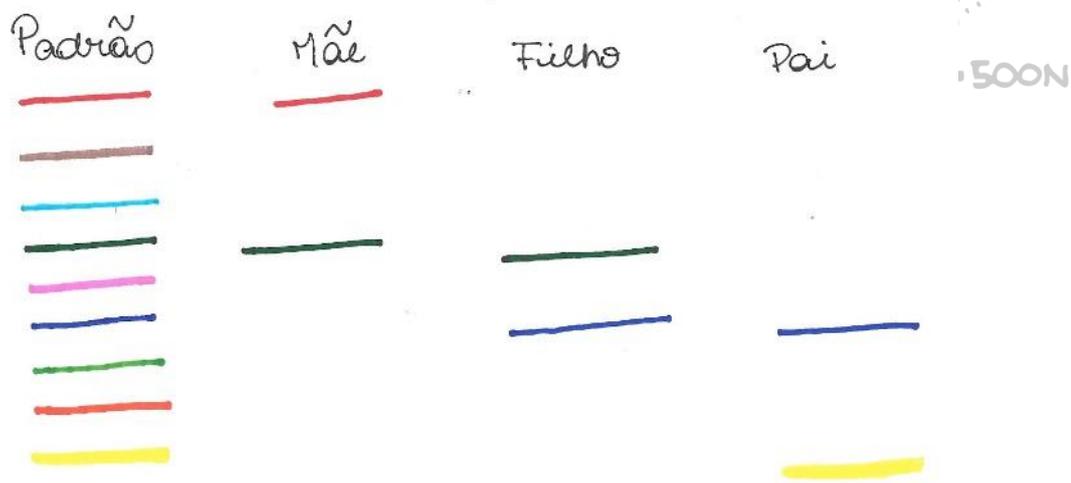


FIGURA 1: REPRESENTAÇÃO DE BANDAS OBSERVADAS NO TESTE DE PATERNIDADE. O(A) FILHO(A) HERDOU O ALELO EM VERDE DA MÃE E O ALELO EM AZUL DO PAI.

ENGENHARIA GENÉTICA

A Engenharia Genética é uma outra área em que os conhecimentos sobre genética são aplicados. É uma esfera da ciência que lida com um conjunto de técnicas de identificação, manipulação e multiplicação dos genes de seres vivos, incluindo até mesmo a criação de organismos. Ela não é uma aplicação tão recente como podemos pensar, já que há anos os humanos fazem cruzamentos entre animais e plantas, visando melhorá-los para seu consumo e utilização. Porém, esses processos eram feitos de maneiras mais básicas. Atualmente, com o desenvolvimento das tecnologias, mais especificamente da biotecnologia, esses mecanismos passaram a ser feitos de forma mais científica e ganharam maior visibilidade.



Resumindo, a Engenharia Genética modifica o material genético de um organismo através de técnicas que retiram o material hereditário ou que introduzem DNA preparado fora do organismo. Esses procedimentos têm alcançado diversas áreas, como a Medicina, a Agricultura e a Pecuária.

ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS (OGM)



Uma das mais conhecidas aplicações da Engenharia Genética é na área dos organismos geneticamente modificados. Eles são organismos que sofreram algum tipo de alteração em determinado trecho ou trechos do seu genoma. O objetivo dessa ação é selecionar seres que apresentem características que os favoreçam, como tamanho, cor, resistência à determinada situação, entre outras. Esse é um exemplo de seleção artificial exercida por humanos. Mas isso só é possível com a técnica de DNA recombinante, que permite a edição e inserção de genes em uma molécula, porque o DNA tem sempre a mesma estrutura e obedece aos mesmos mecanismos biológicos em todos os seres vivos, seja ele uma minhoca ou um humano.

O primeiro OGM a surgir, em 1982 foi o transgênico de uma bactéria, a famosa *Escherichia coli*. Ela recebeu o gene responsável pela produção de insulina em humanos e, dessa forma, começou a produzir esse hormônio. Ele é utilizado no tratamento de diabetes. Esse acontecimento foi importantíssimo para essa área, uma vez que antes a insulina era extraída de bois e porcos e, por não ser idêntica à humana, causava reações alérgicas em quem a recebia.

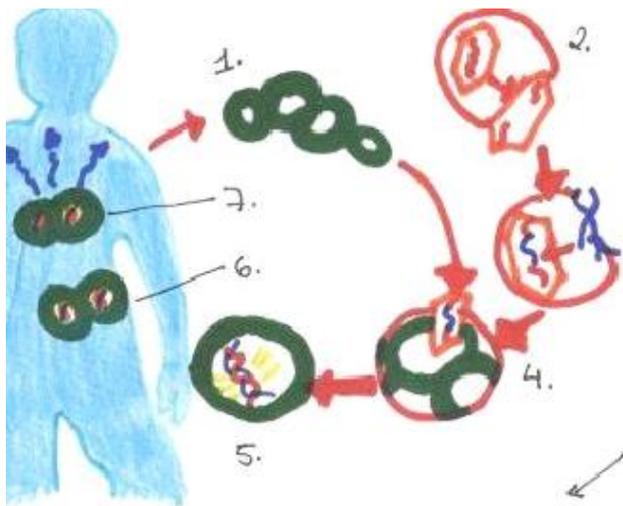
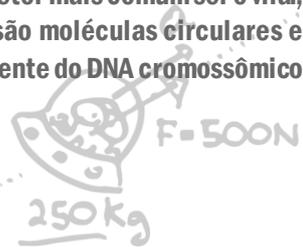
Outro exemplo clássico de OGM são os alimentos transgênicos, que na agricultura têm sido amplamente utilizados. Nesse contexto, eles são produzidos em laboratório e recebem fragmentos de material genético de outro organismo de espécie diferente. Os vegetais transgênicos mais comuns são o milho e a soja, que têm como efeitos grãos mais resistentes a agrotóxicos, pragas e tempestades. Além disso, podem ser criadas espécies transgênicas que produzam substâncias medicinais, tenham maior teor nutritivo ou que reduzam os custos de produção, favorecendo o setor agropecuário. Como forma de controle, todos os OGM devem ser registrados no Ministério da Agricultura.

Porém, ainda que sejam os mais conhecidos, os vegetais não foram os únicos geneticamente modificados com inserções de material genético externo. Existe uma espécie de peixe, o Glofish, mais conhecido como paulistinha ou peixe-zebra, que é o primeiro animal geneticamente modificado e se encontra disponível como animal de estimação. Sua cor original é azul-acinzentado, mas hoje ele é vendido em diversas cores. Mas como isso foi possível? Bem, um grupo de cientistas extraiu um gene chamado “proteína verde fluorescente” de um Cnidário – abreviando, GFP. Essa proteína emite luz fluorescente no espectro do verde visível e, assim, o gene referente foi inserido no embrião dessa espécie de peixe, integrando-se ao seu genoma. Interessante, não?

Outra aplicação dos OGMs, que é superimportante, é a chamada Terapia Gênica. Essa técnica é baseada na introdução de genes em células e tecidos de indivíduos que possuem uma doença causada pela deficiência desse mesmo gene. Precisamos lembrar um pouco sobre a dinâmica funcional dos vírus para entender como essa técnica é utilizada: são organismos que necessitam de outros seres vivos para reproduzir e isso é feito através da liberação do seu conteúdo genético nas células de seu hospedeiro, aproveitando-se dos processos de transcrição e tradução dessas células

para aumentar o número de cópias do seu próprio DNA. Devido a essas características, os vírus se tornam bons vetores para levar alguns genes para dentro de células humanas e são utilizados no processo de terapia gênica. Assim, o DNA viral é retirado e o gene que se tem interesse de levar até as células de humanos é introduzido, como mostra a Figura 2. É um tipo de terapia que, em geral, apresenta bons resultados. Porém, pode apresentar algumas desvantagens, como o risco de o geneser introduzido em algum local errado do genoma.

Esse tipo de terapia pode ser utilizado em três casos: o primeiro é em doenças monogênicas, que são aquelas que afetam um único gene, caso mais fácil e efetivo de ser utilizada; o segundo tipo são doenças multifatoriais, que se caracterizam por afetar mais genes, com o aumento da resistência de células; o último caso é o da vacina de DNA, no estilo imune. Apesar do vetor mais comum ser o viral, existem outros, como o nanoestruturado e os plasmídeos. Estes últimos são moléculas circulares e duplas de DNA que possuem a capacidade de se reproduzir independentemente do DNA cromossômico e são úteis, então, para esse tipo de aplicação.



1. As células do paciente
↓ não retiradas.
2. Um vírus é modificado em laboratório para receber outro DNA.
3. O material genético desejado é introduzido no vírus.
4. O vírus se mistura nas células do paciente.

5. As células se reproduzem a partir do DNA trazido pelo vírus.
6. As células modificadas são inseridas no corpo do paciente.
7. No organismo, as células produzem a proteína ou hormônio desejado.



FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO DAS ETAPAS DA TERAPIA GÊNICA COM VETOR VIRAL.



Um cuidado importante a se ter é esclarecer que OGM e transgênicos não significam a mesma coisa! Todos os transgênicos são organismos geneticamente modificados, porém, nem todo organismo geneticamente modificado será um transgênico, uma vez que pode sofrer alguma alteração sem ter recebido material genético externo. Seja qual tipo for, o assunto levanta muitas polêmicas. Há quem defenda fielmente, alegando que é avanço científico e que não causa malefícios ao ambiente e a humanos, com as vantagens de maior produtividade e menos perdas nos setores que os utilizam.

Porém, há quem alegue que, por serem produtos modificados, ou seja, não naturais, são perigosos, podem causar prejuízos à saúde humana e ao ambiente, falando-se até em “poluição genética”. Os maiores argumentos de quem defende esse lado é de que ainda não existe uma avaliação do impacto a longo prazo causado por esses organismos modificados, além de que causam perda de biodiversidade. Recentemente, a discussão se intensificou com a fusão de duas grandes empresas: a Monsanto, multinacional da área de agricultura e produtora de agrotóxicos, também líder na produção de geneticamente modificados, e a Bayer, uma das maiores empresas farmacêuticas. Se, de fato, os OGMs causam mal à saúde, é irônico que a maior produtora deles tenha se juntado a uma das maiores produtoras de remédio, não?

Independente de qual seja a resposta, é um mercado que vem crescendo muito e trazendo muitos questionamentos. Mas podemos ter uma boa ideia de como utilizamos a genética a nosso favor. Ainda mais porque não para por aqui!

CLONAGEM

A clonagem é o mecanismo que gera indivíduos geneticamente iguais. Pode ser feito em laboratório ou ocorrer naturalmente, se considerarmos os gêmeos univitelinos, uma vez que se originam do mesmo óvulo fecundado por um único espermatozoide, que na fase inicial se divide em dois zigotos com o mesmo código genético. Ainda há organismos procariotos como exemplo; são muito simples, como as amebas, que se dividem por fissão binária, e apresentam o mesmo material genético.

Existem dois tipos de clonagem: a reprodutiva e a terapêutica. O objetivo da primeira é produzir um novo organismo idêntico a um já existente. Esse processo é realizado através da retirada do núcleo de uma célula extraída de um determinado ser vivo, chamada de “técnica de transferência nuclear”. Esse núcleo, que abriga o material genético do indivíduo do qual foi retirado, é introduzido num óvulo anucleado. Esse detalhe é importante, pois garante a não contaminação com outro material genético. A partir disso, o óvulo começa a se dividir e é inserido no útero de uma fêmea de mesma espécie do animal clonado. Já o segundo tipo de clonagem, terapêutica, é a formação de células-tronco para algum tipo de órgão. Vamos explorar mais esse tópico em seguida, certo?

O primeiro grande animal a ser clonado foi uma ovelha, a Dolly, em 1996 no Reino Unido. Ela foi gerada através de uma célula não germinativa, ou somática, da glândula mamária de uma ovelha adulta. Ela nasceu após 276 tentativas e foi o 277º óvulo fecundado. Morreu após 7 anos, devido a uma doença pulmonar. Já no Brasil, o primeiro mamífero a ser clonado foi uma bezerra, em 2001, que recebeu o nome de Vitória. É uma técnica que apresenta um alto índice de falha, em torno dos 90%, e

tem limitações como a grande perda por aborto, grande índice de malformações e doenças, além de envelhecimento precoce.

Assim como a questão dos OGMs e transgênicos, a clonagem também é um assunto polêmico, em que a ética de tal processo é questionada. Ainda não se tem conhecimento público a respeito de clonagem humana, mas muito se pensa a respeito dos benefícios e malefícios que essa ação acarretaria. Esse tipo de clonagem é proibido por acordos internacionais assinados por 65 países, devido a questões éticas, legais e riscos biológicos. E vocês, estudantes do Me Salva!, o que pensam sobre isso?

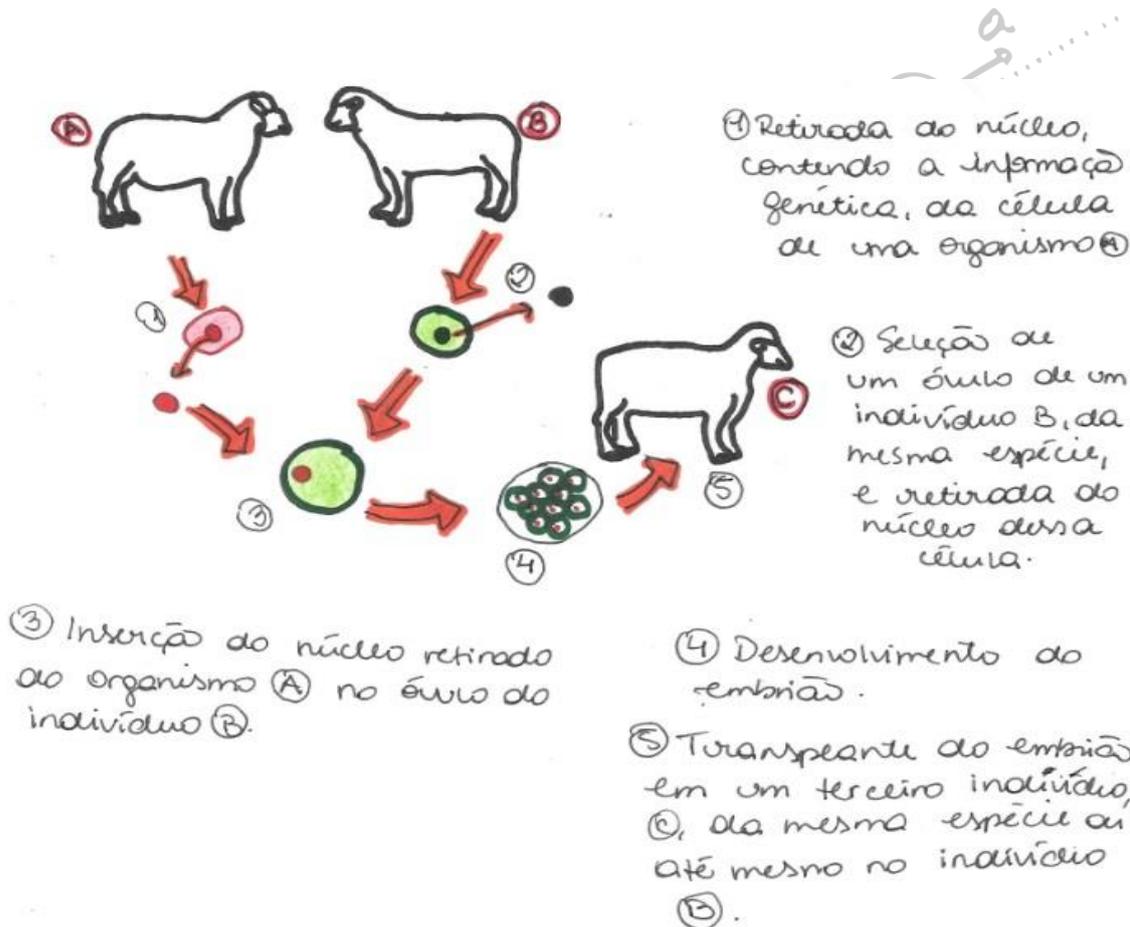
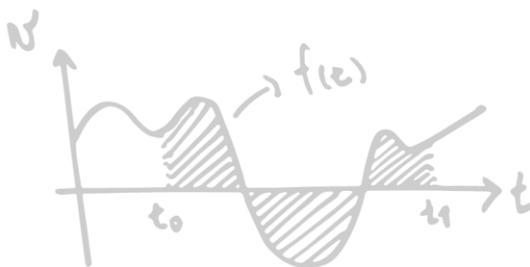


FIGURA 3: ESQUEMA DAS FASES DE UM PROCESSO DE CLONAGEM REPRODUTIVA.



CÉLULAS-TRONCO

Lembram que falamos na células-tronco e que voltaríamos a esse assunto depois? Então, vamos falar nelas agora. As células-tronco são células especiais, pois possuem a capacidade de autorrenovação e diferenciação em vários outros tipos de células. Além disso, por não apresentarem função particular, podem ser programadas para realizar funções específicas. Resumindo: elas podem se duplicar, gerando outras células-tronco e, ainda, se transformar em outros tipos de células. Também estão envolvidas na regeneração de alguns tecidos, como o fígado.

Existem três tipos de células-troncos: as **embrionárias**, também conhecidas como pluripotentes por terem a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula, são encontradas no embrião na fase de blastocisto; as **adultas** ou **não embrionárias**, conhecidas como multipotentes por apresentarem menor potencial de diferenciação que as embrionárias, são encontradas na medula óssea e no cordão umbilical; e, por fim, as células-tronco **induzidas**, que foram geradas, a partir da pele, em laboratório pela primeira vez em 2007.

Esse terceiro tipo de célula-tronco tem sido utilizado para reprogramação de, teoricamente, qualquer tecido do corpo. Esse é o processo chamado de clonagem terapêutica e as células são chamadas de **células-tronco de potência induzida**. Ele consiste na inserção de um vírus contendo 4 genes. Esses genes se inserem no DNA da célula adulta e reprogramam o código genético. Dessa forma, as células voltam ao estágio de uma célula-tronco embrionária com características de autorrenovação e capacidade de diferenciação.

A pesquisa com as células-tronco é importantíssima, uma vez que ajuda a esclarecer doenças – como as que afetam diretamente tecidos; testar medicamentos e sua utilização na substituição de transplantes; e realizar a terapia celular, que tem apresentado bons resultados. É uma área que tem recebido mais atenção e investimento nos últimos anos.

MELHORAMENTO GENÉTICO

O melhoramento genético é a área da ciência que aplica os conhecimentos genéticos para aumentar a frequência de alelos, ou seja, características favoráveis em uma população animal ou vegetal. Para que isso seja eficiente, é necessária a presença de variabilidade genética nesta população. Através desse processo, a eficiência produtiva dos seres é aumentada; é altamente utilizado na pecuária.

Hoje, grande parte dos alimentos que consumimos, como vegetais e carnes, é produzida com o emprego de técnicas de melhoramento. O melhoramento genético nas raças bovinas brasileiras é usado para aumentar os ganhos em resistência a doenças e parasitas, desempenho, eficiência e qualidade, beneficiando os ganhos desse setor econômico.

Há duas formas de usar o melhoramento: a **seleção** e o **cruzamento**. A seleção, nesse caso, não é mais natural, mas artificial, uma vez que os cruzamentos deixam de ser aleatórios, pois os machos

e fêmeas que irão acasalar são escolhidos de acordo com as características optadas. Já o cruzamento consiste em acasalar indivíduos diferentes geneticamente, como de outras variedades, visando aproveitar o maior desempenho dos descendentes quando comparado ao dos progenitores. Isso acontece porque a maioria das características favoráveis apresentam caráter dominante, fazendo com que o filho apresente esses alelos em maior quantidade. Porém, como desvantagem, há o aumento no risco de doenças aparecerem. Esse foi um procedimento também utilizado na definição de diferentes raças de cães, como o cruzamento de cães de menor tamanho até se chegar nas raças de mini cães que existem hoje.

Assim como as outras aplicações que já falamos, o melhoramento genético também está imerso em polêmicas. Isso porque passa por questões éticas por lidar e modificar organismos vivos, além de diminuir a variabilidade genética dessas espécies. Esse último fato pode acarretar na redução da capacidade da população de se adaptar eficientemente a alterações ambientais. Ainda hoje essas técnicas não são aplicadas em humanos, mas se tem pensado sobre isso. Curiosamente, Darwin, oxalá dos biólogos, pensou que, se mantivesse os relacionamentos fechados dentro de sua própria família, poderia aumentar a inteligência dos seus descendentes, já que existiam grandes intelectuais na família. O que ele observou, porém, foi o aumento de doenças genéticas. O filho de Darwin, pelas suas descrições e imagens, possivelmente tinha Síndrome de Down. A realeza inglesa também teve essa ideia e os relacionamentos em grupos fechados levaram a um grande aumento dos casos de hemofilia na família real. A doença ficou conhecida como "doença real".

Essas são algumas das aplicações atuais dos conhecimentos de genética. Mas eles vão além!

INTRODUÇÃO A DOENÇAS GENÉTICAS

Acabamos de estudar diferentes aplicações da Genética que, consideradas boas ou não, são atuais e relevantes. Porém, não só nesses avanços científicos podemos perceber a presença da genética na vida humana. Existem diversas doenças que são causadas por fatores genéticos. Isso porque os genes estão intimamente relacionados à síntese de proteínas e erros nesses elementos podem causar alterações em determinadas características, gerando as tais doenças genéticas. Elas são relativamente raras, afetando uma pequena parcela da população, mas, por atingirem a sequência de nucleotídeos, são incuráveis. Existem apenas tratamentos que diminuem os sintomas e retardam o seu avanço.

Exemplos são as doenças cromossômicas, caracterizadas por erros grosseiros, como a presença ou ausência de um cromossomo inteiro, o que causa importantes síndromes genéticas, como a conhecida Síndrome de Down, gerada pela presença de um cromossomo a mais, além da Síndrome de Turner, que afeta mulheres por não apresentarem o par normal de cromossomos X, entre outras. Além disso, há doenças desse tipo que são causadas por alterações nos próprios genes, gerando proteínas defeituosas e afetando de alguma forma o funcionamento do organismo.

Conhecer, então, os princípios dessa área mais uma vez se mostra importante para compreender como se manifestam essas doenças e saber possíveis formas de amenização.

ERROS INATOS DO METABOLISMO

Algumas doenças genéticas são causadas por erros inatos do metabolismo. Mas o que é isso? Erro inato do metabolismo, ou simplesmente EIM, é um distúrbio gerador de um defeito em alguma **vía metabólica**, que pode estar envolvida na síntese, transporte, armazenamento ou degradação de alguma substância. É importante ressaltar que nem toda doença genética é causada por um EIM! As que são causadas por eles são chamadas de Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) e correspondem a mais ou menos 10% de todas as doenças genéticas.

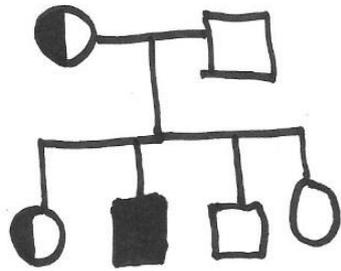
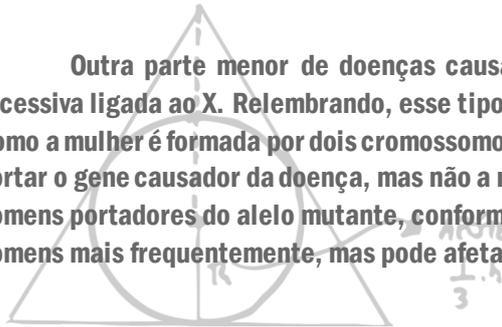
São doenças que podem ser causadas pela falta ou diminuição na atividade de alguma enzima, fazendo com que algumas reações químicas essenciais ao corpo não se realizem com a eficiência e velocidade necessárias, afetando determinada via metabólica. Além disso, a deficiência pode ser em uma proteína responsável pelo transporte de algumas substâncias para dentro de célula, afetando, assim, o metabolismo celular. Elas afetam todo o organismo e podem se manifestar em qualquer idade do indivíduo, inclusive na fase fetal. Porém, os EIM que se manifestam mais tardiamente, em geral, são de diagnóstico mais difícil.

A incidência dessas doenças isoladas é pequena, até pelo seu tipo de herança. Porém, contando a incidência de todas as doenças causadas por erros inatos no metabolismo, a frequência fica significativa, contabilizando, aproximadamente, 1/5000 nascidos vivos. Alguns EIM que são bastante raros na população em geral podem ser extremamente frequentes em algumas populações e grupos étnicos específicos, como a tirosinemia do tipo I, por exemplo, que nos canadenses de ascendência francesa é mais significativa.

Mas e como são os padrões de herança dos erros inatos? A grande maioria dessas doenças pode ser transmitida por herança autossômica recessiva. Lembra lá das aulas de genética? Esse tipo de herança é expresso em apenas em homocigotos, uma vez que devem ter herdado um alelo mutante de cada um dos progenitores; por isso, geralmente, pula gerações. O esquema de herança autossômica recessiva é representado na Figura 4.



Outra parte menor de doenças causadas por EIM é transmitida por uma característica recessiva ligada ao X. Relembrando, esse tipo de padrão é transmitido apenas pelo cromossomo X. Como a mulher é formada por dois cromossomos XX e o homem por XY, neste caso, as mulheres podem portar o gene causador da doença, mas não a manifestar. Assim, será manifestada apenas nos filhos homens portadores do alelo mutante, conforme é mostrado na Figura 5. Esse tipo de herança afeta homens mais frequentemente, mas pode afetar mulheres também.



herança recessiva ligada ao X

legenda:

○ = ♀

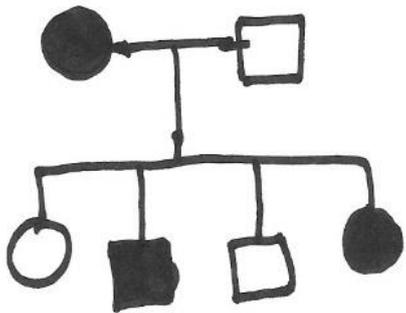
□ = ♂

■ = manifestante da doença

⊙ = portador do gene

Figura 5: Representação de uma doença transmitida por herança recessiva ligada ao X.

Por fim, o tipo de herança menos comum pela qual são transmitidas essas doenças é a dominante. Nesse caso, basta uma cópia do gene mutante de um dos progenitores que a doença se manifestará, não pulando gerações e afetando homens e mulheres, como é mostrado na Figura 6.



legenda:

○ = ♀

□ = ♂

■ ● = manifestantes da doença

Figura 6: Representação de uma doença transmitida por herança dominante.

Vistas as principais características dos erros inatos do metabolismo, podemos nos concentrar em algumas doenças causadas por eles. Vamos lá?

FENILCETONÚRIA

Essa doença genética, causada por um EIM, se apresenta por um gene recessivo que se manifesta em homozigose, ou seja, possui uma herança autossômica recessiva. Ela se caracteriza pela incapacidade de produzir uma enzima, a fenilalanina hidroxilase, que atua na conversão do aminoácido fenilalanina no aminoácido tirosina. A tirosina é importante para a síntese de melanina, responsável pela pigmentação e proteção contra a radiação solar. Mas o que isso causa? Sem essa enzima, os níveis de fenilalanina e de duas substâncias associadas automaticamente aumentam no organismo, uma vez que se acumulam no sangue e, por serem tóxicos ao sistema nervoso central, podem causar danos.

Crianças recém-nascidas com fenilcetonúria inicialmente não apresentam sintomas, já que as enzimas produzidas pela mãe são transferidas pela placenta, livrando-as do problema. Porém, mais tarde, os sintomas, como deficiência intelectual, problemas de comportamento social, convulsões e hiperatividade, entre outros, começam a se manifestar. É uma doença que pode ser diagnosticada bem cedo, no teste do pezinho, e já proceder ao início do tratamento. No Brasil, 1 em cada 12.000 recém-nascidos são afetados.

A doença não tem cura, por ser causada por EIM, porém há tratamento, que é feito através do cuidado da alimentação, evitando-se alimentos que tenham muita proteína, como carnes, leites e derivados, uma vez que podem conter a fenilalanina. Com esse tratamento, crianças afetadas conseguem chegar à idade adulta normalmente.

GALACTOSEMIA

Assim como a Fenilcetonúria, a Galactosemia também é transmitida por herança autossômica recessiva e se caracteriza pela incapacidade de uma rota metabólica se completar. Neste caso, a deficiência é de uma enzima do metabolismo da galactose, que não permite que esta seja transformada em glicose. Isso é um problema porque a glicose é a principal fonte de energia do organismo. O acúmulo de galactose no corpo causa danos em vários órgãos, como rins, fígado, cérebro e olhos, podendo levar à morte em casos mais extremos.

Ela é classificada em três diferentes tipos: o tipo mais comum e mais grave de galactosemia é caracterizado pela deficiência de uma enzima chamada galactose-1-fosfato uridil transferase; os outros dois tipos são causados pela deficiência de galactose-4-fosfato epimerase e de galactose-1-6-fosfato epimerase (não é necessário decorar esses nomes de enzimas, mas é interessante conhecer para entender melhor a causa da doença).

Essa doença também pode ser diagnosticada logo cedo no teste do pezinho. Já vimos que ele é bem importante de ser feito, né? O Brasil é o país que apresenta a segunda maior incidência de galactosemia clássica do mundo, com frequência de 1/20 mil pessoas, estando atrás apenas da África do Sul. Ela pode se manifestar em crianças portadoras assim que a galactose é introduzida na dieta via leite materno. Alguns dos sintomas são: pouco ganho de peso, convulsões, hipoglicemia e pele e olhos amarelados.

Como tratamento também é indicada a restrição alimentar, devendo-se evitar todos os tipos de leite e alimentos que contenham lactose e galactose. Essa ação diminui significativamente os efeitos da doença, porém, podem haver alguns problemas como: deficiência de aprendizagem, distúrbios da fala e, nas meninas, disfunções ovarianas.

DOENÇA DE FABRY



Essa doença, que também pode ser chamada de doença de Anderson-Fabry, possui herança ligada ao X e é causada pela deficiência na produção de uma enzima chamada alfa-galactosidase ou, simplesmente, alfa-GAL. Essa enzima tem o papel de remover as substâncias gordurosas, chamadas de globotriaosilceramida (GL-3), das células e sua ineficiência faz com que haja o acúmulo dessas gorduras nos lisossomos celulares, afetando tecidos do corpo todo e prejudicando a função de alguns órgãos, como rins e coração.

A doença de Fabry é bastante rara, tendo uma incidência de 1 a cada 117 mil pessoas, afetando mais homens do que mulheres, em geral, pelo seu tipo de herança. Por apresentar sintomas muito parecidos com outras doenças, o diagnóstico pode se tornar difícil. Alguns de les são: perda das funções das glândulas sudoríparas, problemas renais, problemas cardíacos, transtornos sociais e psíquicos, entre outros. É importante ressaltar que em cada pessoa os sintomas podem se manifestar de forma diferente e alguns deles nem chegam a se manifestar. Assim, o diagnóstico fica mais fácil quando há histórico da doença na família. É possível confirmar também pela dosagem da enzima alfa-galactosidase A.

O principal tratamento é a terapia de reposição enzimática, no caso as enzimas alfa-galactosidase A e beta-galactosidase A. O procedimento deve ser realizado a cada 15 dias e é feita via injeção intravenosa. Porém, apenas duas empresas fabricam essas enzimas, tornando o tratamento extremamente caro. Anti-inflamatórios e anticonvulsivantes comuns podem aliviar os sintomas, mas não impedem que a doença avance.

FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística, também conhecida como Doença do Beijo Salgado ou Mucoviscidose, é uma doença autossômica recessiva que se caracteriza pelo acúmulo de secreções mais densas e pegajosas, em torno de 30 a 60 vezes mais que o normal, em alguns órgãos, como pulmões, pâncreas e outras partes do corpo. Esse acúmulo é causado por uma mutação que ocorre no cromossomo 7 do indivíduo, afetando a transcrição de uma proteína transmembrana, responsável por regular o transporte iônico do suor, do suco digestivo e dos mucos. Existe uma mutação mais frequente, porém inúmeras mutações no cromossomo 7 podem originar o fenótipo da fibrose cística; os testes diagnósticos fazem triagem das mutações mais frequentes.

Os sintomas são dificuldade de respirar, problemas digestivos, infecções nas vias respiratórias, menor crescimento e desnutrição, além de a doença ser capaz de afetar as glândulas sudoríparas e o sistema reprodutivo masculino. O diagnóstico geralmente é feito até os dois anos de

idade e, como não há cura, descobrir a doença mais cedo aumenta as chances de que o portador tenha uma boa qualidade. Isso pode ser feito através do teste do pezinho e confirmado através do teste do suor ou de exames genéticos.

É uma doença que, hoje, afeta aproximadamente 70 mil pessoas no mundo, com maior frequência em descendentes de europeus. O tratamento, devido à ampla gama de sintomas, é variado, com medicamentos para tratar infecções e terapias de substituição enzimática, focando na afinção do muco e na facilitação da expectoração. Também faz parte do processo a retirada do muco dessas regiões, de uma a quatro vezes por dia. Além disso, é importante manter uma boa alimentação, para evitar o nível de desnutrição.

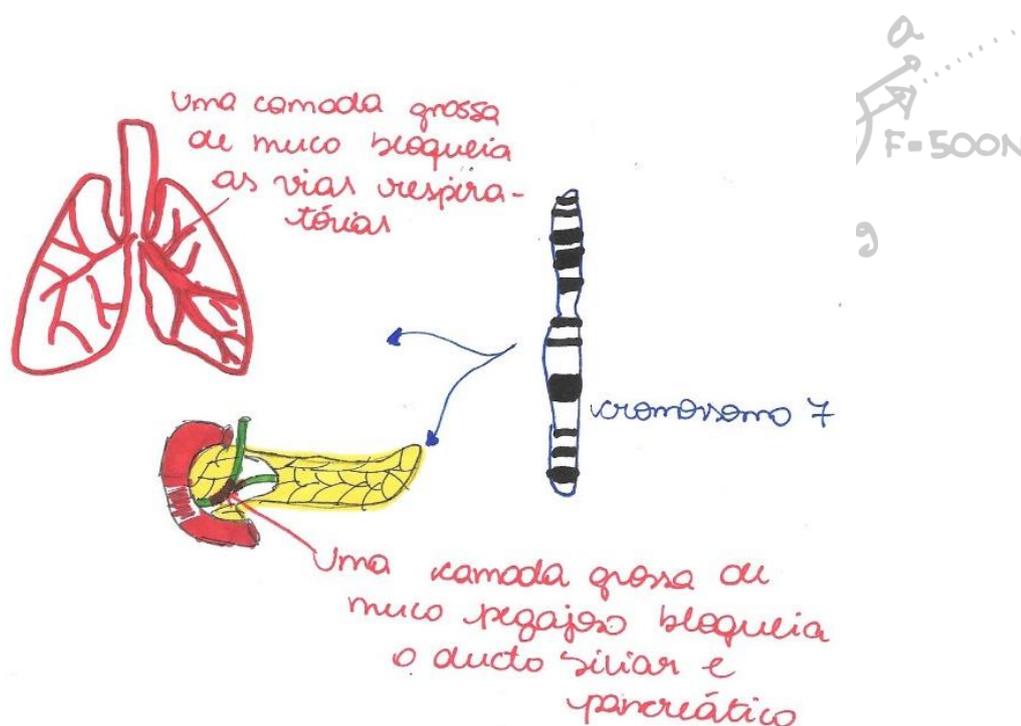


FIGURA 7: ESQUEMA DAS CAUSAS DA DOENÇA FIBROSE CÍSTICA.

DOENÇA DE GAUCHER

A doença de Gaucher é causada pelo acúmulo de restos de células envelhecidas depositadas nos lisossomos. Isso se dá por uma deficiência em uma enzima chamada glucocerebrosidase, que tem como função realizar a digestão dos glicocerebrosídeos, ou seja, lipídios encontrados nas membranas das células neurais que, por se acumularem, causam lesões a diversos órgãos. Os glicocerebrosídeos são importantes para a formação de membranas no baço, glóbulos vermelhos e na mielinização dos neurônios.

É uma doença que possui herança autossômica recessiva e causa o aumento de alguns órgãos como fígado e rins, devido a lesões causadas por esse acúmulo, além da diminuição do número de



plaquetas e doenças ósseas. Os principais sintomas são a fadiga (causada pela anemia), dores ósseas, sangramentos e desconforto abdominal, entre outros, que podem se manifestar isolados ou em conjunto.

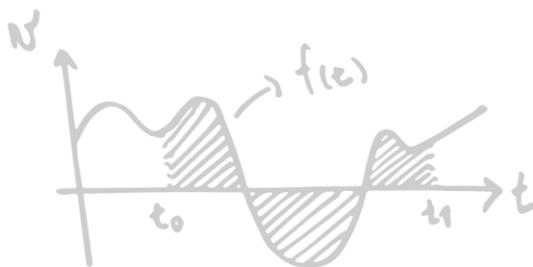
O diagnóstico é feito através da dosagem da enzima β -glicosidase nas células do sangue ou nas células da pele. Segundo pesquisas, existem aproximadamente 5.000 pacientes com diagnóstico de Doença de Gaucher Tipo 1 no mundo, quase 500 apenas no Brasil. O tratamento é feito pela Terapia de Redução do Substrato (TRS), por via oral, ou pela Terapia de Reposição Enzimática (TRE), através de injeção intravenosa.

Esses são apenas alguns exemplos de doenças causadas por erros inatos do metabolismo, porém, hoje são conhecidas mais de 400 e, com o avanço da Medicina e pesquisas científicas, a tendência é se descobrir mais.

Espero que agora, no fim desta apostila, seja possível reconhecer a influência da genética nas diversas áreas da vida humana, como na Medicina, como um fator que pode causar uma doença, e também em pesquisas desenvolvidas para tratamentos e diagnósticos; além disso, ela está presente na economia, através do melhoramento genético e de avanços tecnológicos, com aplicações na Engenharia Genética. É importante estudá-la - e percebê-la - além da sala de aula, para poder compreender todos esses processos!

Um viva à Genética!

meSalva!



PARA SABER MAIS!

Sites:<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Biotecnologia/enzimasderestricao.php><http://depto.icb.ufmg.br/dmor/pad-morf/pcr2.htm>

Esses dois sites são legais para saber melhor ou relembrar como funciona a técnica de PCR, citada na apostila na parte sobre teste de paternidade, já que é uma das etapas do exame realizado.

Filmes e documentários:

Título: Gattaca

Ano: 1997

Diretor: Andrew Niccol



Essa é uma boa dica de filme que aborda o conteúdo de melhoramento genético, tratado aqui na apostila. Ele é do ano 1997 e se passa em um futuro no qual os humanos já utilizam essas técnicas de melhoramento para criar homens e mulheres em laboratório, fazendo a seleção de características favoráveis. É ótimo para pensar sobre a questão ética implícita nisso e nas consequências que podem ser geradas. Seria esse futuro daqui a pouco?

Título: A ilha

Ano: 2005

Diretor: Michael Bay

O filme discute importantes questões éticas de uma forma exagerada, com intuito de chocar mesmo, utilizando a clonagem. Cada personagem tem um clone, que vive em um mundo isolado, tratado como peça de reposição caso um transplante de órgão seja necessário.

