

SOMOS MUTANTES!



**SEM MUTAÇÃO NÃO HÁ VARIAÇÃO.
SEM VARIAÇÃO NÃO HÁ EVOLUÇÃO.**

**Histórias sobre mutações, que são também histórias
sobre a evolução recente das populações humanas.**

Uma exposição que conclui um projecto de promoção de cultura científica realizado em três Escolas Secundárias de Coimbra: José Falcão, Avelar Brotero e Infanta D. Maria.

Projecto "Somos mutantes! Da investigação à comunicação" (PEC74). Coordenação: Rita Campos, CIBIO/InBIO.
Participação: Rita Campos, CIBIO/InBIO; Miguel Gomes, Museu da Ciência da Universidade de Coimbra; Maria João Fonseca, CIBIO/InBIO; Paula Paiva e alunos (11º ano, 2012/2013), Escola Secundária José Falcão; Maria João Gurito e alunos (12º ano, 2013/2014), Escola Secundária Avelar Brotero; Paula Ferreira e Alice Figueiredo e alunos (11º ano, 2013/2014), Escola Secundária Infanta D. Maria. Revisão Científica: Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO; José Melo-Ferreira, CIBIO/InBIO.
Financiamento: Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica, Ciência Viva.

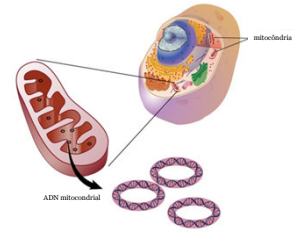
Organização do material genético e o estudo da evolução

Organização do material genético: Mitocôndria

As mitocôndrias, organelos celulares presentes no citoplasma das células, são responsáveis pela produção de energia no interior da célula. As mitocôndrias possuem material genético próprio, o ADN mitocondrial (mtADN), que se encontra num único cromossoma circular presente no citoplasma da mitocôndria. Este ADN tem tipicamente um padrão de herança materna, ou seja, só a mãe o transmite à sua descendência, embora já tenham sido identificados alguns casos de transmissão do mtADN paterno

A estrutura circular do mtADN confere-lhe uma característica muito útil para análises genéticas: não recombina, ou seja, a sequência dos seus nucleótidos passa “em bloco” de geração em geração.

Por ser muito abundante e ser de cópia única, o mtADN é um marcador genético muito utilizado em estudos forenses. Por exemplo, é facilmente recuperado de vestígios biológicos os antigos, como ossos, dentes e cabelos.



ADN mitocondrial. (Adaptado de National Institutes of Health. National Human Genome Research Institute. "Talking Glossary of Genetic Terms." www.genome.gov/glossary)



Cariótipo humano, com os cromossomos sexuais no canto inferior direito; neste caso, trata-se de um cariótipo de um indivíduo do sexo masculino. (National Human Genome Research Institute; Wikipedia)

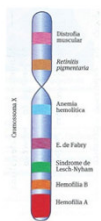
Organização do material genético: Núcleo

No núcleo das células do ser humano encontram-se 23 pares de cromossomas. Destes, 22 pares são semelhantes em ambos os sexos, ou seja, são cromossomas homólogos, e são denominados autossomas. O par restante compreende os cromossomas sexuais, cromossoma X e cromossoma Y, também designados por heterossomas; estes são os cromossomas responsáveis pela determinação do sexo no ser humano: as mulheres possuem dois cromossomas X e os homens um cromossoma X e um cromossoma Y.

O cromossoma X é um cromossoma peculiar, uma vez que os homólogos apenas se encontram em células de indivíduos do sexo feminino, o que significa que apenas ocorre recombinação entre o par de homólogos nesta situação. Quando em células de indivíduos do sexo masculino, o “par” do cromossoma X é um cromossoma Y; neste caso, apenas uma pequena porção dos dois cromossomas consegue trocar material genético.

As doenças associadas ao cromossoma Y só se transmitem de pais para filhos. No caso de doenças recessivas ligadas ao cromossoma X, manifestam-se sempre nos homens, dado que é hemizigótico (ou seja, só tem uma cópia desse gene, a que está no cromossoma X). Contudo, na mulher já depende de herdar a mutação que provoca a doença de apenas um ou dos dois progenitores: se herdar de apenas um dos progenitores - no caso de serem heterozigóticas para a mutação que provoca a doença - são somente portadoras; para a doença se manifestar teriam de herdar a mutação dos dois progenitores - serem homozigóticas para a mutação que provoca a doença.

Os 46 cromossomas são transmitidos através dos gametas. Durante a formação dos gametas, cada par de homólogos pode recombinar - isto é, pode trocar material genético entre si, o que faz com que os descendentes apresentem combinações genéticas diferentes das dos progenitores. No caso dos autossomas, cada indivíduo herda um cromossoma do pai e o seu homólogo da mãe. Em relação aos cromossomas sexuais, um indivíduo do sexo feminino herda um cromossoma X do pai e o seu homólogo da mãe mas um indivíduo do sexo masculino herda um cromossoma X da mãe e um cromossoma Y do pai. O cromossoma Y, o menor dos cromossomas humanos, somente é transmitido pelos pais aos filhos homens e a sua maior parte não recombina.



Esquema do cromossoma X com indicação da localização de genes funcionais associados a doenças. (Ribeiro et al., 2012)

Utilização dos diferentes marcadores genéticos em estudos sobre evolução

Os diferentes tipos de material genético - mtADN, autossomas, cromossoma X e cromossoma Y - apresentam características que os diferenciam e permitem reconstituir a história evolutiva das populações e dos genes (ou mutações) sob diferentes ângulos e em diferentes intervalos temporais. Por exemplo, o mtADN tem uma taxa de mutação média mais rápida que a das regiões que codificam proteínas nos autossomas. Por esse motivo, o estudo do padrão de variabilidade dos nucleótidos do mtADN permite reconstruir a história evolutiva das populações até cerca de 2 milhões de anos atrás.

Nos autossomas podemos distinguir regiões com taxas de mutação diferentes. As mais aplicadas em estudos de evolução são as regiões codificadoras de proteínas e umas regiões onde curtas sequências de nucleótidos - entre 1 a 5, habitualmente - se repetem. As regiões de repetições de sequências de nucleótidos têm a taxa de mutação mais elevada, podendo surgir novas mutações de uma geração para a seguinte. Um exemplo deste tipo de marcador é a repetição da sequência CAG, que a partir de um dado número de repetições provoca a doença de Huntington.



Diagrama que exemplifica a transmissão de três tipos de marcadores genéticos: ADN mitocondrial (círculos cor-de-laranja, verde e vermelho); cromossoma Y (cromossomas azuis e verde) e autossomas (cromossomas cinzento e listado).

O ADN mitocondrial e o cromossoma Y, herdados das mães e pais, respectivamente, passam de geração em geração sem sofrer recombinação.

Os autossomas “vivem” nas células aos pares e podem recombinar em cada geração.

O cromossoma X (não representado) está presente em cópia única nas células dos indivíduos do sexo masculino e em par nas células dos indivíduos do sexo feminino, onde podem recombinar.

(Adaptado de www.openthemagazine.com/article/living/the-science-of-dna-testing)

O facto de tanto o mtADN como o cromossoma Y terem um “efectivo populacional” mais baixo - pois só são transmitidos via mãe e via pai, respectivamente - também implica que o tempo para o ancestral comum mais recente tende a ser mais curto do que no caso dos autossomas e do cromossoma X. Assim, estudando estes dois últimos tipos de marcadores conseguimos aceder a informação mais antiga.

O estudo dos marcadores de transmissão exclusiva materna ou paterna permite reconstruir outras perspectivas da nossa história evolutiva. Enquanto o estudo do mtADN nos conta a história das linhagens maternas, o estudo da porção não recombinante do cromossoma Y, uma região que é transmitida intacta entre gerações, permite traçar a história da linhagem paterna das populações.

A partilha de mutações específicas destes dois tipos de marcadores genéticos - mtADN e cromossoma Y - entre indivíduos de diferentes populações também ajuda a compreender outras características das populações, como por exemplo os padrões de migrações de homens e mulheres em separado.

Em conclusão, para conseguirmos compreender melhor a evolução das diferentes mutações que fomos adquirindo ao longo do tempo precisamos estudar detalhadamente regiões genéticas definidas - aquelas onde se encontra a ou as mutações de interesse - mas usar a informação presente no conjunto dos quatro tipos de marcadores genéticos, pois só esta nos dá acesso à história completa das populações humanas.

Textos:

Beatriz Bogalho, Andreia Caetano, Cátia Freire, Chloé Delassossais e Rúben Mano, Escola Secundária Avelar Brotero, 12^oIF

Rita Campos, CIBIO/InBIO

Revisão científica:

José Melo-Ferreira, CIBIO/InBIO

Professora:

Maria João Gurito

2013/2014

Bibliografia

<http://www2.ufpe.edu.br/biotecnologia/gbiotec/site/content/paginadoprofessor/uploadprofessor/07487931818220602778481f0ca60.pdf?PHPSESSID=6aa312a8d8149e2325f60cb94830e>
Ribeiro E, Oemar G, Silva JC (2012) *Bioevolução* 12 (1^o edição). ASA, Lisboa.
Ferrand N (2008). Inferring the evolutionary history of the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) from molecular markers. In Alves PC, Ferrand N, Hackländer K (eds) *Lagomorph Biology: Evolution, Ecology, and Conservation*. Pp 47-63. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projeto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)



TAS2R38 – Sensibilidade para detectar o amargo

A capacidade de detectar o sabor amargo

A nossa percepção dos diferentes sabores é mediada por receptores específicos localizados na língua. Um desses receptores é codificado pelo gene TAS2R38, localizado no cromossoma 7, que é o principal responsável pela nossa sensibilidade para detectar o sabor amargo. Esta capacidade terá tido um papel relevante no passado, uma vez que muitos alimentos tóxicos segregam substâncias com sabor amargo.

Três mutações são responsáveis pela variabilidade de sentir ou não o sabor amargo: as substituições alanina>prolina (A>P) na posição 49, valina>alanina (V>A) na posição 262 e isoleucina>valina (I>V) na posição 296. Quase sempre, estas mutações são transmitidas em conjunto, formando os haplótipos AVI e PAV. O haplótipo PAV corresponde ao variante genético que codifica o receptor para as substâncias amargas.

Quem recebe as mutações PAV dos dois progenitores herda a capacidade de detectar o sabor amargo; quem recebe uma informação de cada tipo (PAV ou AVI) apresenta sensibilidade para o sabor amargo mas de forma mais moderada; quem herda uma cópia com a informação AVI de ambos os progenitores não consegue sentir o sabor amargo. No entanto, várias condições ambientais - como fumar, beber muito café ou o hábito de ingerir alimentos ricos em substâncias amargas - podem influenciar a capacidade dos indivíduos sentirem ou não o sabor amargo. Assim, normalmente quem herda duas cópias das mutações que conferem sensibilidade para detectar o sabor amargo não gosta de vegetais do grupo das brassicáceas, como couves de Bruxelas, brócolos ou nabo.

Variabilidade da sensibilidade para detectar o sabor amargo em turmas das Escolas Secundárias José Falcão, Avelar Brotero e Infanta D. Maria (Coimbra)

A sensibilidade para detectar o amargo foi analisada pela determinação da expressão das mutações - fenótipo - e pela determinação dos variantes genéticos - genótipo. Cada aluno provou uma tira de papel impregnada com feniltiocarbamida (PTC; uma substância química análoga aos glucosinolatos, compostos que conferem sabor amargo a muitas plantas) e analisou o seu ADN.

O fenótipo de cada aluno foi registado como sendo “com sensibilidade (para detectar o sabor amargo)”, “moderadamente sensível” ou “sem sensibilidade”.

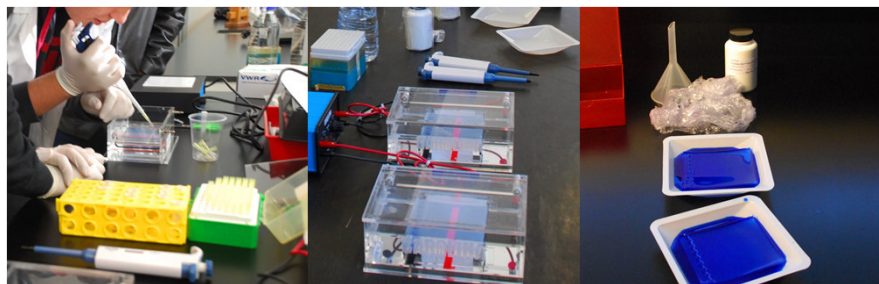
O genótipo de cada aluno foi determinado utilizando a técnica de PCR/RFLP, após extração do ADN. Ou seja, realizou-se uma amplificação específica de um fragmento do gene TAS2R38 que inclui a substituição dos nucleótidos G>C, responsável pela substituição dos aminoácidos A>P.

A identificação dos nucleótidos presentes nas células de cada aluno foi feita com a enzima de restrição *HaeIII*, que corta o fragmento apenas quando este tem o nucleótido C (ou seja, a informação para conseguir detectar o sabor amargo). Assim, se um indivíduo herdar dos dois pais o gene com o nucleótido C a enzima corta os fragmentos dos dois cromossomas, se herdar dos dois o nucleótido G a enzima não corta nenhum deles e quando herda uma informação de cada tipo a enzima corta apenas o fragmento do cromossoma com a informação C.

Os fragmentos resultantes da digestão enzimática foram separados, por electroforese, num gel de agarose e visualizados após coloração.



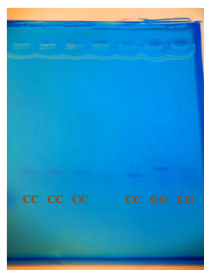
O trabalho experimental decorreu nos laboratórios das três escolas. Cada aluno extraiu o seu ADN e amplificou, por PCR, uma região do gene TAS2R38 contendo um dos três nucleótidos responsáveis por conseguirmos ou não detectar substâncias amargas similares à PTC.



Após digestão com uma enzima de restrição que reconhece e corta o ADN numa sequência de nucleótidos associada ao haplótipo PAV (com sensibilidade para detectar o amargo), o fragmento de ADN de cada aluno foi submetido a uma electroforese em gel de agarose e corado. Este último passo permite-nos ver o resultado da digestão, identificando o genótipo de cada aluno (duas informações para detectar o amargo, duas informações para não detectar o amargo ou uma informação de cada tipo).

Como interpretar os resultados?

Nas quatro turmas, a maior parte dos alunos tem os dois tipos de variantes, ou seja, são heterozigóticos; a frequência da informação genética para sentir o amargo variou entre 45 e 33% enquanto a frequência do outro haplótipo variou entre 55 e 67%. Estas frequências são semelhantes às observadas noutros estudos, que também encontraram os dois haplótipos em frequências intermédias em várias populações geograficamente distintas. Em África, estes e outros haplótipos, raros fora deste continente, também são mantidos em frequências elevadas. Esta distribuição dos variantes sugere que a selecção natural está a influenciar a sua evolução; a este tipo de selecção, que mantém os variantes de um gene no fundo genéticos das populações, dá-se o nome de “selecção balanceada”.



Exemplo de um gel após coloração, onde se podem ler os genótipos de 6 alunos: CC corresponde a herdar duas informações para detectar o sabor amargo, GG corresponde a herdar duas informações para não detectar e CG a herdar uma informação de cada tipo.

A capacidade de detectar o amargo é uma característica importante, pois ajuda a prevenir a ingestão de substâncias tóxicas. Por esse motivo, a manutenção de haplótipos que não permitem detectar o amargo parece contraditória. Duas hipóteses sugerem que este haplótipo poderá estar associado a um receptor para outros compostos amargos ou que os indivíduos com uma cópia deste variante terão capacidade de detectar uma maior variedade de toxinas. Os chimpanzés também possuem variantes genéticas que não permitem detectar o amargo. No entanto, estas variantes são diferentes das encontradas nas populações humanas, o que indica que esta característica surgiu de forma independente nestas espécies.

Recentemente, o estudo simultâneo da variação genética no gene TAS2R38 e na capacidade de detectar a PTC em populações africanas mostrou uma muito grande variabilidade, quer genética quer na sensibilidade para o amargo, e que é independente da dieta. Em conjunto com os resultados de outros estudos, que sugerem que o gene TAS2R38 também está envolvido nas funções respiratória e digestiva, é possível que este gene desempenhe um papel fundamental na nossa fisiologia, que não está apenas ligado à percepção do amargo.

Textos e imagens:

Rita Campos, CIBIO/InBIO

Revisão científica:

José Melo-Ferreira, CIBIO/InBIO

Participação no trabalho experimental:

Miguel Gomes, Museu da Ciência da Universidade de Coimbra

Professora Paula Paiva e alunos, Escola Secundária José Falcão, 2012/2013

Professora Maria João Gurito e alunos, Escola Secundária Avelar Brotero, 2013/2014

Professoras Paula Ferreira e Alice Figueiredo e alunos, Escola Secundária Infanta D. Maria, 2013/2014

Bibliografia

Campbell MC et al. (2012). Evolution of functionally diverse alleles associated with PTC bitter taste sensitivity in Africa. *Mol Biol Evol* 29 (4): 1141-1153.
Luca F, Perrer GH, Di Rienzo A (2010). Evolutionary adaptations to dietary changes. *Annu Rev Nutr* 30:291-314.
Wondol S, Kim U-K, Bamshad MJ, Larsen J, Jordan LB, Drayna D (2004). Natural selection and molecular evolution in PTC, a bitter-taste receptor gene. *Am J Hum Genet* 74:637-646.
Using a single-nucleotide polymorphism to predict bitter-tasting ability. Carolina DNA Kits. Disponível em bioinformatics.dnalc.org/pdf/animation/pdf/ptc.pdf

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos).

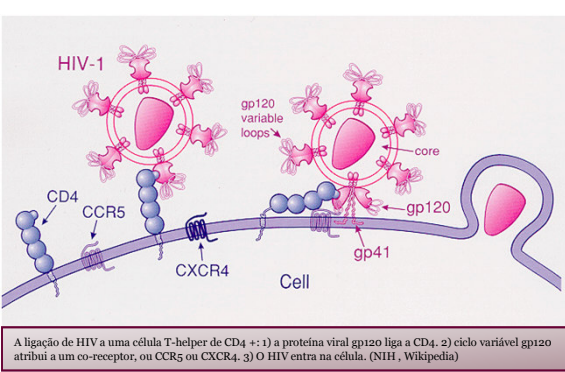
CCR5-delta32 – Resistência a Infecções por VIH

O que é o VIH? Como é que este vírus entra no organismo? E nas células?

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), uma condição clínica que se caracteriza pela deterioração progressiva do sistema imunitário, levando a um risco acrescido de infecções oportunistas e desenvolvimento de cancro invasivos.

As principais vias de transmissão do VIH são as relações sexuais desprotegidas; o contacto sanguíneo, sobretudo através de feridas expostas, partilha de seringas ou transfusão de sangue que não tenha sido rastreado; ou a transmissão directa de mãe para filho durante a gravidez, parto ou amamentação.

Tal como sucede noutras viroses, o VIH necessita da maquinaria da célula que infecta para se reproduzir. O alvo do VIH são as células do sistema imunitário, especialmente as células CD4, e a infecção ocorre através da ligação a co-receptores de quimiocina localizados na superfície da célula. Depois de se ligar à célula-alvo, o VIH injecta nela o seu ARN e as suas diversas enzimas.



A ligação de HIV a uma célula T-helper de CD4+: 1) a proteína viral gp120 liga a CD4. 2) ciclo variável gp120 atribui a um co-receptor, ou CCR5 ou CXCR4. 3) O HIV entra na célula. (NIH, Wikipedia)

O que é a mutação VIH-resistente?

Um dos receptores de quimiocina que permitem a ligação do VIH às células do sistema imunitário é o receptor C-C quimiocina tipo 5 (CCR5). Este receptor é encontrado nas membranas celulares de muitos tipos de células de mamíferos. O papel do CCR5 é permitir a entrada de quimiocinas na célula - as quimiocinas estão envolvidas na sinalização da resposta inflamatória do corpo a lesões.

receptor. Uma das formas mutantes do gene resulta da eliminação de uma sequência de 32 pares de bases. Esta forma - designada por CCR5-delta32 - inactiva a expressão do receptor na superfície da célula. Ou seja, o receptor CCR5 deixa de funcionar como porta de entrada para as partículas virais.

Nos humanos, o gene que codifica o CCR5 está situado no cromossoma 3. Várias mutações do gene CCR5 são conhecidas por resultarem em danos para o

Relativamente ao modo de transmissão, esta mutação transmite-se através de um modo autossómico recessivo.

Aprofundando...

Verificou-se que os indivíduos que herdaram a mutação CCR5-delta32 do pai e da mãe, isto é, indivíduos que têm duas cópias da mutação, são imunes à infecção por VIH. Quando têm apenas uma cópia, não são imunes mas são menos susceptíveis à infecção por VIH e, quando infectados, a progressão da SIDA é retardada.

Uma hipótese para a alta frequência da mutação CCR5-delta32 na população europeia está relacionada com as invasões Viking e as epidemias de doenças infecciosas graves que assolaram as populações europeias, nomeadamente a peste negra e a varíola. A mutação terá surgido na população Viking, há cerca de 700 a 2900 anos, que a terá levado para populações do sul da Europa quando invadiram esta região. Esta hipótese explica a diminuição da frequência da mutação de norte para sul, já que as invasões se fizeram com apenas um pequeno número de indivíduos, comparativamente com o número de indivíduos da população Viking do norte da Europa.

menos susceptíveis a contrair a varíola, aumentando a probabilidade de transmitirem a mutação à sua descendência. Portanto, através do mecanismo de selecção natural, a frequência da mutação CCR5-delta32 na população aumentou. De acordo com esta hipótese, a ausência da mutação em grande parte de África, Ásia ocidental e América deve-se ao facto destas regiões não terem sido afectadas por tais epidemias.

Apesar da aparente vantagem conferida aos portadores, a distribuição geográfica desta mutação é bastante limitada, estando quase só presente em populações da Europa, Ásia oriental e norte de África. Na Europa, a maior frequência do alelo observa-se na região do nordeste europeu (Balcãs) -cerca de 16%- e a menor frequência no sul (Itália e Grécia) -cerca de 4%. Ou seja, está ausente nas regiões onde as taxas de infecção por VIH são mais elevadas.

A grande frequência da mutação deve-se à sua provável vantagem na resistência às grandes epidemias de peste negra e varíola. Entre outros, o facto de o vírus que provoca a varíola usar os mesmos receptores CCR5 que o VIH torna esta doença o mais provável agente selectivo da mutação CCR5-delta32. Assim, os indivíduos portadores desta mutação seriam

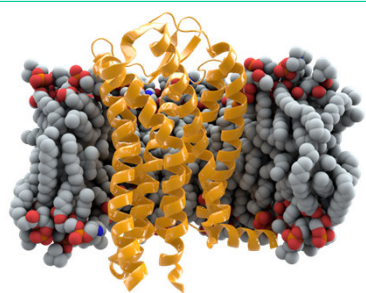
No entanto, outros estudos apontam para uma origem mais antiga desta mutação: entre 3000 e 5000 anos. De acordo com estas datas, o modelo mais provável para a história desta mutação será a de que esta terá sido um variante neutro, presente em várias populações europeias, até ao surgimento da SIDA. Nessa altura, a mutação CCR5-delta32 tornou-se vantajosa e a sua frequência aumentou devido à selecção natural.

Como explicar então a sua elevada presença em populações do norte da Europa?

Um novo tratamento para infecções por VIH?

A descoberta da associação entre a mutação CCR5-delta32 e a resistência à infecção por VIH abriu a possibilidade de desenvolver novos tratamentos para o VIH. Usando estratégias de manipulação genética, várias equipas de

investigadores tentam produzir células CCR5-negativas que permitam erradicar ou limitar a infecção, reduzindo os efeitos colaterais dos tratamentos com anti-retrovirais e os custos financeiros desses tratamentos.



Receptor CCR5 (amarelo) na membrana celular (cinza)-(Thomas Spletstoesser, Wikipedia)

Textos:
Carina Lopes, Inês Costa, Lorrynne Madeira, Sara Cristo e Sara Pinheiro, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11ºE
Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
Jorge Rocha, Faculdade de Ciência da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professora:
Alice Figueiredo
2013/2014

Bibliografia
Engels EA et al. (2006). Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. AIDS 20(12):1645–1654.
Majumdar S et al. (2003). Newer gene editing technologies toward HIV gene therapy. Virology 311(1):27–46. doi:10.1016/j.virus.2003.09.014.
November J et al. (2005). The geographic spread of the CCR5-delta32 HIV-resistance allele. PLoS Biology 3(11):e339. doi:10.1371/journal.pbio.0030339.
Subissi PC et al. (2006). The case for selection at CCR5-delta32. PLoS Biology 4(2):e178. doi:10.1371/journal.pbio.0030178.
Allers K et al. (2011). Evidence for the cure of HIV infection by CCR5-delta32 stem cell transplantation. Blood 117(27):2791–2799. doi:10.1182/blood-2010-09-390591.
November J, Han E (2012). Human population structure and the adaptive response to pathogen-induced selection pressures. Phil Trans R Soc B 367(1390):878–886. doi:10.1098/rstb.2011.0285.
Saldanha CJP (2008). Avaliação da mutação ccr5delta32 do receptor da beta-quimiocina como marcador genético-histórico na população de Triunfo Pernambuco. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. Disponível em http://www.bdi.ufpe.br/bdi/fe/simplificado/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=3842.
Gomes ER (2006). Avaliação do polimorfismo no gene CCR5 em portadores do HIV-1. Dissertação de licenciatura. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em <http://bim.ufpe.br/pdf/tes/1cc3.pdf>.

HBB – ANEMIA FALCIFORME E RESISTÊNCIA À MALÁRIA

Malária

A malária é uma doença que afecta cerca de 5 a 10% da população mundial e é considerada uma das doenças mais mortais nas regiões tropicais e subtropicais. A doença é causada por protozoários parasitas da espécie *Plasmodium*, que infectam o ser humano através da picada da fêmea de mosquitos *Anopheles*: se depois de picar uma pessoa contaminada, o mosquito picar indivíduos saudáveis há transmissão dos protozoários. O parasita *Plasmodium falciparum* terá surgido associado a seres humanos há aproximadamente 100 mil anos, tendo aumentado grandemente a sua população há cerca de 10 mil anos.

Os indivíduos infectados têm sintomas que incluem febre, dores de cabeça, náuseas, hemorragias e fadiga, o que pode causar problemas hepáticos, respiratórios, cardiovasculares, cerebrais e gástricos. Geralmente, há uma grande variabilidade na resposta à infecção, desde sintomas ligeiros ou mesmo silenciosos até à morte. Vários factores contribuem para esta variabilidade, salientando-se os factores intrínsecos ao hospedeiro, tais como mutações genéticas, que causam, por exemplo, deficiência na enzima glucose-6-fosfato desidrogenase ou anemia falciforme.

Anemia falciforme

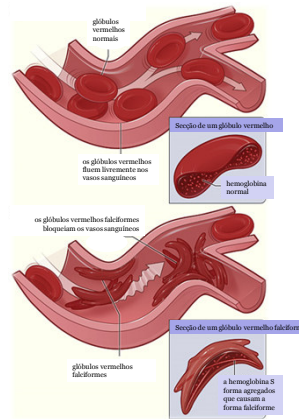
A hemoglobina é uma proteína com uma estrutura quaternária, composta por quatro cadeias polinucleotídicas (duas cadeias de globina do tipo alfa e duas do tipo beta) ligadas a um grupo heme. Esta proteína encontra-se nos glóbulos vermelhos e tem como principal função o transporte de oxigénio a todas as partes do organismo.

A anemia falciforme (ou drepanocitose) resulta de uma mutação no gene da cadeia de globina do tipo beta (HBB), localizado no cromossoma 11. A substituição A>T-20 causa a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia aminoácídica. A hemoglobina composta por cadeias beta com esta mutação, designada por hemoglobina S, tem tendência a criar agregados que alteram o formato dos glóbulos vermelhos, que assumem uma forma semelhante a uma foice.

Os glóbulos vermelhos constituídos por hemoglobina S - "glóbulos vermelhos falciformes" - muitas vezes bloqueiam os vasos sanguíneos, dificultando a circulação do oxigénio no organismo.



Diferença entre um eritrócito normal (à direita) e um eritrócito com forma falciforme (à esquerda) (OpenStax College, Wikipédia)



Diferença entre corrente sanguínea normal (em cima) e corrente sanguínea com glóbulos vermelhos falciformes (em baixo) (adaptado de NHLBI, Wikipédia)

Esta mutação teve origem em África, mais precisamente em países onde a incidência da malária era e é elevada. Quando um indivíduo possui duas cópias da mutação causadora da anemia falciforme (uma herdada do pai e outra da mãe), a anemia resultante pode ser muito grave e a esperança de vida é bastante reduzida. Por este motivo, os cientistas esperavam que a mutação fosse rara nas populações humanas, mas não é isso que acontece. Observações feitas em meados do século passado em zonas endémicas para a malária revelaram que 10 a 40% da população possui esta mutação.

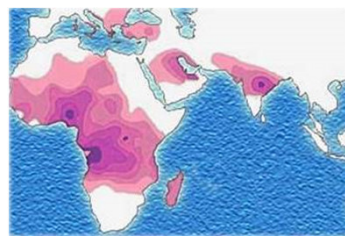
A elevada prevalência desta mutação nestas zonas deve-se muito provavelmente ao facto dos indivíduos que apenas recebem uma cópia da mutação não manifestam sintomas graves de doença e são resistentes à malária.

Ou seja, a selecção natural desempenhou um papel muito importante na propagação da mutação que causa a anemia falciforme: os indivíduos portadores da mutação estavam mais bem adaptados para sobreviver no meio a que estavam expostos - um meio com elevada incidência de malária - e, ao reproduzirem-se, transmitiram as suas características aos seus descendentes, que por sua vez as passaram às gerações seguintes.

O mecanismo de resistência à malária

O mecanismo pelo qual a mutação responsável pela anemia falciforme confere protecção contra a malária foi descoberto recentemente. Vários estudos sugeriram que a hemoglobina S dificulta a infecção dos glóbulos vermelhos pelo *Plasmodium*, o que explicaria a protecção conferida por esta mutação contra a malária.

No entanto, trabalhos recentes apontam para uma outra explicação: a de que a anemia falciforme torna o hospedeiro tolerante à presença do parasita. Através de uma série de experiências envolvendo a manipulação genética de ratinhos, foi possível perceber que a produção de monóxido de carbono provocada pela hemoglobina S impede que o parasita *Plasmodium* cause uma reacção no hospedeiro que leve à sua morte.



Zonas mais afectadas pela anemia falciforme (Muntuwandi, Wikipédia)

Textos:
Alina Salata, Bárbara Ferreira, Ana Beatriz Ázar e Maria Pedrosa, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11°C
Carolina Borges, Catarina Pereira, Filipa Pita, Joana Costa e Joana Marçal, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11ºE
Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professoras:
Paula Ferreira e Alice Figueiredo
2013/2014

Bibliografia
Ferreira A et al. (2011). Sick cell hemoglobin confers tolerance to *Plasmodium* infection. *Cell* 145(3):398-409. (notícia sobre o estudo disponível em <http://expresso.xapo.pt/portugueses-descobrem-mecanismo-que-da-resistencia-a-malaria-f64627>)
Monteiro MF (2011). Efeito de factores do hospedeiro e parasitários na susceptibilidade à malária e gravidade da doença. Estudo de alguns polimorfismos eritrócitários e das espécies de *Plasmodium*. Dissertação de doutoramento. Universidade Nova de Lisboa, Portugal. Disponível em <http://hdl.handle.net/10362/7741/1/77411717ESE%20DE%20DOUTORAMENTO%20ENTREGUE%20A%20REITORIA%20DA%20UNL%202014.06.2012.pdf>

Nelson N (4/0). Sick cell anemia and malaria resistance. Disponível em <https://www.physics.ohio-state.edu/~williams/writing/Samples/shortmed/faction/sickle.html>
Sabetti P (2008). Natural selection: uncovering mechanisms of evolutionary adaptation to infectious disease. *Nature Education* 1(3):135
<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HBB>
http://evolution.berkeley.edu/evod/library/article/mutations_06
http://en.wikipedia.org/wiki/Sickle-cell_disease
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/sickle-cell-disease>
<http://pt.wikipedia.org/wiki/Malari%C3%A1ria>

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PECT4) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)



AGÊNCIA NACIONAL PARA A CULTURA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

COMPETE

FCT

LCT - PERSISTÊNCIA DA CAPACIDADE DE DIGERIR LEITE E DERIVADOS

O que é a lactose? E a lactase?

A lactose é um tipo de hidrato de carbono (ou glicídeo); é o açúcar presente no leite e seus derivados. A lactase é uma enzima produzida pelo sistema digestivo e presente na mucosa intestinal.

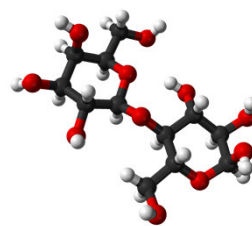
É responsável pela digestão da lactose: é o principal interveniente na hidrólise deste açúcar nos seus constituintes absorvíveis, a glicose e a galactose.

O que acontece a quem não produz lactase?

A enzima lactase é produzida essencialmente durante a infância. Muitos adultos não produzem lactase, sendo por isso intolerantes à lactose.

A intolerância à lactose pode causar mal-estar intestinal quando são ingeridos produtos que contêm lactose (como leite ou manteiga). Os sintomas incluem dor abdominal, flatulência, estômago inchado e diarreia.

No entanto, alguns adultos que não produzem lactase podem consumir produtos com lactose sem experimentar os sintomas da intolerância a este açúcar. Isto pode dever-se à composição da sua flora intestinal (principalmente se for rica em bactérias lácticas) ou ao consumo de produtos lácteos fermentados (como o queijo e o iogurte), que têm menor percentagem de lactose.



A lactose é o açúcar presente no leite. A imagem da esquerda é um modelo da estrutura molecular da α -lactose, determinado por cristalografia. (Ben Mills, lactose; Stefan Kühn, leite)

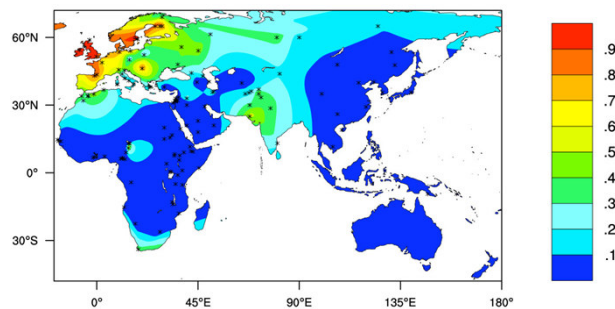
O que causa a persistência da produção da lactase na idade adulta?

Na idade adulta, todos os mamíferos à exceção do Homem deixam de produzir lactase; ou seja, são intolerantes à lactose. No entanto, em algumas pessoas da nossa espécie a produção de lactase persiste para além da infância. A maior parte destas pessoas é europeia ou de ascendência europeia. O gene responsável pela produção desta enzima designa-se LCT e está localizado no cromossoma 2. Conhecem-se quatro mutações responsáveis pela persistência da lactase.

A principal variante genética responsável por esta característica na população europeia e indiana é a substituição C>T-13901, no promotor do gene LCT. Em populações africanas e do médio oriente identificaram-se as substituições G>C-14010, T>G-13915 e C>G-13907. Todas estas mutações fazem com que o gene LCT permaneça activo após a lactação. Assim, os portadores destas mutações são tolerantes à lactose porque continuam a produzir a enzima lactase ao longo da vida.

Qual a distribuição geográfica da mutação?

A distribuição da persistência da lactase é bastante desigual entre as populações humanas. No norte da Europa a frequência da mutação pode chegar aos 96% enquanto no sudeste europeu é de apenas 15 a 54%. Em África, nas regiões habitadas por populações tradicionalmente dedicadas à pastorícia, a mutação pode chegar aos 64% e em populações onde esta prática não se observa desce para uma média de 20%.



Mapa com as previsões para a frequência da persistência à lactase em populações europeias, asiáticas e africanas, calculadas com base na frequência do variante C>T-13901. A escala, à direita, indica a relação entre as cores do mapa e a frequência da mutação na população, desde 10% a azul a 90% a vermelho. (Tan Y et al., 2010; doi:10.1186/1471-2148-10-36)

O que sabemos sobre a origem das mutações?

As mutações que resultam na persistência da lactase terão surgido há cerca de 2700 a 9000 anos: a mais antiga em populações europeias e as mais recentes em populações africanas. Estas datas apoiam a hipótese de que desde que o Homem começou a domesticar o gado a capacidade de digerir a lactose se tornou uma característica vantajosa. Assim, os indivíduos que mantinham a produção de lactase ao longo da vida tinham mais probabilidade de sobreviver, alimentando-se de leite, e de se reproduzir, passando a mutação responsável pela tolerância à lactose à geração seguinte.

As quatro mutações identificadas surgiram de forma independente, em populações europeias e africanas. Ou seja, são um caso de evolução convergente: a domesticação do gado, com a consequente possibilidade de ter um alimento rico em proteínas, em cálcio e em diversos micronutrientes disponível, exerceu uma pressão selectiva idêntica nas diferentes populações humanas dedicadas à pastorícia.

A persistência da lactase é também um caso muito interessante de uma característica genética fortemente influenciada por uma prática cultural - a criação de gado leiteiro.

Textos:
José Medeiros, Gonçalo Soares, Rodrigo Santos e João Santos, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11^ºE
Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professora:
Alice Figueiredo
2013/2014

Bibliografia
Beja-Pereira A et al. (2003). Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet* 35(4):311-313.
Gallego Romero I et al. (2012). Herders of Indian and European cattle share their predominant allele for lactase persistence. *Mol Biol Evol* 29:249-260.
Gerbault P et al. (2011). Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Phil Trans R Soc B* 366(1565):869-877. doi:10.1098/rstb.2010.0268.
Lucas F et al. (2010). Evolutionary adaptations to dietary changes. *Annu Rev Nutr* 30:291-314.
Tishoff SK et al. (2007). Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics* 39:31-40.
http://en.wikipedia.org/wiki/Lactose_intolerance
<http://pt.wikipedia.org/wiki/Lactose>

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)

EPAS1: Sensor de Oxigénio a Elevada Altitude

Introdução

Viver em altitudes elevadas implica enfrentar uma série de desafios fisiológicos e metabólicos, como, por exemplo, uma maior incidência de radiação UV ou maior stress relacionado com a oxidação e respiração. Estes desafios criam uma maior pressão evolutiva, isto é, as condições extremas do meio fazem com que a selecção natural seja mais necessária. Assim, só aqueles que possuem características específicas - não presentes em habitantes de baixa-altitude - conseguem adaptar-se ao meio e sobreviver, transmitindo essas adaptações ao longo das gerações.

De entre os desafios ambientais mais severos das elevadas altitudes destaca-se a reduzida quantidade de oxigénio, designada de hipoxia ambiental, devido à elevada rarefação do ar. A diminuição da concentração de oxigénio começa a fazer-se sentir a partir dos 2000-2500 metros e acima dos 4000 metros de altitude chega a ser 40% inferior à encontrada ao nível do mar.



Resposta Fisiológica à Hipoxia

Indivíduos que se deslocam para altitudes elevadas experimentam sintomas de aclimação - designados de resposta plástica - que incluem dificuldade em respirar, náusea ou inchaço. Nas grávidas, estes sintomas podem levar a complicações graves ou mesmo à morte fetal.

Isto acontece porque uma das respostas fisiológicas à hipoxia ambiental é o aumento da produção de glóbulos vermelhos, para aumentar a quantidade de hemoglobina no sangue e assim conseguir captar mais oxigénio. Este mecanismo conduz a um espessamento e aumento da viscosidade do sangue, tornando a sua circulação difícil, o que leva ao aparecimento dos sintomas descritos.

No entanto, há populações que vivem em elevadas altitudes, por exemplo no Tibete, que não exibem os sintomas de aclimação. Pelo contrário, a avaliação de vários indicadores de adaptação à hipoxia ambiental, como a concentração de hemoglobina, a saturação de oxigénio no sangue, os níveis de ventilação em repouso ou a pressão da artéria pulmonar, revelaram que os tibetanos estão funcionalmente bem adaptados a viver em altitudes elevadas.

Populações Tibetanas



O planalto tibetano situa-se a cerca de 4300 metros de altitude e é povoado por populações que se terão separado das populações chinesas Han há menos de 3 mil anos. As populações actuais serão descendentes destes migrantes de origem Han e de indivíduos nepaleses Sherpa que se terão estabelecido no planalto há cerca de 30 mil anos.

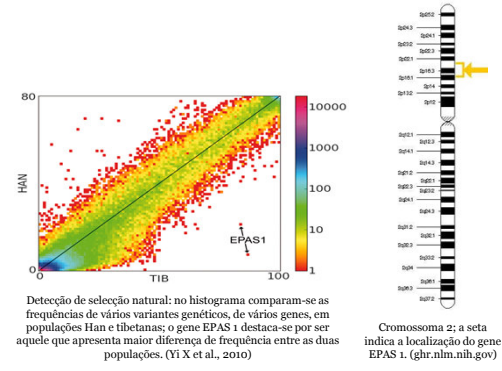
De acordo com estes dados, a composição genética das populações tibetanas actuais é uma mistura entre a informação genética das populações Sherpa e a das populações Han. Destes dois fundos genéticos ancestrais, os tibetanos terão herdado dos Sherpa os variantes relacionados com a adaptação a regiões de elevada altitude e dos chineses Han os "variantes de baixa-altitude".

A análise da composição genética de indivíduos tibetanos e chineses Han mostrou que o gene EPAS1 exibe um maior grau de diferenciação entre indivíduos destas duas populações do que seria de esperar - um resultado que é interpretado como evidência da acção da selecção natural. De facto, a diferença de frequência entre variantes deste gene nos tibetanos e nas populações Han que vivem a baixa altitude é de 78%. Ou seja, variantes raras nas populações Han são muito frequentes nas populações tibetanas e vice-versa.

Gene EPAS1

O gene EPAS1, localizado no cromossoma 2, está envolvido na resposta do organismo à hipoxia. Este gene sintetiza uma proteína que regula a expressão de outros genes e que funciona como um sensor de oxigénio: num indivíduo de baixa-altitude é esta proteína que "dá o sinal" para que se produzam mais glóbulos vermelhos quando a concentração de oxigénio baixa. Esta proteína também actua como um mediador noutros processos relacionados com a aclimação à hipoxia ambiental, tais como a homeostasia do ferro ou a permeabilidade vascular.

O variante genético do gene EPAS1 encontrado em tibetanos está associado a uma diminuição da concentração de hemoglobina: análises em indivíduos do Tibete revelaram reduzidas quantidades de eritrócitos e, conseqüentemente, reduzidos níveis de hemoglobina no organismo. Isto sugere que portadores deste "variante Tibetano" (ou "variante de elevada altitude") conseguem manter os níveis de oxigenação sanguínea sem aumentar a produção de eritrócitos, mesmo em elevadas altitudes. Ou seja, que nas populações tibetanas a selecção natural terá actuado no sentido de favorecer os indivíduos com este variante genético, aumentando a probabilidade destes indivíduos se reproduzirem e o passarem à geração seguinte. Desta forma, a frequência do "variante Tibetano" nestas populações aumentou.



Conclusão



Há dados que sugerem que os tibetanos herdaram este variante dos Sherpa que já habitavam o planalto tibetano e que a adaptação à alta-altitude se fez pelo cruzamento entre os seus ancestrais e consequente "mistura" da informação genética dos dois fundos genéticos.

Outro conjunto de dados indica que a actual população tibetana terá sofrido uma redução no número de indivíduos, o que está de acordo com a hipótese de forte selecção dos descendentes de cruzamento entre os primeiros migrantes de baixa-altitude e os habitantes que já estavam adaptados à alta-altitude.

Assim, o aumento em frequência do "variante Tibetano" terá sido acompanhado por uma alta taxa de mortalidade, o que significa que a selecção natural actuou como um potente funil, deixando "passar" apenas quase só os indivíduos com esse variante.

Textos:
 André Margalho, Bernardo Alves, Bruno Correia e Hugo Salgueiro, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11ºC
 Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
 Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professora:
 Paula Ferreira
 2013/2014

Bibliografia
 Beal CM (2007). Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. PNAS 104(1):8655-8660.
 Beal CM et al. (2010). Natural selection on EPAS1 (HIF2a) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. PNAS 107:11439-11444.
 Jeong C et al. (2012). Admixture facilitates genetic adaptations to high altitude in Tibet. Nat Commun 3:3280. doi: 10.1038/ncomms2281.
 van Patot MC, Gassmann M (2011). Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2a. High Alt Med Biol 12(2):157-67. doi: 10.1089/ham.2010.1009.
 Yi X et al. (2010) Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. Science 329(5987):75-78. doi: 10.1126/science.1190771
<http://en.wikipedia.org/wiki/EPAS1>

PAH – FENILCETONÚRIA, DERIVA GENÉTICA, SELECÇÃO NATURAL E MIGRAÇÕES POPULACIONAIS

O QUE É A FENILCETONÚRIA?

A fenilcetonúria é uma doença genética rara caracterizada por uma alteração na função ou ausência da enzima fenilalanina hidroxilase. A forma mais grave da doença ocorre quando a actividade da fenilalanina hidroxilase é severamente reduzida ou está ausente.

A enzima fenilalanina hidroxilase é responsável pelo primeiro passo na conversão de fenilalanina em tirosina. A tirosina, por sua vez, é usada para produzir vários tipos de hormonas, certos produtos químicos que transmitem sinais ao cérebro (neurotransmissores) e a melanina, um pigmento que dá cor ao cabelo e à pele.



O despiste da fenilcetonúria é feito através do sangue, recolhido habitualmente durante os primeiros dias de vida. (U.S. Air Force photo/Staff Sgt Eric T. Sheler; Wikipedia)

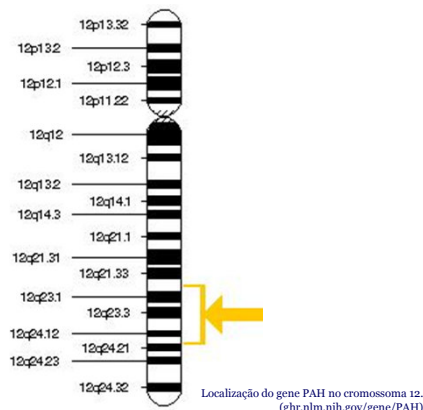
As pessoas com fenilcetonúria não tratada têm níveis de fenilalanina altos, o que é causa graves danos cerebrais. Outras consequências são o atraso psicomotor profundo, o autismo, a hiperactividade, convulsões e a microcefalia. Sem tratamento, a doença causa a morte prematura (em média, por volta dos 30 anos) mas os indivíduos afectados podem ser acompanhados e a doença pode ser tratada através de uma dieta pobre em fenilalanina.

Esta doença pode também ser detectada logo após o nascimento através de triagem neonatal, que actualmente é mais conhecida como o “teste do pezinho”.

O QUE ACONTECE QUANDO OCORRE UMA MUTAÇÃO NO GENE PAH?

O gene PAH, localizado no cromossoma 12, fornece instruções para produzir a enzima fenilalanina hidroxilase. Algumas mutações no gene PAH alteram a estrutura da enzima e verifica-se uma redução, ou mesmo ausência, da actividade da fenilalanina hidroxilase. A mutação pode acontecer em qualquer uma das cerca de 90 mil bases de ADN do gene e é herdada de forma autossómica recessiva. Já se identificaram mais de 500 mutações no gene PAH em pessoas com fenilcetonúria embora quase metade das frequências relativas numa grande parte das populações diga respeito a apenas cerca de cinco mutações.

A prevalência da fenilcetonúria apresenta uma grande variação geográfica e a frequência das mutações é diferente entre grupos étnicos. Por exemplo, a fenilcetonúria é particularmente comum no norte da Europa - com uma frequência de cerca de 1 em cada 10 mil nascimentos - e rara em populações africanas ou japonesas. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e tratamento terem relaxado a pressão da selecção natural para eliminar estas mutações, permitindo que as pessoas com a mutação a possam transmitir à geração seguinte, tal não explica porque é que nalgumas populações humanas a doença é tão comum e noutras não.



1 A fenilalanina está presente na maior parte dos alimentos que comemos



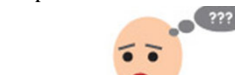
2 Uma enzima (PAH) defeituosa falha o processamento da fenilalanina



3 Isso leva a níveis elevados de fenilalanina no sangue



4 O que pode causar problemas de comportamento e raciocínio



Desencadeamento da doença. (adaptado de pkuparlor.com)

Por haver tantas mutações associadas à fenilcetonúria, torna-se difícil estudá-la do ponto de vista evolutivo. A melhor forma de o fazer é usando simultaneamente a informação das mutações e das bases nucleotídicas que as rodeiam. A este tipo de informação combinada, na qual o alvo do estudo é um fragmento de ADN e não apenas uma base, dá-se o nome de haplótipo. Assim, a análise dos padrões de variabilidade genética em diferentes haplótipos do gene PAH, em diferentes populações humanas, mostrou, por exemplo, que as várias mutações encontradas tanto nas populações europeias como nas asiáticas surgiram de forma independente e que algumas são prevalentes em determinadas populações, não se encontrando noutras.

A distribuição desigual das mutações que provocam a fenilcetonúria estará provavelmente relacionada com o relativo isolamento de algumas populações, que faz aumentar a frequência das mutações que surgiram nessas populações. Ou seja, será a deriva genética, e não a selecção natural, o principal mecanismo evolutivo a influenciar a história desta doença. No entanto, a elevada frequência de portadores assintomáticos também sugere que as mutações estarão sob selecção, sendo o alvo os indivíduos heterozigóticos (aqueles que apenas herdaram uma cópia com mutações que provocam a fenilcetonúria) - este tipo de selecção natural é designada por “vantagem dos heterozigóticos”. Pensa-se que indivíduos com apenas uma informação para a fenilcetonúria serão mais resistentes à ocratoxina A, uma toxina produzida por fungos que se desenvolvem em cereais ou outros alimentos armazenados (como frutos secos ou café).

Um outro resultado interessante é a quase ausência de fenilcetonúria em populações africanas, o que está em concordância com os resultados que indicam que as mutações que provocam esta doença serem todas muito recentes. Do mesmo modo, o facto de se encontrarem mutações típicas de uma determinada população em populações de regiões afastadas - por exemplo, mutações europeias em indivíduos norte-americanos - ajuda a traçar as rotas das grandes migrações humanas dos últimos 10 mil anos.

Textos:
Raquel Nascimento, Rita Martins, Sofia Catalão e Sofia Pedro, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11^oE
Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professora:
Alice Figueiredo
2013/2014

Bibliografia:
Srivastava SK (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Human mutation 28(9):831-845.
Wang T (1991). Founder effect of a prevalent phenylketonuria mutation in the Oriental population. PNAS 88:2146-2150.
Zschech M (2003). Phenylketonuria mutations in Europe: Human mutation 24:345-356.
<http://pt.wikipedia.org/wiki/Fenilcetonúria/C95L8Aria>
<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PAH>
Blau N. (2002). Fenilcetonúria. Disponível em http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lig=PT&Expert=76
Krawczak M, Zschech M (2003). A role for overdominant selection in phenylketonuria? Evidence from molecular data. Human Mutation 24(4):394-397. doi:10.1002/humu.10205



Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)

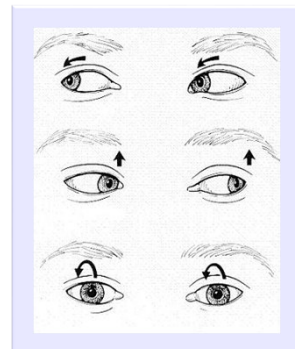
CNGB3- ACROMATOPSIA E A POPULAÇÃO DE PINGELAP

Também conhecida como “cegueira das cores”, a acromatopsia é uma doença caracterizada pela perda da capacidade de percepção das cores, nistagmus (movimentos involuntários e desordenados dos globos oculares), fotofobia e reduzida acuidade visual.

Esta doença está geralmente ligada a mutações em genes associados à função das células foto-receptoras da retina - os cones e os bastonetes.

É uma doença de transmissão recessiva, ou seja, só se manifesta se as alterações genéticas (mutações) que a causam forem recebidas de ambos os progenitores.

Se a alteração genética num indivíduo for recebida de apenas um progenitor, não haverá manifestação da doença, mas esse indivíduo - designado portador - poderá transmitir a mutação aos seus filhos.

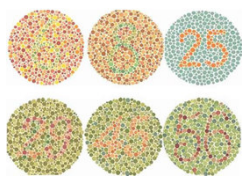


Esquema que representa o movimento involuntário dos globos oculares em indivíduos com nistagmus (<http://www.doctorsvisioncenter.com/nystagmus>)

Três genes foram já identificados como implicados no aparecimento desta doença: os genes CNGA3 (no cromossoma 2) e CNGB3 (no cromossoma 8) codificam as subunidades alfa e beta, respectivamente, de um canal iónico localizado na região externa da membrana dos cones e desempenham um importante papel na cascata da foto-transdução nestas células, ou seja, na conversão do estímulo luminoso externo em impulso eléctrico processável pelo cérebro. O terceiro gene, GNAT2 (no cromossoma 1), codifica a subunidade alfa da proteína transducina, presente nos cones, e que intervém no encerramento do canal iónico.

Das muitas mutações encontradas nestes genes, as encontradas no gene CNGB3 são responsáveis por cerca de 40 a 50% de todos os casos de acromatopsia; as mutações no gene CNGA3 contribuem para cerca de 25% dos casos e as mutações no GNAT2 para menos de 2% dos casos. As consequências destas mutações variam muito de gene para gene, incluindo simples alterações nos aminoácidos ou mesmo a ausência de produção de proteínas.

Este distúrbio pode também surgir de forma adquirida, em resultado de lesões associadas a AVCs, tumores ou traumatismos no lobo occipital. Nestes casos, a função das células foto-receptoras fica intacta, verificando-se antes uma alteração no centro de processamento da imagem.



O daltonismo é outro distúrbio ocular caracterizado pela incapacidade de distinguir cores; o teste de cores de Ishihara (parcialmente representado na imagem) é usado para diagnosticar o daltonismo.

“A ilha dos cegos para as cores” - o efeito da deriva genética

A acromatopsia é uma doença muito rara, com uma incidência de cerca de 1 em cada 20 a 50 mil nascimentos. No entanto, na ilha de Pingelap, na Micronésia, cerca de 5 a 10% da população apresenta esta patologia e 30% é portadora da mutação que a causa. A mutação responsável pela acromatopsia nesta população localiza-se no gene CNGB3 e resulta de uma substituição do aminoácido serina pelo aminoácido fenilalanina na posição 435 da proteína (Ser>Phe-435). Pensa-se que esta mutação poderá ter sido levada para a ilha por marinheiros ingleses ou irlandeses, embora esta hipótese ainda não tenha sido confirmada.

A deriva genética ocorre quando as frequências das diferentes informações genéticas presentes numa população se alteram devido apenas ao acaso, com uma intensidade que depende do tamanho das populações. Nas populações humanas constituídas por muitos indivíduos, que por sua vez têm contacto fácil com indivíduos de outras populações, a deriva genética tem geralmente pouca influência. Quando tal não se verifica, ou seja, quando as populações são pequenas e isoladas, a deriva genética tem normalmente uma grande influência no destino dos variantes genéticos dessas populações.

Foi o que aconteceu em Pingelap, com a mutação Ser>Phe-435: no final do século XVIII um tufão atingiu a ilha, que perdeu quase todos os seus habitantes - ocorreu uma redução populacional acentuada, designada por “efeito de gargalo”. Um dos cerca de 20 sobreviventes seria portador da mutação para a acromatopsia. Devido ao elevado isolamento geográfico e cultural, a recuperação da população de Pingelap fez-se à custa de cruzamentos entre os poucos sobreviventes de tal forma que a população actual descende de um reduzido número de indivíduos. A esta forma de deriva genética chama-se “efeito fundador”.

A combinação dos dois acontecimentos aumentou a probabilidade de reprodução entre pessoas portadoras, que transmitiram a mutação responsável pela acromatopsia à descendência, o que fez com que a frequência desta mutação e a incidência da acromatopsia aumentasse muito em apenas algumas gerações.



Mapa do Estado de Pohnpei, dos Estados Federados da Micronésia, onde se encontra a ilha de Pingelap (no extremo direito). (Aotearoa; Wikipedia)

Textos:
Carolina Carramanho, Beatriz Jardim, Francisca Matias, Inês Simões e José Pedro Santos, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11°C
Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professora:
Paula Ferreira
2013/2014

Bibliografia

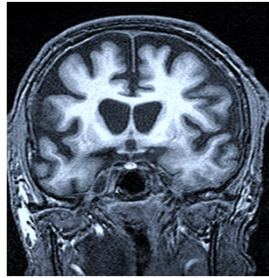
Kohl S et al. (2000). Mutations in the CNGB3 gene encoding the β -subunit of the cone photoreceptor GMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM) linked to chromosome 8q21. Hum Mol Genet 9(14):2107-2116.
Michaelides M et al. (2004). The cone dystrophy syndromes. Br J Ophthalmol 88:291-297. doi:10.1136/bjo.2003.027402
Milnsky A et al. (1999). A locus for autosomal recessive achromatopsia on human chromosome 8q. Clin Genet 56:82-85.
Sundin OJ et al. (2009). Genetic basis of total colourblindness among the Pingelapese islanders. Nat Genet 41:289-293.
Thibault ASB et al. (2009). Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia. Ophthalmology 116(10):1984-1989.e1. <http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/evost1/111133Bottenecks.shtml>

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)

HTT - DOENÇA DE HUNTINGTON E AS POPULAÇÕES DO LAGO MARACAIBO (VENEZUELA)

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa progressiva e resulta da degeneração das células do cérebro - os neurónios - em regiões envolvidas na regulação dos movimentos e no controlo das funções cognitivas e das emoções. Provoca movimentos descontrolados, perda de faculdades intelectuais e distúrbios emocionais com perturbações de humor.

Esta doença já foi denominada “chorea”, a palavra grega para dança, que neste caso descreve os tremores associado à doença.



Cérebro de um indivíduo com a doença de Huntington onde se vê atrofia das cabeças do núcleo caudado e aumento dos cornos frontais dos ventrículos laterais (Frank Gaillard; <http://radiopaedia.org/>)

A causa da doença é o número elevado de repetições da sequência CAG no início do gene HTT, localizado no cromossoma 4. No gene de um indivíduo saudável observam-se entre 6 a 35 repetições desta sequência e em indivíduos com a doença de Huntington observam-se mais de 40 repetições; indivíduos com 36 a 39 repetições têm um risco acrescido de vir a desenvolver a doença e de transmitir aos seus descendentes um número repetições superior a 40. Parece haver uma relação directa entre um maior número de repetições e o aparecimento precoce de sintomas.

O gene HTT codifica a proteína huntingtina e a sequência CAG codifica o aminoácido glutamina.

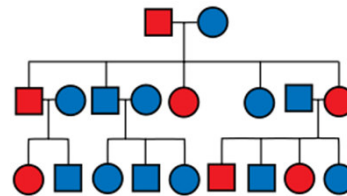
Quanto mais repetições CAG, mais glutaminas terá a proteína.

Pensa-se que as formas da proteína anormalmente longas - devido ao número elevado de repetições CAG - são cortadas em pedaços de menor tamanho, que se ligam aos neurónios e alteram a sua função.

A doença de Huntington é de transmissão dominante: para que um indivíduo tenha a doença basta receber uma cópia do gene com essa informação de um dos seus progenitores.

Ao contrário de mutações que envolvem a substituição de uma base nucleotídica por outra, em que a taxa de ocorrência é relativamente baixa, o tipo de mutação envolvido nesta doença - alterações no número de repetições de uma sequência de poucas bases nucleotídicas - é particularmente propenso a criar novas cópias alteradas.

No caso da doença de Huntington, esta alteração parece estar enviesada para a adição de CAGs e não para a sua eliminação. Desta forma, um indivíduo com um número de repetições inferior a 40 pode passar à sua descendência cópias do gene HTT com mais de 40 repetições, ou seja, com a informação para a doença.



Genealogia que exemplifica a transmissão de um variante genético dominante, como é o caso da doença de Huntington. Para manifestarem a doença, um indivíduo apenas precisa herdar uma cópia com a mutação dos seus progenitores: os seus descendentes têm 50% de probabilidade de também herdar uma cópia com a mutação. (Simon Caulton, Wikipedia)

Não deveria a doença de Huntington ser eliminada pela selecção natural?

Espera-se que a selecção natural seja eficaz a eliminar informação genética prejudicial, a que impede a sobrevivência e reprodução dos indivíduos, nomeadamente quando estão em causa doenças provocadas por mutações dominantes, como a doença de Huntington. Isto porque, como uma só cópia prejudicial é suficiente para que a doença se expresse, os indivíduos que a possuem têm maiores probabilidades de morrer antes da idade reprodutiva. Assim, a informação prejudicial não é passada à descendência, tendendo por isso a desaparecer. Mas, apesar de pouco frequente (0,4 a 6 casos por 100 mil nascimentos), a doença de Huntington persiste nas populações humanas.

A explicação estará muito provavelmente ligada à altura em que a doença se manifesta: os primeiros sintomas da doença - ligeiras alterações de humor ou perturbações de memória - começam a notar-se normalmente entre os 30 e os 45 anos. Por este motivo, a maioria dos doentes é diagnosticada apenas após ter passado o gene com o número elevado de repetições CAG à descendência. Como a maior parte dos indivíduos afectados se consegue reproduzir antes do aparecimento dos primeiros sintomas, a selecção natural “não vê” a informação prejudicial e não actua no sentido de a eliminar da população.

Já nos casos em que há uma manifestação precoce dos sintomas a selecção natural é muito eficiente e os indivíduos geralmente morrem antes de passar a informação prejudicial à geração seguinte.

Há também dados que sugerem que a informação para a doença aumenta a actividade do sistema imunitário, particularmente na idade reprodutiva, diminuindo a incidência de cancro e, portanto, aumentando a probabilidade destes indivíduos se reproduzirem e transmitirem a informação prejudicial aos descendentes. Simultaneamente, a elevada taxa de mutação faz com que novos variantes genéticos com mais de 40 repetições CAG continuem a aparecer (cerca de 3 a 8% de novos casos devem-se a este motivo).

O caso das populações junto ao lago Maracaibo, Venezuela

Apesar de globalmente rara, a doença de Huntington é muito frequente nas populações situadas na região do lago Maracaibo, na Venezuela, onde o número de indivíduos com a doença pode chegar a metade da população. A explicação reside na história de uma mulher que terá vivido na região há cerca de 200 anos: ela teria a informação genética para a doença de Huntington e teve 10 filhos. A maior parte dos que hoje têm a doença pertencem à família desta mulher.

É um caso que exemplifica a forma como a deriva genética - “efeito fundador” - pode influenciar grandemente a evolução de uma população: como estas populações se situam numa região relativamente remota, aumentando a probabilidade de cruzamentos entre familiares, e os casais têm habitualmente muitos filhos, a incidência da doença mantém-se elevada.



Lago Maracaibo (Venezuela). (Shadowfox; Wikipedia)

Textos:

Rita Fonseca, Maria Pereira, Gonçalo Carvalho, Matilde Gameiro, Ana Pacheco e Beatriz Craveiro, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11ºC
Rita Campos, CIBIO/InBIO

Revisão científica:

Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO

Professora:

Paula Ferreira

2013/2014

Bibliografia:

Chial H (2008). Huntington's disease: The discovery of the Huntington gene. Nature Education 4(1):71
Edenski R et al. (2007). A Darwinian approach to Huntington's disease: subtle health benefits of a neurological disorder. Medical Hypotheses 69:183-189.
Pringsheim T (2012). The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord 27(9):1083-1091. doi: 10.1002/mds.23075
http://www.medicinenet.com/huntington_disease/article.htm
<http://fmr.nlm.nih.gov/conditions/huntington-disease>
<http://mitacsogenetics.blog.sapo.pt>
http://evolution.berkeley.edu/evolutionary/article/medicine_05

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)

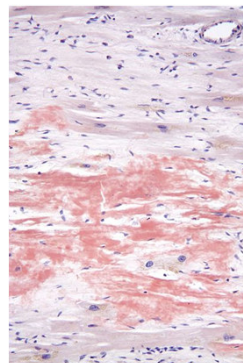


TTR – Paramiloidose, invasões Vikings e o comércio marítimo com o Japão

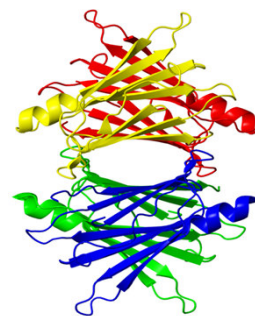
Paramiloidose, doença de Andrade ou doença dos pezinhos - que doença é esta?

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) do tipo I, ou paramiloidose, é uma doença neurológica que afecta órgãos e tecidos do sistema nervoso periférico. Foi descrita pela primeira vez pelo neurologista português Corino de Andrade, em 1952, sendo por isso também conhecida como “doença de Andrade”. Caracteriza-se por uma deposição anormal de substância amiloide em vários tecidos, alterando a sua estrutura e função.

Os primeiros sintomas incluem alterações na sensibilidade à temperatura e à dor e sensação de dormência. Por se manifestarem primeiro nos pés, a paramiloidose é também designada de “doença dos pezinhos”. A progressão da doença é rápida: sem tratamento, pode levar à morte em cerca de 10 anos. Normalmente os sintomas aparecem perto dos 40 anos. No entanto, verifica-se que nas regiões onde a doença é considerada endémica, como é o caso de Portugal, os sintomas podem aparecer mais cedo e serem mais severos em gerações sucessivas - um fenómeno designado por “antecipação genética”.



Microfotografia em alta resolução de depósitos de substância amiloide no músculo cardíaco (corada a vermelho). (Nephron, Wikipedia)



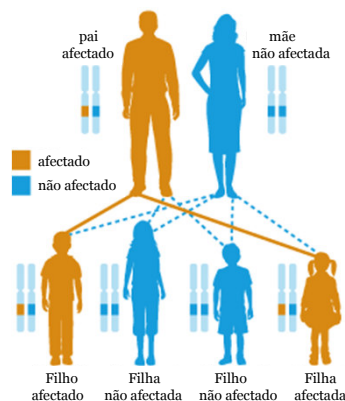
Estrutura da proteína transtiretina. As cores indicam as quatro cadeias necessárias para que a proteína adquira a sua forma tetramérica e seja funcional. (CopperKettle, Wikipedia)

Qual é a causa da doença?

A causa da paramiloidose é uma mutação no gene transtiretina (TTR), localizado no cromossoma 18. Embora sejam conhecidas mais de 100 mutação, a mais frequente - responsável por cerca de 50% dos casos mundiais e por quase todos os casos em Portugal, Suécia e Japão - é uma alteração de uma base nucleotídica que faz com que haja uma alteração na cadeia proteica: na posição 30, em vez de estar o aminoácido valina passa a estar o aminoácido metionina (mutação V30M).



Representação esquemática do cromossoma 18 humano. A seta indica a localização do gene TTR. (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TTR>)



Modo de transmissão de doenças genéticas, autossómicas e dominantes: basta ter uma cópia do gene com a mutação para que a doença se expresse. Quem tem uma cópia com a mutação tem uma probabilidade de 50% de a passar aos seus descendentes; se tiver duas cópias, todos os seus descendentes irão ser afectados. (adaptado de <http://trsturd.com/amiloidose-associada-ttr/polineuropatia-amiloidotica-familiar/?lang=pt-pt>)

A transtiretina é uma proteína segregada no fígado e tem como função principal o transporte de tiroxina e retinol (associada à proteína ligante de retinol). É uma proteína tetramérica, ou seja, para ser funcional é preciso que quatro cópias da cadeia proteica se liguem umas às outras. A mutação Val30Met impede esta ligação, o que provoca desagregação da proteína e a formação de substâncias amiloides insolúveis que se vão depositar em vários tecidos.

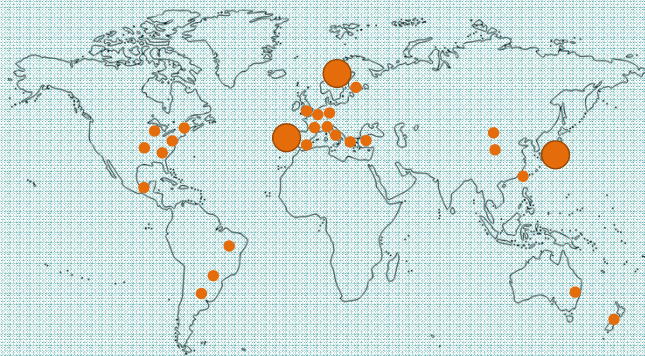
Esta é uma doença genética, hereditária e dominante. Ou seja, basta que a pessoa tenha uma cópia do gene TTR com a mutação V30M para expressar a doença e poder transmitir a mutação aos seus descendentes (com uma probabilidade de 50%).

Como se explica a distribuição geográfica desigual da doença?

Apesar de ser uma doença rara, algumas populações, sobretudo no litoral norte de Portugal, Suécia e Japão, a frequência da mutação V30M é bastante elevada. Embora a mutação possa surgir de forma independente em diferentes populações, sabe-se que noutros casos a mutação encontrada é a mesma.

Comparando a composição genética das zonas vizinhas da mutação V30M de vários pacientes observou-se que a mutação que existe em Portugal, Suécia e Japão tem a mesma origem. Provavelmente surgiu em Portugal e terá sido levada para a Suécia durante as invasões Vikings e para o Japão durante os períodos de intensas trocas comerciais dos séculos XVI e XVII. Se confirmado, este resultado sugere que o efeito fundador terá influenciado a evolução desta mutação.

Cruzamentos sucessivos entre familiares terão favorecido o aumento em frequência da mutação e ajudado a manter a sua relativamente restrita distribuição geográfica.



Distribuição mundial da paramiloidose. O tamanho dos círculos é proporcional ao número de casos conhecidos; os três círculos maiores, com contorno castanho, indicam os locais onde a doença é considerada endémica: Portugal, Suécia e Japão. (adaptado de Planté-Bordeneuve e Sabé, 2013)

A selecção natural não deveria eliminar a mutação que provoca esta doença?

Há mutações que provocam doenças graves e até fatais que conseguem ser “invisíveis” à acção da selecção natural e assim escapar à eliminação. No caso da mutação V30M, uma das razões para a sua persistência terá a ver com a idade em que a doença se manifesta.

Como para uma população evoluir os seus indivíduos só precisam de deixar descendência, qualquer mutação que não altere a capacidade reprodutiva de um indivíduo consegue continuar a passar de geração em geração. É o que se observa em doenças como a paramiloidose: como normalmente os sintomas aparecem mais próximos do fim da idade reprodutiva - ou seja, depois dos indivíduos já terem podido passar a mutação aos seus filhos - a mutação vai-se mantendo na população.

Textos:

Rita Campos, CIBIO/InBIO

Revisão científica:

José Melo-Ferreira, CIBIO/InBIO

Bibliografia

Andrade C (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 75:408-427.

Associação Portuguesa de Paramiloidose. <http://www.paramiloidose.com>

Bitens AH, Egerbald I (2005). The Influence of Past Endogamy and Consanguinity on Genetic Disorders in Northern Sweden. *Annals of Human Genetics* 69(5):549-558.

Ohmori H, Ando Y, Maikita Y, Onouchi Y, Nakajima T, Saruta MM, Terashita H, Saito O, Sobue G, Nakamura M, Yamazumi M, Munar-Ques M, Inoue I, Uchino M, Hata A (2004). Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Med Genet* 41:e51.

Planté-Bordeneuve Y, Sali G (2014). Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 13:1086-1097.

Santos M, Coelho T, Sousa A, Holmgren G, Saraiva MJ, Kastner DL, Bonhamm JH (2004). Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet* 12:225-237.

<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TTR>

EVC/EVC2 – Polidactilia e a Síndrome de Ellis Van Creveld

A polidactilia é uma anomalia que se caracteriza pela existência de dedos a mais nas mãos ou nos pés.

Esta alteração pode dever-se a mutações em dois genes do cromossoma 7 que sintetizam as proteínas *sonic hedgehog homolog* (gene SHH) e *zinc finger GLI3* (gene GLI3), biomoléculas que desempenham um papel fundamental nos primeiros estádios do desenvolvimento embrionário dos vertebrados, incluindo o desenvolvimento dos dedos. Mas a polidactilia ocorre também associada a mais de três centenas de entidades clínicas, como a síndrome de Ellis van Creveld.

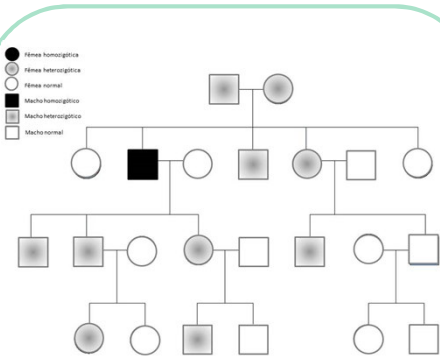


Exemplos de polidactilia, na mão (em cima) e no pé (ao lado). (Magnus Manske; Wikipedia)



Esta síndrome é causada por mutações nos genes EVC e EVC2, ambos localizados no cromossoma 4 (embora possa haver mais genes implicados), e as proteínas que sintetizam estão relacionadas com a regulação da via *sonic hedgehog*.

Além da polidactilia, os doentes com Ellis van Creveld apresentam normalmente nanismo, displasia nos dentes e unhas e problemas cardíacos.



Genealogia que exemplifica a transmissão de um variante genético recessivo. Os indivíduos designados por homocigóticos possuem duas cópias da informação genética com a mutação para a doença; os indivíduos heterocigóticos apenas possuem uma cópia com a mutação, são portadores. (Simon Caulton, Wikipedia)

A síndrome de Ellis van Creveld é de transmissão recessiva. Assim, um indivíduo só é afetado se herdar a informação genética para a síndrome de ambos os progenitores.

Se herdar apenas de um, mãe ou pai, não desenvolve os sintomas mas pode transmitir a informação aos seus descendentes. Por esse motivo, estes indivíduos são designados por “portadores”.

Síndrome de Ellis Van Creveld na Comunidade Amish

Esta síndrome é particularmente comum na comunidade Amish do condado de Lancaster, na Pensilvânia (U.S.A.). Enquanto na população global a incidência desta síndrome é de 1 em cada 60 a 200 mil nascimentos, nesta comunidade a incidência sobe para 1 em cada 200, sendo cerca de 13% da população portadora.

Esta comunidade foi fundada por apenas cerca de 200 indivíduos e um dos casais fundadores seria portador de uma mutação no gene EVC que causa a síndrome de Ellis van Creveld, a mutação IVS13+5G>T. É também uma comunidade extremamente fechada, ou seja, os cruzamentos são tendencialmente feitos entre indivíduos da comunidade, logo, entre indivíduos com um elevado grau de parentesco.

A falta de variabilidade genética devido ao reduzido número de fundadores e os sucessivos casamentos entre membros da comunidade faz com que a mutação seja frequentemente transmitida ao longo das gerações, aumentando a sua frequência na população. Por esse motivo, aumenta também a incidência de pessoas com a síndrome. É, pois, um exemplo de como a deriva genética - nomeadamente, o “efeito fundador” - pode influenciar o destino das mutações, não permitindo que a selecção natural elimine ou reduza a frequência de mutações prejudiciais.



Criança Amish com Síndrome de Ellis van Creveld. (Wikipedia)

A reconstrução da genealogia dos membros da comunidade Amish com a síndrome de Ellis van Creveld permitiu identificar o casal portador, que terá chegado à comunidade em meados do século XVIII vindo da Holanda. Como algumas populações da Austrália ocidental também apresentam uma elevada incidência desta síndrome, é possível que estas populações tenham sido fundadas por marinheiros holandeses, embora esta hipótese não tenha sido ainda testada.

Textos:
Ana Pacheco, Beatriz Craveiro, Gonçalo Carvalho, Maria Pereira, Matilde Gameiro e Rita Fonseca, Escola Secundária Infanta D. Maria, 11°C
Rita Campos, CIBIO/InBIO
Revisão científica:
Jorge Rocha, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e CIBIO/InBIO
Professora:
Paula Ferreira
2013/2014

Bibliografia

Beaucher LG (2011). Polydactyly: how many disorders and how many genes? 2010 update. *Developmental Dynamics* 240(5):931-942.
Ghansia J et al. (2009). Ellis Van Creveld syndrome. *JAFP* 17(2):92-94.
Ruiz-Perez VL et al. (2006). Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrorenal dysostosis. *Nat Genet* 24(2):83-88.
doi:10.1038/72608
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ebc/evolution/library/06/3/1_063_03.html
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/ellis-van-creveld-syndrome>

Projecto realizado com o apoio financeiro da Agência Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Ciência Viva; projecto PEC74) e do Programa Operacional Potencial Humano-Quadro de Referência Estratégico Nacional do Fundo Social Europeu e Ministério da Educação e Ciência de Portugal (Fundação para a Ciência e a Tecnologia; bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/64365/2009 a Rita Campos)