

Genética na escola

Volume 21 • Nº 1 • 2026

- Conceitos em Genética
- Genética e Sociedade
- Na Sala de Aula
- Materiais Didáticos
- Resenhas
- Um Gene

Índice

Conceitos em Genética

- Penetrância incompleta na genética humana:
a hipertensão arterial pulmonar como exemplo clínico 1
Ima Nascimento, Natália Iadocicco, Caio Fernandes

Genética e Sociedade

- Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal:
marcos históricos, diagnóstico e avanços científicos 7
Romério de Oliveira Lima Filho, Ana Carolina Luchiari, Rodrigo Juliani Siqueira Dalmolin

Na Sala de Aula

- Construindo *Tico*: uma abordagem interativa para promover
a compreensão da síndrome de Down no Ensino Básico 13
Sofia Dallasta Pedroso, Marília Gabriela Errera Camargo, Elaine Dantas de Souza, Andréa Cristina Peripato

Materiais Didáticos

- MendelX* – um jogo sobre as extensões do Mendelismo 24
Leonardo Maldaner Amorim

Resenhas

- Genética neoliberal, cultura e altruísmo 32
Yorran Hardman Araújo Montenegro
- Migrações, casamentos e pandemias:
histórias contadas pela arqueogenética 34
Fabricio Luís Lovato

Um Gene

- Um gene em movimento: o papel do *IS6110* no fenótipo, patogenicidade
e diagnóstico do *Mycobacterium tuberculosis* 36
João Guilherme Souza Oliveira, Lillian Maria Lapa Montenegro Pimentel, Wlisses Henrique Veloso de Carvalho da Silva
- Como o gene *ABO* e suas variações determinam seu tipo sanguíneo? 44
Silvana Almeida, Júlia Vitória Pinto, Sara Thomas Horn, Alex Almeida Cordeiro do Valle, Júlia Pasqualini Genro

Penetrância incompleta na genética humana: a hipertensão arterial pulmonar como exemplo clínico

Ilma Nascimento¹, Natália Iadocicco², Caio Fernandes³

¹ Bacharel em Enfermagem na Universidade de Guarulhos, especialista em Pesquisa Clínica pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo e doutoranda em Ciências da Saúde na Universidade de São Paulo

² Graduada em Biomedicina na Universidade Paulista (UNIP), estudante de Medicina na Universidade Nove de Julho (UNINOVE) e aluna de Iniciação Científica no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

³ Médico pneumologista graduado na Universidade de São Paulo (USP), professor visitante da Harvard Medical School (2018), professor colaborador da Universidade de São Paulo e médico do Grupo de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

Autor para correspondência - ilma.nascimento@usp.br

Palavras-chave: penetrância, expressividade, variabilidade fenotípica, *BMPR2*, hipertensão arterial pulmonar

A penetrância é um conceito fundamental da genética humana e refere-se à proporção de indivíduos portadores de uma variante genética que manifestam o fenótipo associado. Em algumas doenças hereditárias, entretanto, nem todos os portadores desenvolvem a condição, caracterizando a penetrância incompleta. Esse fenômeno reflete a interação entre fatores genéticos e ambientais. Neste artigo, utilizamos a hipertensão arterial pulmonar associada ao gene *BMPR2* como exemplo clínico desse padrão.

Penetrância na genética humana

Na genética, o termo penetrância corresponde à proporção de indivíduos que carregam uma **variante genética** que manifestam o fenótipo associado. Quando todos os indivíduos portadores apresentam a característica, diz-se que a penetrância é completa. Quando apenas parte dos que carregam a variante desenvolvem o fenótipo, a penetrância é considerada incompleta.

Esse conceito é central para compreender a relação entre genótipo e fenótipo em humanos, especialmente no contexto de doenças hereditárias. A presença de uma variante genética pode representar um fator de risco importante, mas não necessariamente implica que a condição clínica se manifestará.

Penetrância incompleta e fatores modificadores

A penetrância incompleta é explicada, provavelmente, pela interação entre o efeito da variante genética que causa uma doença com diferentes fatores adicionais. Esses fatores podem incluir:

- ♦ Condições fisiológicas individuais;
- ♦ Exposições ambientais;

♦ Mecanismos regulatórios celulares;

- ♦ Outras variantes genéticas no mesmo indivíduo, no mesmo gene ou em outros genes;

♦ Fenômenos epigenéticos;

- ♦ Fatores ainda desconhecidos.

Assim, mesmo indivíduos portadores da mesma alteração genética podem apresentar desfechos clínicos distintos ao longo da vida.

É importante diferenciar os conceitos de penetrância e de expressividade. Enquanto a penetrância se refere à presença ou ausência do fenótipo, a expressividade é um termo usado para descrever o grau ou a intensidade da manifestação do fenótipo, quando ela ocorre. Por exemplo, dois indivíduos com a mesma variante genética podem, ambos, desenvolver uma doença (houve penetrância nos dois), mas um apresentar sintomas leves e o outro manifestações graves (diferenças de expressividade). Quando isso ocorre, dizemos que a expressividade é variável.

Uma forma adicional de compreender a complexidade da relação entre variantes genéticas e manifestação clínica é considerar o amplo conjunto de doenças humanas cuja ocorrência depende da interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais.

Diversas características e doenças humanas são decorrentes de mecanismo multifatorial, resultantes da interação entre múltiplos genes e fatores ambientais. O diabetes *mellitus* tipo 2 exemplifica esse padrão, pois pode decorrer de múltiplas variantes genéticas re-

Mecanismos regulatórios celulares

- Conjunto de processos moleculares que controlam a atividade dos genes, a produção de proteínas e o funcionamento das células.

Fenômenos epigenéticos

- Processos que regulam a atividade dos genes sem alterar a sequência do DNA, podendo influenciar a expressão genética e contribuir para a variabilidade clínica entre indivíduos.

Variante genética

- Alteração na sequência do DNA em relação à forma mais comum na população, decorrente do processo de mutação. Algumas variantes não produzem efeitos detectáveis, enquanto outras podem influenciar características biológicas ou o risco de doenças.

Fatores modificadores

- Conjunto de elementos adicionais, genéticos, biológicos ou ambientais, que podem influenciar a probabilidade ou a forma de manifestação de um fenótipo.

lacionadas ao metabolismo da glicose, cuja expressão clínica depende de fatores como dieta, obesidade e sedentarismo. A **hipertensão arterial sistêmica** decorre da interação entre diversas variantes genéticas associadas à regulação cardiovascular e fatores ambientais, incluindo consumo excessivo de sódio e estilo de vida. De forma semelhante, a asma resulta da combinação de predisposição genética e exposições ambientais, como infecções respiratórias e poluentes do

ar, que modulam a resposta inflamatória das vias aéreas. Esse padrão multifatorial ajuda a compreender que a interação entre múltiplos genes e outros fatores influencia também na variabilidade observada no fenótipo de doenças hereditárias específicas, ainda que monogênicas (determinadas por um único gene). No caso da hipertensão arterial pulmonar, a presença de variantes patogênicas causativas não implica necessariamente na manifestação clínica dessa doença.

Hipertensão arterial sistêmica - condição caracterizada por elevação persistente da pressão do sangue nas artérias, frequentemente associada a fatores genéticos e ambientais.

Box — Penetrância completa × Penetrância incompleta

Penetrância completa

Ocorre quando todos os indivíduos portadores de uma determinada variante genética manifestam o fenótipo associado. Nesse caso, a presença da variante está consistentemente associada à expressão da característica, embora o momento de início ou a gravidade possam variar entre indivíduos.

Penetrância incompleta

Refere-se à situação em que apenas parte dos indivíduos que carregam uma variante manifesta o fenótipo. Nesses casos, a variante genética aumenta a probabilidade de desenvolvimento da característica, mas sua expressão depende da interação com fatores genéticos adicionais, características biológicas individuais e influências ambientais.

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) hereditária constitui um exemplo de característica associada à penetrância incompleta, na qual indivíduos portadores de variantes patogênicas podem ou não desenvolver a doença ao longo da vida.

Box — Penetrância × Expressividade

Penetrância

Refere-se à proporção de indivíduos portadores de uma variante genética que manifestam o fenótipo associado. Quando nem todos os portadores desenvolvem a característica, diz-se que a penetrância é incompleta.

Expressividade

Refere-se ao grau ou à intensidade em que um fenótipo se manifesta em indivíduos que apresentam a variante genética.

Exemplos:

Em uma doença com penetrância incompleta, alguns indivíduos portadores da variante genética podem nunca desenvolver a característica. Já em situações de expressividade variável, os indivíduos que manifestam a doença, o fazem com diferentes níveis de gravidade. Por exemplo, algumas pessoas portadoras de certas variantes nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* apresentam maior risco de câncer de mama, mas nem todas desenvolvem a doença (penetrância incompleta).

Já na fibrose cística, doença de herança recessiva, todos os indivíduos que possuem duas variantes patogênicas no gene *CFTR* apresentam a doença, porém podem apresentar desde sintomas respiratórios leves até formas graves da doença, caracterizando a expressividade variável.

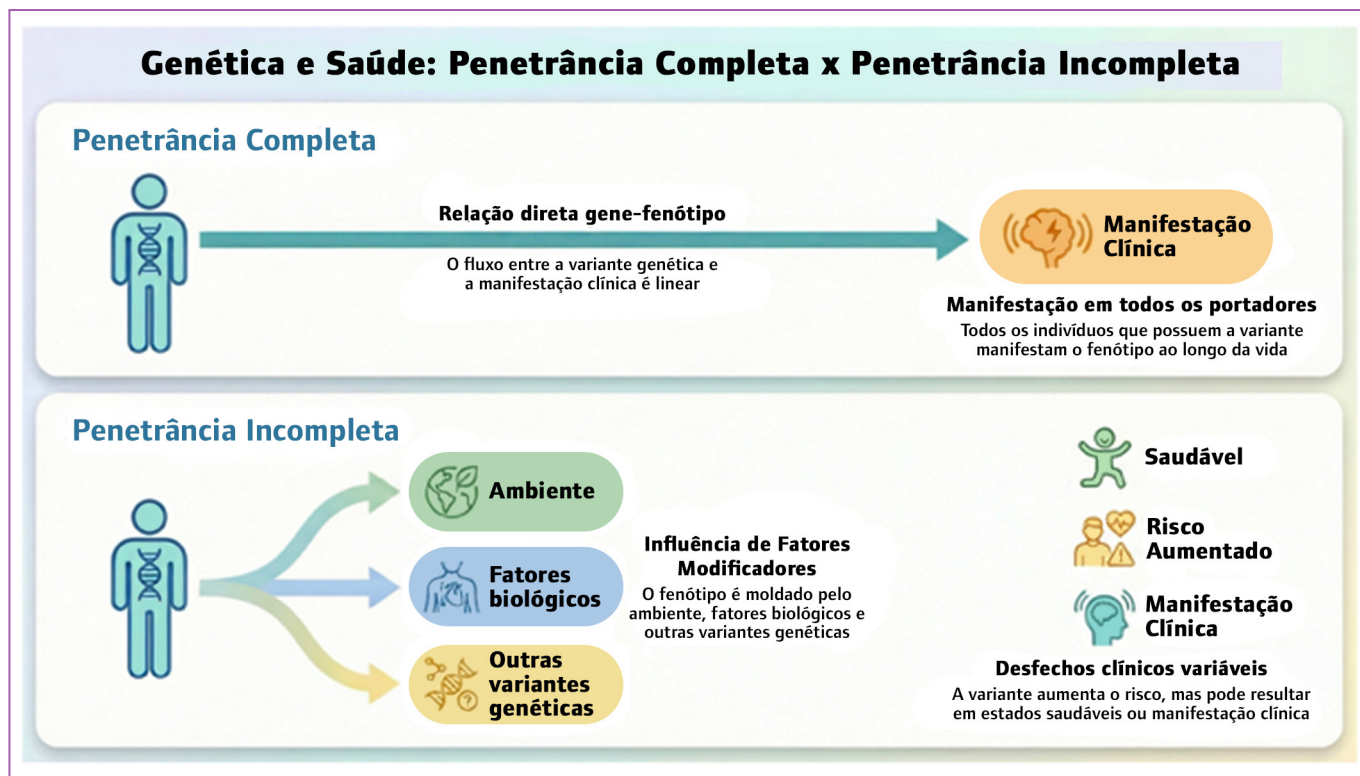


Figura 1. Esquema comparativo dos padrões de penetrância.

Na penetrância completa, a variante genética está associada à manifestação do fenótipo em todos os portadores; na penetrância incompleta, a expressão fenotípica pode variar, sendo influenciada por fatores modificadores genéticos, biológicos e ambientais. Imagem adaptada de material do *Smart Servier* (<https://smart.servier.com/>), com edição no Adobe Illustrator e Canva.

Hipertensão Arterial Pulmonar: bases biológicas

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença caracterizada pelo aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, ou seja, da dificuldade que o sangue venoso proveniente do ventrículo direito encontra para atravessar os vasos sanguíneos dos pulmões. Esse sangue normalmente segue para os capilares pulmonares, onde ocorre a troca gasosa responsável pela sua oxigenação. Na HAP, o aumento da resistência nos vasos pulmonares faz com que o ventrículo direito precise exercer mais força para bombear o sangue, levando à sua sobrecarga e podendo evoluir para a insuficiência cardíaca. Com a progressão da doença, as alterações na circulação pulmonar também podem comprometer as trocas gasosas.

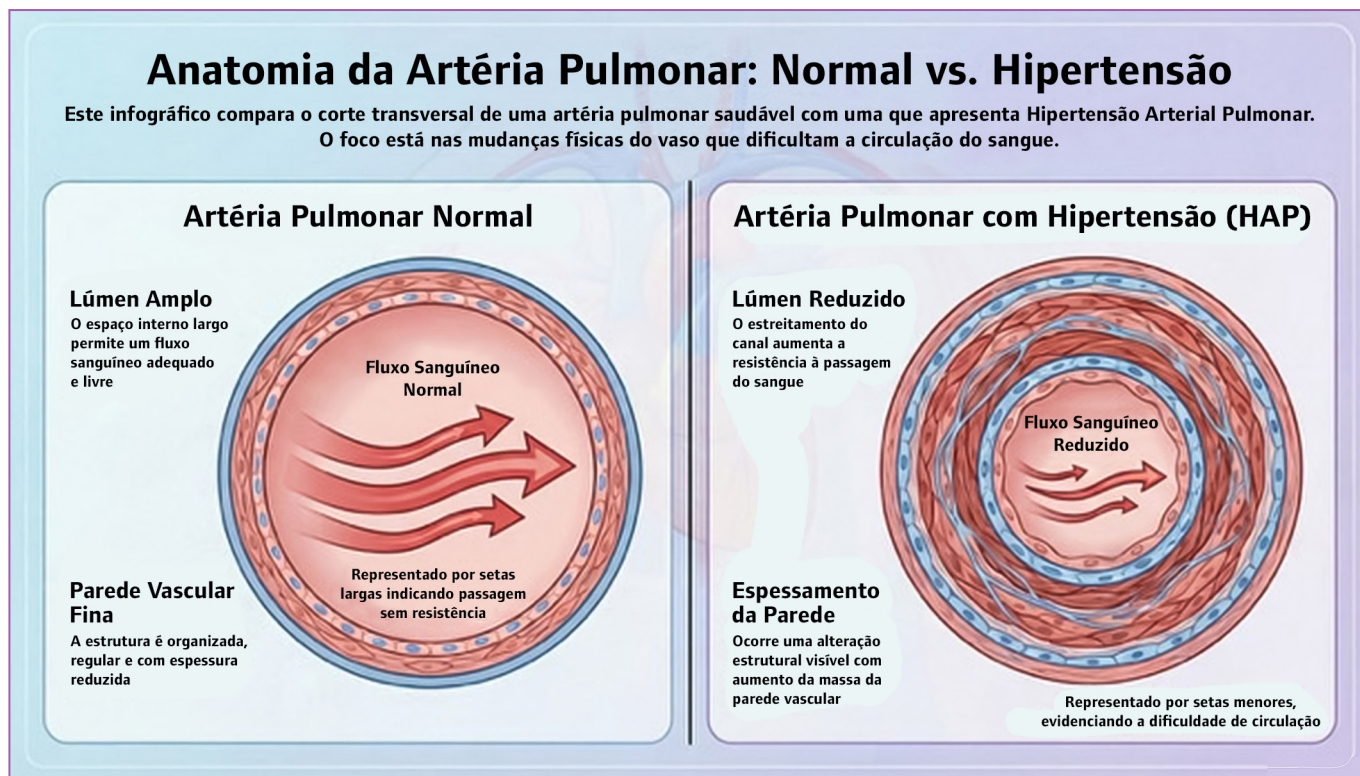
Embora a maioria dos casos seja esporádica, existem formas hereditárias associadas a variantes genéticas que interferem no funcionamento das células da parede vascular pulmonar. Essas formas geralmente são monogênicas e frequentemente apresentam padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta.

Entre os genes mais frequentemente associados destaca-se o *BMPR2*, que codifica um receptor envolvido em vias de **sinalização celular** responsáveis pela regulação do crescimento e da diferenciação celular. Nesse contexto, a presença de uma única cópia alterada do gene (em heterozigose) já pode estar associada ao desenvolvimento da doença.

Alterações nesse gene podem comprometer a sinalização normal, favorecendo **remodelamento vascular** e aumento progressivo da resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar.

Sinalização celular - Processo de comunicação entre células por meio de moléculas e receptores que regulam crescimento, diferenciação e resposta a estímulos.

Remodelamento vascular - Alterações estruturais progressivas na parede dos vasos sanguíneos, que podem modificar seu diâmetro, espessura e resistência ao fluxo.



O papel do gene *BMPR2* na sinalização celular Vascular

Um aspecto particularmente relevante da genética da HAP é que muitos indivíduos que carregam as variantes patogênicas associadas à doença nunca desenvolvem o quadro clínico.

Estudos indicam que apenas uma fração dos portadores de variantes patogênicas em *BMPR2* manifesta hipertensão arterial pulmonar ao longo da vida, caracterizando um padrão típico de penetrância incompleta. A penetrância foi estimada em ~42% em mulheres e ~14% em homens, com expressividade variável na gravidade e evolução da doença entre os afetados.

Esse fenômeno demonstra que a presença da variante genética, isoladamente, não é su-

ficiente para determinar o desenvolvimento da doença. Outros fatores genéticos, biológicos e ambientais parecem atuar como modificadores do risco. Entre os fatores propostos estão a presença de outras variantes genéticas envolvidas em vias de sinalização vascular, diferenças hormonais, que podem contribuir para a maior frequência da doença em mulheres, e exposições ambientais ou condições clínicas associadas, como hipóxia crônica ou doenças do tecido conjuntivo.

Importância do conceito para a genética humana

A compreensão da penetrância incompleta é essencial para compreender padrões de transmissão familiares de doenças, evitar interpretações simplificadas da relação gene-doença, interpretar resultados de testes genéticos e realizar aconselhamento genético com precisão.

Figura 2.

Comparação esquemática entre uma artéria pulmonar normal e uma artéria pulmonar com hipertensão arterial pulmonar, destacando o estreitamento do lúmen e o espessamento da parede vascular que dificultam o fluxo sanguíneo. Imagem adaptada de material do *Smart Servier* (<https://smart.servier.com/>), com edição no Adobe Illustrator e Canva.

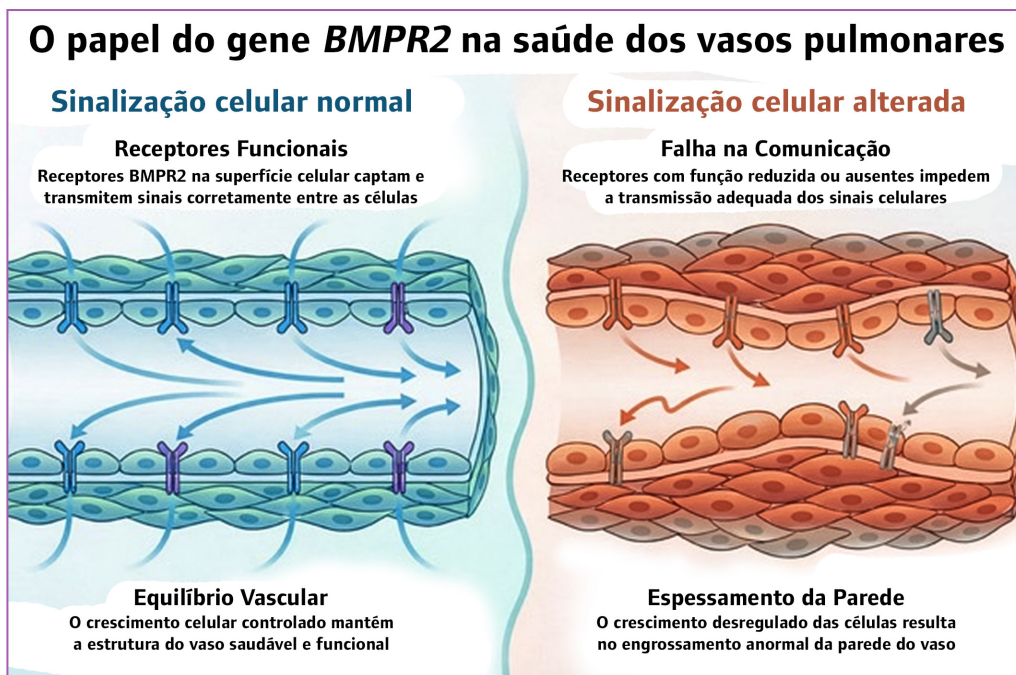


Figura 3. Representação esquemática da sinalização celular mediada pelo gene *BMPR2* nos vasos pulmonares, comparando a comunicação celular normal com a sinalização alterada associada ao remodelamento vascular. Imagem adaptada de material do *Smart Servier* (<https://smart.servier.com/>), com edição no Adobe Illustrator e Canva.

O estudo de doenças como a hipertensão arterial pulmonar hereditária contribuiu para demonstrar, na prática, que a relação entre variantes genéticas e doenças humanas frequentemente envolve múltiplos níveis de complexidade biológica e interação entre fatores.

Esse entendimento é particularmente relevante no contexto da **medicina genômica** contemporânea, na qual variantes genéticas são cada vez mais facilmente identificadas em indivíduos assintomáticos.

Medicina genômica – Área da medicina que utiliza informações genéticas e genômicas para auxiliar no diagnóstico, monitoramento e manejo de doenças.

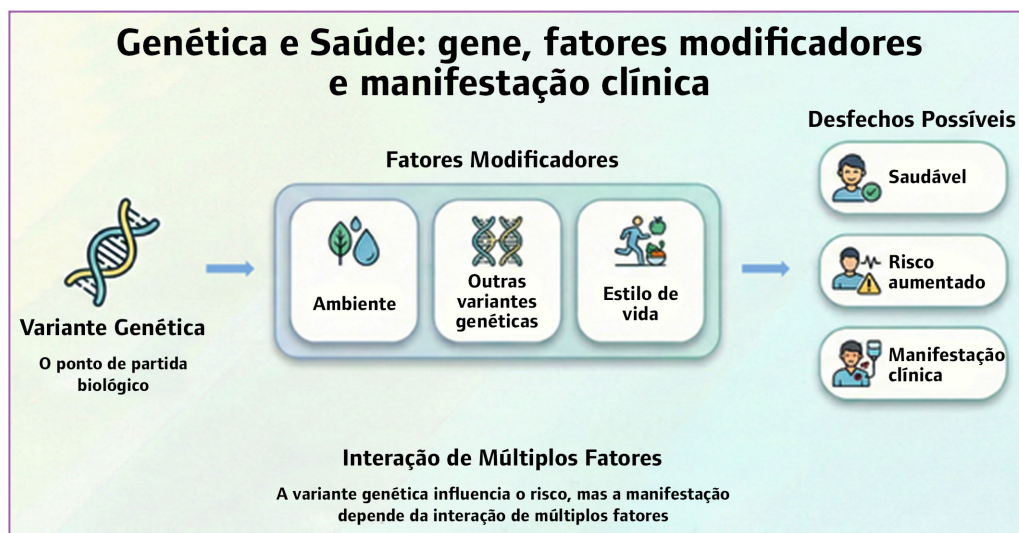


Figura 4. Representação esquemática da interação entre uma variante genética e fatores modificadores na determinação do desfecho clínico. A presença da variante influencia o risco, mas a manifestação clínica depende da interação com fatores ambientais, biológicos e outras variantes genéticas, podendo resultar em diferentes desfechos. Imagem adaptada de material do *Smart Servier* (<https://smart.servier.com/>), com edição no Adobe Illustrator e Canva.

Para saber mais

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R.; LEWONTIN, R. C.; CARROLL, S. B. *Introdução à genética*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MORRELL, N. W.; ALDRED, M. A.; CHUNG, W. K.; EICHSTAEDT, C. A.; GRÜNIG, E.; HAGEN, E.; et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 1, p. 1801899, 2019.

LEONCIO, J. C. (2021). Epigenética: como a ciência está revolucionando o que sabemos sobre hereditariedade. *Genética na Escola*, 16(2), 282–283. <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2021.372>

RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHI, A.C. (2019) Epigenética: mecanismos e impacto em doenças humanas. *Genética na Escola*, 14(1), 14-25. <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2019.311>

Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal: marcos históricos, diagnóstico e avanços científicos

Transtorno - na saúde e na genética, refere-se a uma alteração ou perturbação funcional que afeta o desenvolvimento físico, mental ou emocional de uma pessoa. No caso do TEAF, o termo transtorno é usado para descrever um conjunto de sinais e sintomas variados (um espectro) que surge das alterações provocadas pela exposição alcoólica embrionária.



**Romério de Oliveira Lima Filho¹, Ana Carolina Luchiar²,
Rodrigo Juliani Siqueira Dalmolin³**

¹Biomédico, Mestre em Psicobiologia e Doutorando em Bioinformática. BioME, Instituto Metrópole Digital, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

²Bióloga, Mestre e Doutora em Ciências Biológicas (Zoologia). Departamento de Fisiologia e Comportamento, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

³Biólogo, Mestre e Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica). Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências e BioME, Instituto Metrópole Digital, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Autor para correspondência – rodrigo.dalmolin@imd.ufrn.br

Palavras-chave: etanol, teratogênese, transtornos do neurodesenvolvimento

Teratogênese - é a formação de anomalias congênitas ou malformações estruturais ou funcionais no embrião ou feto, causadas por agentes ambientais (teratôgenos) como medicamentos, álcool, infecções ou radiação durante a gestação.

O Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) é o termo utilizado para se referir a todas as alterações que são resultado da exposição alcoólica pré-natal. O consumo de álcool por mulheres grávidas pode trazer aos filhos uma série de problemas físicos, comportamentais e de cognição. Abordamos o histórico das pesquisas sobre o efeito do álcool consumido durante a gestação. Além disso, compartilhamos os avanços científicos na área, desde os trabalhos que apenas sugeriam que o álcool consumido pelas mães poderia trazer consequências para seus filhos até os dias de hoje, com os conhecimentos em ciências ômicas. Alertamos que apenas a abstinência total de álcool durante a gestação pode evitar os seus riscos e efeitos prejudiciais para os filhos.

O álcool e o Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF)

O etanol (C₂H₅OH), um tipo de álcool, é uma das drogas de abuso mais perigosas do mundo, especialmente por ser amplamente disponível, socialmente aceita, cujo uso é até incentivado em diversas culturas. O álcool (etanol) é uma substância resultante da fermentação de açúcares e está presente em diferentes bebidas, como cervejas, vinhos e destilados. Essas bebidas estão disponíveis no mercado de forma acessível, legalizada e de baixo custo devido à sua alta produção e comercialização. O seu consumo frequente e muitas vezes banalizado pode levar a uma série de consequências graves para a saúde física e/ou mental do indivíduo que o ingere, especialmente durante a gestação.

Quando uma mulher gestante bebe álcool, isso pode trazer consequências tanto para ela, quanto para o bebê que ainda está em desenvolvimento. Isso acontece porque o álcool passa facilmente pela placenta e pode causar uma série de efeitos no bebê, como problemas de desenvolvimento, comportamento, aprendizagem, entre outros. Esses efeitos podem ser dos mais brandos aos mais graves, a depender da frequência

do consumo do álcool pela mãe, o período gestacional em que ela bebeu, a quantidade ingerida da droga, além de fatores internos sobre como o corpo da gestante reage ao consumir álcool.

Os sintomas da criança que foi exposta ao álcool em seu período fetal são variados. As consequências mais leves incluem problemas de coordenação motora e equilíbrio e atrasos no desenvolvimento em alguns marcos como conseguir sentar, engatinhar, andar. Podem ocorrer também impulsividade, dificuldade de atenção e concentração, hiperatividade e problemas de memória e aprendizagem. Alguns problemas mais graves podem chegar a afetar o corpo da criança e ela pode ter baixa altura e peso, problemas no coração, nos ossos e deformidades nas articulações. Outras características comuns e visíveis são: a criança ter o lábio superior fino, olhos que parecem mais fechados, ou “puxados” por ter a abertura dos olhos menor que o normal, a mandíbula não tão bem desenvolvida e o *filtrum* liso (parte do rosto entre a base do nariz e o lábio superior da boca).

É importante lembrar que nem toda criança vai apresentar, obrigatoriamente, todos esses quadros. Os efeitos são diversos e apenas os casos mais graves apresentam as alterações na estrutura do rosto (como os olhos fechados e a mandíbula subdesenvolvida). Muitas crianças podem apresentar somen-

te as dificuldades de aprendizagem e comportamento, por exemplo. Devido a essa variabilidade de sintomas consequentes da exposição pré-natal ao álcool, este conjunto de diagnósticos foi reunido no termo guarda-chuva Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF).

Estima-se que a cada 1000 habitantes no mundo, 7 pessoas se enquadram no TEAF. Além disso, a estimativa atual é que 1 a cada 13 mulheres que consumiram álcool durante a gestação deram à luz a uma criança com TEAF. Os casos mais graves, aqueles em que obrigatoriamente há os problemas estruturais na face e os déficits de crescimento e aprendizagem, são denominados Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). O diagnóstico da SAF é realizado por um médico pediatra ou geneticista em consulta com a família e pode ser facilmente confirmado, especialmente se houver a confirmação e livre declaração de consumo de álcool pela mãe durante o período da gestação ou conhecimento do histórico de transtorno por uso de álcool pela mãe. No entanto, a grande maioria dos casos de TEAF não apresentam todos esses requisitos e isso pode levar a dificuldades na hora de diagnosticar. O álcool consumido na gestação traz problemas para a criança que são parecidos com os sintomas de outros transtornos de desenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Dessa forma, muitos casos de TEAF podem não ser notificados por falta de um diagnóstico exato para a confirmação do transtorno.

Ainda não se sabe todos os detalhes de como o álcool afeta o bebê e traz as consequências e os danos mencionados. No entanto, sabemos que quando a mãe bebe álcool, ele é rapidamente absorvido pelo estômago e intestino e acaba caindo em sua corrente sanguínea. Uma vez no sangue da mãe, as moléculas de álcool circulam no seu corpo, atravessam a placenta facilmente e chegam ao embrião. A concentração que chega no embrião, normalmente próxima à

que circula na mãe, afeta todos os seus tecidos, podendo matar neurônios e outras células cerebrais, afetar o material genético da célula, o DNA e outras moléculas como RNAs e proteínas, prejudicando o funcionamento normal de células e tecidos. Um outro grande problema é que o fígado do embrião/feto não está maduro ainda, então ele não consegue metabolizar o álcool de forma eficiente, ou seja, não consegue convertê-lo em substâncias menos nocivas para o organismo. Isso faz com que o álcool fique presente por ainda mais tempo no corpo do bebê, causando os danos que levam ao TEAF.

Mesmo baixas concentrações de álcool bebido pela mãe já podem ser suficientes para causar esses problemas. Portanto, nenhuma dose de álcool é segura durante a gestação e somente a abstinência total da droga durante a gravidez garante a prevenção de todos os riscos e efeitos do álcool no período pré-natal. Descobrir o diagnóstico de forma precoce é importante, pois existem abordagens terapêuticas que podem trazer benefícios para a criança e para a família – como adaptações escolares para melhora do processo de aprendizagem, terapias focadas na redução de comportamentos disruptivos, terapia ocupacional, fisioterapias ou até medicações que possam ser usadas para tratar condições coexistentes, como hiperatividade, ansiedade ou depressão, que podem acompanhar o quadro clínico do transtorno.

Resumimos, aqui, os principais eventos-chave sobre a pesquisa e o conhecimento a respeito do TEAF organizados em uma linha do tempo, identificando os avanços científicos na área. A linha inicia-se com os primeiros relatos associando mulheres que ingeriam álcool durante a gravidez e o nascimento de crianças com problemas de desenvolvimento, passando por trabalhos descritivos dos diferentes sintomas físicos e comportamentais do TEAF, pesquisa com modelos animais, até os conhecimentos atuais em pesquisas genéticas.

Linha do tempo sobre o TEAF

Ano	Evento
1857 →	O psiquiatra francês Bénédict Augustin Morel mostrou que os vícios dos pais, como o alcoolismo, poderiam ser hereditários e levar a problemas físicos, mentais e comportamentais nas gerações futuras. Mencionou que o alcoolismo poderia estar relacionado a problemas de saúde em crianças.
1894 →	Norman Kerr publicou sobre os efeitos negativos do álcool no organismo humano e levantou preocupações sobre a possibilidade de danos ao bebê se a mãe tivesse bebido durante a gestação.
1895 →	George Edward Shuttleworth relatou que filhos de mães que faziam o uso de álcool tinham maior probabilidade de apresentar atrasos mentais e comportamentais, sugerindo uma correlação entre alcoolismo materno e deficiência intelectual.
1899 →	William C. Sullivan estudou 600 mulheres alcoolistas e observou que a taxa de mortalidade infantil era significativamente maior entre os filhos de mães que se enquadram no transtorno relacionado ao uso de álcool.
1900 →	Maurice Nicloux demonstrou que o álcool atinge alguns líquidos corporais como o leite materno e atravessa a barreira placentária, o que implica que o feto poderia sofrer efeitos diretos da ingestão alcoólica materna.
1904 - 1917 →	John William Ballantyne, médico obstetra escocês, relatou que o consumo de álcool materno causa risco aumentado de abortos espontâneos, partos prematuros e anomalias congênicas (dismorfias estruturais). Também afirmou que o álcool representa perigo em todas as fases da gestação, além de sugerir que nenhum nível de exposição é seguro e defender a abstinência total durante a gravidez.
1968 →	Paul Lemoine descreveu padrões faciais e déficits cognitivos em crianças cujas mães consumiram álcool durante a gravidez.
1973 →	Kenneth L. Jones e David W. Smith descreveram o padrão de anomalias congênicas em crianças cujas mães haviam consumido álcool durante a gravidez.
1990's →	Surgem os primeiros estudos sugerindo que problemas comportamentais e cognitivos podem ocorrer mesmo na ausência das dismorfias faciais clássicas da SAF.
1993 →	O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, em colaboração com organizações privadas, promoveu a Semana de Conscientização sobre Defeitos Congênicos Relacionados ao Álcool e Outras Drogas (9 a 15 de maio de 1993).
1996 →	O Instituto de Medicina nos Estados Unidos publicou um sistema de classificação para os distúrbios fetais relacionados ao álcool, incluindo SAF completo, SAF parcial, Defeitos Congênicos Relacionados ao Álcool (DCRA) e Transtorno do Neurodesenvolvimento Relacionado ao Álcool (TNRA).
1999 →	O dia 09/09 foi escolhido como o Dia Mundial de Prevenção da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e a data serve como lembrete global sobre a importância da mulher não consumir álcool durante os nove meses de gravidez.

- 2002 → O primeiro uso documentado do termo “Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal” com a publicação de Greenbaum R. e Koren G. na revista *Paediatrics & Child Health*.
- 2004 → Publicação do documento “Síndrome Alcoólica Fetal: Diretrizes para Encaminhamento e Diagnóstico”, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, com os critérios clínicos mais sistematizados e sugestão de espectro de manifestações.
- 2010’s → O conceito de problemas cognitivos e de aprendizado associados ao TEAF é reforçado, com foco em dificuldades de memória, controle inibitório e tomada de decisão.
- 2014 → O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) incluiu “Transtornos do Neurodesenvolvimento Associados à Exposição Pré-Natal ao Álcool” como categoria, reforçando a necessidade de diagnóstico clínico preciso.
- 2016 → Diretrizes internacionais são publicadas para padronizar o diagnóstico do TEAF em diferentes países.
- 2010’s - 2020’s → As décadas marcaram o início da consolidação das **ciências ômicas** aplicadas ao estudo dos Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF), por exemplo, estudo de metilômica como marcador biológico para TEAF.

Ciências “ômicas” - Conjunto de áreas da biologia que buscam entender a totalidade de moléculas de um organismo. Em vez de analisar uma única parte, elas oferecem uma visão ampla e integrada.

O diagnóstico hoje

Atualmente, ainda não temos uma ferramenta diagnóstica precisa e específica para o TEAF – como existe para a identificação de outras condições como fenilcetonúria, fibrose cística, hipotireoidismo, síndromes genéticas e diversas outras. Muitos desses diagnósticos podem ser confirmados através de testes como o teste do pezinho, cariótipo ou similares. Para o TEAF, o diagnóstico acontece de forma clínica a partir de uma conversa detalhada durante a consulta pediátrica/genética. O diagnóstico do TEAF é um processo médico complexo, que exige equipe multidisciplinar contendo médico pediatra ou geneticista clínico, além de outros profissionais como psiquiatras, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, entre outros. É importante destacar a relevância dos três seguintes pontos para o diagnóstico do TEAF: i) confirmação da exposição pré-natal ao álcool; ii) avaliações das características físicas e iii) avaliações neuropsicológicas. Estes pontos são essenciais para um diagnóstico mais preciso e que possibilite intervenções precoces. Pesquisas científicas recentes apontam que a avaliação do perfil de metilação amplo (ou seja, de todo o genoma) pode conseguir

identificar crianças que foram expostas ao álcool no período pré-natal, mas o teste ainda não está disponível na prática clínica.

Quanto à confirmação da exposição alcoólica embrionária, pode ser feita mediante livre declaração da gestante ou por teste de detecção de teor de álcool em amostras de sangue, urina, unhas ou cabelo colhidas na gestação. Após investigação sobre intoxicação por álcool, as características estruturais do indivíduo afetado devem ser analisadas. Medidas de altura, peso e/ou perímetro da circunferência da cabeça abaixo do normal são indicadores dos diagnósticos relacionados à exposição alcoólica. Para uma avaliação facial que pode confirmar um caso típico para o TEAF, são necessárias duas ou mais das características faciais clássicas citadas anteriormente. Por fim, na avaliação neuropsicológica, a criança pode apresentar apenas deficiência cognitiva ou pode ter deficiência comportamental sem déficit cognitivo, como dificuldades de interação social, déficits de comunicação social ou problemas para ajustar o seu comportamento em um ambiente social. Os fatores avaliados são habilidade intelectual global, aprendizagem e memória, atenção, humor, autorregulação, controle de impulsos e habilidades adaptativas.

E onde entra a genética?

Embora o TEAF seja um transtorno de origem ambiental, causado pela exposição ao álcool no período pré-natal, a genética tem um papel importante na forma como o álcool afeta cada indivíduo. Não somente a quantidade e frequência de consumo alcoólico pela mãe influenciam no desenvolvimento do transtorno, mas também o próprio DNA do bebê indica sua vulnerabilidade a reagir a essa exposição. Além disso, o álcool atua como um agente modificador no funcionamento dos genes, podendo deixar marcas e consequências duradouras. O consumo de bebidas alcoólicas pela gestante pode influenciar no desenvolvimento do embrião ao alterar a expressão de genes essenciais para a formação de órgãos, tecidos e sistemas, como os próprios danos ao cérebro e ao sistema nervoso.

Algumas dessas alterações podem ser melhor explicadas pela epigenética, ramo da genética que estuda como o ambiente e diferentes exposições podem influenciar na expressão de genes ao silenciá-los e expressá-los sem que haja alteração em sua sequência de DNA. Hoje, há vários estudos que demonstram como o álcool é uma substância que pode modificar a expressão de genes-chave para o desenvolvimento embrionário. A exposição alcoólica funciona como um gatilho ao alterar a forma como o DNA pode ser lido nas células e, por consequência, impactar a formação de tecidos e órgãos. Além dessa investigação epigenética, a busca por padrões de expressão desses genes também é essencial para o entendimento da dinâmica molecular envolvida no TEAF.

As consequências do álcool no DNA, RNA e proteínas do bebê estão sendo investigadas pelas ciências ômicas. As ômicas avaliam essas moléculas de forma global, identificando padrões e marcas genéticas características diante a um diagnóstico. A genômica estuda o conjunto completo de DNA de um organismo, enquanto a **metilômica**, um dos tipos de estudo sobre epigenética, avalia o padrão em que esse DNA se encontra metilado ou não, ou seja, se ele está desligado ou ativo dentro das células. Por outro lado, a transcriptômica investiga o padrão de expressão desses genes a

partir do olhar para a molécula de RNA. Por fim, a proteômica tem como foco o estudo das proteínas de uma célula, tecido ou organismo. Entender essas consequências genéticas pode levar a novas ferramentas diagnósticas e colabora para que, no futuro, possamos ter novas tecnologias e terapias que revertam ou, ao menos, minimizem os danos causados pela exposição ao álcool no período embrionário.

Considerações finais

O consumo de álcool pela humanidade é milenar. Homens e mulheres de diferentes partes do mundo consomem bebidas fermentadas e destiladas desde épocas muito anteriores à língua escrita. No entanto, apesar de muito antigo, o conhecimento sobre as consequências do álcool quando consumido por mulheres grávidas é muito recente. Nas últimas décadas, avançamos muito no conhecimento a respeito do diagnóstico que, hoje, chamamos de Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal. A ausência de uma ferramenta diagnóstica precisa e específica para este transtorno pode dificultar o processo. Ainda assim, o esforço diagnóstico precoce é fundamental, pois permite acompanhamento e implementação de abordagens terapêuticas que podem oferecer benefícios significativos para a criança e sua família. No entanto, é crucial enfatizar que somente a abstinência completa de álcool durante a gestação evita os riscos e os seus efeitos prejudiciais, visto que nenhuma dose, mesmo que mínima, é segura em qualquer período gestacional.

Metilômica - o estudo do conjunto completo de modificações químicas chamadas de metilação ou adição de grupos metil que se ligam ao DNA de um organismo, interferindo na sua expressão.

Para saber mais

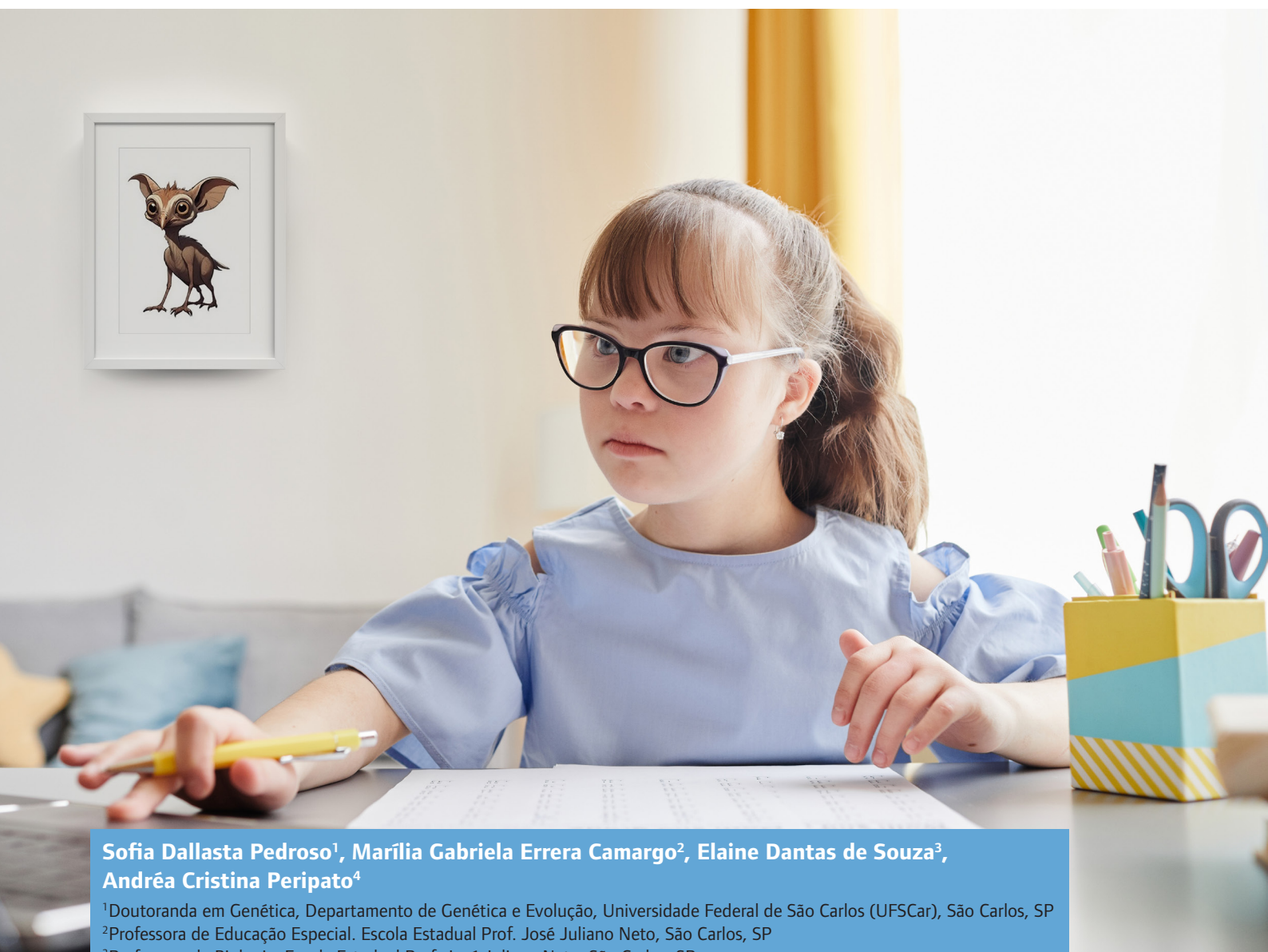
HOYME, H. Eugene et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 138, n. 2, 2016.

JONES, K. L.; SMITH, D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *The Lancet*, v. 302, n. 7836, p. 999-1001, 1973.

LANGE, Shannon et al. Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*, v. 171, n. 10, p. 948-956, 2017.

VAN DER LAAN, Liselot et al. Discovery of a DNA methylation epismark as a molecular biomarker for fetal alcohol syndrome. *Genetics in Medicine*, p. 101586, 2025.

Construindo *Tico*: uma abordagem interativa para promover a compreensão da síndrome de Down no Ensino Básico



Sofia Dallasta Pedroso¹, Marília Gabriela Errera Camargo², Elaine Dantas de Souza³,
Andréa Cristina Peripato⁴

¹Doutoranda em Genética, Departamento de Genética e Evolução, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP

²Professora de Educação Especial. Escola Estadual Prof. José Juliano Neto, São Carlos, SP

³Professora de Biologia. Escola Estadual Prof. José Juliano Neto, São Carlos, SP

⁴Professora associada, Departamento de Genética e Evolução. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP

Autor para correspondência – peripato@ufscar.br

Palavras-chave: diversidade genética, educação inclusiva, inclusão escolar

No contexto de uma educação inclusiva, compreender a diversidade genética presente na sociedade e na comunidade escolar é fundamental para reduzir estigmas e preconceitos associados a condições genéticas, como a síndrome de Down. Considerando que estudantes do ensino fundamental, em geral, ainda não foram introduzidos aos conteúdos formais de genética, propomos uma sequência didática que utiliza metáforas e analogias para favorecer o entendimento dessa característica. A estratégia busca promover um olhar mais sensível e acolhedor em relação aos colegas com variações genéticas, contribuindo para uma cultura escolar mais inclusiva. Como a manifestação de preconceitos reflete, em grande parte, o contexto social em que os estudantes estão inseridos, abordagens desse tipo buscam atuar no sentido oposto, promovendo a circulação do conhecimento e da informação, que podem ser gradualmente disseminados na sociedade.

Contextualização

Desde 2015, com a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146/2015), ficou consolidado o direito à escolarização inclusiva no sistema educacional brasileiro. Historicamente, porém, a educação destinada a pessoas com deficiência esteve pautada em uma perspectiva assistencialista, centrada no cuidar e não na garantia de aprendizagens, o que resultou na predominância de escolas e instituições especiais. Esse processo gerou estigmas persistentes, como a ideia de incapacidade e a infantilização dessas pessoas, especialmente no caso da síndrome de Down, para as quais muitas vezes se negou a possibilidade de autonomia e participação plena na vida escolar.

Com o ingresso mais amplo de estudantes com síndrome de Down em salas comuns, tais estereótipos ainda se fazem presentes no cotidiano escolar. Nesse contexto, fomos convidados por uma escola pública da cidade de São Carlos a desenvolver uma intervenção em uma turma do 8º ano do ensino fundamental, que contava com um estudante com síndrome de Down. O objetivo principal foi favorecer a compreensão da característica genética pelos colegas, de modo a promover uma convivência mais respeitosa, acolhedora e sem estigmas, reforçando a importância da diferença como parte da diversidade humana. A atividade foi planejada e conduzida pelas professoras envolvidas a partir de uma

abordagem multidisciplinar, com decisões didáticas orientadas à construção gradual de conceitos e à promoção de uma postura ética inclusiva. Para isso, optou-se pelo uso de metáforas e analogias como recurso pedagógico, iniciando com exemplos de plantas (rosas), avançando para a apresentação de um personagem fictício, *Tico*, e, posteriormente, estabelecendo a analogia com as características associadas à trissomia do cromossomo 21. Essa progressão, do concreto ao fictício e, então, ao humano, foi organizada em quatro etapas, mediadas ao longo do processo pelas professoras, e realizada em sala de aula por ocasião do Dia da Síndrome de Down (21 de março).

Como a atividade foi realizada

A sequência didática foi desenvolvida ao longo de aproximadamente duas aulas de 50 minutos cada, totalizando cerca de 100 minutos. Os estudantes estavam organizados em mesas de até seis pessoas, embora a atividade tenha sido realizada de forma individual. Como materiais, foram utilizadas representações de rosas confeccionadas em EVA, óleo essencial para simular fragrância, folhas impressas com o desenho-base do personagem *Tico*, conjuntos de “livros” contendo instruções e recursos multimídia para exibição de vídeos. Também foram disponibilizados lápis e borrachas para os estudantes.

A proposta pode ser adaptada para turmas que não possuem estudantes com síndrome de Down, mantendo-se o foco na diversidade humana e na educação inclusiva, bem como ajustada para outras faixas etárias, com maior ou menor aprofundamento conceitual. Ao longo de toda

a sequência, as professoras atuaram como mediadoras das discussões, tomando decisões didáticas em tempo real para problematizar falas, retomar conceitos e garantir um ambiente de aprendizagem ético e inclusivo. As etapas da atividade estão resumidas na Figura 1.

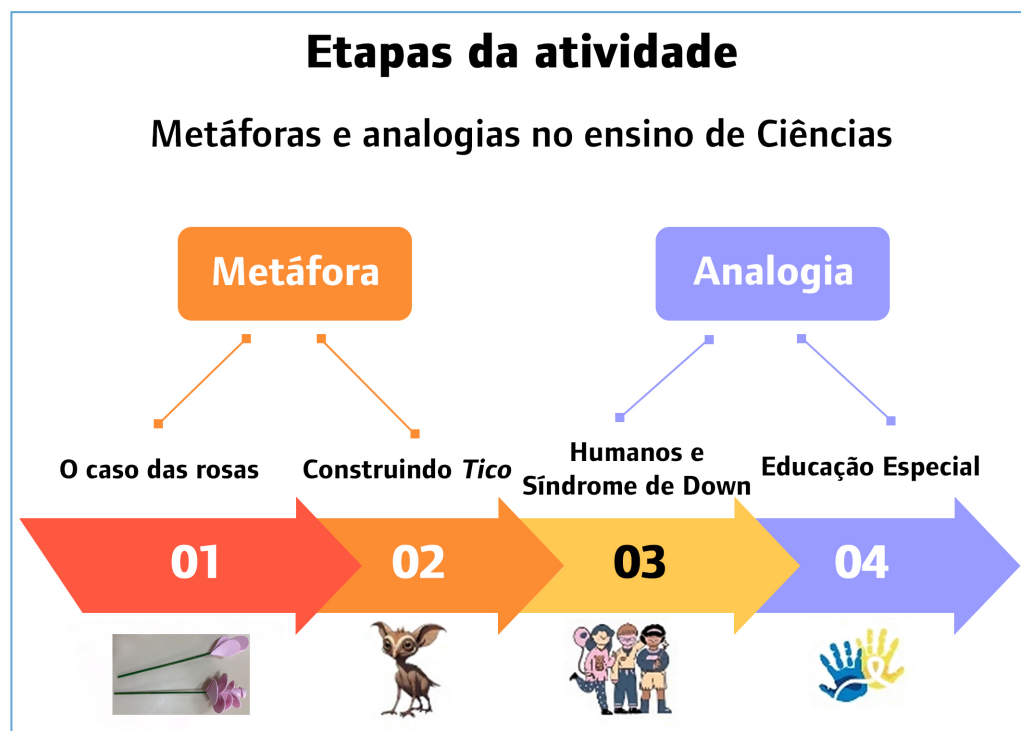


Figura 1. Etapas da Sequência Didática. Fonte: Elaborada pelas autoras, baseado em Duit, 1991.

Etapa 1. O caso das Rosas

Foram apresentadas duas rosas elaboradas em EVA (Figura 2), representando um fenótipo ancestral e um fenótipo atual. Todos os

estudantes puderam manuseá-las e explorá-las. A rosa correspondente ao fenótipo ancestral recebeu fragrância com óleo essencial, enquanto a que representa o fenótipo atual não possuía fragrância.



Figura 2. Representações de rosas confeccionadas em EVA. A rosa superior representa uma forma ancestral, com menor número de pétalas e aroma mais intenso (perfume aplicado). A rosa inferior apresenta maior número de pétalas e ausência de perfume, correspondendo a uma variedade obtida por processos de melhoramento genético com finalidade ornamental.

Durante a dinâmica, os estudantes foram convidados a observar e comparar as duas rosas, identificando as semelhanças e diferenças entre elas (Figura 3). Eles reconheceram que uma apresentava perfume mais marcante, porém menos pétalas, enquanto a outra possuía mais pétalas, mas não exalava cheiro. Em seguida, propusemos a reflexão: *alguma delas deixava de ser uma rosa*

por apresentar características diferentes? A discussão levou à compreensão de que ambas continuavam sendo rosas, cada uma com atributos próprios, e que tais diferenças não as tornavam melhores ou piores, apenas únicas. A atividade buscou, assim, enfatizar que a diversidade faz parte da natureza e que diferenças não são motivo para desvalorização ou exclusão.



Figura 3.

Registro de estudante explorando as duas rosas.

Após a discussão sobre as rosas, apresentamos um material multimídia para introduzir o conceito de material genético. Explicamos que características como perfume e número de pétalas são influenciadas por genes localizados nos cromossomos. Para facilitar a compreensão, recorremos à comparação a uma biblioteca, em que o núcleo da célula seria a estante da biblioteca, os cromossomos seriam livros organizados em pares e, os genes, as instruções contidas nesses livros. Retomando a comparação entre as duas rosas, destacamos que a variedade com menos pétalas e perfume mais intenso é próxima de formas consideradas ancestrais, enquanto a rosa com muitas pétalas e sem perfume é resultado de processos de melhoramento genético conduzidos para fins ornamentais. Esse processo alterou o número e a organização

de cromossomos associados a características florais, produzindo mais pétalas, porém reduzindo o aroma. Assim, reforçamos que diferenças genéticas geram características distintas, sem hierarquizar valor, apenas expressando a diversidade existente na natureza.

Etapa 2. Construindo Tico

Para essa etapa, foi apresentado aos estudantes o personagem *Tico*, criado por inteligência artificial com o objetivo de não remeter a nenhum animal ou organismo conhecido, evitando associações estereotipadas. *Tico* pertence à espécie fictícia *Geneticus geneticus*, permitindo discutir variação de características sem carregar sentidos culturais, morais ou sociais.

Cada estudante recebeu uma folha contendo o desenho-base do *Tico* e instruções iniciais (Figura 4a). Além disso, foram distribuídos dois kits de “livros” com informações sobre o personagem, um contendo dois “livros” (azul e rosa) e outro contendo três “livros” (azul,

rosa e amarelo). Cada livro trazia orientações sobre características a serem adicionadas ao *Tico* (Figura 4b). A escolha de apresentação das instruções para montagem dos *Ticos* em “livros” resgataria a comparação utilizada para tratar de cromossomos e genes.

Atividade - Celebrando Nossas Diferenças

- Vamos criar o Tico: 1. Pegue um lápis e tenha uma borracha ao lado.
 2. Conte quantos livros coloridos você recebeu e anote aqui: ____
 3. Veja a imagem do Tico abaixo e desenhe de acordo com as instruções contidas nos livros, baseado na legenda abaixo:

CARACTERÍSTICA	DESENHO
CHIFRE	
CAUDA	CAUDA CURTA  CAUDA LONGA 
PELO	PELO NO CORPO  PELO NO CORPO E NOS PÉS 

- Comece pelo livro azul, siga as instruções;
- Agora verifique as instruções do livro rosa. Se você recebeu somente 2 livros, pare aqui;
- Se você recebeu o livro amarelo, complemente com as orientações.



a.

<p>CRIANDO O TICO</p> <p>LIVRO 1</p> 	<p>INSTRUÇÕES</p> <ol style="list-style-type: none"> Desenhar chifre Sem cauda Desenhar pelo no corpo
<p>CRIANDO O TICO</p> <p>LIVRO 2</p> 	<p>INSTRUÇÕES</p> <ol style="list-style-type: none"> Manter chifre Desenhar cauda curta Manter pelo no corpo
<p>CRIANDO O TICO</p> <p>LIVRO 3</p> 	<p>INSTRUÇÕES</p> <ol style="list-style-type: none"> Manter chifre Aumentar tamanho da cauda (cauda longa) Acrescentar pelos nas pernas

b.

Figura 4. Construindo o *Tico*. a) desenho-base e instruções; b) “livros” com orientações para acrescentar características ao personagem. Fonte: Autoria própria.

Seguindo essas informações, os estudantes modificaram o desenho de acordo com as instruções (Figura 5). Todos receberam os dois primeiros “livros” e apenas alguns receberam um terceiro “livro”, introduzido intencionalmente para ampliar o conjunto de informações disponíveis para a construção do personagem. Essa escolha didática teve como objetivo evidenciar, de forma visual e

prática, a relação entre a quantidade de informações e a expressão de características observáveis, sem referência, nesse momento, a situações biológicas específicas. A atividade buscou, assim, preparar o grupo para a discussão genética que seria desenvolvida posteriormente, quando essa relação seria retomada de maneira mais precisa no contexto humano.



Figura 5.

Registro da etapa “Construindo o Tico”.

À esquerda, estudantes executando a construção do *Tico*. À direita, alguns resultados produzidos pelos grupos.

Após a execução, realizamos uma roda de conversa para comparar os diferentes *Ticos* produzidos pelos grupos. Algumas questões norteadoras dessa etapa podem ser:

- ♦ Todos esses desenhos representam o *Tico*?
- ♦ Algum deles deixa de ser *Tico* por ter mais ou menos características?
- ♦ Ter mais características torna um *Tico* “melhor”?
- ♦ Ter menos características significa ser “in-completo”?

Os estudantes observaram que os *Ticos* construídos a partir de dois “livros” apresentavam algumas características distintas em relação aos *Ticos* construídos com três “livros”. Além disso, notaram que o tempo necessário para completar o desenho variava conforme o número de instruções recebidas. Esse momento foi fundamental para retomar a mesma ideia trabalhada com as rosas, em que todos os desenhos representavam *Ticos*, ainda que apresentassem características diferentes entre si. Não havia um *Tico* “correto”, “melhor” ou “mais completo”, mas apenas variações dentro da mesma espécie fictícia. Destacamos também que, dependendo das características que cada *Tico* apresentava, algumas

tarefas ou ações poderiam ser realizadas de maneiras diferentes, mas a tarefa continuaria sendo feita, apenas por caminhos distintos. Assim, reforçamos que a diversidade resulta de diferentes conjuntos de informações, sem atribuição de valor ou hierarquia, apenas expressando maneiras distintas de ser *Tico*. As diferenças não diminuem ou impedem a realização, apenas produzem outras formas possíveis de existir e agir.

Etapa 3. Analogia com humanos e síndrome de Down

Após as atividades com as rosas e com os *Ticos*, retomamos a ideia central, construída até esse momento, de que a diversidade faz parte da vida. Na primeira etapa, ao comparar as duas rosas, observamos que uma possuía perfume mais intenso e menos pétalas, enquanto a outra apresentava muitas pétalas e não exalava cheiro. Ainda assim, ambas continuavam sendo rosas. Na segunda etapa, ao construir os *Ticos* com diferentes conjuntos de instruções, percebemos que todos os desenhos representavam *Ticos*, embora cada um tivesse suas próprias características. Em ambos os casos, não havia “melhor” ou “pior” e sim variação, e essa variação não retirava a identidade nem o pertencimento.

Com essa base, passamos, então, a estabelecer a analogia com os seres humanos. Assim como as rosas e os *Ticos* apresentavam características diferentes entre si, as pessoas também diferem umas das outras em múltiplos aspectos, como a aparência, habilidades, modos de comunicar, ritmos de aprendizagem e tantos outros. Essas diferenças fazem parte dos seres vivos e são resultantes tanto das nossas experiências quanto da nossa informação genética, que herdamos de nossos pais.

Retomamos, então, a comparação a uma biblioteca para explicar o papel dos cromossomos, abordando de forma mais precisa a relação entre quantidade de informação e expressão de características, agora no contexto humano. Nessa analogia, o núcleo da célula funciona como uma estante onde ficam guardados livros (os cromossomos), e dentro deles estão as instruções (os genes) que orientam o desenvolvimento das nossas características (Figura 6). A partir dessa exposição, avançamos para discutir que, assim como pode haver variação entre rosas e entre os *Ticos* construídos pelos estudantes, também existem variações na organização dos cromossomos em humanos. Explicamos que cada pessoa possui 23 pares de cromossomos, comparados a pares de “livros” que contêm as instruções para o desenvolvimento e funcionamento do corpo, sendo que, em cada par, um exemplar vem da mãe e o outro vem do pai. Nesse contexto, introduzimos a síndrome de Down, explicando que a sua forma mais comum ocorre quando há três cópias de um cromossomo específico, o cromossomo 21, condição conhecida como trissomia do 21. Na comparação com a biblioteca, isso equivale a ter um único “livro” adicional em um par específico de livros da estante, e não um aumento global do número de livros ou das informações disponíveis (Figura 6). Essa distinção foi explicitamente retomada para diferenciar a metáfora utilizada na construção do *Tico*, em que o conjunto adicional de “livros” teve finalidade exclusi-

vamente didática, para evidenciar a relação geral entre quantidade de informação e expressão de características, da situação observada em humanos. Assim como no caso dos *Ticos* construídos a partir de conjuntos diferentes de informações, essa diferença na quantidade de instruções pode influenciar algumas características, mas não altera a identidade ou o pertencimento, pois continuam sendo pessoas, assim como todos os personagens construídos eram *Ticos*. Também destacamos que, além da trissomia do 21 clássica, existem outras formas de síndrome de Down. Em alguns casos, a diferença é devida a alterações estruturais do cromossomo 21, como **duplicações** ou **translocações** e, em outros, ocorre o **mosaïcismo**, caso a trissomia esteja presente apenas em parte das células. Em todas essas situações, há um excesso de material genético relacionado ao cromossomo 21, o que contribui para as características associadas à síndrome. As diferentes quantidades ou arranjos das “informações nos livros” da biblioteca genética podem influenciar algumas características físicas e o desenvolvimento de certas habilidades, mas não define o valor ou o potencial de uma pessoa.

Ao fim da atividade, ressaltamos ainda que o Dia Internacional da Síndrome de Down, celebrado em 21 de março (21/3), faz referência justamente à presença de três (3) cópias do cromossomo 21. Mostramos aos estudantes que essa data foi instituída para reforçar visibilidade, respeito e inclusão, lembrando que a síndrome de Down não é uma doença, e sim uma forma de variação humana. Assim como as rosas e os *Ticos* continuam sendo rosas e *Ticos*, as pessoas com síndrome de Down continuam sendo pessoas, com sua singularidade, seus modos próprios de estar no mundo, aprender, se comunicar e viver relações. Utilizamos essa data como oportunidade para reforçar a ideia central trabalhada na sequência didática de que as diferenças genéticas não hierarquizam as pessoas, mas expressam a diversidade de formas de existir.

Duplicação cromossômica

- Alteração estrutural em que um segmento de um cromossomo é copiado e adicionado novamente ao mesmo cromossomo ou a um outro. Isso gera cópias extras de genes, o que pode alterar a dose gênica e influenciar a expressão de características.

Translocação cromossômica

- Alteração estrutural em que um segmento de um cromossomo é deslocado para outro cromossomo. Pode ocorrer como uma troca de segmentos entre cromossomos não homólogos (translocação recíproca) ou como a fusão entre cromossomos (como nas translocações Robertsonianas). Como resultado das translocações, pode haver perda ou ganho de material genético, assim como a quantidade de material genético pode permanecer inalterada.

Mosaïcismo

- Condição em que um mesmo indivíduo apresenta duas ou mais linhagens de células com diferenças genéticas entre si, todas originadas do mesmo zigoto. Essas diferenças surgem por mutações que acontecem depois da fecundação.

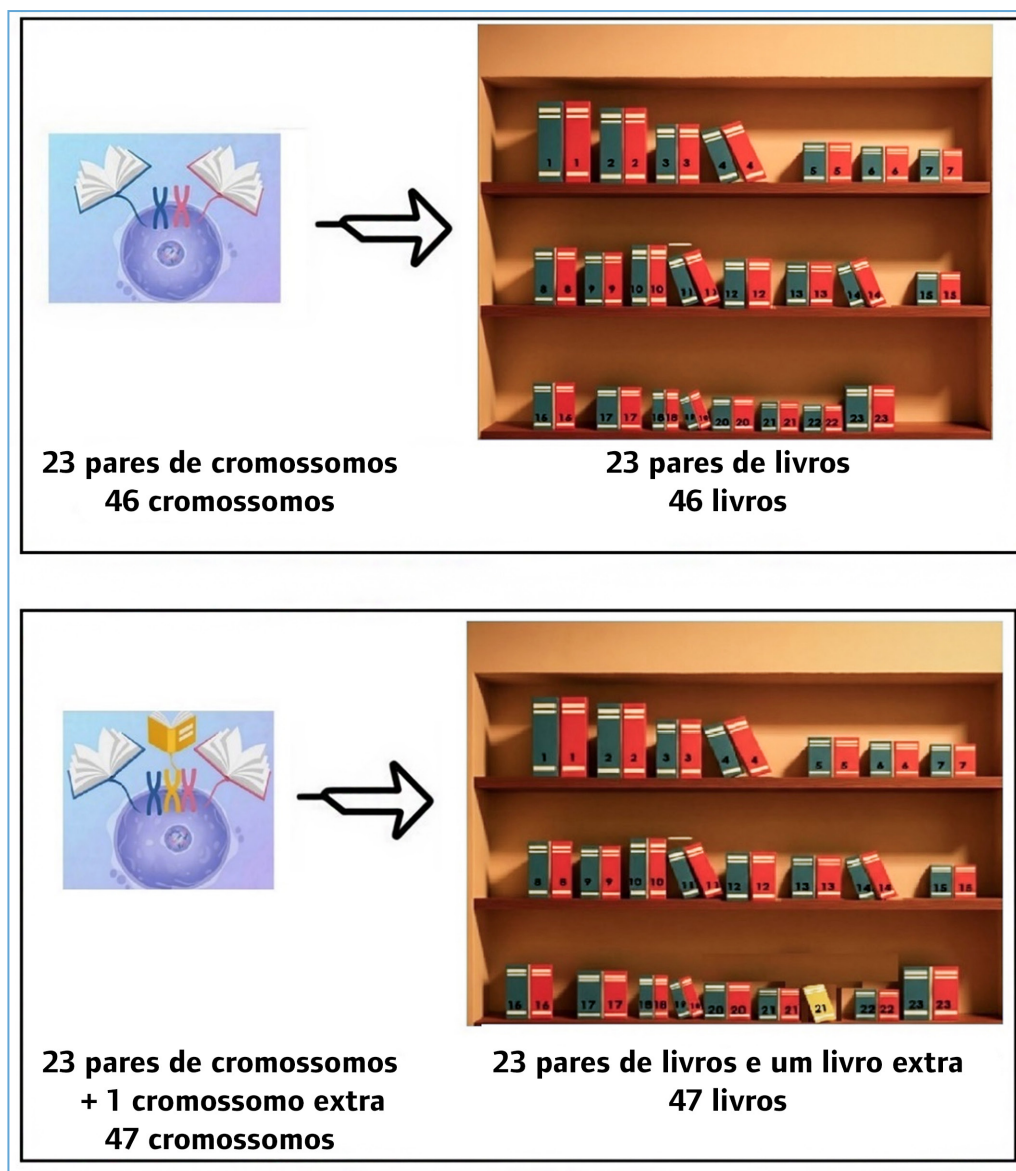


Figura 6. Comparação entre cromossomos e livros. Na parte superior, representa-se uma célula com 23 pares de cromossomos (46 ao todo), com destaque apenas para o par relativo ao cromossomo 21, associados a uma biblioteca com 23 pares de livros, em que cada livro contém as instruções (genes) para as características. Na parte inferior, ilustra-se uma célula com trissomia do 21 (destaque para 3 cromossomos), apresentando um cromossomo 21 extra (total de 47 cromossomos), correspondendo a um livro adicional na estante da biblioteca.

Etapa 4. Educação Especial

Na etapa final da sequência didática, a professora de Educação Especial conduziu uma conversa com a turma retomando as ideias desenvolvidas nas etapas anteriores. Partindo das comparações entre as rosas, os *Ticos* e as pessoas, ela abordou a convivência cotidiana com o colega da sala que tem síndrome de Down, destacando que cada pessoa possui características próprias, ritmos de aprendizagem e modos particulares de se comunicar e participar das atividades. A professora chamou atenção para o fato de que, muitas vezes, os estudantes, mesmo com boas intenções, superprotegem esse colega, realizando tarefas por ele ou evitando envolvê-lo em certas atividades, principalmente quando estão no pátio da escola, no convívio social.

A discussão evidenciou que, ao fazer isso, o grupo limita a autonomia e as oportunidades de desenvolvimento desse estudante.

Foi reforçado que reconhecer as diferenças não significa afastar, substituir ou “fazer por”, mas aprender a perguntar, observar, compreender e apoiar, criando condições para que cada pessoa possa realizar o que é capaz, no seu tempo. Algumas características associadas à síndrome de Down podem envolver necessidades específicas em determinadas atividades, como as físicas. No contexto escolar, essas informações já costumam estar disponíveis e orientadas pela família e pela equipe pedagógica. Assim, não se trata de presumir limites ou impedir a participação, mas de observar, perguntar e ajustar quando necessário, garantindo conforto e segurança.

Mais do que destacar dificuldades, a postura inclusiva consiste em incentivar avanços, reconhecer esforços e celebrar conquistas, por menores que pareçam, evitando atitudes que desmotivem ou excluam. Quando houver dúvida sobre como ajudar, a orientação central é simplesmente perguntar à própria pessoa, entendendo o que ela deseja fazer, como se sente confortável e em que pode precisar de apoio. Essa prática fortalece o respeito, a autonomia e a participação ativa na vida escolar.

Durante a conversa, foram exibidos vídeos que mostravam pessoas com síndrome de Down realizando diversas atividades cotidianas, estudando, trabalhando, praticando esportes e convivendo socialmente, evidenciando que possuir uma variação genética não define capacidades ou limita potencial (Figura 7). Assim como cada *Tico* construído tinha suas próprias características, mas permanecia sendo um *Tico*, cada pessoa mantém sua identidade e pertencimento, independentemente de suas diferenças.



Figura 7.

Pessoas com síndrome de Down participando de diferentes atividades cotidianas e sociais. Fonte: Pexels (licença livre para uso e adaptação).

Essa conversa final estimulou os estudantes a refletirem sobre a escola como espaço de encontro entre diferenças, um lugar onde aprender a ajustar, acolher, ouvir e perceber o outro é tão importante quanto aprender conteúdo. Reconhecer a diversidade, portanto, não é apenas um exercício conceitual, mas uma postura ética que orienta como convivemos todos os dias.

Resultados observados

Durante o desenvolvimento da atividade, os estudantes se mostraram interessados e participativos, tanto na etapa das rosas quanto na construção do *Tico*. Iniciar com um exemplo real, porém distante das características humanas (a rosa), e em se-

guida propor a criação de um ser fictício, funcionou como metáfora para introduzir a ideia de que características são determinadas por informações organizadas e transmitidas. Essa metáfora possibilitou a construção gradual do conceito, de forma lúdica e acessível, permitindo que os estudantes “experimentassem” a relação entre informação e características. A partir desse entendimento construído pela metáfora, avançamos para a analogia com humanos, discutindo cromossomos e a trissomia do 21. Nesse momento, retomamos a comparação da “biblioteca” e dos “livros” como imagem para compreender os cromossomos e seus conjuntos. Como esse modelo já havia sido vivenciado na atividade dos *Ticos*, sua reativação serviu para explicitar que, assim como características do *Tico* dependiam das partes que o compunham,

características humanas estão relacionadas à organização e quantidade dos cromossomos. Esse movimento, do fictício ao humano, permitiu mostrar que a síndrome de Down decorre de um cromossomo a mais no par 21, e, sobretudo, que não se trata de uma doença. Vale ressaltar que foi marcante o envolvimento do estudante com síndrome de Down da turma, que se reconheceu na discussão e demonstrou satisfação ao acompanhar o tema. Esse momento reforçou a importância de abordar o tema de forma sensível, sem estigmas, possibilitando identificação positiva e pertencimento.

É importante destacar também o papel do personagem *Tico* como um fator motivador do engajamento dos estudantes na atividade. A apresentação de suas características cativou os estudantes à imaginação sobre o modo de vida e outras propriedades do *Tico*, promovendo discussões que aproximaram a equipe aplicadora da atividade dos alunos. Dessa maneira, quando temas mais complexos surgiram, o engajamento inicial da turma foi essencial para que os estudantes se sentissem confortáveis e acolhidos em expressar suas próprias percepções.

Após a atividade, a professora de Biologia coletou relatos escritos espontâneos dos estudantes, nos quais emergiram compreensões relevantes sobre a Síndrome de Down, como o reconhecimento de que não se trata de uma doença e sua relação com a trissomia do 21. Em alguns relatos, os estudantes também destacaram a importância do respeito e da igualdade, ainda que recorrendo a expressões de senso comum, ao afirmar, por exemplo, que pessoas com síndrome de Down devem ser tratadas “igual a uma pessoa normal”. Expressões desse tipo refletem concepções naturalizadas e hierarquizantes que circulam socialmente e que tendem a reforçar estigmas e processos de exclusão, ao opor implicitamente “pessoas com síndrome de Down” a um suposto padrão de normalidade. Nesse contexto, adotamos explicitamen-

te uma posição crítica em relação a essas falas, compreendendo-as não como falhas individuais, mas como manifestações de preconceitos estruturais que atravessam a formação dos estudantes. Ao longo da atividade e nas discussões subsequentes, essas expressões foram retomadas pelas professoras de modo problematizador, buscando deslocar a ideia de normalidade como parâmetro de valor e reforçar a compreensão da diversidade como característica inerente à condição humana. Embora os relatos não tenham sido analisados com profundidade, professores descreveram, nas semanas seguintes à atividade, mudanças na postura da turma, especialmente quanto ao incentivo à autonomia do estudante com síndrome de Down durante as atividades escolares, indicando efeitos positivos do trabalho, além da proposta conceitual.

Reconhecemos que ações pontuais não garantem mudanças duradouras, porém, quando estratégias como esta são incorporadas de forma contínua e em toda a escola, podem contribuir de maneira significativa para a formação dos estudantes. Um dos papéis centrais da escola é a formação de cidadãos conscientes e engajados, e, nesse sentido, o entendimento das diferenças favorece a construção de uma cultura escolar que valoriza a diversidade. Além disso, pode atuar na revisão de preconceitos reproduzidos socialmente. Acreditamos que a compreensão de conceitos científicos relacionados à diversidade humana pode gerar transformações sutis, porém consistentes, que se expandem da escola para a sociedade, favorecendo mudanças mais amplas e duradouras. Esperamos que esta proposta possa ser apropriada e adaptada por outros professores, inspirando práticas pedagógicas que reforcem uma educação verdadeiramente inclusiva. Por fim, destacamos que a elaboração da atividade foi enriquecedora para o nosso grupo de pesquisa, especialmente pelo diálogo contínuo com as professoras da escola, fortalecendo a aproximação entre universidade e educação básica.

Limitações, desafios e possibilidades de reaplicação

Apesar dos resultados positivos observados, reconhecemos algumas limitações da experiência. A intervenção ocorreu em um tempo reduzido, o que restringiu a possibilidade de aprofundamento de determinados conceitos genéticos e de retomadas mais prolongadas das discussões. Além disso, a atividade foi realizada em um contexto específico, com uma turma que contava com um estudante com síndrome de Down, o que influenciou tanto o engajamento quanto os sentidos atribuídos à discussão, constituindo um elemento potente, mas também singular da experiência.

Convém destacar que a comparação do material genético com um livro, embora útil como recurso introdutório, apresenta limitações importantes que precisam ser trabalhadas em etapas futuras da formação. Essa analogia tende a sugerir que a informação genética é fixa, linear e determinística, como se a simples “leitura” do DNA resultasse sempre nos mesmos desfechos. No entanto, a expressão gênica depende de múltiplos fatores, incluindo o tipo celular, o estágio de desenvolvimento e as condições ambientais, aspectos que não são contemplados pela metáfora do livro.

Para lidar com essas limitações é fundamental apresentar a analogia de forma explícita e crítica, deixando claro que se trata de uma simplificação inicial e não de uma representação completa do processo biológico. O uso combinado de diferentes analogias pode ajudar a evidenciar dimensões que o ‘livro’ não contempla, como mecanismos de regulação e diferentes níveis de interação envolvidos nos processos genéticos. Além disso, à medida que os estudantes avançam na compreensão do tema, a analogia precisa ser gradualmente substituída por explicações mais próximas do modelo científico, incorporando conceitos da genética clássica e molecular, de modo a evitar interpretações deterministas e promover uma compreensão mais adequada da genética.

Outro desafio que destacamos refere-se à faixa etária dos estudantes, que demandou a utilização de metáforas e simplificações conceituais. Embora essas estratégias tenham favorecido a compreensão, exigem cuidado para evitar interpretações equivocadas, especialmente no que se refere às analogias entre os modelos utilizados e os processos biológicos reais. Em uma reaplicação futura, seria desejável ampliar o tempo destinado à atividade, incluir momentos mais sistemáticos de avaliação formativa e promover maior articulação com outras disciplinas, fortalecendo a abordagem interdisciplinar. Ainda assim, consideramos que a proposta apresenta potencial de replicabilidade, desde que adaptada às especificidades de cada contexto escolar, ao perfil das turmas e aos objetivos pedagógicos de cada professor ou professora.

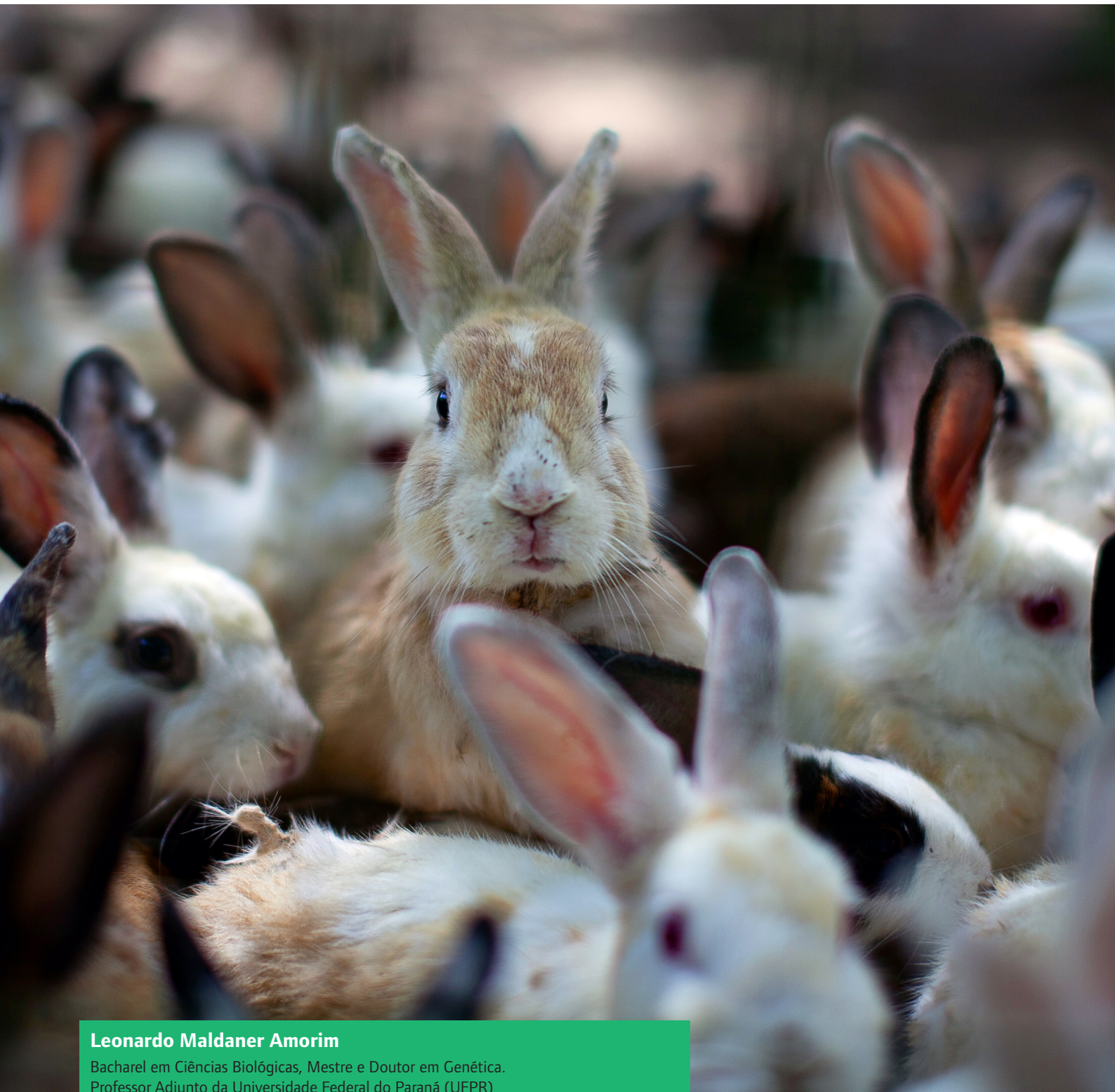
Agradecimentos

A todos os membros do Projeto de Extensão — UFSCar: “Construindo Pontes: Diálogos sobre Genética e Inclusão na Educação” (Proc. No. 23112.014587/2024-58).

Para saber mais

- BRASIL. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 7 jul. 2015.
- DEGRANDI, Tiago Marafga; CORDEIRO, Alesandro Lick; SOARES, Amanda de Araújo; CARDOSO, Danon Cledes; HASS, Iris. “Baralho mutante” para o ensino das alterações cromossômicas numéricas Aneuploidias. *Genética na Escola*, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 132–143, 2018. DOI: 10.55838/1980-3540.ge.2018.297.
- DUIT, Reinders. The role of analogies and metaphors in learning science. *Science Education*, v.75, n. 6, p. 649-672, 1991. DOI:10.1002/sc.3730750606
- GENÉTICA NA PRÁTICA. *Síndrome de Down*. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos, s.d. Disponível em: <https://www.geneticanapratica.ufscar.br/temas/sindrome-de-down>
- TAKAHASHI, Talita Yuri; DURAN, Livia Maria; NOSELLA, Paola Leal; CERQUEIRA, Bruno Rafael Santos de; PERIPATO, Andréa Cristina. Modificações genéticas em rosas. *Genética na Escola*, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 10–19, 2017. DOI: 10.55838/1980-3540.ge.2017.268.

MendelX – um jogo sobre as extensões do Mendelismo



Leonardo Maldaner Amorim

Bacharel em Ciências Biológicas, Mestre e Doutor em Genética.
Professor Adjunto da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Autor para correspondência – leonardo.maldaner@ufpr.br

Palavras-chave: ensino de genética, jogos didáticos, extensões do mendelismo

O jogo de tabuleiro *MendelX*, desenvolvido no âmbito do projeto de extensão “DNA em jogo” da Universidade Federal do Paraná, simula uma população de coelhos fictícios com diferentes características que seguem distintos padrões de herança, fugindo às regras da primeira e segunda leis de Mendel. O jogo utiliza mecânicas de dados, desafios genéticos e eventos aleatórios para reforçar o conteúdo de forma interativa em disciplinas de ensino superior.

MendelX: o jogo que transforma teoria em prática

O grupo de pesquisa vinculado ao projeto de extensão “DNA em jogo” da Universidade Federal do Paraná propõe o jogo *MendelX*, para ensino de extensões do mendelismo

de forma lúdica e efetiva em disciplinas de Genética para graduandos das áreas de biológicas e saúde. O jogo foi desenvolvido no formato de tabuleiro utilizando mecânica de dados e progressão simples. Neste jogo cada aluno representa um indivíduo de uma espécie rara, hipotética, de coelho. No genoma de tais coelhos existem 4 genes, que determinam características com os padrões de herança descritos no Quadro 1.

1. **Gene ATR** → controla a cor do olho do coelho, possuindo 2 alelos (**A** e **a**). Aqui temos um padrão de herança dominante, em que o alelo **A** (cor de olho vermelha) é dominante sobre o alelo **a** (cor de olho marrom).
2. **Gene ORL** → controla o tamanho das orelhas, possuindo dois alelos (**O** e **o**), com dominância incompleta. O genótipo **OO** corresponde a orelhas grandes, **oo** corresponde a orelhas pequenas, e **Oo** corresponde a orelhas médias.
3. **Gene Colorless** → determina a cor da pelagem do coelho, possuindo múltiplos alelos. O alelo **P** determina a cor preta, o alelo **B** determina a cor branca, o alelo **M** determina a cor marrom e o alelo **C** determina a cor cinza. O padrão de herança se caracteriza por dominância completa entre os alelos **P** e **B** e por codominância entre os alelos **M** e **C**, seguindo a regra ($P > B > M = C$). Indivíduos heterozigotos **MC** têm a cor mesclada.
4. **Gene LT** → determina o tamanho do corpo. O alelo **L** é dominante sobre o alelo **T**, porém o genótipo homozigoto dominante **LL** não é compatível com a vida e os indivíduos com esse genótipo morrem antes do nascimento. Indivíduos **LT** são grandes (> 30 cm) e indivíduos **TT** são pequenos (< 30 cm).

Quadro 1.

Padrões de herança das características determinadas pelos genes hipotéticos ATR, ORL, *Colorless* e LP.

Procedimento do jogo

Cada jogador assumirá o papel de um coelho e deverá seguir pelo tabuleiro (Figura 1) até a toca da felicidade. O primeiro a chegar ao final é o coelho sobrevivente e ganha o jogo. O jogo deve seguir as seguintes etapas:

1. Leitura do Quadro 1 para tomar ciência do padrão de herança dos quatro genes dos coelhos hipotéticos: ATR, ORL, *Colorless* e LT.

2. Definição do genótipo do coelho de cada participante por meio de jogo de dados de 6 lados conforme as regras abaixo:

- ♦ **Gene ATR:** O dado deve ser jogado duas vezes para determinação do genótipo. A obtenção dos números de 1 a 3 nos dados determina o alelo **A** e dos números de 4 a 6, o alelo **a**. Por exemplo, se os números obtidos forem 3 e 6, o genótipo será **Aa**. O mesmo tipo de

procedimento será utilizado para o sorteio do genótipo dos demais genes.

- ♦ **Gene ORL:** Números de 1 a 3 determinam o alelo **O** e os números de 4 a 6, o alelo **o**. O dado deve ser jogado duas vezes para determinação do genótipo.
- ♦ **Gene Colorless:** Números 1 e 2 determinam o alelo **C**; os números 3 e 4 determinam o alelo **M**; o número 5 determina o alelo **B** e o número 6, o alelo **P**. O dado deve ser jogado duas vezes para determinação do genótipo.
- ♦ **Gene LT:** Números de 1 a 3 determinam o alelo **L** e os números de 4 a 6, o alelo **T**. O dado deve ser jogado duas vezes para determinação do genótipo. Caso o jogador sorteie o genótipo **LL** (fenótipo letal) deve-se repetir o sorteio.

Após o sorteio dos genótipos nos quatro genes de cada jogador, os jogadores devem anotar em um papel seus genótipos iniciais e as miniaturas de coelho (Figura 2) devem ser posicionadas na casa inicial do tabuleiro. O primeiro jogador deve jogar um dado de 6 lados e andar o número de casas indicadas no tabuleiro. Ao longo do caminho existirão casas especiais como as descritas a seguir.

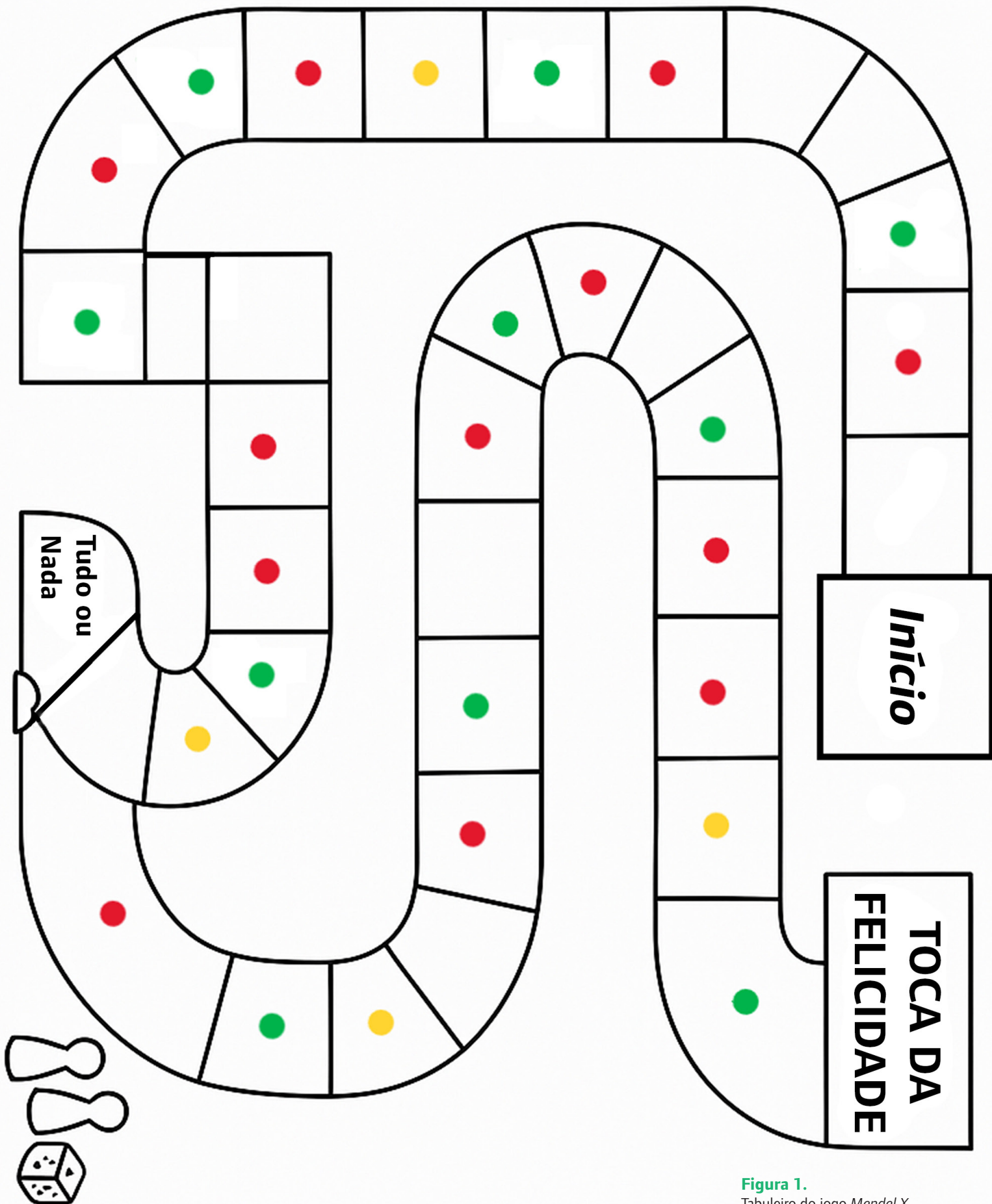
1. Casas Verdes → ao passar por casas verdes, o jogador precisa responder perguntas sobre eventuais cruzamentos com outros coelhos com genótipos específicos. É obrigatório responder à pergunta ao passar pela casa sinalizada (não precisa cair exatamente em cima da casa. Ao passar por cima dela, o jogador deve parar e responder). Se acertar a resposta, o jogador poderá continuar a avançar no tabuleiro e, se errar, deverá voltar 3 casas (a resposta poderá ser conferida pelo professor, tutor ou pelos próprios alunos através do gabarito presente no anexo I). Para definir sobre qual gene as perguntas serão feitas, o jogador deverá jogar o dado e obter os números de 1 a 4 (em caso de obtenção de 5 ou 6, o dado deve ser jogado novamente). Todas as possibilidades de cruzamentos a serem realizados e seus respectivos resultados se encontram no anexo I.

2. Casas Vermelhas (mutação) → ao parar em uma casa vermelha, o jogador deve jogar o dado. Se obtiver no jogo de dados os valores 1, 2 ou 3, a mutação não ocorre e o jogador pode continuar a partida normalmente. Se ele obtiver os valores 4, 5 ou 6, a mutação ocorre e ele deve jogar o dado novamente. A próxima rolagem de dados serve para descobrir em qual gene a mutação ocorrerá (1 a 4, conforme informações acima). A terceira etapa é determinar qual alelo sofrerá a mutação (se for 1, 2 ou 3, o primeiro alelo sofre a mutação; se for 4, 5 ou 6 o segundo alelo sofre a mutação e automaticamente muda para a forma alternativa do alelo. No caso do gene *Colorless*, uma nova rolagem deve ser feita para determinar qual alelo será o novo (1-P, 2-B, 3-M e 4-C). Se o número sorteado no dado corresponder ao mesmo alelo antes de sofrer a mutação, o jogador deve jogar o dado novamente. Com relação à mutação no gene **LT**, se o sorteio com dados determinou o genótipo **LL**, o coelho deve retornar ao início da trilha, pois o genótipo **LL** é letal.

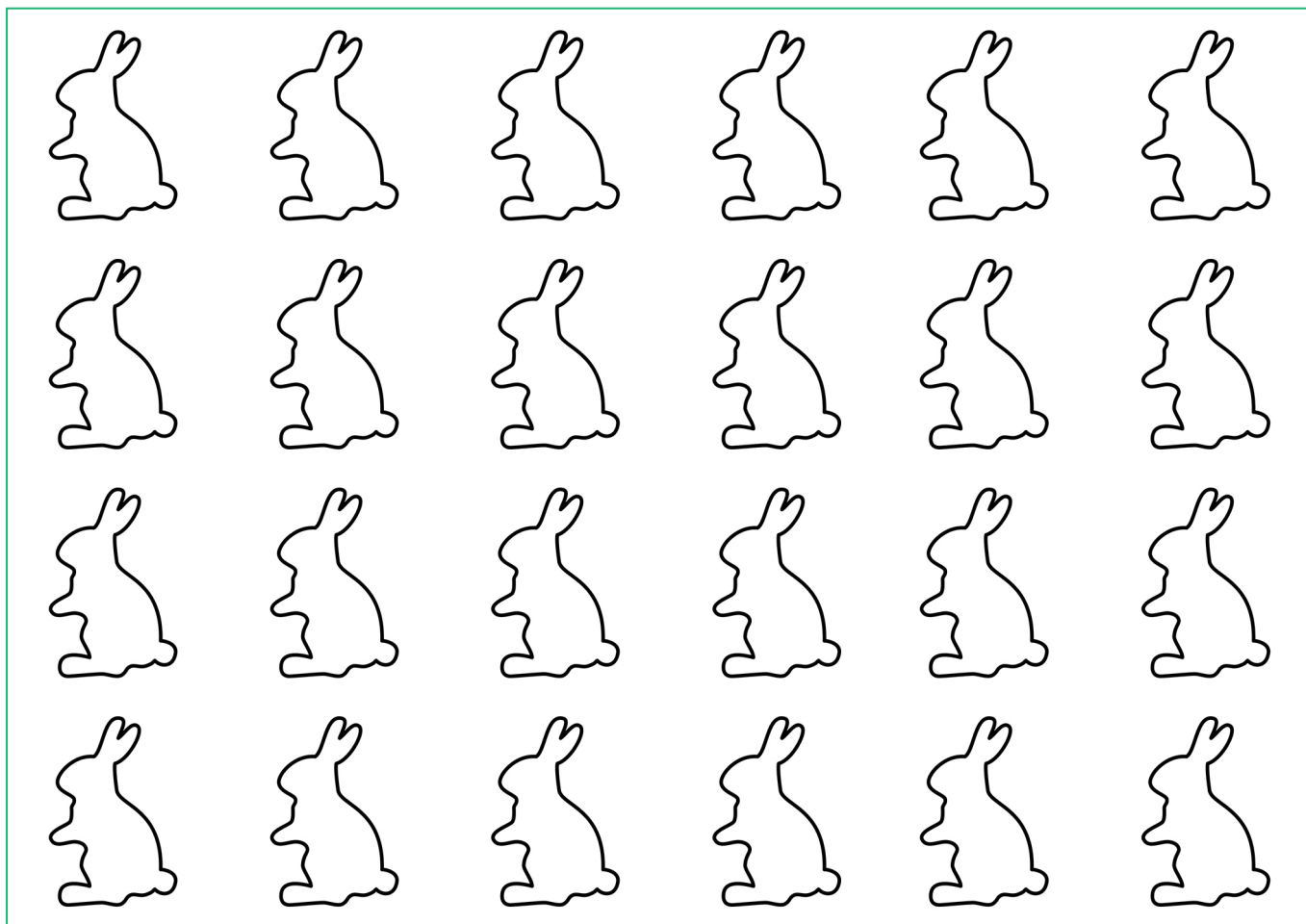
Para ilustrar as situações acima descritas apresentamos um exemplo: O jogador I joga o primeiro dado e tira 2. A mutação não ocorre e o jogo prossegue. O jogador II joga o primeiro dado e tira 5. A mutação ocorre, então o mesmo jogador joga outra vez o dado e tira 1; neste caso, a mutação ocorrerá no gene **ATR**. Ao jogar o dado uma terceira vez e sair o número 1, a mutação ocorrerá no primeiro alelo (o genótipo inicial do jogador é **Aa**). Neste caso, o novo genótipo do jogador II, nesse gene, será **aa**.

3. Casas amarelas → Casa de evento adverso. O jogador deverá voltar 3 casas, pois seu coelho encontrou um predador e decidiu que era mais seguro retornar.

4. Casa tudo ou nada → Nesta casa o jogador pode tentar a sorte e avançar 10 casas. Para isso ele tem de sobreviver a 5 jogadas de mutação no gene **LT**. Caso não se configure um genótipo **LL**, o coelho sobrevive e avança 10 casas. Caso o **LL** apareça, o jogador volta ao início do jogo.

**Figura 1.**

Tabuleiro do jogo *Mendel X*.
Imprimir em papel tamanho A4,
orientação em paisagem.



O jogo termina quando um dos jogadores chegar à toca da felicidade.

Esse jogo é conduzido pelos próprios alunos utilizando o gabarito de todos os resultados (anexo 1). Os cruzamentos devem ser verificados por colegas ou pelo professor para garantir que o jogador/aluno siga em frente caso tenha acertado ou retorne três casas ao errar. A sugestão é que o jogo seja realizado em grupos de até 6 pessoas para que não se torne muito extenso e o professor consiga monitorar os grupos.

As orientações para os professores prepararem a atividade antes da aula estão descritas no anexo 1, assim como os resultados de cada cruzamento.

Resultados em sala de aula

Este jogo, que tem como público-alvo turmas de graduação de cursos nos quais a genética

é parte da grade curricular, foi aplicado em uma turma do terceiro período do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, que estavam cursando a disciplina de Genética I. A prática foi realizada em uma turma com 15 alunos, que foram divididos em três grupos de cinco pessoas. O tempo de duração do jogo foi de 1 hora e meia, contando com um período inicial para explicação das regras. Houve um significativo progresso na velocidade com que os alunos realizavam os cálculos à medida com que avançavam no tabuleiro. Mais próximo ao final do jogo, muitos conseguiam realizar os cálculos sem precisar usar a folha e o papel, e na metade do tempo que levavam ao início da partida. Ao final da aula, os alunos foram questionados sobre a eficácia do jogo no aprendizado do conteúdo de extensões do Mendelismo. Muitos afirmaram que haviam conseguido entender melhor os conhecimentos obtidos na aula teórica e que a repetição dos cálculos ao longo do jogo ajudou na fixação do conhecimento.

Figura 2.

Modelos de peão em formato de coelho para utilização no jogo. Podem ser impressos em papel sulfite A4 ou em papéis de gramatura maior. Os coelhos podem ser coloridos antes da impressão ou com canetas/tintas pelos próprios alunos antes do jogo.

Anexo 1.

I. Instruções para o professor

Para jogar a classe deve ser dividida em grupos com 4 a 6 participantes cada.

Preparar para cada um dos grupos de jogadores o material listado abaixo, que será entregue a cada um dos grupos:

1. Imprimir e plastificar o Tabuleiro da Figura 1, assim ele poderá ser reutilizado;
2. Imprimir e plastificar o Quadro 1;
3. Imprimir a Figura 2, referente aos coelhos (peões do jogo), que podem ser impressos em papel ou em impressora 3D. Cada um dos grupos receberá um coelho para cada participante;
4. Imprimir o item “Procedimento do Jogo” para cada grupo de jogadores;
5. Imprimir a tabela abaixo e em seguida recortar os genótipos de cada um dos genes e colocá-los em um saquinho. Identificar cada saquinho, na parte externa, com o nome do gene.

Genes	Genótipos									
ATR	AA	Aa	aa							
ORL	OO	Oo	oo							
Colorless	PP	PB	PC	PM	BB	BC	BM	CC	CM	MM
LT	LL	LT	TT							

Resultados dos cruzamentos possíveis de serem realizados, com os respectivos genótipos e fenótipos dos descendentes:

Gene ATR

Cruzamentos	Frequência Fenotípica	Frequência Genotípica
AA x AA	100% olhos vermelhos	100% AA
AA x Aa	100% olhos vermelhos	50% AA e 50% Aa
AA x aa	100% olhos vermelhos	100% Aa
Aa x Aa	75% olhos vermelhos e 25% olhos marrons	25% AA, 50% Aa e 25% aa
Aa x aa	50% olhos vermelhos e 50% olhos marrons	50% Aa e 50% aa
aa x aa	100% olhos marrons	100% aa

Gene ORL

Cruzamentos	Frequência Fenotípica	Frequência Genotípica
OO x OO	100% orelhas grandes	100% OO
OO x Oo	50% orelhas grandes e 50% orelhas médias	50% OO e 50% Oo
OO x oo	100% orelhas médias	100% Oo
Oo x Oo	25% orelhas grandes, 50% orelhas médias e 25% orelhas pequenas	25% OO, 50% Oo e 25% oo
Oo x oo	50% orelhas médias e 50% orelhas pequenas	50% Oo e 50% oo
oo x oo	100% orelhas pequenas	100% oo

Gene *Colorless*

Cruzamentos	Frequência Fenotípica	Frequência Genotípica
PP x PP	100% Pretos	100% PP
PP x PB	100% Pretos	50% PP e 50% PB
PP x PC	100% Pretos	50% PP e 50% PC
PP x PM	100% Pretos	50% PP e 50% PM
PP x BB	100% Pretos	100% PB
PP x BC	100% Pretos	50% PB e 50% PC
PP x BM	100% Pretos	50% PB e 50% PM
PP x CC	100% Pretos	100% PC
PP x CM	100% Pretos	50% PC e 50% PM
PP x MM	100% Pretos	100% PM
PB x PB	75% Pretos e 25% Brancos	50% PB, 25% PP e 25% BB
PB x PC	75% Pretos e 25% Brancos	25% PP, 25% PB, 25% PC e 25% BC
PB x PM	75% Pretos e 25% Brancos	25% PP, 25% PB, 25% PM e 25% BM
PB x BB	50% Pretos e 50% Brancos	50% PB e 50% BB
PB x BC	50% Pretos e 50% Brancos	25% PB, 25% PC, 25% BB e 25% BC
PB x BM	50% Pretos e 50% Brancos	25% PB, 25% PM, 25% BB e 25% BM
PB x CC	50% Pretos e 50% Brancos	50% PC e 50% BC
PB x CM	50% Pretos e 50% Brancos	25% PC, 25% PM, 25% BC e 25% BM
PB x MM	50% Pretos e 50% Brancos	50% PM e 50% BM
PC x PC	75% Pretos e 25% Cinzas	50% PC, 25% PP e 25% CC
PC x PM	75% Pretos e 25% Mesclados	25% PP, 25% PM, 25% PC e 25% CM
PC x BB	50% Pretos e 50% Brancos	50% PB e 50% BC
PC x BC	50% Pretos, 25% Brancos e 25% Cinzas	25% PB, 25% PC, 25% BC e 25% CC
PC x BM	50% Pretos, 25% Brancos e 25% Mesclados	25% PB, 25% PM, 25% BC e 25% CM
PC x CC	50% Pretos e 50% Cinzas	50% PC e 50% CC
PC x CM	50% Pretos, 25% Cinzas e 25% Mesclados	25% PC, 25% PM, 25% CC e 25% CM
PC x MM	50% Pretos e 50% Mesclados	50% PM e 50% CM
PM x PM	75% Pretos e 25% Marrons	50% PM, 25% PP e 25% MM
PM x BB	50% Pretos e 50% Brancos	50% PB e 50% BM
PM x BC	50% Pretos, 25% Brancos e 25% Mesclados	25% PB, 25% PC, 25% BM e 25% CM
PM x BM	0% Pretos, 25% Brancos e 25% Marrons	25% PB, 25% PM, 25% BM e 25% MM
PM x CC	50% Pretos e 50% Mesclados	50% PC e 50% CM
PM x CM	50% Pretos, 25% Mesclados e 25% Marrons	25% PC, 25% PM, 25% CM e 25% MM
PM x MM	50% Pretos e 50% Marrons	50% PM e 50% MM
BB x BB	100% Brancos	100% BB
BB x BC	100% Brancos	50% BB e 50% BC
BB x BM	100% Brancos	50% BB e 50% BM
BB x CC	100% Brancos	100% BC
BB x CM	100% Brancos	50% BC e 50% BM
BB x MM	100% Brancos	100% BM

BC X BC	75% Brancos e 25% Cinzas	50% BC, 25% BB e 25% CC
BC X BM	75% Brancos e 25% Mesclados	25% BB, 25% BC, 25% BM e 25% CM
BC X CC	50% Brancos e 50% Cinzas	50% BC e 50% CC
BC X CM	50% brancos, 25% Cinzas e 25% Mesclados	25% BC, 25% BM, 25% CC e 25% CM
BC X MM	50% Brancos e 50% Mesclados	50% BM e 50% CM
BM X BM	75% Brancos e 25% Marrons	50% BM, 25% BB e 25% MM
BM X CC	50% Brancos e 50% Mesclados	50% BC e 50% CM
BM X CM	50% Brancos, 25% Mesclados e 25% Marrons	25% BC, 25% BM, 25% CM e 25% MM
BM X MM	50% Brancos e 50% Marrons	50% BM e 50% MM
CC X CC	100% Cinzas	100% CC
CC X CM	50% Cinzas e 50% Mesclados	50% CC e 50% CM
CC X MM	100% Mesclados	100% CM
CM X CM	50% Mesclados, 25% Cinzas e 25% Marrons	50% CM, 25% CC e 25% MM
CM X MM	50% Mesclados e 50% Marrons	50% CM e 50% MM
MM X MM	100% Marrons	100% MM

Gene LT

Cruzamentos	Frequência Fenotípica	Frequência Genotípica
LL x LL	Não ocorre/LL não compatível com a vida	Não ocorre/LL não compatível com a vida
LL x LT	100% Grandes	100% LT (indivíduos LL não são compatíveis com a vida)
LT x LT	66,7% Grandes e 33,3% Pequenos	66,7% LT e 33,3% TT (indivíduos LL não são compatíveis com a vida)
LT x TT	50% Grandes e 50% Pequenos	50% LT e 50% TT
TT x TT	100% Pequenos	100% TT

Genética neoliberal, cultura e altruísmo

A antropóloga Susan McKinnon, em seu livro *Neo-liberal Genetics: They Myths and Moral Tales of Evolutionary Genetics*, com publicação original datada em 2006 e publicado em português sob o título “Genética Neoliberal: Uma crítica antropológica da psicologia evolucionista” em 2021, critica veementemente diversos preceitos genéticos e evolutivos.



Yorran Hardman Araújo Montenegro

Professor substituto da Universidade Estadual da Paraíba, Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Doutorando em Neurociência pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Autor para correspondência – yorran_montenegro@hotmail.com

Palavras-chave: genética neoliberal, Susan Mckinnon, evolução

O livro é dividido em cinco capítulos. No primeiro capítulo, *Mente e Cultura*, há uma crítica à ideia de que a herança genética seria interpretada pelos geneticistas e psicólogos evolucionistas como uma força condutora para comportamentos de natureza rígida, ausente de flexibilidade comportamental ou propósitos (p. 37, 45-47), impossibilitando que o próprio indivíduo tenha controle sobre suas escolhas (p. 62-63) ou sofra influências culturais (p. 67-69). No capítulo dois, *Indivíduo e Sociedade*, a autora explana visões a respeito da seleção de parentesco. No capítulo 3, *Sexo e Gênero*, há uma crítica à visão da psicologia evolutiva a respeito dos comportamentos diferenciais entre machos e fêmeas. O capítulo 4, *Ciência e Ficção*, foca em limitações de abordagens experimentais. Finalmente, no capítulo 5, *Ciência e Moralidade*, há uma crítica à responsabilidade dos psicólogos evolucionistas e geneticistas no desenvolvimento de suas teorias.

A obra de McKinnon pode ser uma importante referência unificando o debate amplo das ciências sociais, humanas e biológicas. Trabalhando a obra em sala de aula, em especial com turmas na faixa etária de 15 a 17 anos, professores de disciplinas chave como História, Filosofia, Sociologia e Biologia poderiam realizar importantes intervenções que contribuíssem para o desenvolvimento de um pensamento crítico nos alunos a respeito de métodos da ciência. Os debates poderiam abordar a teoria evolutiva, o comportamento social humano e as implicações das inferências realizadas em estudos antropológicos sobre os achados em outras culturas. Faz-se a sugestão de trabalhar, por exemplo, como os testes de paternidade, uma tecnologia es-

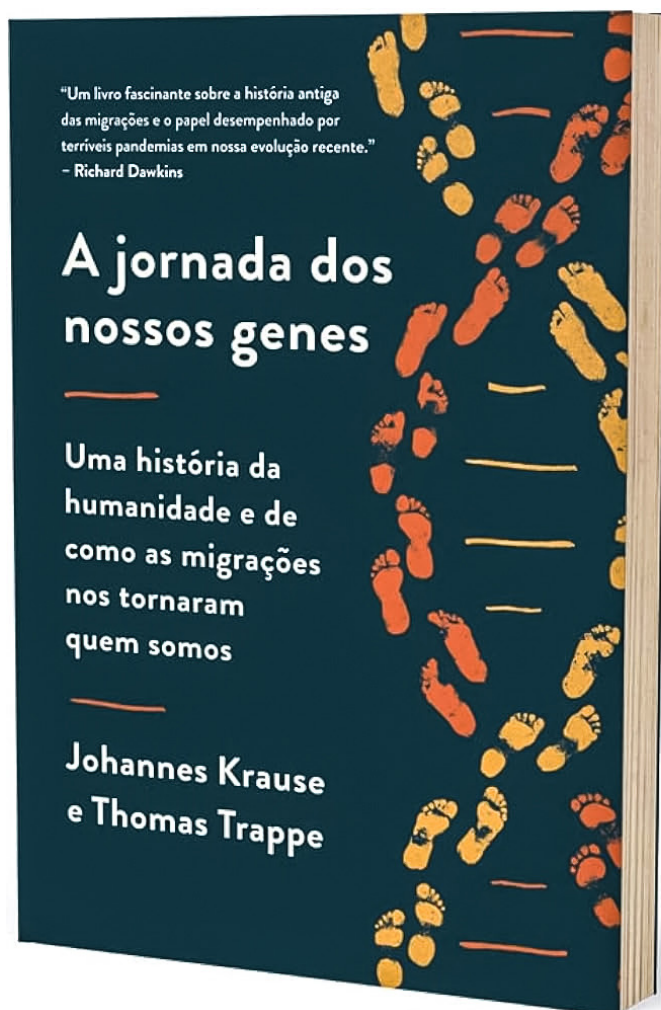
sencialmente biológica, podem influenciar as relações sociais de família: seria a família um construto genético, apenas, ou há outras formas de compreender essa construção? Quem é mais afetado por uma visão determinística biológica de família?

Oferecer uma perspectiva integrativa entre as diferentes disciplinas também pode lançar luz a algumas críticas importantes levantadas pela autora, em especial no que diz respeito ao comportamento humano. A genética possui um grande papel no entendimento da transmissão de informações genéticas e, dentre estas, encontram-se as informações comportamentais dos organismos vivos. No entanto, não há, dentro do campo científico, uma rigidez teórica absoluta quanto ao comportamento, sendo possível entendê-lo como um conjunto de influências ambientais em interação com as informações contidas no DNA dos organismos. Levando essa questão em consideração, o campo científico pode receber de forma benéfica a crítica da autora quanto aos usos de modelos animais, uma vez que grande parte dos trabalhos utiliza apenas modelos de animais machos, em detrimento dos modelos de animais de fêmeas – acarretando problemas interpretativos no campo de conhecimento comportamental.

A obra de Susan McKinnon oferece uma oportunidade ímpar de discutir ciência, métodos e interconectar áreas diversas do conhecimento humano, possibilitando uma troca capaz de enriquecer cognitivamente o fazer ciência em sala de aula, impactando a vida dos estudantes com a possibilidade de difusão do saber científico e promovendo uma discussão saudável sobre o que faz o comportamento humano.

Migrações, casamentos e pandemias: histórias contadas pela arqueogenética

A Arqueogenética é um dos mais jovens ramos dentro da área das Ciências Naturais. A obra “A jornada dos nossos genes: Uma história da humanidade e de como as migrações nos tornaram quem somos” (Editora Sextante, 2022, 288 páginas), escrita pelo bioquímico alemão Johannes Krause e por Thomas Trappe, jornalista especializado em temas da saúde, baseia-se nas últimas descobertas dessa área de investigação para contar uma história humana que remonta há milhares de anos.



Fabrizio Luís Lovato

Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas, Doutor em Educação em Ciências: Química da Vida e Saúde pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM/RS). Professor no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul-rio-grandense (IFSul), campus Visconde da Graça (Pelotas, RS)
Autor para correspondência – fabriciolovato@ifsul.edu.br

Palavras-chave: DNA antigo, pré-história, paleogenômica, ancestralidade genética, interdisciplinaridade

Os arqueogeneticistas empregam métodos da biologia molecular para analisar DNA pré-histórico. Isso permite extrair e analisar o material genético de ossos humanos de um passado distante, sendo “possível identificar não só os perfis genéticos dos mortos, mas também o modo como seus genes se espalharam”, podendo-se descobrir “quando os nossos antepassados chegaram e de onde eles vieram” (p. 8).

A recuperação de ossos, dentes e até mesmo de amostras de solo antigas tem permitido novas possibilidades para a Arqueologia, sendo agora possível identificar padrões migratórios, as conexões e miscigenações genéticas entre diferentes tribos humanas, bem como o surgimento e a disseminação de doenças, inclusive na Idade da Pedra. Para os autores, essa potencialidade científica é considerada tão relevante quanto a revolução tecnológica que ocorreu com a possibilidade de datação pela técnica do radiocarbono, na década de 1950.

Os relatos apresentados concentram-se na história primeva da Europa, começando com a Idade do Gelo. O texto está organizado em 10 capítulos, cada um dos quais é precedido por um mapa, indicando rotas de migração e uma linha do tempo com os principais eventos e locais discutidos a seguir. Ao longo do livro, há diversas ilustrações (em preto e branco) e caixas com textos complementares, com explicações de conceitos que podem ser utili-

zados por professores de Biologia para solicitar aos alunos pesquisas mais aprofundadas.

A linguagem da obra é acessível, traduzindo o conhecimento para o público geral (sem necessidade de formação acadêmica) e apresentando temas complexos de uma maneira envolvente. O leitor irá se deparar com diversas informações curiosas como, por exemplo, que os primeiros caçadores-coletores europeus possuíam a pele escura e olhos azuis, dentre muitas outras.

O último capítulo discute brevemente tópicos contemporâneos sobre os quais as pesquisas genéticas podem lançar luz e propõe reflexões sobre o futuro de nossas sociedades. Para citar um caso, ainda que ideologias racistas do século XX procuraram se utilizar de argumentos científicos, “a genética hoje é menos compatível com o pensamento baseado na raça do que nunca” (p. 243).

Em conclusão, o livro possui potencial para uso tanto pelo professor como por alunos do Ensino Médio ou Superior, podendo inspirar propostas de atividades e discussões/debates interdisciplinares. A título de exemplo, ao serem abordadas doenças pretéritas, é importante compreender a disseminação de vírus e bactérias devido ao aumento do contato entre grupos humanos (Biologia), as transformações nas estruturas sociais que provocaram (História) e a influência do ambiente físico na propagação de epidemias (Geografia).

Um gene em movimento: o papel do *IS6110* no fenótipo, patogenicidade e diagnóstico do *Mycobacterium tuberculosis*



**João Guilherme Souza Oliveira¹, LÍlian Maria Lapa Montenegro²,
Willisses Henrique Veloso Carvalho-Silva³**

¹Bacharel em Biomedicina, mestrando pelo "Programa de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde (IAM/FIOCRUZ-PE)

²Graduação em Ciências Biológicas na Universidade Federal Rural de Pernambuco, mestrado em Biofísica pela Universidade Federal de Pernambuco e doutorado em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisadora do Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ

³Bacharel em Ciências Biológicas (UFPE), Mestre em Genética (UFPE), Doutor em Biologia Aplicada à Saúde (Instituto Keizo Asami-UFPE). PDJ no Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ-PE) e professor de Medicina do Centro Universitário Facol (UNIFACOL)

Autor para correspondência - joao.gsoliveira@ufpe.br

Palavras-chave: tuberculose, transposon, sequência de inserção, teste molecular

O *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) é a bactéria que causa a tuberculose (TB), sendo a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo. Uma parte do material genético dessa bactéria corresponde a uma sequência de nucleotídeos, a chamada sequência de inserção 6110 (IS6110), pertencente à família IS3. Essa sequência é um elemento genético móvel de classe 2 (transposon) sendo específico do *M. tuberculosis*. A partir dos seus mecanismos de transposição, o IS6110 pode ser capaz de induzir fenótipos associados à virulência e à vantagem adaptativa diante do sistema imunológico do hospedeiro. A compreensão da dinâmica do IS6110 é essencial para elucidar mecanismos de virulência do Mtb e aprimorar estratégias diagnósticas e de controle da TB.

Mycobacterium tuberculosis e a Tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) é uma bactéria que é o agente etiológico da tuberculose (TB), uma doença infectocontagiosa responsável por altos índices de morbidade e mortalidade no mundo. Morfologicamente, o Mtb apresenta-se na forma de bacilo, e é transmitido pelo ar, alcançando os pulmões, onde tem como alvo inicial os **macrófagos** dos alvéolos pulmonares, etapa fundamental para o estabelecimento da infecção. Em 2023, ultrapassando a COVID-19, a TB voltou a ser a principal causa de morte por um único agente infeccioso, somando cerca de 1,25 milhões de óbitos e 10,8 milhões de casos. Atualmente, o Brasil está entre os 30 países mais afetados pela TB e considerados prioritários pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no combate à doença, registrando, somente em 2024, cerca de 84 mil casos e cerca de 6 mil óbitos em 2024.

O Mtb faz parte de um grupo de sete organismos muito próximos geneticamente, denominado de **complexo** *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), incluindo *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. microti* e *M. canetti* (Figura 1). O CMTB é um grupo que compartilha, no seu genoma, sequências idênticas de DNA que codificam RNA ribossômico 16S

e com alta homogeneidade genética (99,9% de similaridade de nucleotídeos), mas distinguem-se em suas características fenotípicas e mecanismos patológicos no hospedeiro. Tal elevada similaridade sugere um **gargalo evolutivo** recente e uma subsequente **expansão clonal** a partir de um ancestral comum (do inglês, *most recent common ancestor* – MRCA), que surgiu há cerca de 40.000 anos na África Oriental, região considerada o local de sua origem. Entretanto, evidências históricas e moleculares indicam que a associação entre o Mtb e os seres humanos é muito mais antiga, com infecções presentes em homínidos na África Oriental há milhões de anos. Registros de tuberculose foram identificados em múmias do Egito Antigo, confirmados por análises de DNA e por alterações ósseas características, demonstrando a persistência da doença ao longo de diferentes civilizações até os dias atuais, quando permanece como um importante problema de saúde pública mundial.

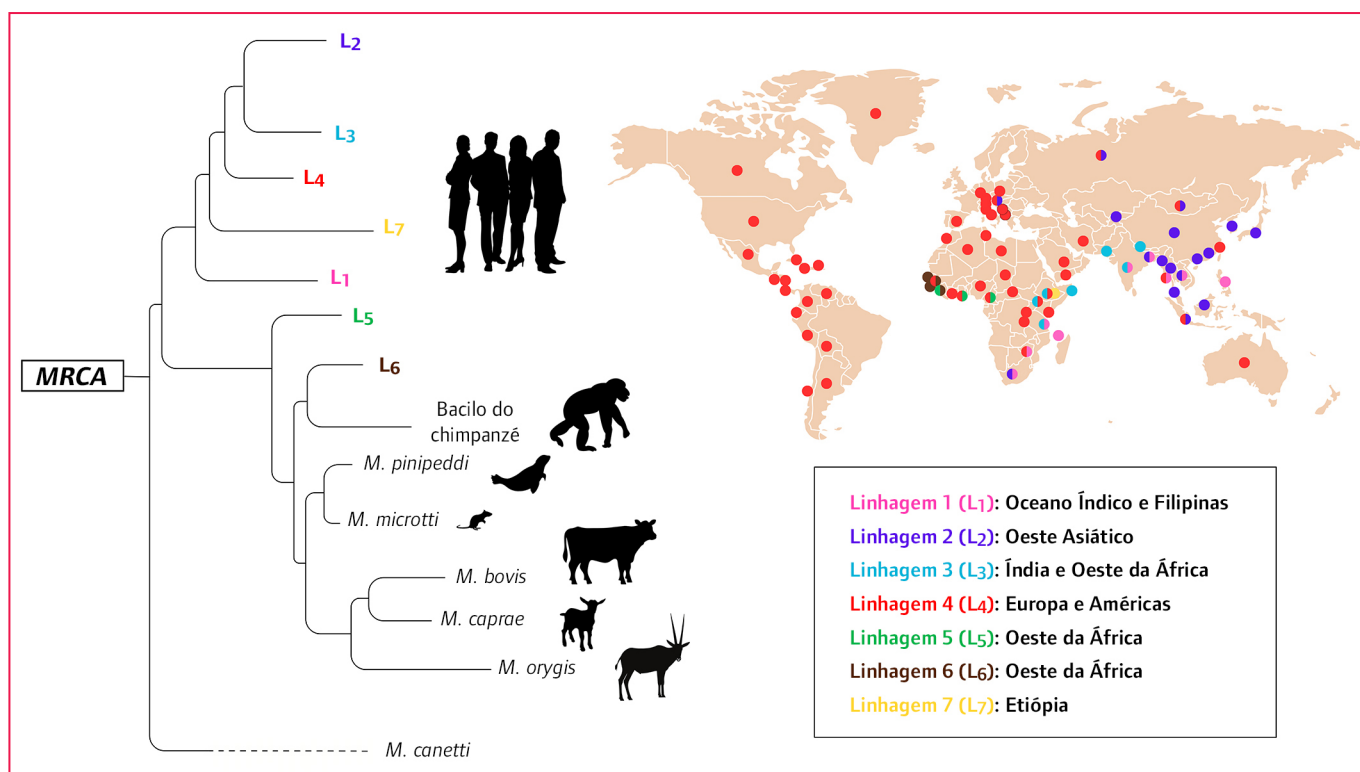
No genoma do Mtb, certos elementos genéticos, como a sequência de inserção 6110 (do inglês, *Insertion Sequence 6110* – IS6110), apresentam a capacidade de transpor-se (“saltar”) para diferentes regiões genômicas, caracterizando um transposon. A compreensão do papel do IS6110 é fundamental para o entendimento dos processos de patogênese e evolução do patógeno, além da sua relevância clínica no diagnóstico da TB e, consequentemente, no controle da transmissibilidade da doença em escala global.

Gargalo evolutivo - Trata-se de um evento evolutivo no qual o tamanho de uma população é drasticamente reduzido, decorrente de eventos ambientais ou isolamento geográfico.

Expansão clonal - Multiplicação de um grupo de bactérias geneticamente idênticas a partir de um ancestral comum.

Macrófagos - Células do sistema imunológico responsáveis por reconhecer, englobar e destruir microrganismos, além de participar da ativação da resposta imune por meio da apresentação de antígenos a outras células de defesa.

Complexo - Conjunto de microrganismos geneticamente muito semelhantes, pertencentes ao mesmo grupo, que compartilham características biológicas e patogênicas, mas que podem ser classificados em espécies diferentes.

**Figura 1.****Filogenia e distribuição geográfica do CMTB.**

Sugere-se que as espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) surgiram de um ancestral comum mais recente (MRCA), que teria surgido há cerca de 40.000 anos. As linhagens capazes de infectar exclusivamente os seres humanos estão representadas de forma colorida, enquanto as linhagens adaptadas aos animais estão na cor cinza. Além disso, destaca-se o mapa com a distribuição global das sete principais linhagens de CMTB adaptadas aos humanos.

ORF - Trecho de uma sequência do DNA que potencialmente pode ser traduzido na célula para produzir uma proteína. Ele começa em um ponto específico de início (côdon ATG), termina em um códon de parada e possui vários códons correspondentes a aminoácidos, indicando que aquela sequência pode gerar uma proteína funcional.

Remodelação Cromossômica

- Alteração na estrutura, quantidade ou arranjo dos cromossomos, como deleção, duplicação e inserção.

IS6110: o gene saltador

Na década de 1950, a pesquisadora Barbara McClintock identificou a presença de elementos genéticos móveis (EGMs) e elucidou seu papel na **remodelação cromossômica** de espécies de milho. Os EGMs podem ser classificados em duas categorias principais: classe I e classe II. Os EGMs de classe I, também conhecidos como retrotransposons, possuem a capacidade de mover-se no genoma por meio de um mecanismo de “copiar e colar”. Em primeiro lugar, são transcritos em RNA e posteriormente convertidos novamente em DNA por ação de uma enzima transcriptase reversa (Figura 2A). No caso dos EGMs de classe II, geralmente denominados transposons, eles codificam outro tipo de enzima chamada transposase, que permite seu deslocamento no genoma por meio de um mecanismo de “cortar e colar” (Figura 2B). Em bactérias, esses transposons

são chamados de sequências de inserção (IS – *Insertion Sequences*).

O IS6110 é um elemento de inserção do tipo transposon, específico do CMTB. Trata-se de uma sequência com 1358 pares de bases (pb), que pertence à família IS3 de sequências de inserção. Estudos demonstram que esse elemento pode estar presente em múltiplas cópias – variando de aproximadamente 10 a 156 – em diferentes cepas de Mtb. O IS6110 possui duas regiões do DNA chamadas **ORFs** (*open reading frames* ou quadros de leitura abertos), denominadas orfA e orfB que, após serem transcritas, podem ser traduzidas em proteínas nas células. Essas duas ORFs apresentam sequências repetidas invertidas em suas extremidades e se sobrepõem parcialmente, ou seja, compartilham um par de bases (1 pb) da sua sequência no DNA (Figura 3). Cada uma dessas ORFs pode ser traduzida separadamente, originando proteínas individuais (A e B) que ajudam a controlar a movimentação do IS6110 dentro do genoma.

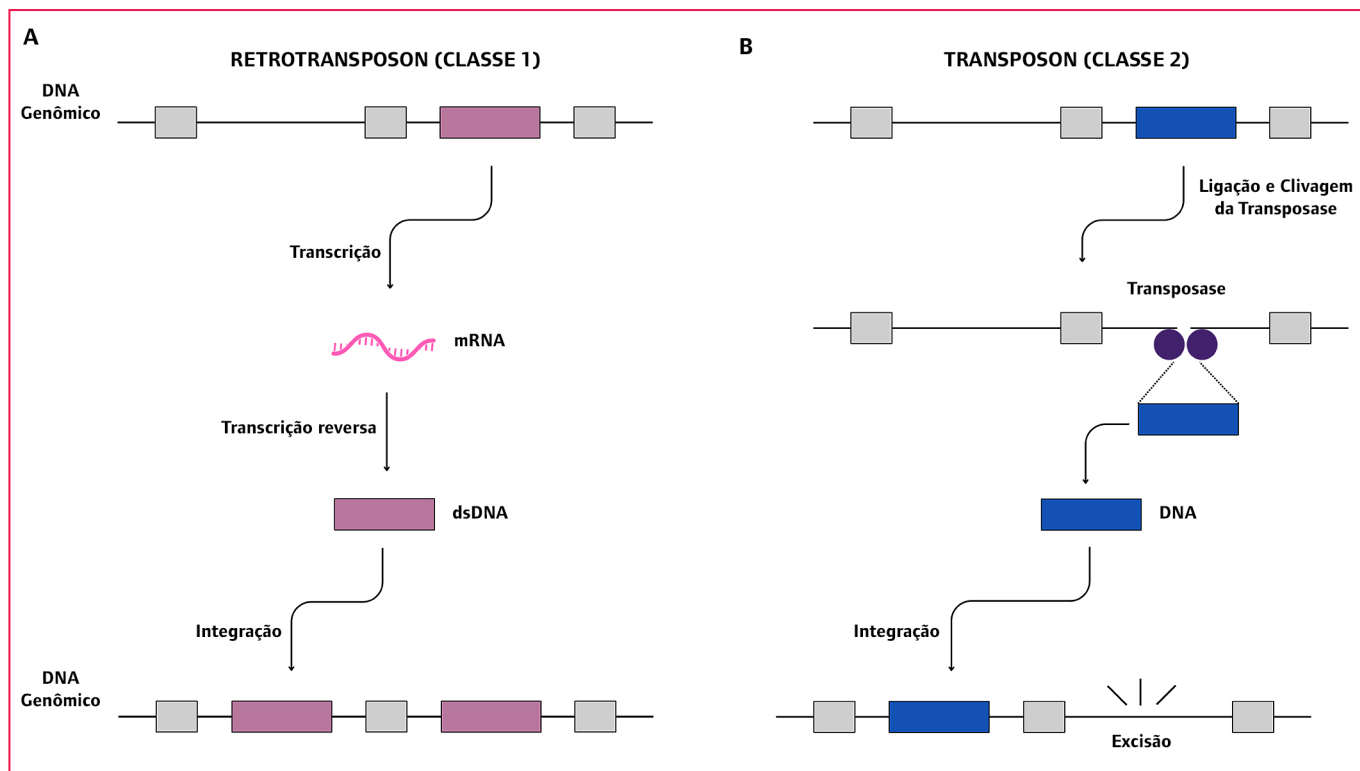


Figura 2. As duas principais classes de elementos genéticos móveis (EGMs). (A) Os retrotransposons (Classe 1), utilizam o método de “copiar e colar”, a partir da transcrição dos transposons em RNA, seguida de uma transcrição reversa e integração a um novo local do DNA genômico. (B) Os transposons (Classe 2) executam um processo de “cortar e colar”, no qual são removidos do local de origem a partir da ação das transposases e integrados em outra região alvo do DNA genômico, enquanto o local de origem sofre o processo de excisão e reparo.

Frameshift translacional - Mecanismo no qual o ribossomo muda a forma de leitura do RNA (deslocando a matriz de leituras das trincas) durante a produção de uma proteína. Essa mudança permite que dois quadros de leitura (ORFs) diferentes do DNA sejam traduzidos juntos, formando uma única proteína maior e funcional.

Além disso, em algumas situações, ocorre um mecanismo especial na tradução do RNA, chamado de mudança do quadro de leitura (**frameshift**) translacional, no qual o ribossomo (a estrutura responsável por produzir proteínas) muda a forma de leitura do RNA e passa a ler as trincas de modo diferente e deslocado. Esse “deslizamento” permite que as duas ORFs sejam traduzidas em conjunto, formando uma **proteína de fusão**, chamada orfAB. No caso do *IS6110*, essa proteína de fusão corresponde à transposase, a enzima responsável por permitir que essa sequência de inserção se mova e se insira em diferentes regiões do DNA bacteriano.

Proteína de fusão - É uma única proteína formada pela junção de duas sequências nucleotídicas diferentes, originárias de sequências que codificam duas proteínas distintas.

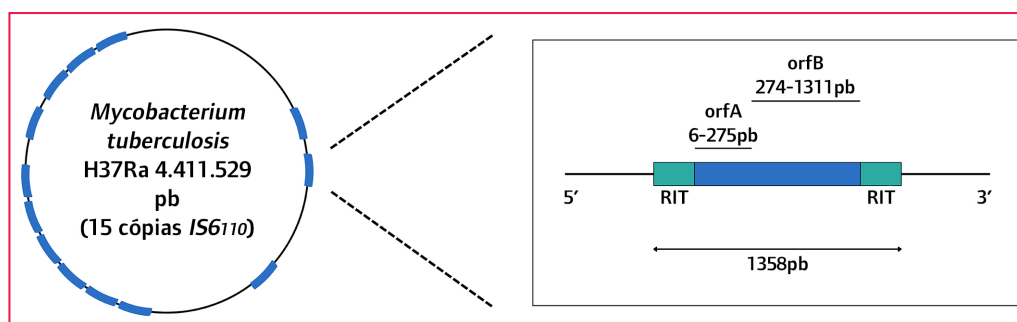


Figura 3. Ilustração esquemática da sequência *IS6110*. O gene *IS6110*, comumente presente em 10 a 15 cópias nas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), é constituído por dois quadros de leitura abertos sobrepostos (ORFs, orfA e orfB) e possui repetições invertidas terminais (RITs) em suas extremidades.

IS6110: uma faca de dois gumes para o Mtb?

Atualmente, sabe-se que a frequência de transposição do *IS6110* pode influenciar diretamente o fenótipo do Mtb, uma vez que esse elemento pode atuar como sequência promotora no local em que ele se insere, modulando a expressão de genes vizinhos e, potencialmente, aumentando a virulência do patógeno. Isso ocorre porque o *IS6110* contém, em sua própria sequência, regiões semelhantes à sequência dos **promotores bacterianos**, incluindo sequências consenso reconhecidas pela RNA polimerase, especialmente em seu extremo 3'. Assim, quando o *IS6110* se insere próximo a um gene e na orientação adequada, ele pode aumentar ou alterar o nível de expressão desse gene. Entretanto, ainda não há consenso na literatura acerca do impacto do número de cópias, da redução ou do aumento da atividade de transposição sobre o aumento ou diminuição da patogenicidade do Mtb.

Já foi relatado, por exemplo, que o *IS6110* pode atuar como um promotor móvel, uma vez que, após sua transposição e integração próxima a regiões gênicas, pode iniciar ou aumentar a transcrição de genes adjacentes. Dentre os genes que sofreram influência, destaca-se o *phoP*, um gene associado ao crescimento prejudicado de Mtb em macrófagos de camundongos. Em um **isolado clínico** responsável por um surto de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a drogas (Mtb-DR), observou-se que a transcrição de *phoP* foi aumentada cerca de dez vezes após a inserção do *IS6110* a montante do códon de início da tradução (ATG). Portanto, acredita-se que essa regulação positiva provavelmente esteja associada ao aumento da virulência durante o processo infeccioso.

Nesse contexto, surgiu a hipótese de que o maior número de cópias do *IS6110* estaria

relacionado ao aumento da virulência do Mtb durante a infecção. Essa suposição baseou-se em um estudo realizado em 2004, no qual se observou que a linhagem *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W apresentava 21 cópias do *IS6110* – o maior número entre todas as cepas analisadas –, sendo reconhecida por sua elevada patogenicidade e resistência a múltiplos fármacos.

No entanto, cepas com baixo número de cópias desse transposon também são capazes de causar surtos e desenvolver resistência a medicamentos. Espécies como *M. bovis*, que apresentam apenas uma cópia do *IS6110* em seu genoma, demonstram elevada capacidade de transmissão e infecção. Além disso, já foi descrito na literatura que a presença de um número excessivo de cópias desse elemento em diversas regiões do genoma do Mtb pode resultar na inativação ou exclusão de genes essenciais, e isso pode ser potencialmente prejudicial ao patógeno. Sendo assim, os efeitos da inserção do *IS6110* no genoma micobacteriano podem ser deletérios ou vantajosos do ponto de vista evolutivo, a depender da região afetada. Esses achados sugerem que diferentes espécies micobacterianas adotam distintos mecanismos de sobrevivência e adaptação, independentemente do conteúdo genômico relacionado ao *IS6110*.

Diante disso, surge o questionamento: qual é, de fato, o papel do *IS6110*? Trata-se de um gene egoísta ou de um fator vantajoso para o patógeno? Na primeira hipótese, sua presença não teria impacto significativo para o Mtb, atuando apenas como um elemento genético passivo, com potencial de gerar desequilíbrios quando presente em elevado número de cópias. Já na segunda hipótese, o *IS6110* poderia representar uma estratégia adaptativa utilizada pelo patógeno como uma “válvula de escape” frente a ambientes hostis ou condições de estresse. Essa característica possibilitaria eventos de transposição que culminariam na indução de fenótipos associados à virulência e à vantagem adaptativa diante do sistema imunológico do hospedeiro.

Promotor bacteriano -

Conjunto de sequências consenso (conservadas evolutivamente) que são reconhecidas pelas enzimas RNA polimerases bacterianas, permitindo o início da transcrição de um RNA.

Isolado clínico -

Corresponde a uma amostra bacteriana obtida diretamente de um paciente e posteriormente cultivada em laboratório para fins de identificação e análise.

Importância diagnóstica do *IS6110*

O *IS6110* possui significativa importância laboratorial, sendo amplamente utilizado como alvo em métodos moleculares para a detecção do Mtb. A presença de múltiplas cópias no genoma aumenta o número de alvos disponíveis, contribuindo para a elevação da sensibilidade dos testes diagnósticos. Atualmente, diversas metodologias, incluindo algumas em desenvolvimento ou aprimoramento, utilizam o *IS6110* como gene-alvo principal para diagnóstico da TB.

Entre essas metodologias, destaca-se a PCR (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*), técnica versátil, específica, econômica e de rápida execução, que permite utilizar diferentes tipos de amostras biológicas. Para detalhes sobre a PCR, ver *Genética na Escola*. V 14, n.2 (2019). Neste caso, o gene *IS6110* é o alvo da reação, sendo multiplicado de forma exponencial e detectado em amostras biológicas de pacientes com TB. A PCR requer ciclos térmicos distintos para a desnaturação, hibridação dos iniciadores (*primers*) e extensão do DNA. Existem variações dessa técnica. Além da PCR convencional, de natureza qualitativa, com análise do produto por eletroforese e/ou sequenciamento, existe também a PCR em tempo real (qPCR ou PCR quantitativa), que permite a avaliação dinâmica da quantidade do DNA amplificado durante a reação (Figura 4A).

O **LAMP** (do inglês, *Loop-mediated isothermal amplification*, veja o BOX 1) representa uma alternativa simples de diagnóstico, também específica e de baixo custo. No método LAMP, estruturas em alça se formam devido ao modo como a síntese do DNA ocorre. Durante o processo, as fitas recém-formadas passam a conter sequências complementares em sua própria estrutura. Quando essas fitas são liberadas da molécula original, elas tendem a se dobrar sobre si mesmas, pois suas extremidades complementares se pareiam

espontaneamente, resultando na formação de estruturas em alça (*loops*). Essas estruturas em alça facilitam a amplificação porque funcionam como moldes altamente eficientes para novas sínteses de DNA. Cada alça cria múltiplos pontos de início para a atividade da DNA polimerase, permitindo que a síntese ocorra de forma contínua e simultânea. Como resultado, o DNA-alvo é amplificado de maneira rápida e eficiente, mesmo em temperatura constante (65°C), o que explica a alta velocidade e sensibilidade do método LAMP. Essa característica elimina a necessidade de equipamentos complexos, como os termocicladores, geralmente utilizados na PCR. Por sua simplicidade e rapidez, o LAMP é especialmente indicado para o diagnóstico da tuberculose em locais com poucos recursos e é atualmente recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Figura 4B). A diferença principal entre o LAMP e a PCR consiste no fato de que a PCR requer variação de temperatura para desnaturação, hibridação de iniciadores (*primers*) e extensão do DNA, enquanto o LAMP promove a amplificação em temperatura constante, utilizando *primers* que induzem a formação de estruturas em alça, permitindo síntese contínua do DNA sem necessidade de variação de temperatura.

Já o TRM-TB (teste rápido molecular para tuberculose, ou Xpert MTB/RIF) é uma plataforma automatizada baseada em **PCR multiplex** em tempo real. O sistema possibilita tanto a extração do DNA na preparação da amostra biológica quanto a amplificação e detecção do Mtb em um único processo, fornecendo resultados em cerca de 90 minutos (Figura 4C). No Xpert MTB/RIF, duas sequências são o alvo para o diagnóstico de TB, ambas de transposons: o *IS6110* e o *IS1081*. Além da identificação do patógeno, o teste também detecta mutações associadas à resistência à rifampicina, principal fármaco utilizado no tratamento da TB. Apesar das limitações relacionadas ao custo elevado e à restrição de uso a certos tipos de amostras, excluindo o sangue, o TRM-TB é considerado, pela OMS, o padrão-ouro entre os testes moleculares para o diagnóstico de TB.

LAMP - É uma técnica de amplificação do DNA, que ocorre em uma temperatura constante (~65°C), sem a necessidade de um termociclador como na PCR. O DNA amplificado no processo pode ser detectado a partir da mudança de coloração, turbidez ou fluorescência.

PCR multiplex - Trata-se de um tipo de PCR que permite, em uma única reação, a amplificação simultânea de diversas sequências alvo, porque na reação são utilizados mais de um par de iniciadores (*primers*).

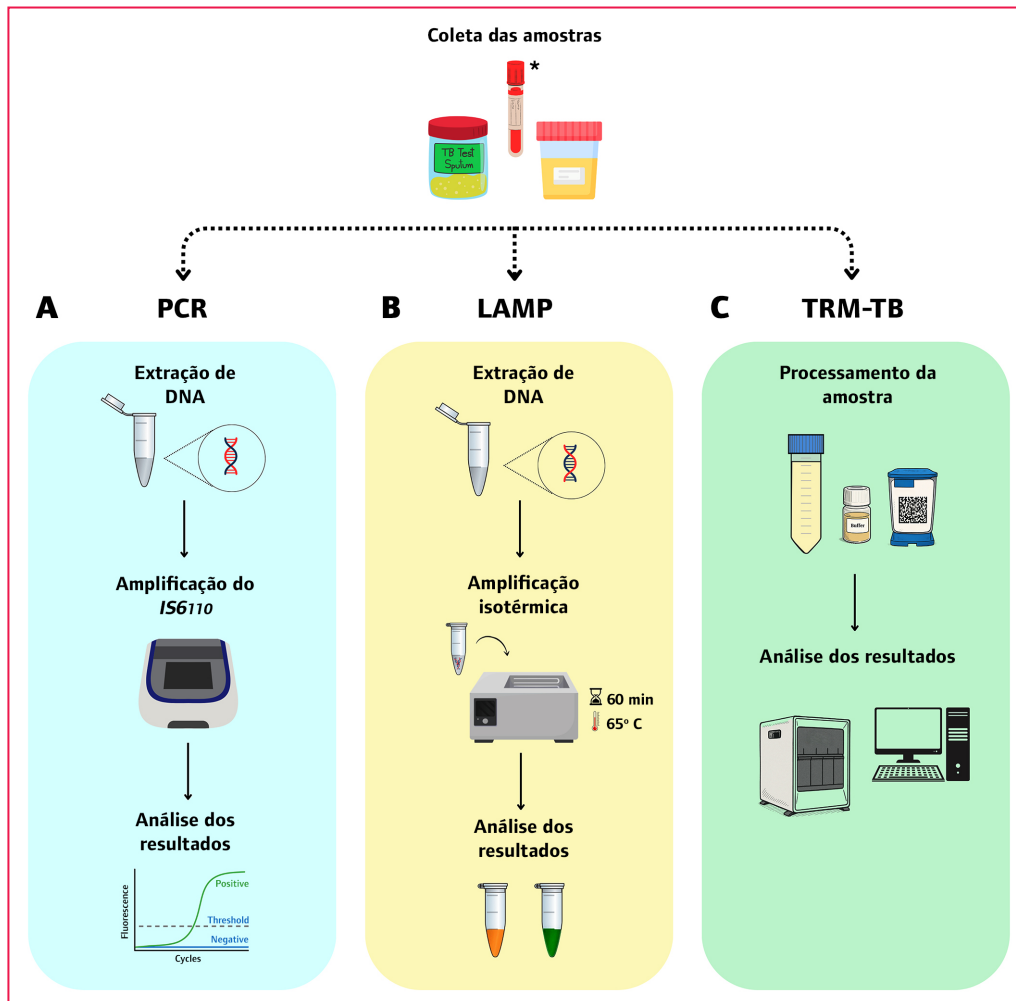


Figura 4. Principais técnicas moleculares utilizadas para a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) a partir da amplificação do *IS6110*. (A) Para o diagnóstico por PCR, inicialmente realiza-se a extração do DNA genômico. Em seguida, ocorre a amplificação do *IS6110* e, por fim, análise de resultados a partir da quantificação dinâmica do DNA amplificado durante a reação. (B) O LAMP também é iniciado com a extração de DNA e o material genômico é submetido à **amplificação isotérmica** em banho-maria, por 60 minutos, a 65°C. A análise dos resultados baseia-se na colorimetria, sendo a cor verde indicativa de resultado positivo e a cor laranja, de resultado negativo. (C) No caso do TRM-TB, as amostras biológicas de urina e escarro são processadas, misturadas com um reagente (*buffer*) e posteriormente adicionadas ao cartucho, que é inserido no aparelho para as reações de PCR e análise dos resultados. O asterisco (*) na amostra de sangue indica que esse tipo de amostra biológica não é processada pelo TRM-TB.

O que aprendemos?

Diante do exposto, foi possível compreender de forma mais aprofundada aspectos conceituais, estruturais e mecânicos do gene *IS6110*. Sua classificação como EGM do tipo transposon possibilita mudanças fenotípicas significativas relacionadas à evolução, patogenicidade e sobrevivência do Mtb, agente etiológico da TB. Ademais, ficou evidenciada sua importância laboratorial para o diagnóstico molecular da doença, sendo o *IS6110* a principal sequência alvo dos métodos moleculares atualmente utilizados. Estudos que elucidam os mecanismos e as consequências da ação desse gene são indispensáveis para compreender seu papel no ciclo de vida do patógeno e como ele pode influenciar a infecção no hospedeiro – especialmente os seres humanos.

Para saber mais

GAGNEUX, S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 4, p. 202–213, 19 fev. 2018.

GONZALO-ASENSIO, J. et al. New insights into the transposition mechanisms of *IS6110* and its dynamic distribution between *Mycobacterium tuberculosis* Complex lineages. *PLOS Genetics*, v. 14, n. 4, p. e1007282, 12 abr. 2018.

MCEVOY, C. R. E. et al. The role of *IS6110* in the evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, v. 87, n. 5, p. 393–404, 1 set. 2007.

MUKHERJEE, S. et al. Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnosics. *Tuberculosis*, v. 140, p. 102340, 1 maio 2023.

WHO. *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2024*. Geneva: World Health Organization, 2024.

Amplificação isotérmica - É um método de multiplicação de moléculas do DNA que ocorre em temperatura constante, sem a necessidade de aquecer e resfriar a amostra várias vezes.

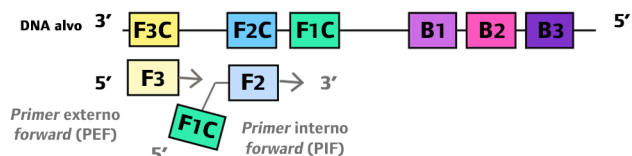
Box 1.

Amplificação isotérmica mediada por *loop*.

A amplificação isotérmica mediada por *loop* (do inglês, *Loop-mediated isothermal amplification - LAMP*) é uma técnica molecular de amplificação de DNA realizada em temperatura constante. O método utiliza um conjunto de *primers* específicos - geralmente quatro principais (F3, B3, PIF e PIB) - que reconhecem múltiplas regiões do DNA-alvo, conferindo alta especificidade. Durante a reação, são formadas estruturas em alça (*loops*) que permitem a amplificação exponencial do material genético. O DNA amplificado no LAMP pode ser detectado por eletroforese em gel, pela visualização de bandas de DNA; por fluorescência, utilizando corantes intercalantes que se ligam ao DNA dupla fita e emitem fluorescência em contato com a luz visível ou ultravioleta ou por métodos colorimétricos, nos quais indicadores químicos mudam de cor durante a reação, permitindo a identificação do produto amplificado a olho nu. Abaixo, as etapas do LAMP:

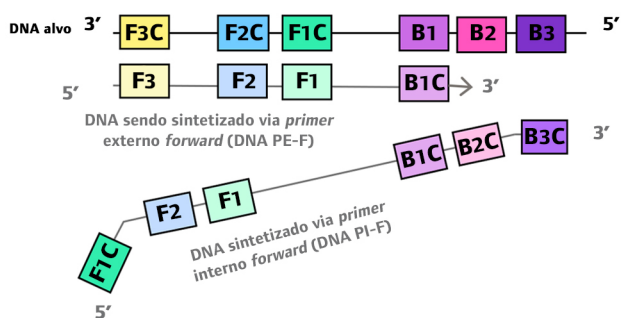
1. Hibridação do primer interno forward

O *primer interno forward* (PIF), composto por sequências das regiões F2 e F1C, se liga à região complementar F2C da fita molde e inicia a síntese de uma fita complementar pela DNA polimerase.



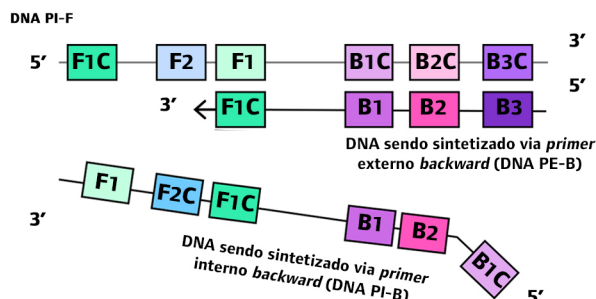
2. Extensão e deslocamento via primer externo

O *primer externo* F3 se hibrida à região F3C e promove a síntese de DNA (DNA PE-F), deslocando a fita recém-sintetizada iniciada pelo *primer interno forward*.



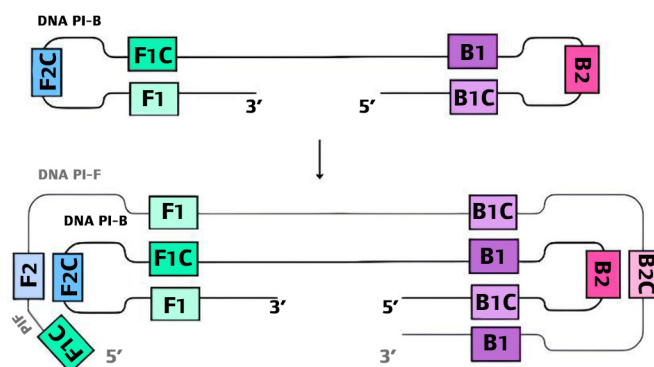
3. Ação do primer interno reverse

A fita deslocada forma uma estrutura complementar (DNA PI-F) contendo as regiões B1C, B2C e B3C. Então, ocorre o mesmo processo da etapa 2, porém no sentido *backward*: o *primer externo backward* (PEB) desloca a fita sintetizada pelo PIF. Dessa forma, ocorre a formação da fita DNA PI-B com as extremidades complementares.



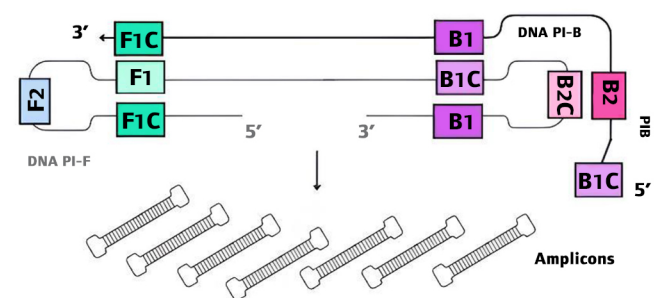
4. Formação do loop (alça) e hibridação PIF

Devido à complementaridade entre as regiões F1 e F1C (B1 e B1C), a molécula de DNA dobra-se, formando uma estrutura em alça (*loop*) nas extremidades 3' e 5', que servem como sítio para novas reações de amplificação a partir da hibridação dos *primers* internos. Nessa etapa, a partir da ligação do PIF, ocorre a formação de uma fita DNA PI-F.



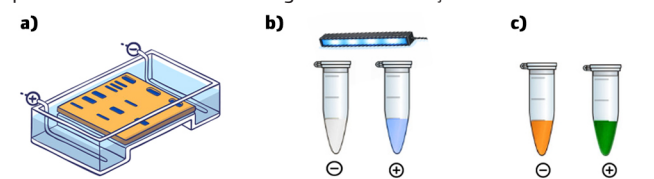
5. Sítio de ligação permite a amplificação exponencial

A partir da complementaridade entre B1 e B1C ocorre a hibridação na extremidade 3' do PIB, ocorrendo o mesmo processo da etapa 4 e a formação de uma fita DNA PI-B. Como ambas as extremidades são complementares, isso permite que os *primers* PIF e PIB liguem-se a esses sítios de ligação, permitindo uma reação de amplificação exponencial.



6. Métodos de detecção

O DNA amplificado pode ser identificado tanto em gel de eletroforese (a), emissão de fluorescência (b) ou detecção colorimétrica (c), permitindo diferentes estratégias de visualização do resultado.



Como o gene *ABO* e suas variações determinam seu tipo sanguíneo?



Silvana Almeida¹, Júlia Vitória Pinto², Sara Thomas Horn³, Alex Almeida Cordeiro do Valle⁴, Júlia Pasqualini Genro¹

¹Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociências, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

²Graduanda em Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

³Graduanda em Biomedicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

⁴Estudante do Ensino Médio, Escola Marista Rosário

Autor para correspondência - salmeida@ufcspa.edu.br

Palavras-chave: sistema ABO de grupos sanguíneos, incompatibilidade de grupos sanguíneos, doença hemolítica do recém-nascido, reação transfusional, mutações

O gene *ABO*, localizado no cromossomo 9, codifica as enzimas glicosiltransferases, responsáveis pela síntese das moléculas que caracterizam os tipos sanguíneos do sistema ABO. O *ABO* possui 6.478 nucleotídeos organizados em sete éxons. Muitas variações já foram descritas em sua sequência, sendo que algumas ocasionam alterações na estrutura e/ou atividade das enzimas sintetizadas. A presença de sete variações, sendo quatro mutações do tipo *missense* (mutação com substituição de aminoácido), diferenciam os alelos responsáveis pela produção das glicosiltransferases A e B (tipo A e B), enquanto os alelos responsáveis pela produção da glicosiltransferase inativa (tipo O) possuem uma mutação do tipo *frameshift* (mutação de quadro de leitura).

O que são grupos sanguíneos?

O nosso sangue possui diferentes células em circulação e, dentre essas, destacam-se as hemácias, também chamadas de eritrócitos ou células vermelhas, por serem as células presentes em maior quantidade. Assim como outras células do nosso corpo, as hemácias possuem moléculas em sua membrana celular. A partir do reconhecimento de regiões destas moléculas, também chamadas de epítomos dos antígenos, o organismo, através do sistema imunológico, diferencia o que é próprio do que é não próprio. No caso dos eritrócitos, os epítomos e antígenos na superfície celular caracterizam os tipos sanguíneos.

Quando nos referimos aos tipos sanguíneos, na grande maioria dos casos, a referência é fei-

ta a dois grupos ou sistemas independentes, ABO e Rh, que, combinados, nos informam o tipo sanguíneo ou fenótipo sanguíneo. Na Figura 1, temos a representação esquemática dos fenótipos sanguíneos dos dois sistemas. Esses dois sistemas são os mais conhecidos, por terem maior capacidade de provocar uma resposta imune e por apresentarem diversas consequências clínicas nas transfusões sanguíneas e na origem da doença hemolítica do feto e do recém-nascido (eritroblastose fetal). No entanto, embora os grupos sanguíneos ABO e Rh sejam os mais conhecidos, a Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT, do inglês *International Society of Blood Transfusion*) já descreveu 366 antígenos de grupos sanguíneos, 47 sistemas e 52 genes envolvidos com a expressão deles. Alguns dos tipos sanguíneos (antígenos) desses 47 sistemas são considerados raros, pois têm frequências baixas em algumas populações.

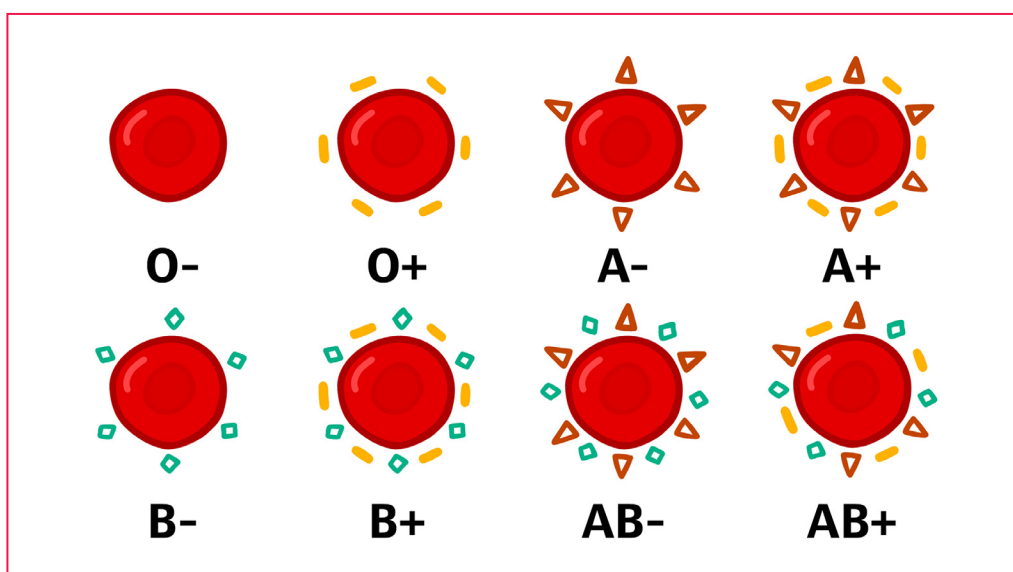


Figura 1. Representação das hemácias com os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh. O traço cor de laranja, representa o antígeno Rh, triângulo vermelho caracteriza o antígeno A e o losango verde, o antígeno B.

Os grupos sanguíneos são uma forma de caracterização do sangue a partir da presença ou ausência de antígenos na superfície das hemácias. Porém, o que faz com que as pessoas tenham tipos sanguíneos diferentes? Ou seja, apresentem um ou outro antígeno na superfície das hemácias? A resposta para essa pergunta está na sequência de DNA de cada pessoa, ou seja, nos seus genes!

O DNA e o grupo sanguíneo ABO

No núcleo de cada célula do nosso corpo, os genes estão localizados nos cromossomos. Considerando que o zigoto é formado pela união dos gametas dos genitores, fica fácil entender que, nele, cada par de cromossomos homólogos é formado por duas moléculas de DNA com genes correspondentes, uma proveniente da mãe e, outra, do pai. Variações na sequência dos pares de bases nitrogenadas dos genes formam o que chamamos de alelos e o conjunto dos dois alelos de um indivíduo forma o genótipo. O resultado da combinação dos alelos, algumas vezes influenciado

pelo ambiente em que o indivíduo está inserido, é chamado de fenótipo e resulta em características que podem ser observadas ou mensuradas. Desse modo, os tipos sanguíneos ABO que conhecemos, A, B, AB e O, são o fenótipo resultante de variações no gene *ABO*.

No sistema ABO, o gene responsável por codificar as proteínas que irão produzir os diferentes antígenos presentes nas hemácias é o *ABO*, localizado no braço longo do cromossomo 9 (região 9q34.1-34.2). O gene possui 7 éxons (Figura 2), ou seja, regiões do gene que irão efetivamente ter as informações para codificar a proteína glicosiltransferase. Na base de dados GenBank, a sequência genômica de referência deste gene é a NG_006669.2 e a sequência de referência do transcrito é a NM_020469.4. Esse gene possui 6.478 nucleotídeos e codifica uma proteína com 354 aminoácidos. A proteína produzida tem a capacidade de promover reações químicas, ou seja, é uma enzima denominada glicosiltransferase e propicia a adição de um açúcar (carboidrato) em uma estrutura receptora na membrana celular.

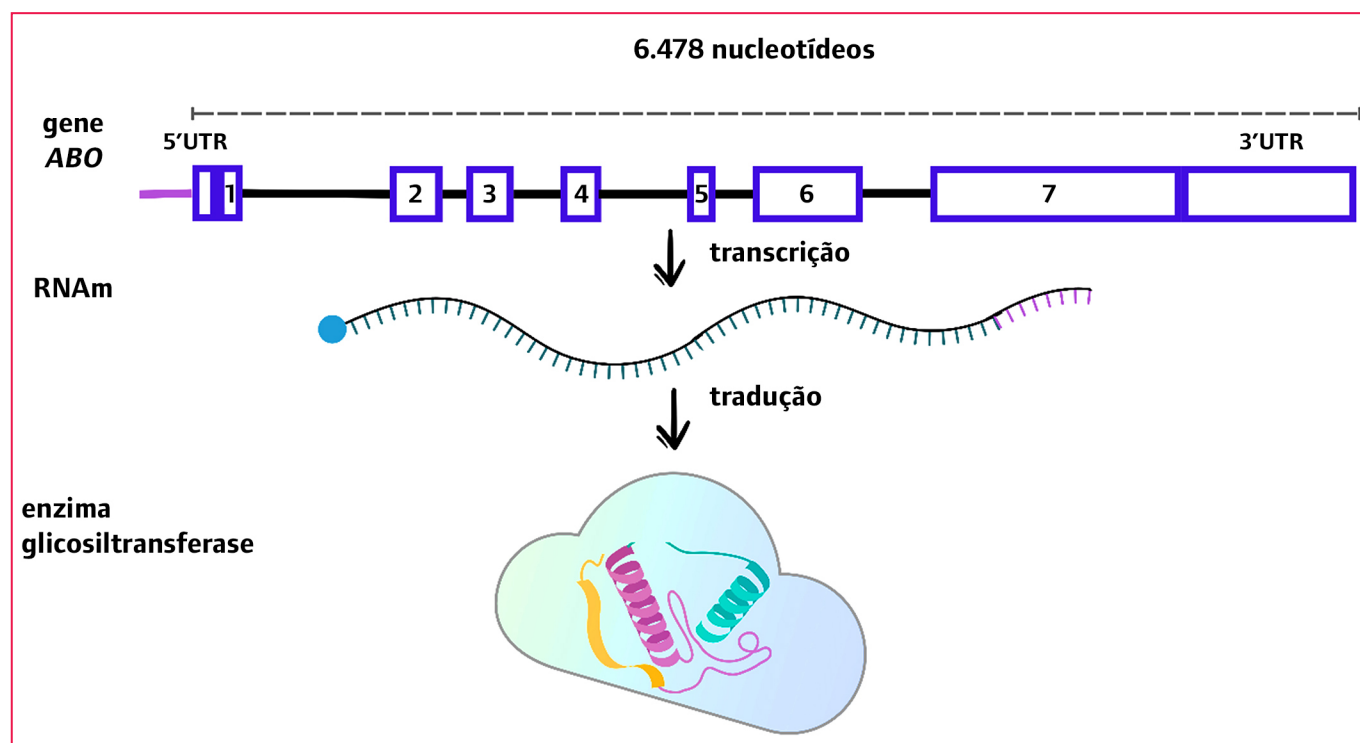


Figura 2.

Representação do gene *ABO* e a síntese da enzima glicosiltransferase. Na parte superior, um esquema do gene *ABO*. Os retângulos azuis representam os sete éxons, sendo que o primeiro e o último incluem as suas regiões 5' e 3' não-traduzidas (UTRs), respectivamente. As linhas pretas indicam os íntrons e a linha roxa, a região promotora. Abaixo são demonstradas a transcrição, a partir do gene, com a produção do RNAm e a tradução para a síntese da enzima glicosiltransferase.

Quais são as enzimas envolvidas na determinação dos tipos sanguíneos?

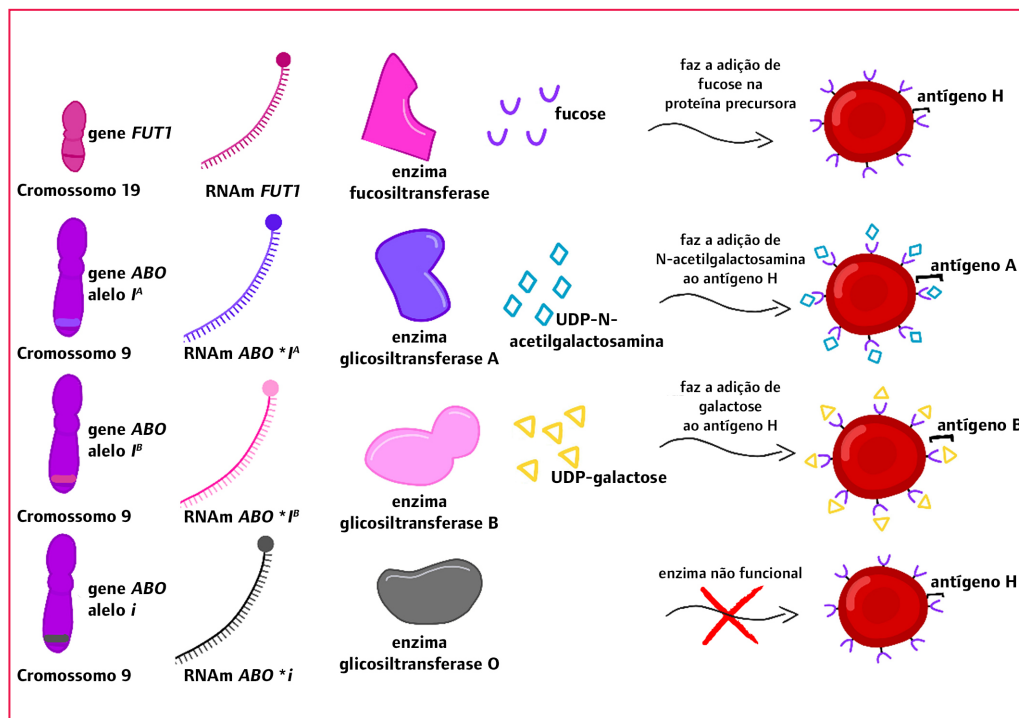
Antes de seguir a explicação sobre o papel das variações genéticas na determinação dos tipos sanguíneos A, B, AB e O, é importante explicar como funciona a enzima codificada pelo gene *ABO* e caracterizar uma estrutura de membrana celular muito importante, o antígeno H. O antígeno H é um carboidrato, adicionado pela enzima fucosiltransferase 1 a uma proteína precursora situada na membrana das hemácias. A fucosiltransferase 1 é codificada pelo gene *FUT1* localizado no cromossomo 19. Como pode ser visualizado na Figura 3, é no antígeno H que as glicosiltransferases A e B, codificadas pelo gene *ABO*, adicionarão os carboidratos N-acetilgalactosamina ou galactose, respectivamente, e converterão o antígeno H nos tipos sanguí-

neos A e B. Uma curiosidade é que também existe uma enzima fucosiltransferase 2, que está relacionada à presença dos antígenos A e B nas secreções, como saliva e lágrimas, e é codificada pelo gene *FUT2*.

As glicosiltransferases A e B catalizam as reações de transglicosilação entre o substrato aceptor (N-acetilgalactosamina ou galactose) e o açúcar receptor (antígeno H). A ação dessas transferases dependerá de sua estrutura conformacional, que permitirá ou não sua ligação específica a cada um dos substratos. O tipo sanguíneo O é determinado por uma glicosiltransferase inativa, ou seja, sem a capacidade de catalisar a ligação da N-acetilgalactosamina ou galactose ao antígeno H. As glicosiltransferases possuem três domínios: um N-terminal, um transmembranar hidrofóbico e um C-terminal. Alguns estudos demonstraram que a porção C-terminal é ativa cataliticamente, mesmo na ausência dos domínios N-terminal e da transmembranar hidrofóbica. A porção C-terminal é codificada pelos éxons 6 e 7, que correspondem a cerca de 90% da sequência codificada do gene *ABO*.

Figura 3.

Na parte de cima da figura, representação esquemática da expressão do gene *FUT1*, ocasionando a síntese da enzima fucosiltransferase (rosa forte) que será responsável pela adição de fucose (U roxo) à proteína precursora na membrana da hemácia, produzindo o antígeno H. Nas linhas abaixo, a expressão dos diferentes alelos do gene *ABO*, *I^A*, *I^B* e *i*, sintetizando as glicosiltransferases A (azul), B (rosa claro) e O (cinza), respectivamente. A glicosiltransferase A catalisa a adição do açúcar N-acetilgalactosamina ao antígeno H, gerando o antígeno A na superfície da célula. A glicosiltransferase B propicia a ligação de UDP-galactose ao antígeno H e produz o antígeno B, enquanto a glicosiltransferase O é uma enzima não funcional e, portanto, o antígeno H permanece sem modificações na superfície da hemácia.



As variações genéticas do gene ABO e os tipos sanguíneos A, B, AB e O

As glicosiltransferases A e B, também denominadas de α 1-3-N-acetilgalactosaminil transferase e α 1-3-galactosil transferase, respectivamente, são codificadas por diferentes alelos do gene ABO (os famosos I^A e I^B dos livros didáticos). Oficialmente, os alelos referência no sistema ABO são denominados como ABO**A1.01* e ABO**B.01* pela ISBT. Estes dois alelos referência possuem sete trocas de um nucleotídeo por outro que os diferenciam, são os chamados SNVs (*single nucleotide variants* ou variantes de nucleotídeos únicos). No entanto, é importante esclarecer que, além dos dois alelos referência, a ISBT já incluiu em suas listas de variantes genéticas cerca de 80 alelos molecularmente diferentes que determinam o tipo sanguíneo A e 40 alelos para o tipo sanguíneo B. Em geral, os alelos registrados para os tipos sanguíneos desse sistema são determinados pela combinação de mais de uma variação genética. Como exemplo, já citamos que as diferenças genéticas entre os alelos de referência ABO**A1.01* e ABO**B.01* são sete SNVs, sendo que quatro são mutações do tipo *missense* e, portanto, ocasionam a troca de aminoácido na proteína. Nos demais SNVs, as variações na sequência do DNA geram mutações silenciosas (sinônimas) que, apesar da alteração na sequência de DNA, não causam trocas de aminoácidos na proteína.

A glicosiltransferase A possui dois fenótipos principais, o A1 e A2, sendo que a atividade enzimática das enzimas A1 é muito maior do que a atividade das enzimas do fenótipo A2. Ou seja, A1 é mais ativa em fazer a adição do substrato N-acetilgalactosamina ao antígeno H e produzir o antígeno A na superfície das hemácias. O primeiro fenótipo descrito acima é determinado pelos alelos ABO**A1.01*

(referência) e ABO**A1.02*. A diferença entre os dois se dá por um SNV, c.467C>T, com a troca do aminoácido prolina por uma leucina na posição 156 da proteína. Os alelos A2 diferem do alelo de referência por deleção de um C, na posição 1061 do gene, e/ou por outros SNVs que causam trocas de aminoácidos nas proteínas produzidas. A deleção na posição 1061 ocasiona uma mutação do tipo *frameshift*, ou seja, um deslocamento do quadro de leitura que determina a alteração da sequência dos aminoácidos na proteína a partir da mutação. Além desses fenótipos, o tipo sanguíneo A possui outros fenótipos menos frequentes como A₃, A_x, A_{weak}, A_{finn} e A_{banu}. Alguns desses fenótipos são causados por mutações do tipo *missense* (mutação de sentido trocado) e os dois últimos por alteração de *splicing*. O *splicing* (ou recomposição) corresponde ao processo de retirada de íntrons do pré-RNA e manutenção dos éxons no RNA maduro. Alterações nesse processo podem ocasionar mudanças estruturais importantes nas proteínas produzidas. Algumas alterações, em nível de DNA, podem causar erros no processo de *splicing*, ocasionando mudanças estruturais no RNA e, conseqüentemente, na proteína, que influenciam, significativamente, na sua atividade catalítica.

O alelo ABO**B.01* é o principal relacionado ao tipo sanguíneo B e codifica a glicosiltransferase B (α 1,3-galactosil transferase). Como já mencionado anteriormente, essa variante possui sete SNVs que a distinguem da sequência consenso do gene ABO (alelo ABO**A1.01*): c.297A>G, c.526C>G (Arg176Gly), c.657C>T, c.703G>A (Gly235Ser), c.796C>A (Leu266Met), c.803G>C (Gly268Ala) e c.930G>A (Figura 4), causando a alteração de quatro aminoácidos na enzima (demonstradas entre parênteses). Essas alterações produzem uma enzima com afinidade pelo substrato galactose e não pela N-acetilgalactosamina, como a transferase A. Dessa forma, os portadores deste alelo produzem enzimas que fazem a adição da galactose ao antígeno H, gerando o antígeno B na superfície das hemácias. Assim como o tipo sanguíneo A, o tipo B também possui alguns fenótipos

diferentes do codificado pelo alelo referência, os quais irão diferir em afinidade pelo substrato, atividade ou nível de expressão gênica. O fenótipo B é determinado pelos alelos *ABO**B.01, *ABO**B.02 e *ABO**B.03, os demais fenótipos descritos pela ISBT são B₃, B_{weak} e B_{el}. As diferenças genéticas responsáveis pela formação dos diversos fenótipos são principalmente mutações do tipo *missense*, mas uma alteração de sítio de *splicing* também já foi detectada.

A grande maioria das pessoas com o tipo sanguíneo AB possui um alelo que determina o tipo sanguíneo A e outro que determina o tipo B, produzindo as glicosiltransferases A e B. No entanto, existem algumas variantes do gene *ABO* que determinam os fenótipos cisAB e B(A), enzimas denominadas promíscuas, pois reconhecem e catalisam a ligação dos dois diferentes substratos (N-acetilgalactosamina ou galactose). Assim, sendo, as enzimas promíscuas formam tanto o antígeno A quanto B. As variações genéticas entre os alelos que determinam estes fenótipos, em relação ao alelo de referência, são

basicamente mutações do tipo *missense* nos éxons 6 e 7.

Já para a determinação do tipo sanguíneo O, o que ocorre é um pouco diferente. A mutação que corresponde ao alelo *ABO**O.01.01 (conhecido como i) acarreta a síntese de uma enzima não funcional, que não consegue adicionar açúcar ao antígeno H. Desse modo, não há a formação nem do antígeno A e nem do B. O alelo que mais comumente está associado a esse fenótipo é o *ABO**O.01.01, formado a partir de uma deleção (c.261delG) no gene *ABO*. Essa mutação é do tipo *frameshift* e gera um códon de parada da tradução prematuro, resultando em glicosiltransferase inativa. O antígeno H, portanto, fica livre de ligantes na membrana celular da hemácia. Já foram descritos outros 63 alelos que determinam o grupo sanguíneo O, sendo que todos os alelos possuem a deleção (c.261delG) juntamente com outras mutações em outras posições do gene. A maioria das outras mutações descritas são do tipo *missense*, mas uma outra mutação do tipo *frameshift* também já foi descrita.

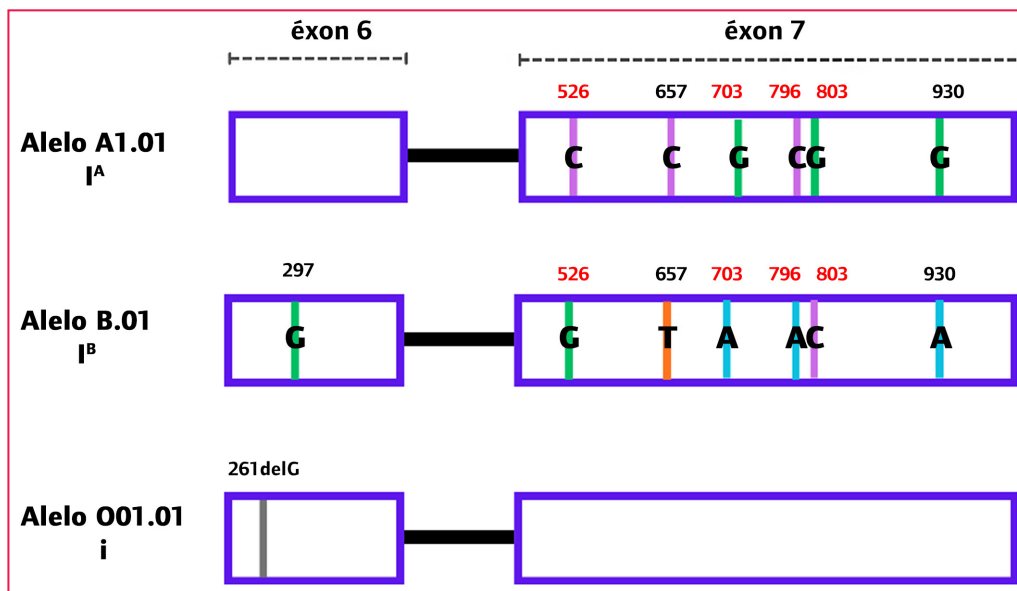


Figura 4.

Representação dos éxons 6 e 7 do gene *ABO* e a localização das mutações nos alelos de referência *ABO**A1.01, *ABO**B.01 e *ABO**O.01.01. Os retângulos azuis representam os dois éxons. As linhas transversais representam a presença das bases nitrogenadas em cada uma das posições indicadas na parte superior dos retângulos, roxa: citosina; verde: guanina; laranja: timina; azul: adenina e cinza representa uma deleção. As posições que estão destacadas com vermelho são as mutações do tipo *missense*, ou seja, que ocasionam alteração de aminoácidos na proteína.

No entanto, existem casos chamados de falso O (fenótipo Bombaim), quando mutações no gene *FUT1* produzem a enzima fucosiltransferase não funcional, incapaz de adicionar o carboidrato na proteína precursora, impedindo a formação do antígeno H na membrana dos eritrócitos (Figura 5). Em tipagens sanguíneas mais simples, que testam apenas a

presença dos antígenos A e B na superfície das hemácias, o resultado será de um sangue do tipo O, mesmo que o indivíduo tenha as glicosiltransferase A e/ou B funcionais. Este é um exemplo clássico do fenômeno que chamamos de epistasia, por meio do qual um gene (*FUT1*) pode influenciar a expressão de outro (*ABO*) relacionado ao mesmo fenótipo.

O sistema sanguíneo ABO e o ensino de genética e biologia molecular

O sistema sanguíneo ABO é frequentemente utilizado, no ensino de genética clássica, tanto no ensino básico quanto no ensino superior, como exemplo de alelos múltiplos (I^A , I^B e i), de codominância (I^A versus I^B) e dominância/

recessividade (I^A versus i e I^B versus i). Por ser fenótipo conhecido e de fácil detecção, ele se torna uma ferramenta potente para o ensino. No entanto, com a ampliação dos conhecimentos moleculares, a catalogação dos diferentes alelos e fenótipos e a detecção de interação entre proteínas, esse sistema pode contribuir ainda mais para o ensino de genética molecular. Algumas das possibilidades seriam: exemplo de epistasia pelo fenótipo Bombaim (assunto apresentado anteriormente na *Genética na Escola*, v.19, n.1, 2024), exemplo de diferentes tipos de mutações e suas consequências na expressão gênica, como apresentado no presente artigo.

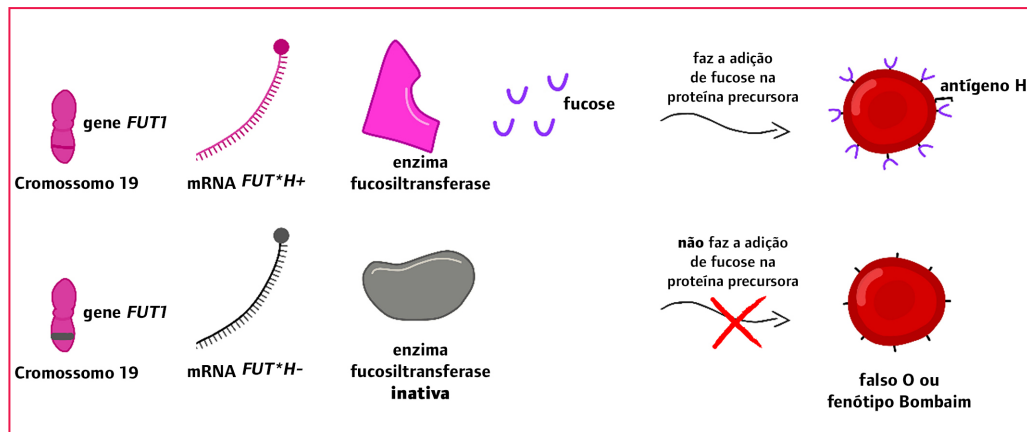


Figura 5.

Expressão dos alelos do gene *FUT1* e o fenótipo Bombaim. Na parte superior da figura, o alelo $FUT1^{*H+}$ proporcionando a síntese de uma enzima funcional (cor de rosa) que realiza a adição da fucose (U roxo) na proteína precursora, gerando antígeno H. O antígeno H pode ser modificado pelas glicosiltransferase A e B, para gerar os tipos sanguíneos A ou B, ou se permanecer sem adição de carboidratos será considerado do tipo O. Na parte de baixo da figura, o alelo $FUT1^{*H-}$ que ocasiona a produção de uma enzima inativa (cinza). Como a enzima não tem atividade, na superfície da hemácia permanecerá presente apenas a proteína precursora, sem o antígeno H, o que impede a produção dos antígenos A e B nos eritrócitos, mesmo com a presença das glicosiltransferase A e B funcionais, caracterizando o fenótipo Bombaim ou falso O.

No entanto, os avanços nos conhecimentos moleculares também trazem a necessidade de cuidado sobre generalizações e simplificações no ensino formal. Dentre as situações especiais que merecem esse cuidado, podemos destacar as implicações que o fenótipo Bombaim e as variantes cisAB e B(A) teriam na predição dos fenótipos sanguíneos dos filhos a partir dos fenótipos paternos. Muitas vezes são propostas atividades escolares para esta predição. Elas têm o objetivo de trabalhar com os conceitos de alelos múltiplos, dominância/recessividade e codominância. Contudo, as situações especiais não são mencionadas ou são ignoradas. Atualmente, ainda é possível utilizar este tipo de atividade, porém, é preciso explicar nos enunciados as exceções, para evitar que os alunos sejam im-

pactados com eventuais inconsistências que às vezes ocorrem nas famílias. Apesar das situações especiais adicionarem mais complexidade ao ensino, elas também acrescentam aspectos que podem gerar maior curiosidade e engajamento dos alunos.

Para saber mais

YAMAMOTO F. Molecular Genetics of ABO. *Vox Sang.* 2000;78 Suppl2:91-103. PMID:10938936. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2000.tb00045.x>

LEE A. H.; REID M. E. ABO blood group system: a review of molecular aspects. *Immunohematology.* v. 16, n. 1, p. 1-6, 2000. PMID: 15373627.

BATISSOCO A. C.; NOVARETTI M. C. Z. Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v. 25, n.1, p. 47-58, 2003.