

Herança monogênica: além de Mendel, além do DNA

Maria de Nazaré Klautau-Guimarães¹, Sabrina Guimarães Paiva², Silviene Fabiana de Oliveira¹

¹ Departamento de Genética e Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, campus Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília

² Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins (IFTO) e doutoranda no Departamento de Genética e Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, campus Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília

Autor para correspondência: nklautau@unb.br

Palavras-chave: herança monogênica, variação fenotípica, etiologia complexa



O artigo propõe uma reflexão sobre o ensino da herança monogênica, apontando as limitações decorrentes da sua simplificação e sugerindo a apresentação do quadro atual dos conceitos envolvidos. É importante transmitir ao aluno de graduação a diversidade de novos conhecimentos que se contrapõem à ideia simples da herança monogênica, que foi inicialmente proposta e ainda persiste no ensino. O artigo não pretende apresentar uma fórmula pronta e sim uma ideia a ser construída por professores e demais graduados.

O ENSINO DA HERANÇA MONOGÊNICA

O modelo clássico de investigação genética, principalmente da espécie humana, baseia-se em estudos familiares e na transmissão de um fenótipo, que é tradicionalmente utilizado como exemplo em sala de aula e nos livros didáticos. Porém, de fato, apenas poucas características apresentam reconhecidamente herança monogênica, que conceitualmente representa a transmissão de uma característica, de uma geração a outra, cuja expressão do fenótipo depende de somente um gene. E ainda, o número de características e doenças cuja variação fenotípica pode ser explicada por mutações em um único locus está se reduzindo significativamente ao longo das décadas, devido ao avanço do conhecimento na área da genômica.

Rotineiramente, para o ensino dos padrões de herança em humanos utiliza-se a observação da transmissão de características fenotípicas de fácil visualização, como cor dos olhos, lóbulos da orelha, cor de cabelos, entre outros. Porém, comumente o fenótipo dessas características é simplificado para duas classes distintas derivadas do produto da expressão de um único gene e dois alelos com relação de dominância completa entre eles, isso é, um de expressão dominante e o outro, de expressão recessiva. Grande parte dos livros didáticos apresenta a variação e a expressão fenotípica desse modo simplificado, apontando uma relação genótipo-fenótipo direta e associada a um padrão de herança mendeliana, como apresentado no artigo *Mitos da Genética Humana* (MCDONALD, 2011). Considerando a literatura atual e o banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), grande parte das características humanas de fato não se encaixa nesse modelo genético simples.

HISTÓRICO

O interesse humano pela compreensão da variação genética é descrita desde a cultura grega até a contemporânea. Porém, o primeiro grande marco nesta área ocorreu em meados do século XIX com os trabalhos de Gregor Mendel, que introduziram os princípios da herança biológica. Em seus traba-

lhos demonstrou que as variações detectadas para algumas características da ervilha eram transmitidas de geração a geração, em um determinado padrão. Após a redescoberta dos trabalhos de Mendel em 1900, o interesse nesta área envolveu estudos em diferentes organismos modelos, os quais confirmaram, de forma geral, a aplicação dos princípios da herança mendeliana. Esses princípios referem-se aos pares de fatores (genes), aos conceitos de dominância/recessividade e à segregação aleatória dos alelos para os gametas. Assim, a variação fenotípica está relacionada à presença de dois alelos para um determinado gene nas características analisadas que apresentem o padrão de segregação mendeliana.

Após o desenvolvimento da microscopia, foi possível associar os conhecimentos gerados na área da herança com os da área da citologia. Desta forma foi observado que os fatores de Mendel (genes) e os cromossomos tinham comportamento similar durante a meiose, o que levou a proposta da **Teoria Cromossômica da Herança**. Essa proposta estabelece que as características hereditárias são controladas por genes que se localizam nos cromossomos, que são transmitidos por meio dos gametas, mantendo a continuidade genética de geração em geração. Esse foi o início do conhecimento sobre as bases físicas da herança.

No século XX, com o desenvolvimento da genética, começaram a ser observadas variações ao padrão de segregação mendeliana. Com isso, novos conceitos foram cunhados na tentativa de registrar e explicar esses eventos. A partir da observação dessas variações, o conhecimento sobre a variação genética já se encontrava **além de Mendel**.

Ainda no século XX, o segundo grande marco na área da Genética foram as descobertas das bases química, molecular e funcional da herança com a definição da estrutura dos ácidos nucleicos e do **Dogma Central da Biologia Molecular**, conceito de que o fluxo da informação genética ocorre do DNA ao RNA e do RNA para as proteínas. Contudo, uma série de descobertas sobre os genes e os processos de expressão gênica dificultou a interpretação clássica do gene como unida-

de hereditária que possui estrutura, função e localização definidas, afetando diretamente a compreensão da herança monogênica. Diante da complexidade do genoma e da maquinaria celular, a proposta de uma relação de 1:1:1 entre um gene, um produto proteico e uma função apresenta-se simplificada. Considerando a crise do conceito de gene, ressalta-se que sua expressão não ocorre de forma isolada e sim na dependência da estrutura do DNA, do ambiente celular e externo, o que demonstra a definição de padrão de herança muito mais complexa (JOAQUIM; EL HANI, 2010).

Já no século XXI, o terceiro grande marco, foram os conhecimentos sobre a estrutura e função dos genes e genomas advindos das novas tecnologias. Nos últimos anos, a área da epigenética está esclarecendo as bases da variação fenotípica herdada por meio de processamento de sinais externos. As interações do genoma com uma diversidade de fatores ambientais geram diferentes padrões de expressão por meio de modificações químicas reversíveis do DNA e da estrutura da cromatina (KLUG *et al.* 2013).

Realmente, não é possível prever completamente o quadro fenotípico com base na alteração genética para a maioria das características e/ou doenças ditas monogênicas, devido a efeitos adicionais que as transformam em características complexas de padrões de herança atípicos. Assim, o padrão de herança monogênica já se encontra **além de Mendel e além do DNA**.

REFLEXÕES SOBRE O ENSINO ATUAL DA HERANÇA MONOGÊNICA NA GRADUAÇÃO

Os novos conhecimentos nos obrigam a fazer uma reflexão sobre o ensino da herança monogênica, principalmente diante da crise do conceito de gene. Destacamos alguns pontos importantes a abordar como: a) a ampliação da visão sobre hereditariedade para além do genocentrismo; b) a amplitude da variação fenotípica esperada para uma característica monogênica; c) e a diversidade de fatores envolvidos na relação genótipo x fenótipo. Se considerarmos os vários modos de interação alélica e o número de alelos, essa relação com certeza será de um gene: muitos fenótipos. Se adicionarmos a interação com outros genes e com o meio ambiente, poderá advir uma maior variação fenotípica.

Por outro lado, a compreensão da etiologia molecular de doenças genéticas está alterando nossa percepção da transmissão da doença. Foi evidenciado um maior nível de complexidade da variação fenotípica em doenças de herança mendeliana e isso nos leva a ver que a nossa classificação em herança monogênica e multifatorial é uma simplificação. Cada vez mais se observa que grande parte das doenças genéticas apresenta variação fenotípica como resultado de ação de alelos de vários genes, além de outros fatores extragênicos (BADANO; KATSANIS, 2002).

Os clássicos exemplos de herança monogênica, Fibrose cística (FC) e Fenilcetonúria (PKU), apresentam complexidade genética que envolve genes modificadores na extensa variação fenotípica, mesmo na presença de genótipos idênticos para os genes principais, CFTR e PAH, respectivamente. A herança do gene específico segue o padrão de segregação mendeliana, entretanto o conhecimento da mutação não pode prever exatamente o

fenótipo do paciente, indicando que outros fatores genéticos e ambientais são importantes moduladores da expressão fenotípica (BADANO; KATSANIS, 2002).

A dificuldade no estabelecimento da correlação genótipo x fenótipo (PKU e CF), indica que o modelo mendeliano é útil para a identificação primária da causa genética das doenças familiares e também para cálculos de riscos de recorrência, mas pode ser um modelo incompleto para entender a natureza do defeito celular e fisiológico. Provavelmente, ao menos parte dessas doenças genéticas hoje consideradas monogênicas poderiam ser melhor descritas como de **herança oligogênica**, isso é, a transmissão de características determinadas primariamente por etiologia genética que requerem a ação sinérgica de alelos de um pequeno número de loci. Embora as bases moleculares dos fenômenos descritos para as doenças de herança oligogênica permaneçam ainda pouco entendidas, sabe-se que a etiologia de determinados casos são devidos à estrutura dos produtos gênicos envolvidos, como no caso de produtos poliméricos, complexos proteicos, relação ligante-receptor e produtos que participam de uma mesma via bioquímica. Assim, a maioria das mutações provavelmente apresenta efeito quantitativo no fenótipo, o que faz parte da expansão do conceito monogênico (BADANO; KATSANIS, 2002).

Nesse sentido, Shawky (2009) apresenta os diversos aspectos a serem considerados sobre a extensão da variação que pode ser encontrada para uma característica de herança monogênica, os quais envolvem a base molecular das mutações e outros mecanismos. São eles: 1) um gene, uma mutação, muitos fenótipos; 2) um gene, muitas mutações, muitos fenótipos; 3) outros mecanismos como dosagem gênica, regulação gênica, interação gênica, genes modificadores, processamento (*splicing*) alternativo, *imprinting* genômico, mecanismos epigenéticos e interação com o ambiente.

Novas perspectivas de olhar a hereditariedade considerando a importância do ambiente materno na transmissão de características hereditárias foram colocadas por Maurel e Kanellopoulos-Langevin (2008). As autoras enfatizam que a transmissão hereditá-

ria envolvem, no mínimo, três processos: a herança mendeliana (nuclear), a herança citoplasmática, que envolve o mtDNA e os componentes citoplasmáticos do ovócito, e o microquimerismo. Esse terceiro processo envolve a troca de células entre o feto e a mãe (nos dois sentidos) que podem permanecer ativas na vida adulta. A interação materno/fetal durante a gestação e no aleitamento envolve a troca de macromoléculas, organelas subcelulares e células vivas que envolvem processos epigenéticos na transmissão de características. Esses processos apresentam efeito no desenvolvimento do embrião, no processo da regulação da função imune da criança e pode permanecer por várias gerações (MAUREL; KANELLOPOULOS-LANGEVIN, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos dos mecanismos envolvidos nas características de herança monogênica permitiram o esclarecimento da fisiopatologia de diferentes doenças e, conseqüentemente, alterou a percepção de padrão de transmissão, revelando a complexidade da determinação fenotípica. Embora muitas características tenham um componente genético e mostrem recorrência familiar, não é observado um padrão de herança mendeliana.

Torna-se necessário apontar ainda que, além do componente genético, há diversos fatores envolvidos na determinação de uma característica ou doença, que ampliam a variação fenotípica. É importante que o estudante tenha uma visão global e dinâmica dos possíveis níveis de organização relacionados à expressão fenotípica: o molecular (genes), o micro (cromossomos e células), o macro (organismo e ambiente) e suas interações.

No texto procuramos propor uma reflexão sobre o ensino da herança monogênica, apontando as limitações decorrentes da sua simplificação e sugerindo a apresentação do quadro atual dos conceitos envolvidos. A revisão de conceitos anteriormente mal compreendidos na formação dos professores e profissionais da saúde pode permitir a melhor compreensão dos novos conhecimentos sobre a herança biológica e romper o preceito de que a maioria das características fenotípicas apresenta herança monogênica.

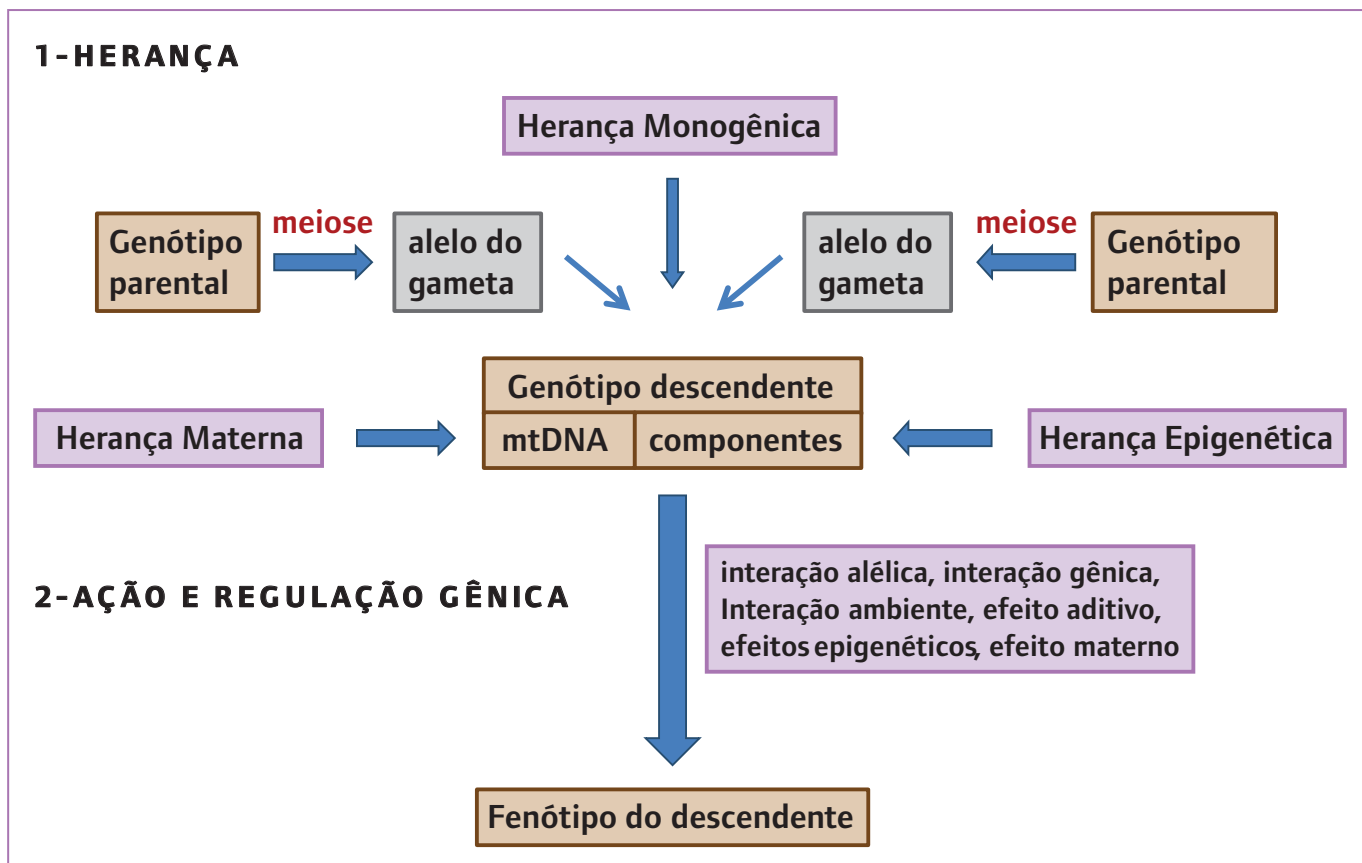


Figura 1. Esquema sugerindo que a percepção da transmissão de um fenótipo possa ser abordada em duas etapas: 1. transmissão do material genético; 2. ação e controle da expressão do gene.

Na tentativa de facilitar a visualização dos diversos mecanismos envolvidos no ensino da herança monogênica levantados nessa reflexão, a Figura 1 sugere a apresentação da transmissão de um fenótipo em duas etapas: 1. transmissão do material genético (herança) e 2. ação e controle da expressão do gene. Essa figura pode ser utilizada pelos docentes no sentido de nortear a discussão e apresentação de cada etapa e/ou processo.

REFERÊNCIAS

BADANO, J.L.; ANDKATSANIS, N. Beyond Mendel: a evolving view of human genetic disease transmission, *Nature Reviews*, v.2, p.770-789, 2002.

JOAQUIM, L.M.; EL-HANI,C.N. A genética em transformação: crise e revisão do conceito

de gene, *Scientla Studia*, v.8, n.1, p.93-128, 2010.

KLUG, W.S; CUMMINGS, M.R.; SPENCER, C.A.; PALLADINO, M. A. *Conceptos de Genética*, 10a edición, Madrid: Pearson Educación, S.A, 2013.

MACDONALD, J. (2011). Myths of Human Genetics. University of Delaware. Disponível em: <<http://udel.edu/~mcdonald/MythsHumanGenetics.pdf>>, Acessado em 03/02/2014.

MAUREL, M.C.; KANELLOPOULOS-LANGEVIN, C . Heredity—Venturing Beyond Genetics. *Biology of Reproduction*, v.79, p.2–8, 2008.

SHAWKY, R. M . One gene, many phenotypes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v. 10, p. 1- 12, 2009.