

# PROGRAMA CIÊNCIA VIVA

O Genoma Humano: Perspectivas para a Saúde Pública

Isolados populacionais e  
doenças genéticas hereditárias



Ponta Delgada

2001

## **Este projecto foi realizado pela seguinte equipa:**

### **Escola B3 / Secundária das Laranjeiras (Ponta Delgada, Açores)**

#### **Ano lectivo 2000/2001 – 11º ano**

##### **Turma A:**

Ana Catarina Andrade	Isabel Varela
Ana Isabel Andrade	João Pimentel
André Frontoura	Maria Gabriela Correia
André Pareira	Maria João Pacheco
Ângela Cabral	Maria Sofia Cordeiro
Bárbara Anahory	Micaela Domingues
Carla Sousa	Miguel Dutra
Carlos Silva	Paulo Sousa
Carolina Sousa	Pedro Mota
Catarina Sardinha	Raquel Batista
Eva Andrade	Ricardo Mendes
Fabiola Cimbron	Sara Coutinho
Filipe Baptista	Sofia Mendes
Graça Santos	Stephanie Medeiros
Helga Mendonça	

##### **Turma B:**

Andreia Medeiros  
Elisabete Carvalho  
Laura Amaral  
Lígia Correia  
Raquel Soares  
Raquel Raposo  
Rui Machado  
Tiago Almeida

##### **Professoras**

Fátima Botelho (Docente no Departamento de Ciências Naturais)  
Helena Carreiro (Docente no Departamento de Ciências Naturais)

### **Hospital do Divino Espírito Santo (Ponta Delgada, Açores)**

#### **Unidade de Genética e Patologia Moleculares (Núcleo de Investigação Científica)**

Cláudia Castelo Branco (Bióloga estagiária)  
Luisa Mota Vieira (Bióloga investigadora)

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
1.1. Arquipélago dos Açores: história e povoamento	4
1.2. Breve viagem no programa de Genética do 11º ano	5
1.3. Exemplos de doenças genéticas hereditárias de transmissão recessiva	9
1.4. Isolados populacionais nos estudos genéticos	12
14.1. Consanguinidade	13
14.2. Exemplos de isolados populacionais	13
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
3.1. Análise dos inquéritos familiares realizados pelos alunos	19
3.2. Análise da população relativamente à origem geográfica	19
321. Origem geográfica de residência dos alunos	19
322. Origem geográfica das famílias	20
3.3. Análise da população relativamente aos nomes de família	20
331. Os nomes de família como "característica" transmissível	20
332. Evolução dos nomes de família ao longo de três gerações	21
333. Frequência dos nomes de família	21
334. Pesquisa de famílias consanguíneas	26
3.4. Análise da população relativamente à cor dos olhos	27
341. Cor dos olhos: do fenótipo ao genótipo	27
342. Distribuição das famílias dos alunos em relação à cor dos olhos	29
<b>4. CONCLUSÃO E COMENTÁRIO FINAL</b>	<b>30</b>
<b>5. WEBLINKS</b>	<b>31</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>31</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O presente trabalho foi desenvolvido no âmbito do Programa Ciência Viva “O Genoma Humano: Perspectivas para a Saúde Pública” ([www.cienciaviva.mct.pt/genomahumano/](http://www.cienciaviva.mct.pt/genomahumano/)) e envolveu duas turmas<sup>1</sup> do 11º ano – ano lectivo 2000/2001 – do Agrupamento 1 “Científico-Natural” da Escola B3 Secundária das Laranjeiras, em estreita colaboração com a Unidade de Genética e Patologia Moleculares do Hospital do Divino Espírito Santo, ambas as instituições localizadas em Ponta Delgada, São Miguel, Açores.

Sendo os Açores uma região insular, “Isolados populacionais e doenças genéticas hereditárias” pareceu-nos ser o tema mais adequado a tratar neste projecto. Integrados nos Conteúdos Programáticos Educacionais foram nossos objectivos informar e sensibilizar os alunos para as doenças genéticas humanas, em particular aquelas que por vezes estão associadas à consanguinidade. A partir de um inquérito familiar realizado pelos alunos, o tema foi trabalhado e analisado tendo em consideração a origem geográfica das famílias, os nomes de família e uma característica hereditária monogénica não patológica, a cor dos olhos.

### 1.1. Arquipélago dos Açores: história e povoamento

O arquipélago dos Açores fica situado no Oceano Atlântico cerca de 1500km a Oeste de Lisboa e 3900km de Boston, sensivelmente entre os paralelos 37º e 39º Norte, no ponto de intersecção das placas tectónicas europeia, africana e americana, sobre a cordilheira submarina dorsal atlântica. É constituído por 9 ilhas divididas em três grupos: grupo oriental (São Miguel e Santa Maria), grupo central (Terceira, Graciosa, S. Jorge, Pico e Faial) e grupo ocidental (Flores e Corvo; Fig. 1).



Figura 1. Mapa dos Açores.

<sup>1</sup> Disciplinas de Técnicas Laboratoriais de Biologia (TLB) e Ciências da Terra e da Vida (CTV).

Sendo de origem vulcânica, os Açores possuem cones vulcânicos e na sua paisagem predomina tons de verde, castanho e preto. A vegetação exuberante é também consequência do clima temperado atlântico. As formas das ilhas resultam da ligação dos maciços rochosos.

A primeira ilha dos Açores a ser povoada foi Santa Maria em 1439, a que se seguiu a ilha de São Miguel em 1444. O povoamento iniciou-se na zona litoral por razões climatéricas e de comunicações. A origem dos povoadores permanece algo incerta, já que se cruzam elementos típicos do sul do nosso país com costumes do centro e do norte. Algarvios, alentejanos, beirões e minhotos parecem ser as principais origens que contribuíram para a diversidade dos costumes actualmente existentes. Verifica-se uma grande lógica na estratégia portuguesa do povoamento de ilhas afastadas com gente do interior. A "bagagem" agrícola que possuíam facilitou o arroteamento das terras virgens e montanhosas e, muito mais importante, o facto de os povoadores não saberem...navegar. Realmente, se o povoamento tivesse sido executado por gentes marítimas, ele nunca teria acontecido, porque logo que estivesse pronto um barco... Adeus Açores!!...

Nas ilhas não existiam açorianos, existiam sim 2000 famílias oriundas na sua maioria do continente português, da região da Bretanha francesa e ainda de Flandres. Nestas estavam incluídas famílias judias e mouras, bem como famílias de outras nacionalidades, nomeadamente, espanhola, italiana, escocesa e alemã cujos membros teriam viajado até ao arquipélago, por vontade própria ou deportados, para se transformarem nas raízes de um povo ilhéu que mais tarde será orgulhoso de chamar-se Açoriano. No povoamento dos Açores ainda participaram negros escravos e degredados em percentagens mais reduzidas.

Nos primórdios do povoamento não se assiste a um mero processo de transplantação de padrões culturais, mas a fenómenos complexos de difusão, inovação e/ou adaptação. Os recém-chegados não transportaram com eles nem os imóveis, nem a maior parte dos bens móveis que conheciam e utilizavam, mas trouxeram imagens mentais que materializaram, recorrendo aos conhecimentos técnicos da época. O isolamento (factor cultural) e a distância (factor geográfico) aprofundaram naturalmente o grau de abstracção dos novos vocabulários estilísticos e dos modelos estruturais criados (1).

## 1.2. Breve viagem no programa de Genética do 11º ano

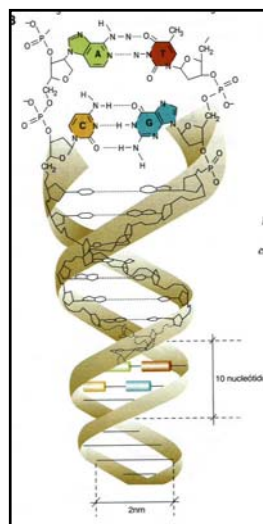
### *O genoma humano e sua expressão*

Na espécie humana, o genoma está organizado em 23 pares de cromossomas constituídos por DNA (para *Deoxyribonucleic acid*) linear associado a proteínas. Eles são visíveis ao microscópio óptico como unidades fisicamente distintas. À excepção dos óvulos e espermatozóides (células germinais ou reprodutoras), que contêm apenas um conjunto de cromossomas (haplóides), todas as células do corpo (células somáticas) possuem dois conjuntos (diplóides), ou seja, 22 pares de cromossomas designados autossomas, e dois cromossomas sexuais (um X e um Y para o caso do indivíduo ser do sexo masculino, e dois X para o sexo feminino). Os cromossomas estão localizados no núcleo e compreendem 99% do nosso património hereditário<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Além do genoma nuclear, que corresponde a 99% do DNA total, a célula contém DNA circular – DNA mitocondrial – localizado nas mitocôndrias, organitos citoplásmicos responsáveis pela produção de energia da célula. O DNA mitocondrial é constituído por 16 569 pares de bases organizado em 37 genes, 13 dos quais codificam para proteínas. Os restantes 24 genes mitocondriais são responsáveis pela síntese de 2 rRNA e 22 tRNA.

É precisamente no DNA dos cromossomas que residem os cerca de 35 mil genes, indispensáveis à construção de um indivíduo. Os genes são as unidades funcionais da hereditariedade e codificam as proteínas de que a célula necessita. Dispostos numa ordem definida ao longo do DNA, os genes são susceptíveis de conservar os defeitos ou anomalias (mutações) transmitidas de pais para filhos ou adquiridas ao longo da vida. Cada indivíduo apresenta duas cópias do mesmo gene: uma de origem paterna e outra de origem materna (para revisão, consulte 2, 3).



**Figura 2.** Modelo da dupla hélice para a estrutura da molécula proposta por Watson e Crik (4).

Do ponto de vista químico, o DNA é constituído por duas longas cadeias enroladas uma sobre a outra em forma de hélice dupla (Fig. 2). Cada cadeia é composta por um encadeamento de quatro tipos de unidades ou nucleótidos, simbolizados pelas letras A, C, G e T que designam as bases azotadas, respectivamente, adenina, citosina, guanina e timina. Os nucleótidos são constituídos por um grupo fosfato, uma pentose e uma das bases referidas.

Antes de cada divisão celular, a célula replica o seu material genético – DNA. O processo de replicação do DNA é semiconservativo, ou seja, as duas cadeias molde da molécula de DNA original estão presentes nas novas moléculas de DNA formadas. A replicação semiconservativa assegura a conservação e transmissão do património genético de cada espécie.

O conhecimento da constituição dos ácidos nucleicos – DNA e RNA (para *Ribonucleic acid*) – é essencial para a compreensão da expressão da informação genética (Fig. 3). O RNA é responsável pela transformação da informação do DNA em características fenotipicamente expressas, as proteínas. O RNA é um polímero de cadeia simples constituído por ribonucleótidos, em que o nucleótido timina está substituído pelo uracilo. O comprimento da cadeia de RNA é muito inferior à do DNA. Existem três tipos de RNA: RNA mensageiro (mRNA), RNA de transferência (tRNA) e RNA ribossómico (rRNA). O mRNA tem uma estrutura linear, enquanto o tRNA tem uma estrutura em forma de folha de trevo.

A síntese de proteínas é vital para qualquer ser eucariótico, uma vez que as proteínas podem ter função estrutural, hormonal, enzimática e reguladora, ou várias destas funções em simultâneo. A síntese proteica ocorre, essencialmente, em duas fases: a transcrição e a tradução. Na transcrição a RNA polimerase descodifica um segmento de DNA em mRNA e na tradução a informação contida no mRNA é descodificada em linguagem proteica (3).

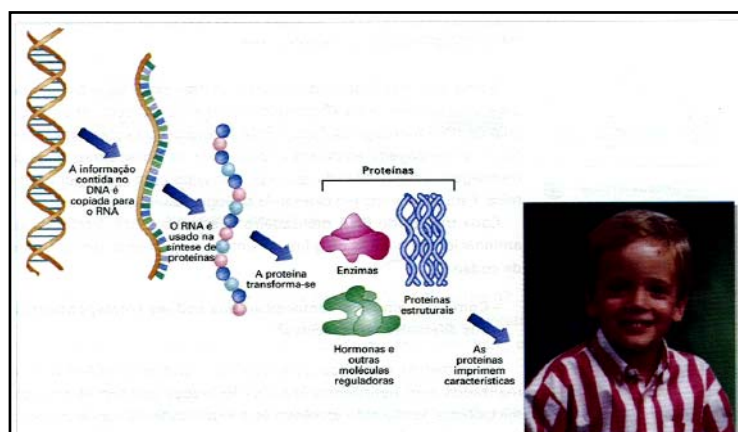


Figura 3. Processo de transferência de informação genotípica para fenotípica (3).

### Hereditariedade humana

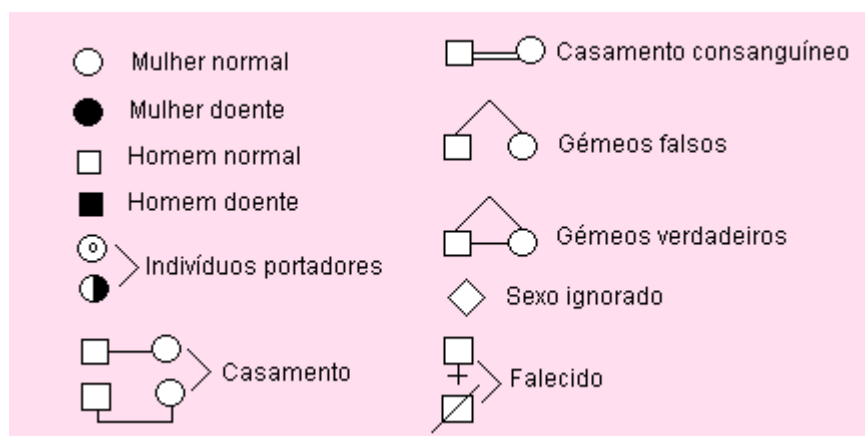
A hereditariedade pode ser considerada como a transmissão de determinadas características de um indivíduo aos seus descendentes. Subjacente a este processo estão os conceitos de alelo, locus, genótipo e fenótipo. Considera-se por alelo, as formas alternativas de um gene ou sequência de DNA. Cada alelo possui uma localização específica num cromossoma – locus. O genótipo de um indivíduo é a sua constituição genética em relação a uma determinada característica, enquanto o fenótipo é o modo como o seu genótipo se expressa nos caracteres manifestados pelo indivíduo. Um indivíduo é considerado homocigótico para uma determinada característica quando os dois alelos herdados (um alelo paterno e um alelo materno) são idênticos e expressam a mesma informação. Um indivíduo é considerado heterocigótico para uma determinada característica quando os dois alelos herdados possuem informações diferentes. Neste caso, o fenótipo que irá manifestar vai depender de fenómenos de dominância e recessividade.

Num par de alelos, a informação de um alelo recessivo só se manifesta se o seu par for igualmente recessivo (com informação idêntica). A informação de um alelo dominante manifesta-se sempre no fenótipo, independentemente do seu par ser ou não um alelo dominante. Deste modo, podemos ter indivíduos homocigóticos dominantes, indivíduos homocigóticos recessivos e indivíduos heterocigóticos (3).

Além de dominância e recessividade, outras relações se estabelecem entre alelos, nomeadamente, a co-dominância e a dominância incompleta. No caso da co-dominância, ambos os alelos do indivíduo heterocigótico manifestam a informação no fenótipo em simultâneo e na mesma quantidade, não havendo dominância de um alelo sobre o outro. No caso da dominância incompleta (também para indivíduos heterocigóticos), não se verifica uma dominância total de um alelo sobre o outro, pelo que o fenótipo apresentado pelo indivíduo é intermédio entre o fenótipo apresentado pelos indivíduos homocigóticos para cada um dos alelos em questão (3).

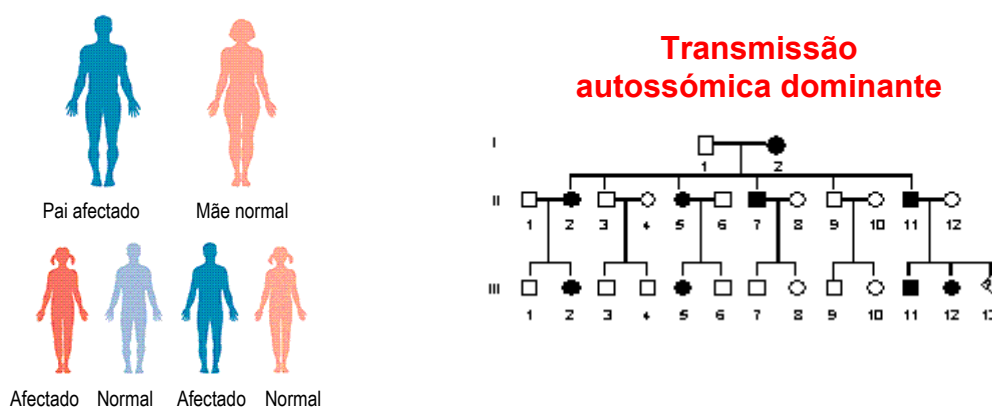
No estudo da transmissão das características hereditárias da espécie humana, a pesquisa genética é feita, em parte, com base na análise de árvores genealógicas. A construção de uma árvore genealógica permite estabelecer as relações de parentesco entre os indivíduos de uma família, determinando a origem de certas anomalias e a possibilidade da sua transmissão a gerações futuras.

A simbologia habitualmente utilizada na construção de uma árvore genealógica é a indicada na Figura 4.

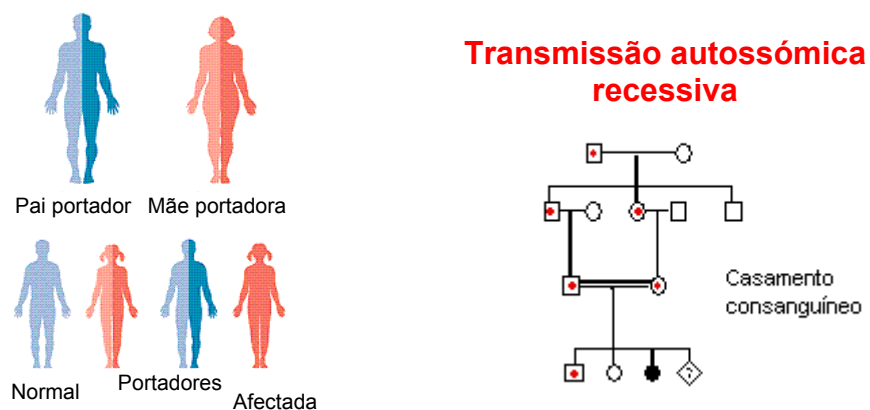


**Figura 4.** Simbologia utilizada na construção de uma árvore genealógica.

Para elaborar uma árvore genealógica em relação à característica em estudo, o geneticista reúne os fenótipos dos indivíduos de várias gerações de uma família. Dessa forma, pode-se determinar o modo de transmissão de uma característica (Fig. 5 e 6), ou seja, se esta ocorre através dos cromossomas autossómicos ou dos cromossomas sexuais, e se é dominante ou recessiva.



**Figura 5.** Esquema de uma árvore genealógica para uma característica dominante.



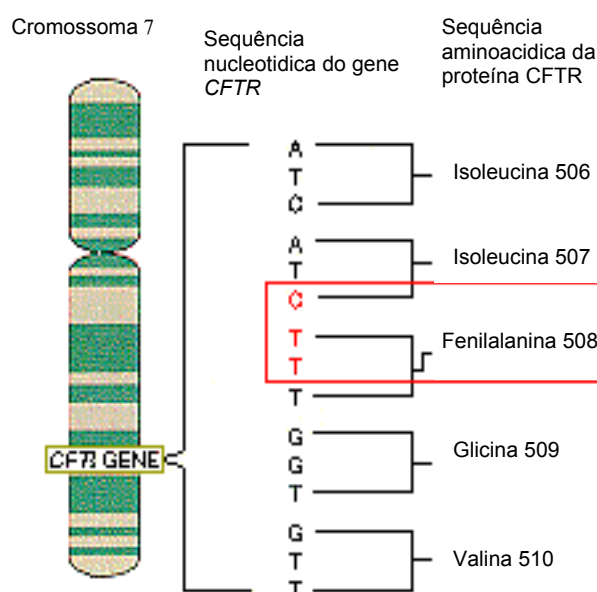
**Figura 6.** Esquema de uma árvore genealógica para uma característica recessiva.

### 1.3. Exemplos de doenças genéticas hereditárias de transmissão recessiva

#### Fibrose quística

A fibrose quística (FQ), cujo nome deriva do aspecto quístico e fibroso do pâncreas, é uma doença crónica e hereditária, causada por alterações genéticas que se transmite de pais para filhos. É uma das doenças hereditárias mais comuns, variando a sua ocorrência de população para população. Os indivíduos de origem caucasiana (Indo-Europeia) são os mais atingidos por esta doença, enquanto as populações africana e oriental são menos atingidas. Na maioria dos países europeus, calcula-se que em média 1/2000 a 1/4000 recém-nascidos sejam doentes. Extrapolando estes dados para a população portuguesa devem nascer, por ano, cerca de 30 crianças com a doença.

A fibrose quística foi descrita pela primeira vez em 1930 como uma doença “letal” na idade infantil. Actualmente, graças ao diagnóstico precoce, à criação de centros especializados e à existência de novos tratamentos, o panorama mudou e a sobrevivência média situa-se entre os 25 e 30 anos de idade. São, porém, os problemas pulmonares a grande causa de morbilidade e de mortalidade da doença.



**Figura 7.** Localização do gene *CFTR* no cromossoma 7. O rectângulo indica a fenilalanina 508 implicada na fibrose quística.

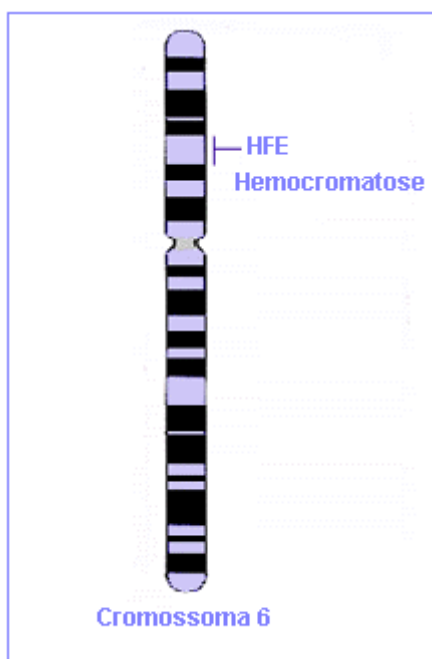
A fibrose quística apresenta um modo de transmissão recessivo, ou seja, para que ocorra a manifestação dos sintomas é necessário que os dois alelos mutados estejam presentes no indivíduo. Os chamados portadores da doença (heterozigóticos) nunca manifestam os sintomas, mas, se casarem entre si, 25% da sua descendência pode ser afectada pela doença.

Em 1989 foi identificado o gene *CFTR* (para *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) implicado na fibrose quística. Este gene encontra-se localizado no braço longo do cromossoma 7, mais precisamente em 7q31.1, e é responsável pela expressão de uma proteína transmembranar de 1480 aminoácidos que regula o transporte de cloro. A mutação mais frequente é a deleção da fenilalanina 508 – delF508 (Fig. 7; 5, 6, 7).

## Hemocromatose

A Hemocromatose (HH) é uma doença hereditária de transmissão recessiva implicada no controlo do metabolismo do ferro em que a absorção intestinal do aporte alimentar dietético excede as necessidades do consumo orgânico. Dado que não existem mecanismos excretores do ferro, o excesso desse elemento deposita-se em vários órgãos, lesando-os funcionalmente. Esta doença é facilmente tratável caso seja diagnosticada precocemente.

O estado homozigótico para a hemocromatose é comum, e afecta 1/500 a 1/800 de origem caucasiana (Indo-Europeia). Estes números implicam que 8 a 10% da população seja portadora (assintomática). Nesta situação, as pessoas raramente ou nunca manifestam uma acumulação patológica do ferro. Só uma fracção dos homozigóticos desenvolvem o quadro clínico da doença. As mulheres homozigóticas, por exemplo, são menos afectadas e a manifestação dos sintomas clínicos depende da extensão do ferro absorvido e varia com factores como a idade, o aporte dietético do ferro e o grau de ingestão alcoólica. Na ausência de membros familiares afectados, o diagnóstico da hemocromatose depende da percentagem de ferro existente no organismo.



**Figura 8.** Localização do gene *HFE* no cromossoma 6 (adaptado de [www.ncbi.nlm.nih.gov/disease](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease)).

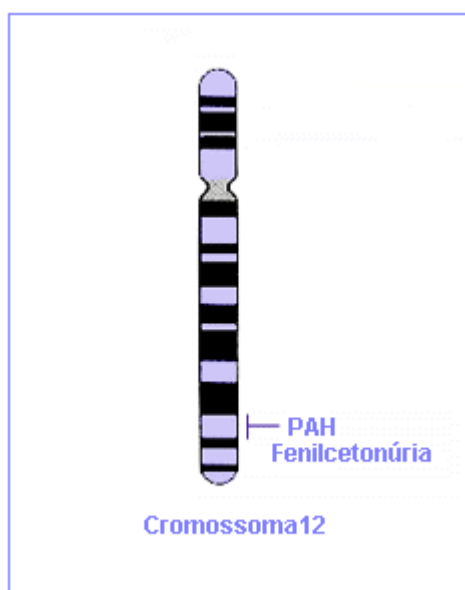
A descoberta em 1996 de um gene candidato para a hemocromatose (Fig. 8; 8), designado *HFE* (6p21.3), permitiu revelar que 83% dos doentes com hemocromatose são homozigóticos para a mutação Cys282Tyr (C282Y/C282Y)<sup>3</sup>, sendo 4% dos restantes heterozigóticos—compostos (C282Y/H63D)<sup>4</sup>. Com a identificação da mutação num doente HH é possível proceder ao rastreio familiar e tratar precocemente os outros membros HH da família (9).

<sup>3</sup> Cisteína = Cys = C  
Tirosina = Tyr = Y  
<sup>4</sup> Histidina = His = H  
Aspartato = Asp = D

## Fenilcetonúria

A fenilcetonúria (PKU) é uma anomalia provocada pela não funcionalidade de uma enzima – fenilalanina hidroxylase, PAH – que catalisa no fígado a transformação da fenilalanina (aminoácido presente nos alimentos e essencial à nossa nutrição) em tirosina. Desta insuficiência bioquímica vai resultar uma acumulação de fenilalanina no sangue, sendo posteriormente transformada em ácido fenilpirúvico que inibe o desenvolvimento cerebral, resultando um atraso mental muito grave (10). A taxa de incidência da fenilcetonúria é de 1/10 000 recém-nascidos.

Actualmente é possível anular o efeito da não funcionalidade desta enzima, retirando para análise umas gotas de sangue do bebé, antes de atingir a idade em que, no caso de possuir essa deficiência, o cérebro seja atingido. Se a análise – diagnóstico precoce – for positiva (revela acumulação de fenilalanina), o bebé terá de ser sujeito a um regime alimentar pobre nesse aminoácido. Este tipo de dieta deve ser fornecida à criança desde o nascimento até aos 14 anos, quando o seu sistema nervoso já não é afectado pelo excesso de fenilalanina. Contudo, há que ter em atenção que o excesso de fenilalanina existente no sangue das mães com fenilcetonúria influencia o feto. A fenilalanina afecta o sistema nervoso em desenvolvimento, com a probabilidade de as crianças nascerem com microcefalia e atraso mental, a não ser que a progenitora seja sujeita a uma dieta pobre em fenilalanina.



**Figura 9.** Localização do gene *PAH* no cromossoma 12 (adaptado de [www.ncbi.nlm.nih.gov/disease](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease)).

O gene *PAH* foi localizado no braço longo do cromossoma 12, mais precisamente em 12q22-q24 (Fig. 9; 11). Dado que a fenilcetonúria possui um modo de transmissão recessivo, apenas os indivíduos que apresentam ambas as cópias do alelo mutado manifestam os sintomas (12).

## 1.4. Isolados populacionais nos estudos genéticos

A estrutura genética das populações humanas é determinada pela geografia, história e cultura. Ao longo do tempo o casamento – interface entre biologia e cultura – traduz os efeitos destes factores em fenómenos biológicos (13).

A identificação de genes envolvidos nas doenças humanas é um passo importante para a compreensão da patofisiologia das mesmas. A construção do mapa genético dos cromossomas, onde se encontram estes genes, é por conseguinte um objectivo fundamental. O estudo deste mapa envolve o uso de um fenótipo bem definido de doentes e seus familiares. Assim, populações geneticamente isoladas oferecem muitas vantagens para estudos de mapeamento genético, a saber: 1. o efeito fundador e um grau elevado de acasalamento dentro da população em pequenos agregados isolados resultam num aumento da incidência de algumas doenças genéticas de transmissão recessiva que, nestas condições, atingem frequências mais elevadas; 2. devido ao efeito fundador e isolamento das populações, as doenças monogénicas apresentam provavelmente menor heterogeneidade alélica e de locus; 3. o grau de parentesco entre indivíduos afectados facilita o uso de métodos baseados na pesquisa de regiões homocigóticas idênticas por descendência<sup>5</sup> contendo o locus mórbido e marcadores na vizinhança; 4. as populações isoladas oferecem oportunidades pouco comuns de padronização dos critérios fenotípicos e de diagnóstico, o que aumenta a confiança no diagnóstico (Quadro 1; 14).

As populações isoladas também apresentam limitações, a saber: 1. alguns marcadores genéticos que são muito informativos em populações não isoladas são consideravelmente menos informativos em populações isoladas; 2. a redução da heterogeneidade alélica a uma única mutação causadora de doença na população pode conduzir a que se confunda um polimorfismo raro e único com uma mutação; e 3. a identificação de genes causadores de doenças raras em populações isoladas é de utilidade limitada na identificação de genes *major* causadores de doença em populações maiores e mais diversas (15).

**Quadro 1.** Populações isoladas *versus* populações não isoladas (15).

Populações isoladas	Populações não isoladas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada prevalência de algumas doenças</li> <li>• Consanguinidade mais elevada e oportunidade de mapear genes recessivos</li> <li>• <i>Background</i> genético mais uniforme</li> <li>• Bons registos genealógicos</li> <li>• Facilidade na padronização de definições fenotípicas</li> <li>• Intervalos mais alargados de <i>linkage disequilibrium</i></li> <li>• Próximas do equilíbrio Hardy-Weinberg</li> <li>• Menos migração e mais famílias intactas</li> <li>• Ambiente mais uniforme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior número de indivíduos afectados</li> <li>• Mais oportunidade para a replicação</li> <li>• Marcadores mais polimórficos</li> </ul>

<sup>5</sup> Herdados de um único antepassado.

### 1.4.1. Consanguinidade

Alguns estudos têm demonstrado que os factores culturais, demográficos e socio-económicos, tais como crenças religiosas, forma de transferência de bens e propriedades de família de geração em geração e aumento do número de parentes seguidos de uma expansão demográfica, influenciam o nível de consanguinidade das populações (13).

A razão pela qual a consanguinidade numa população ou numa família conduz a um aumento na frequência de condições genéticas deriva do facto de que os indivíduos consanguíneos partilham genes que foram herdados de um antepassado comum. Se um gene herdado de um antepassado comum tem uma mutação, então os familiares biologicamente relacionados terão um risco mais elevado de possuírem uma cópia do gene mutado. O impacto genético da consanguinidade aparece como uma consequência da homozigotia aumentada presente num indivíduo resultante do acasalamento dentro da população (16).

Se um indivíduo for heterozigótico para um gene recessivo deletério, a probabilidade de que o seu primo em primeiro grau também possua o mesmo gene em heterozigotia é de  $1/8$ . Assim, a probabilidade desse casal ( $Aa \times Aa$ ) gerar um descendente homozigótico recessivo ( $aa$ ) para esse gene é de  $1/4 \times 1/8 = 1/32$  ou, aproximadamente, 3%. Em consequência, a probabilidade destes terem uma criança normal com relação a este par de genes é de  $1 - 1/32$ , ou seja, 97% (17).

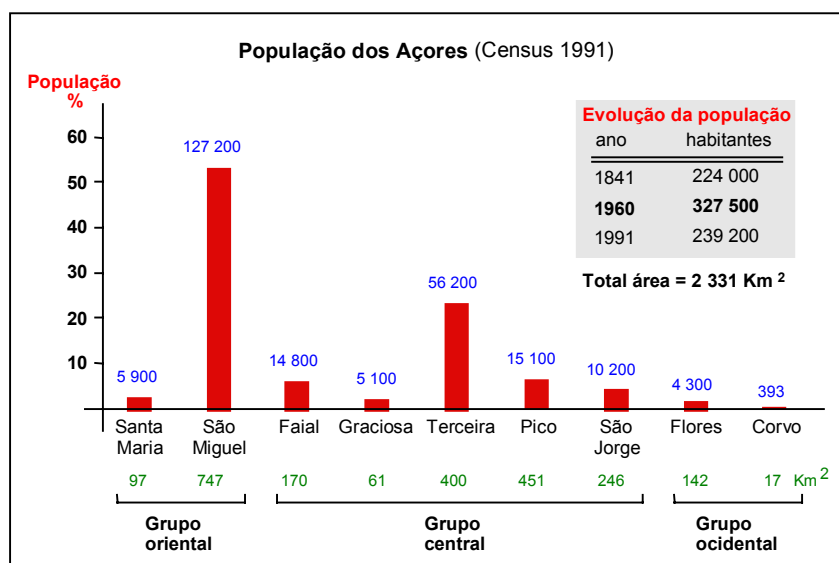
Pessoas aparentadas partilham certos genes recessivos e, evidentemente, quanto maior for o número desses genes que ambos possuam, tanto maior será a probabilidade deles se encontrarem em homozigotia. Assim, se num casal de primos em primeiro grau ambos os cônjuges forem heterozigóticos para 10 genes, a probabilidade de gerarem uma criança normal quanto a estes genes será de  $(1 - 1/32)^{10} = 72,8\%$ . Consequentemente, o risco de terem filhos nos quais pelo menos uma dessas anomalias se manifeste é de 27,2%, ou seja, um valor bem elevado (17).

O grau elevado de consanguinidade numa população isolada resulta num aumento de doenças recessivas, algumas delas muito raras. É geralmente nestas populações que se consegue encontrar casos suficientes com doenças raras para definir um fenótipo e para determinar, por análise genética, a localização e identificação dos genes mórbidos correspondentes. Além disso, em populações isoladas a frequência de indivíduos consanguíneos com doenças multifactoriais parece estar aumentada.

### 1.4.2. Exemplos de isolados populacionais

#### Os Açores

A população açoriana actual (Fig. 10) é o resultado de cerca de 22 gerações e a sua história está bem documentada nos registos das igrejas (nascimentos, casamentos e óbitos) e mais recentemente no registo civil. Estes dados são ferramentas muito importantes na investigação genealógica, uma vez que maximizam a reconstrução de extensas genealogias e contribuem para a identificação quer de genes responsáveis pelas doenças monogénicas (por exemplo, fibrose quística, hemocromatose e doença de Machado-Joseph), quer de genes de susceptibilidade para as doenças complexas (por exemplo, diabetes insulino-dependentes, lúpus eritematoso sistémico e autismo).



**Figura 10.** Representação gráfica da população dos Açores.

Existem, pelo menos, quatro evidências que sugerem que a população açoriana seja geneticamente mais homogénea. Em primeiro lugar, de acordo com o mais recente estudo de incidência de casamentos consanguíneos na população portuguesa (distritos e regiões autónomas) durante o período de 1980 a 1986, os Açores apresentam o segundo valor mais elevado de consanguinidade do país (Fig. 11; 18). Em segundo lugar, numa análise comparativa dos apelidos da população dos Açores, Portugal continental (região de Coimbra), EUA rural e EUA urbano, a frequência dos apelidos, corrigida para a dimensão da população é, respectivamente, 30.82, 21.42, 1.13 e 0.38 (19). Em terceiro lugar, os habitantes dos Açores vivem numa área limitada e contactam com factores ambientais mais uniformes. Por último, o impacto desta insularidade é aumentado por certas tradições socio-culturais da população açoriana.

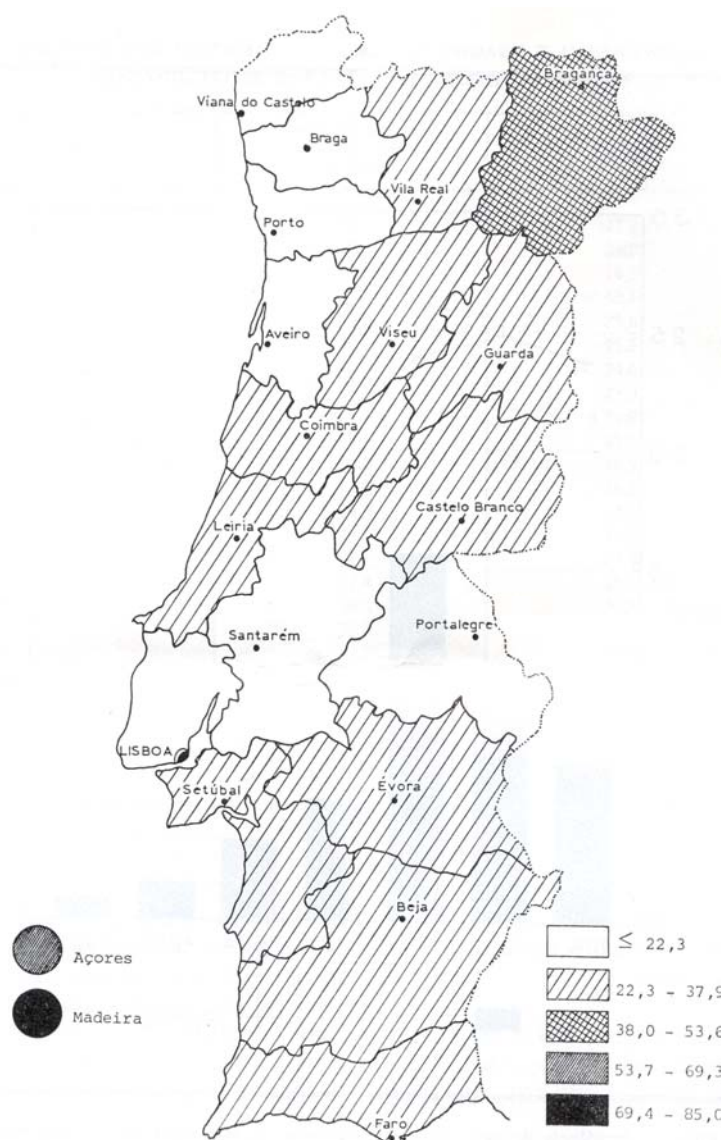
## Finlândia

A Finlândia representa um bom exemplo de isolado genético, com uma história da população relativamente bem definida e uma extensa pesquisa genética e molecular das doenças existentes nesta população realizada nos últimos 10 anos (20).

Florestas densas, milhares de lagos e clima ártico formaram barreiras naturais neste país relativamente grande. Assim, a Finlândia tornou-se num espaço povoado de forma dispersa constituído por pequenos grupos de imigrantes nacionais que lentamente foram migrando de sudoeste (primeiras áreas povoadas) para norte e oriente (últimas áreas povoadas). É de realçar que a população finlandesa, nestas últimas áreas de povoamento, tem apenas 300 a 400 anos, ou seja, 15 a 20 gerações. Até à segunda guerra mundial, as migrações entre os subisolados foram insignificantes (20).

A existência nestes subisolados de pequenos grupos populacionais (fundadores) resultou em casamentos consanguíneos. Actualmente, o parentesco entre os indivíduos da população residente remonta a várias gerações, não sendo do conhecimento dos próprios. A consanguinidade longínqua aumentou a incidência de doenças recessivas raras. Norio e colaboradores (21) descreveram 20 doenças hereditárias raras de prevalência mais elevada na Finlândia do que em qualquer outra

população. Por esta razão, estes autores introduziram o conceito de doenças hereditárias finlandesas. Até à data, já se conhece a localização cromossómica de 17 loci das 33 doenças observadas na Finlândia, tendo sido identificado o gene mutado para 15 destas doenças (20).



**Figura 11.** Consanguinidade nos distritos de Portugal continental e Regiões Autónomas, no período de 1980-1986; (/100 000; Reprodução autorizada pela Professora Doutora Heloisa Gonçalves dos Santos, 18).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Os alunos das turmas envolvidas no projecto efectuaram um inquérito para o levantamento da sua própria família até à 3ª geração (Fig. 12). O inquérito visou a obtenção dos nomes de família – paternos e maternos – de cada indivíduo, a origem geográfica de residência/ naturalidade, bem como uma característica física (fenótipo) de fácil identificação, a cor dos olhos: olhos claros (azuis e verdes) e olhos escuros (castanhos e pretos). Cada inquérito familiar reuniu no máximo sete indivíduos, o aluno, os pais e avós (paternos e maternos), não tendo sido considerado a frateria do aluno. Em termos de gerações, considerou-se a primeira geração como sendo a dos alunos, a segunda geração a dos pais e a terceira geração a dos avós (genealogia ascendente).

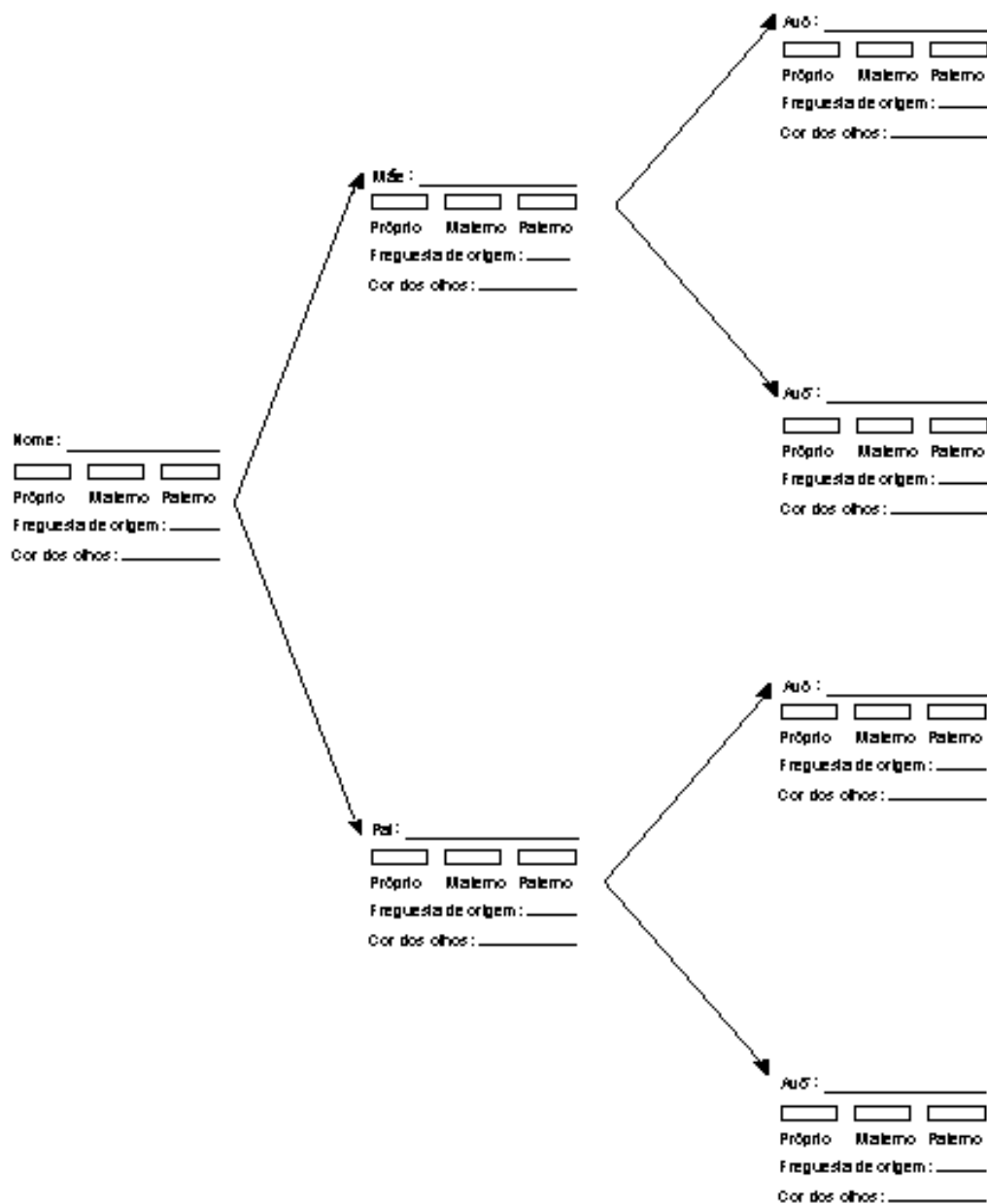


Figura 12. Modelo do inquérito familiar.

Para a análise da distribuição dos nomes de família seguiu-se o seguinte procedimento:

1. Seleccionou-se todos os nomes diferentes,
2. Atribuiu-se a cada nome um número,
3. Calculou-se o número de indivíduos com o mesmo nome de família,
4. Agrupou-se os nomes por concelhos.

Neste trabalho foram consideradas as seguintes variáveis (x):

1. origem geográfica de residência dos alunos,
2. origem geográfica das famílias,
3. nomes de família (paterno e/ou materno) de cada indivíduo,
4. nomes paterno e/ou materno presentes ao longo de três gerações,
5. nomes de família mais frequentes,
6. famílias que possuem pelo menos um nome de família comum entre o ramo paterno e o materno,
7. famílias com indivíduos com olhos claros e escuros,
8. indivíduos com olhos claros e escuros,
9. alunos com olhos claros e escuros.

No tratamento dos dados referentes a estas variáveis utilizou-se a fórmula geral abaixo descrita, em que x representa a variável em estudo:

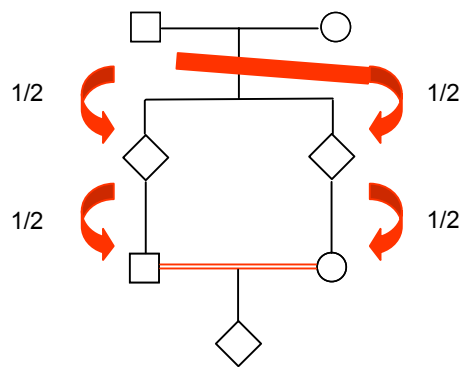
$$\% = \frac{\text{n}^\circ \text{ ind. ou n}^\circ \text{ famílias com a variável } x}{\text{n}^\circ \text{ total de indivíduos, famílias ou nomes}} \times 100$$

Nas análises efectuadas, os universos foram diferentes. O número total de indivíduos utilizado nos cálculos de percentagem de indivíduos com os nomes paterno e/ou materno e de percentagem de indivíduos com olhos claros e escuros na população foi de 264 indivíduos. Nos cálculos para a origem geográfica de residência dos alunos e para o número de alunos com olhos claros e escuros, o universo considerado foi de 38 indivíduos. Para os cálculos efectuados no estudo da origem geográfica das famílias e na percentagem de famílias com indivíduos de olhos claros e escuros utilizou-se o número total de 38 famílias.

Nos 264 indivíduos do estudo registaram-se 95 nomes de família diferentes. Com base neste valor, estudou-se a distribuição geral dos nomes de família na população. Quanto à distribuição dos nomes por concelho, o universo utilizado foi o número total de nomes encontrados em cada concelho.

A consanguinidade foi pesquisada através da identificação de nomes comuns em cada família. O coeficiente de consanguinidade (F) de um indivíduo foi calculado com base nas genealogias construídas a partir do inquérito familiar, utilizando a fórmula abaixo indicada, em que "n" e "m" representam o número de gerações entre os pais do indivíduo consanguíneo e o antepassado comum (Fig. 13).

$$F = \sum (1/2)^{n+m+1}$$



$$F = (1/2)^2 + (1/2)^2 = 1/16$$

**Figura 13.** Esquema utilizado no cálculo de consanguinidade de um indivíduo fruto do casamento entre primos irmãos.

As frequências genóticas foram calculadas pela lei de Hardy-Weinberg, que rege a segregação mendeliana de caracteres alélicos em equilíbrio numa população. Num sistema bialélico,  $p$  e  $q$  designam a frequência de cada alelo sendo  $p + q = 1$ . A lei de Hardy-Weinberg permite também o cálculo dos possíveis genótipos pela fórmula seguinte:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ . Esta fórmula deriva da lei binomial  $(p + q)^n = 1$ , para  $n = 2$ . A frequência dos homocigóticos dominantes e recessivos é dada, respectivamente, por  $p^2$  e  $q^2$  e a dos heterocigóticos por  $2pq$ .

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Análise dos inquéritos familiares realizados pelos alunos

Os 38 alunos das duas turmas envolvidas no projecto realizaram um inquérito, a fim de procederem à reconstrução genealógica ascendente das suas famílias (Fig. 12). Nas genealogias a 1ª, 2ª e 3ª gerações correspondem, respectivamente, à geração dos alunos, pais e avós. Os 38 inquéritos familiares totalizaram 264 indivíduos. Estavam completos 37 inquéritos (com as três gerações) e incompleto somente 1 (com falta de elementos apenas na 3ª geração).

#### 3.2. Análise da população relativamente à origem geográfica

##### 3.2.1. Origem geográfica de residência dos alunos

Na população estudada foram encontrados alunos oriundos de 3 concelhos da ilha de São Miguel (Fig. 14), a saber: Ponta Delgada (PDL), Vila Franca do Campo (VFC) e Lagoa.



Figura 14. Ilha de São Miguel. As setas indicam os concelhos de origem dos alunos.

Verificou-se que dos 38 alunos das turmas envolvidas, 24 (63,15%) residiam no concelho de PDL, 13 (34,21%) residiam no concelho de VFC e 2 (5,26%) residiam no concelho de Lagoa (Gráfico. 1).

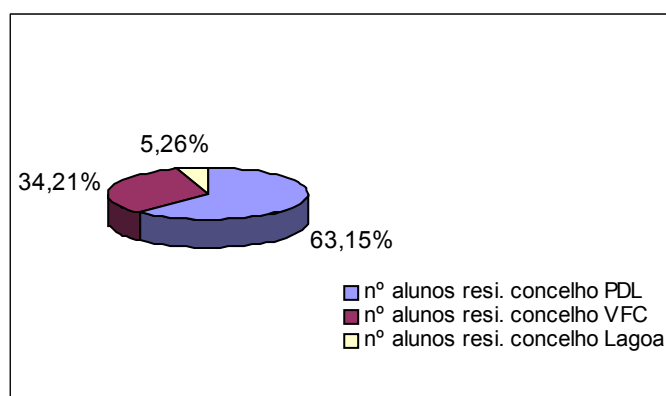


Gráfico 1. Representação gráfica da percentagem de alunos residentes nos concelhos de Ponta Delgada, Vila Franca do Campo e Lagoa.

Pelos dados obtidos, pode-se afirmar que a percentagem de alunos residentes no concelho de PDL é bastante superior à dos alunos residentes nos outros concelhos. Na verdade, o concelho de PDL é o maior concelho de São Miguel, estando nele incluído a cidade com o mesmo nome e todo o lado nascente da ilha. Dado que a Escola B3 Secundária das Laranjeiras se situa na cidade de Ponta Delgada, observou-se que 22 dos 38 alunos (57,89%) residem na mesma cidade.

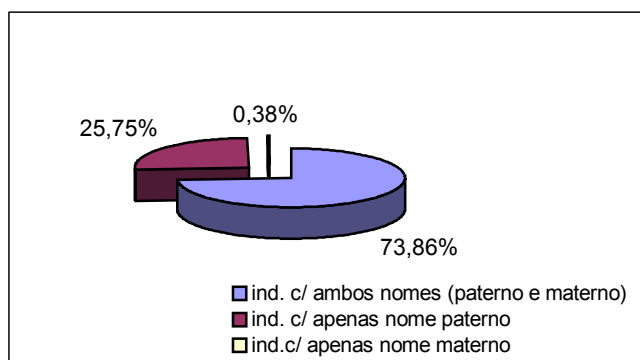
### 3.2.2. Origem geográfica das famílias

Na população estudada foram encontradas famílias oriundas de três regiões diferentes, a saber: ilha de São Miguel, outras ilhas dos Açores e de outros locais (Portugal continental e outros países). A percentagem de famílias oriundas unicamente da ilha de São Miguel foi de 57,89%, sendo, como seria de esperar, o valor mais elevado. Relativamente às famílias em que existe pelo menos um indivíduo (2ª e/ou 3ª geração) oriundo das outras ilhas do arquipélago dos Açores obteve-se uma percentagem de 10,52%. Quanto às famílias oriundas de outros locais (Portugal continental e outros países) a percentagem obtida foi de 26,31%. Foram encontradas ainda duas famílias mistas (uma com indivíduos oriundos de outras ilhas dos Açores e de Portugal continental, e outra com indivíduos oriundos de outras ilhas dos Açores e outros países), as quais representam cerca de 5,26% do total das 38 famílias estudadas.

## 3.3. Análise da população relativamente aos nomes de família

### 3.3.1. Os nomes de família como "característica" transmissível

A fim de se utilizar os nomes de família com uma "característica" transmissível procedeu-se à análise da presença dos nomes de família, paterno e/ou materno, nos 264 indivíduos registados no inquérito. Os resultados revelaram que 195 indivíduos (73,86%) apresentaram ambos os nomes, paterno e materno, 68 indivíduos (25,75%) apenas apresentaram nome paterno e 1 indivíduo (0,38%) apenas apresentou nome materno (Gráfico 2).

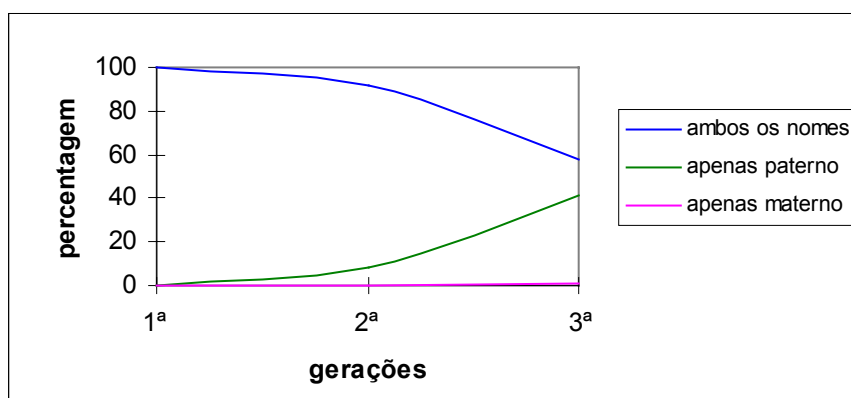


**Gráfico 2.** Representação gráfica da percentagem de indivíduos com nome paterno e/ou nome materno.

Note-se que existe uma prevalência de indivíduos com ambos os nomes, paterno e materno, relativamente aos indivíduos com apenas um nome de família, paterno ou materno. A percentagem mais baixa refere-se aos indivíduos com apenas nome materno.

### 3.3.2. Evolução dos nomes de família ao longo de três gerações

Numa segunda fase, procedeu-se ao estudo da evolução dos nomes de família (paterno e/ou materno) ao longo das três gerações nas famílias dos alunos. Assim, o inquérito revelou que todos os alunos possuíam ambos os nomes, paterno e materno. Na geração dos seus pais (2ª geração) 70 indivíduos (92,10%) apresentaram ambos os nomes, materno e paterno, e 6 indivíduos (7,89%) apenas apresentaram nome paterno. Na geração dos seus avós (3ª geração), 87 indivíduos (58%) apresentaram ambos os nomes, materno e paterno, e 63 indivíduos apenas apresentaram um nome de família. Destes últimos 62 indivíduos (41,33%) apresentaram nome paterno e 1 indivíduo (0,66%) apresentou nome materno.



**Gráfico 3.** Representação gráfica da evolução da presença dos nomes paterno e materno ao longo das 3 gerações nas famílias dos alunos.

Como já foi mencionado, todos os indivíduos da 1ª geração possuem ambos os nomes paterno e materno. Esta tendência é um pouco menor na 2ª geração, dado que alguns indivíduos apenas apresentam nome paterno (Gráfico 3). A 3ª geração é a mais heterogénea, uma vez que possui indivíduos com ambos os nomes (paterno e materno), indivíduos com apenas nome paterno e indivíduos com apenas nome materno. No total dos 264 indivíduos, registou-se somente um indivíduo com apenas nome materno.

Em resumo, partindo da 3ª geração observa-se uma tendência no aumento do número de indivíduos com ambos os nomes de família, situação concordante com a evolução do sistema de registo de nomes no nosso país.

### 3.3.3. Frequência dos nomes de família

O Gráfico 4 representa a distribuição geral dos diferentes nomes encontrados na população estudada. Pela análise do mesmo, denota-se uma grande variedade de nomes: 95 num universo de 264 indivíduos. Reforçando esta ideia está o facto de existir cerca de 15 nomes (15,79%) que

aparecem uma só vez. O nome mais frequente é o 17 seguido do 38 e o 6. Observa-se uma distribuição heterogénea uma vez que existe uma variação de frequência de nomes de família de 1,05% (valor mais baixo) a 27,36% (valor mais elevado).

Os Gráficos 5 e 6 representam as frequências de nomes de família encontradas em dois concelhos, respectivamente, Vila Franca do Campo (VFC) e Ponta Delgada (PDL). Observa-se que, em comparação com os outros concelhos, VFC e PDL são os que apresentam uma maior variabilidade de nomes, o que seria de esperar visto os alunos das turmas envolvidas no projecto pertencerem na sua grande maioria a estes dois concelhos. As frequências dos nomes de família variam de 2,43% (valor mais baixo) a 19,5% (valor mais elevado) para VFC e de 2,22% (valor mais baixo) a 31,11% (valor mais elevado) para PDL. O nome mais frequente em VFC é o 26. Em PDL, tal como na distribuição geral dos nomes na população estudada, o nome mais frequente é o 17.

Observa-se que existe uma menor variabilidade de nomes nos concelhos de Lagoa (Gráfico 7), Ribeira Grande (Gráfico 8) e Povoação (Gráfico 9) e que a distribuição dos mesmos é mais homogénea, havendo um nome mais comum seguido de outros com frequências bastante semelhantes entre si. As frequências dos nomes de família variam de 5,55% (valor mais baixo) a 22,22% (valor mais elevado) para o concelho de Lagoa, de 7,69% (valor mais baixo) a 38,46% (valor mais elevado) para o concelho de Ribeira Grande e de 6,66% (valor mais baixo) a 26,66% (valor mais elevado) para o concelho de Povoação. Os nomes mais frequentes nos concelhos de Lagoa, Ribeira Grande e Povoação são, respectivamente, 9, 23 e 8.

O Nordeste (Gráfico 10) é o que apresenta, entre todos os concelhos, uma variabilidade menor e uma distribuição mais homogénea nos nomes de família. As frequências dos nomes de família neste concelho variam de 11,11% (valor mais baixo) a 33,33% (valor mais elevado). O nome mais frequente é o 21.





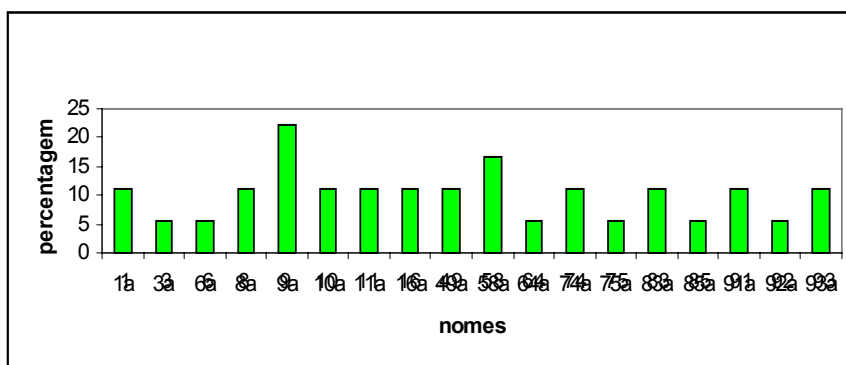


Gráfico 7. Distribuição dos nomes diferentes encontrados no concelho de Lagoa

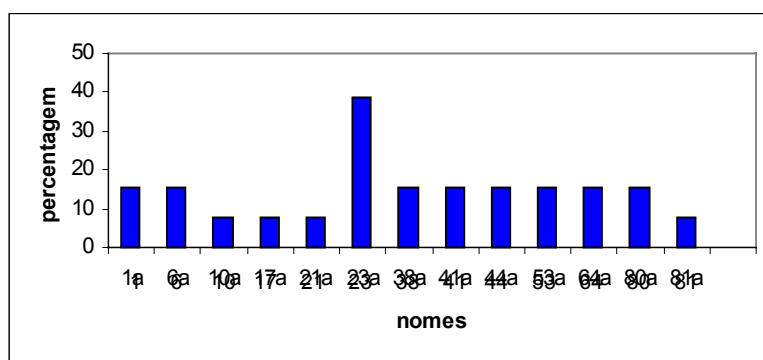


Gráfico 8. Distribuição dos nomes diferentes encontrados no concelho de Ribeira Grande.

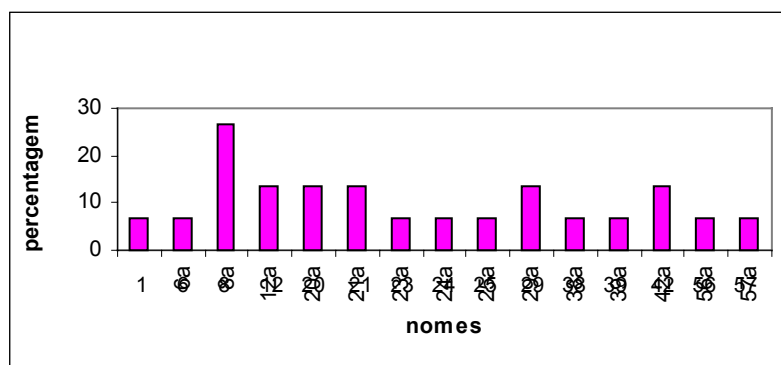


Gráfico 9. Distribuição dos nomes diferentes encontrados no concelho de Povoação.

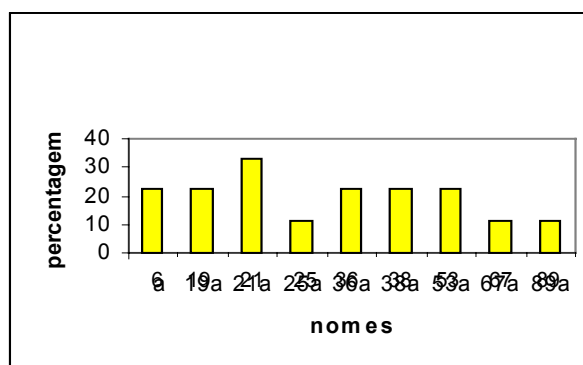


Gráfico 10. Distribuição dos nomes diferentes encontrados no concelho de Nordeste.

### 3.3.4. Pesquisa de famílias consanguíneas

A consanguinidade familiar foi pesquisada através da identificação de nomes comuns em cada família. Nas 38 famílias, identificaram-se 12 com suspeita de consanguinidade. A fim de testar esta hipótese, os 12 alunos efectuaram um inquérito mais aprofundado junto dos seus avós, no sentido de recolherem dados até à 5ª geração (geração dos trisavós). Em duas famílias (5,26%) identificaram-se dois casamentos entre parentes, sendo um entre primos irmãos e outro entre primos em 2º grau. A Figura 15 mostra as árvores genealógicas ascendentes destas duas famílias, estando indicado o coeficiente de consanguinidade (F) dos indivíduos consanguíneos. A Tabela 1 indica os coeficientes de consanguinidade (F) de indivíduos resultantes de uniões entre outros parentes.

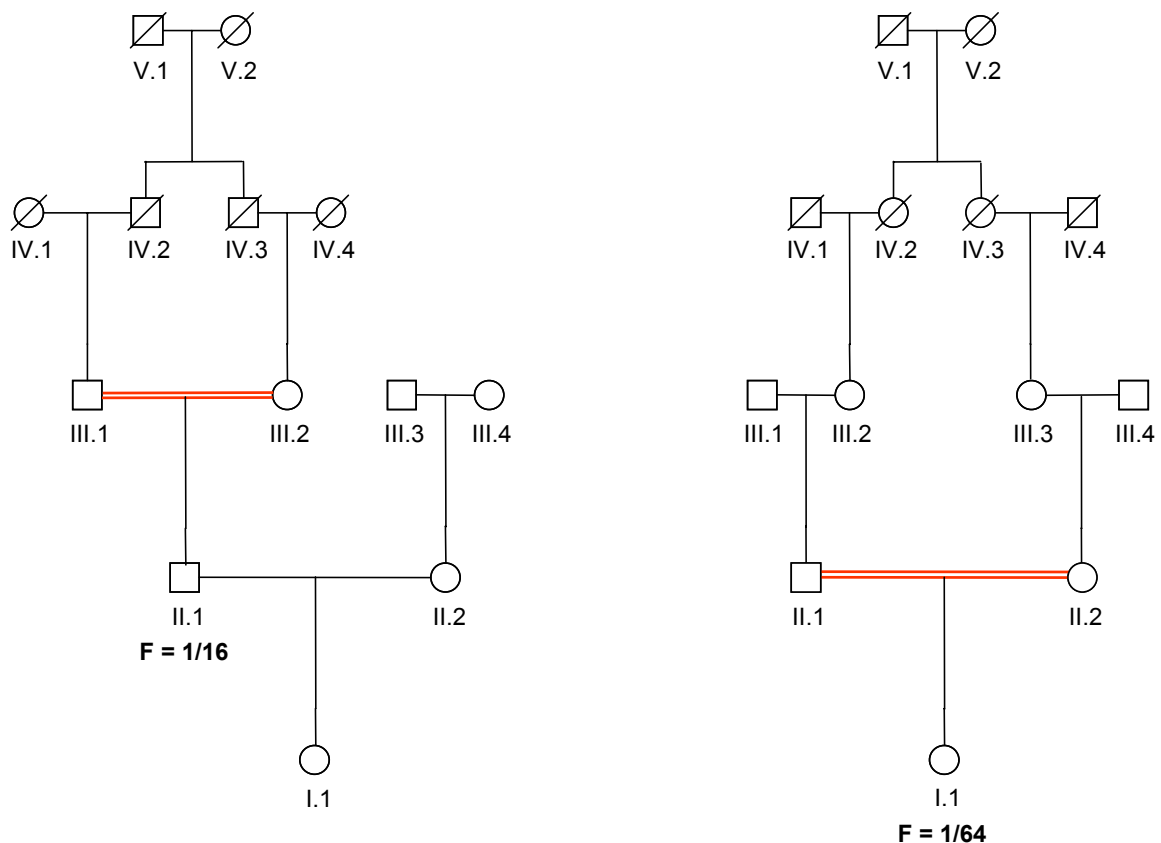


Figura 15. Árvores genealógicas ascendentes das famílias de dois alunos.

Tabela 1. Coeficiente de consanguinidade (F) de indivíduos resultantes de uniões entre parentes.

Uniões entre parentes	Coeficiente de Consanguinidade (F)
Entre irmãos	1/4
Pai – Filha	1/4
Avô(ó) – Neta(o)	1/8
Tio(a) – Sobrinha(o)	1/8
Meios-irmãos	1/8
Duplamente primos	1/8
Meio tio(a) – Sobrinha(o)	1/16
Primos irmãos (1ª grau)	1/16
Primos 2º grau	1/64

### 3.4. Análise da população relativamente à cor dos olhos

#### 3.4.1. Cor dos olhos: do fenótipo ao genótipo

O estudo de uma característica geneticamente transmissível de fácil identificação foi realizado com a cor dos olhos. Os alunos registaram no inquérito familiar a cor dos seus olhos, bem como a dos seus ascendentes: pais e avós. A fim de se proceder à análise dos dados considerou-se olhos claros os azuis e verdes, e olhos escuros os castanhos e pretos. Observou-se que dos 38 alunos envolvidos no projecto, 32 (84,21%) possuem olhos escuros e 6 (15,79%) possuem olhos claros.

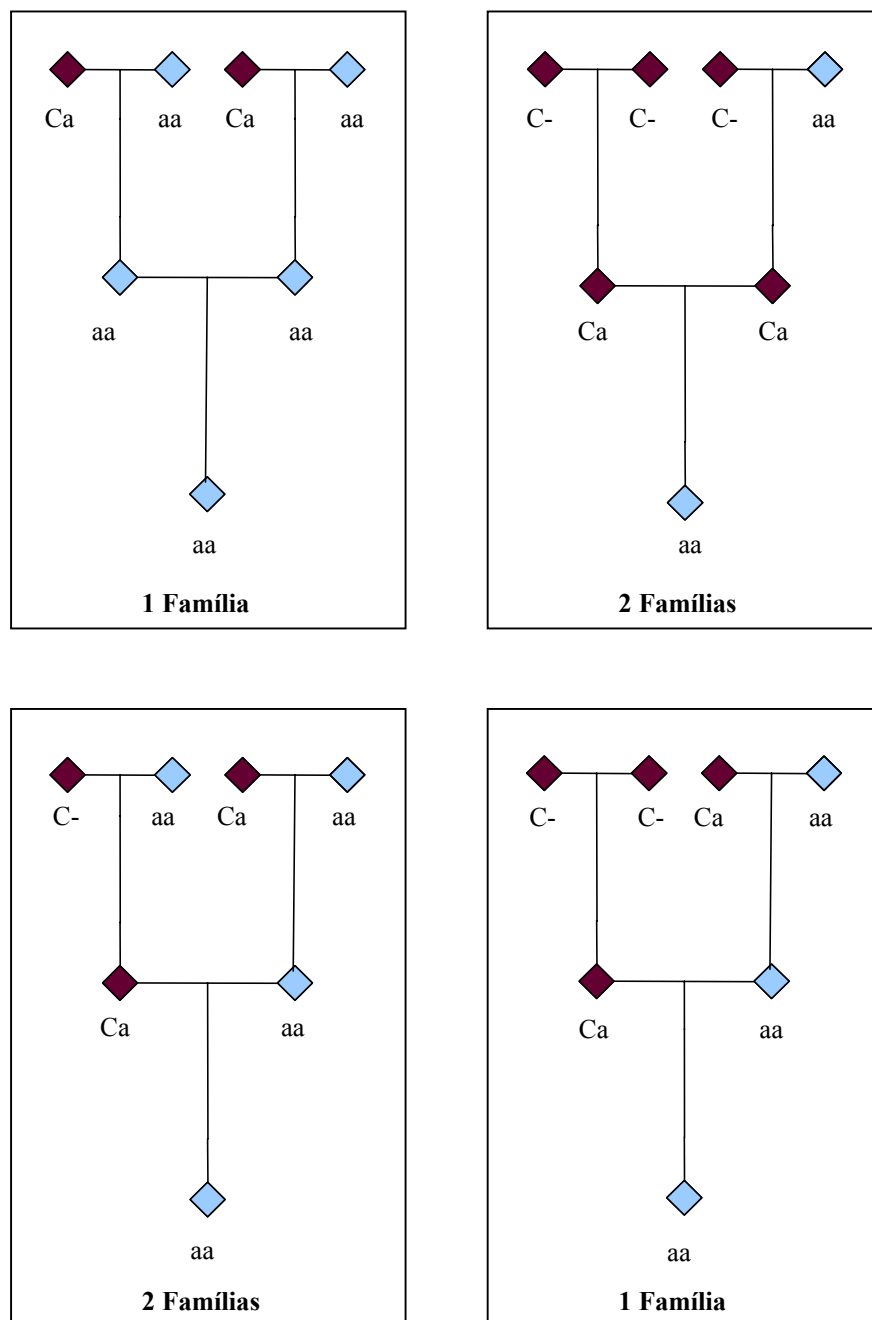
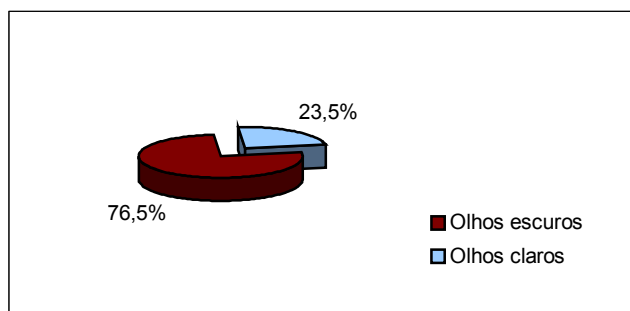


Figura 16. Representação esquemática das árvores genealógicas das famílias dos 6 alunos de olhos claros.

A Figura 15 representa de uma forma esquemática as árvores genealógicas das famílias dos 6 alunos de olhos claros. Nestas famílias foi possível seguir a transmissão de alelos dominantes (C = castanhos e pretos) e recessivos (a = azuis e verdes) de geração em geração. No total dos 264 indivíduos, 202 (76,5%) apresentam olhos escuros e 62 (23,5%) apresentam olhos claros. Estas percentagens correspondem precisamente aos valores observados das frequências fenotípicas para a cor dos olhos na nossa amostra populacional (Gráfico 11, Tabela 2).



**Gráfico 11.** Representação gráfica da percentagem de indivíduos de olhos claros e escuros na população.

De acordo com a lei de Hardy-Weinberg calculou-se as frequências genotípicas esperadas, uma vez que o valor de homocigóticos recessivos ( $q^2$ ) – olhos claros – era conhecido. Assim, obtiveram-se os seguintes valores: 26,6% para os homocigóticos dominantes ( $p^2$ ), 49,9% para os heterocigóticos ( $2pq$ ) e 23,5% para homocigóticos recessivos ( $q^2$ ; Tabela 2). Estes valores poderiam ser confrontados com valores práticos, caso fosse conhecido os genótipos de todos os 264 indivíduos da nossa amostra populacional. Apenas foi possível determinar os genótipos de 104 indivíduos (39,4%).

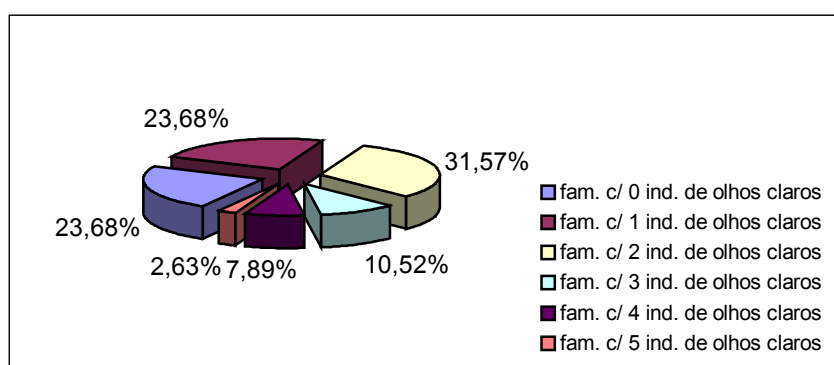
**Tabela 2.** Frequências fenotípicas, genotípicas e alélicas para a cor dos olhos na população.

	População	Cor dos olhos	
		Escuros	Claros
	Total de indivíduos (264)	202	62
Valores observados	Alunos (1ª geração)	32	6
	Familiares (2ª e 3ª gerações)	170	56
	Frequência fenotípica	76,5%	23,5%
Valores calculados	Frequência genotípica $p^2$	26,6%	–
	$2pq$	49,9%	–
	$q^2$	–	23,5%
	Frequência alélica $p$	51,5%	–
	$q$	–	48,5%

Em termos de frequências alélicas foi possível determinar os valores esperados aplicando a mesma lei. Os valores obtidos foram os seguintes: 51,5% para o alelo dominante –  $p$  – responsável pelos olhos escuros e 48,5% para o alelo recessivo –  $q$  – responsável pelos olhos claros

### 3.4.2. Distribuição das famílias dos alunos em relação à cor dos olhos

A fim de determinar a homogeneidade/ heterogeneidade das famílias dos alunos relativamente à cor dos olhos, procedeu-se ao cálculo do número de indivíduos com olhos claros e com olhos escuros em cada família. A percentagem de famílias somente com indivíduos de olhos escuros (0 indivíduos de olhos claros) é de 23,68%. Com a mesma percentagem (23,68%) encontram-se as famílias em que existe pelo menos 1 indivíduo com olhos claros (6 indivíduos com olhos escuros). A percentagem de famílias em que existe pelo menos 2 indivíduos com olhos claros (5 indivíduos com olhos escuros) é de 31,68%, sendo este o valor mais elevado. 10,52% representa a percentagem de famílias em que existe pelo menos 3 indivíduos com olhos claros (4 indivíduos com olhos escuros). A percentagem de famílias em que existe pelo menos 4 indivíduos com olhos claros (3 indivíduos com olhos escuros) é de 7,89%. Por último, apenas existe uma família (2,63%) com pelo menos 5 indivíduos com olhos claros (2 indivíduos com olhos escuros).



**Gráfico 12.** Representação gráfica da distribuição das famílias dos alunos em função da cor dos olhos.

Pela análise dos dados apresentados pode-se afirmar que a maior parte das famílias dos alunos são heterogéneas em relação à cor dos olhos, sendo as famílias com pelo menos 2 indivíduos com olhos claros (5 indivíduos com olhos escuros) as mais frequentes.

## 4. CONCLUSÃO E COMENTÁRIO FINAL

O presente trabalho envolveu 38 alunos de duas turmas do 11º ano das disciplinas de Técnicas Laboratoriais de Biologia (TLB) e de Ciências da Terra e da Vida (CTV), ano lectivo 2000/2001, do Agrupamento 1 "Científico-Natural" da Escola B3 Secundária das Laranjeiras, e a Unidade de Genética e Patologia Moleculares do Hospital do Divino Espírito Santo, em Ponta Delgada (Açores). Foram nossos objectivos convergir no tema tratado dois aspectos extremamente importantes e próximos para as gentes dos Açores: a hereditariedade e os isolados populacionais. Assim, pretendeu-se sensibilizar e educar os alunos para as doenças genéticas hereditárias, em particular aquelas que podem estar associadas à consanguinidade, tais como, a fibrose quística, a hemocromatose e a fenilcetonúria.

Os alunos fizeram um inquérito junto das suas famílias com a finalidade de (1) proceder à construção ascendente das suas próprias genealogias até à geração dos seus avós e, nos casos de suspeita de consanguinidade, até à geração dos trisavós, (2) utilizar os nomes de família como uma característica sugestiva de parentesco entre indivíduos, sobretudo se oriundos da mesma localidade e (3) estudar a transmissão mendeliana de uma característica genética de fácil identificação, a cor dos olhos.

Este inquérito permitiu estudar uma população constituída por 264 indivíduos pertencentes a 38 famílias, que de modo algum pretende ser representativa da população açoriana. Por esta razão, os valores obtidos nas várias análises efectuadas não podem ser generalizados para a restante população nem da ilha de São Miguel, nem do arquipélago dos Açores.

No entanto, a estratégia desenvolvida na abordagem do tema "Isolados populacionais e doenças genéticas hereditárias" pode ser aplicada por alunos matriculados noutros concelhos dos Açores. O estudo comparativo destes trabalhos revelaria, muito provavelmente, algumas diferenças entre as populações residentes em localidades distintas e afastadas (por exemplo, distribuição nos nomes de família), bem como uma perspectiva do grau de isolamento geográfico e/ou socio-cultural das mesmas populações (por exemplo, percentagem de famílias consanguíneas).

## 5. WEBLINKS

<b>Ciência Viva</b>	<a href="http://www.cienciaviva.mct.pt/">www.cienciaviva.mct.pt/</a>
<b>Açores</b>	<a href="http://www.geocities.com/thetropics/shores/4431/acoresh.htm">www.geocities.com/thetropics/shores/4431/acoresh.htm</a> <a href="http://www.virtualazores.net/historia">www.virtualazores.net/historia</a>
<b>Fibrose Quística</b>	<a href="http://www.apfq.pt/">www.apfq.pt/</a> <a href="http://www.cff.org/">www.cff.org/</a>
<b>Hemocromatose</b>	<a href="http://www.anamnesis.pt/75_2.htm">www.anamnesis.pt/75_2.htm</a> <a href="http://www.medisa.pt/ppm">www.medisa.pt/ppm</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease">www.ncbi.nlm.nih.gov/disease</a>
<b>Fenilcetonúria</b>	<a href="http://www.ctn.com.br/tp">www.ctn.com.br/tp</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease">www.ncbi.nlm.nih.gov/disease</a>

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Martins, R. S.. Os processos Criativos e as Origens do Povoamento. *Oceanos*, **Junho**: 65-67 (1989).
2. Mota Vieira, L. O conhecimento do genoma humano e suas implicações. *In Os Açores e o Mundo: O essencial no fim de século*. Comunicações apresentadas na XII semana de estudos dos Açores. Instituto Açoriano de Cultura. Ponta Delgada. 149-159 (1998).
3. Silva, A.D., Gramaxo, F., Santos, M.E., Mesquita, A.F., Baldaia, L.. Terra, *Universo de Vida – 11º ano*, Porto Editora, Porto (2000).
4. Pedrosa, C., Oliveira, E. Pires, R. *Da célula ao Universo – Ciências da Terra e da Vida – 11º ano*, 1ª ed., Texto Editora, Lisboa (2000).
5. Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A. Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* **245**: 1073-1080 (1989).
6. Heng, H.H., Shi, X.M., Tsui, L.C. Fluorescence in situ hybridization mapping of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene to 7q31.3. *Cytogenet. Cell Genet.* **62**: 108-109 (1993).
7. Seashore, M.R., Wappner, R.S. Digestive and Pulmonary Systems in Genetics. *In Primary Care and Clinical Medicine*, 1ª ed. Editora Appleton & Lange, USA. 128-129 (1996).
8. Feder, J.N., Gnirke, A., Thomas, W., Tsuchihashi, Z., Ruddy, D.A., Basava, A., Dormishian, F., Domingo, R., Ellis, M.C., Fullan, A., Hinton, L.M., Jones, N.L., Kimmel, B.E., Kronmal, G.S., Lauer, P., Lee, V.K., Loeb, D.B., Mapa, F.A., McClelland, E., Meyer, N.C., Mintier, G.A., Moeller, N., Moore, T., Morikang, E., Wolff, R.K. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.* **13**: 399-408 (1996).
9. Griffiths, W.J.H., Kelly, A.L., Cox, T.M. Inherited disorders of iron storage and transport. *Mol. Med. Today* **5**: 431-438 (1999).

10. Lima, C.. Alterações na síntese das proteínas. *In Genética Humana*, 2ª ed. Harper & Row do Brasil, São Paulo. pp 242-263 (1984)
11. Lidsky, A.S., Law, M.L., Morse, H.G., Kao, F.T., Rabin, M., Ruddle, F.H., Woo, S.L. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**: 6221-6225 (1985).
12. Seashore, M.R., Wappner, R.S. Amino Acid and Organic Acid Metabolism. *In Genetics in Primary Care and Clinical Medicine*, 1ª ed. Editora Appleton & Lange, USA. 173-174 (1996).
13. Pettener, D., Pasto, S., Tarazona-Santos, E. Surnames and genetic structure of a high-Altitude Quechua Community from the Ichu River Valley, Peruvian Central Andes, 1825 - 1914. *Hum. Biol.* **70**: 865-887 (1998).
14. Sheffield, V.C., Stone, E.M., Carmi, R. Use of isolated inbred human populations for identification of disease genes. *Trends Genet.* **14**: 391-396 (1998).
15. Peltonen, L., Palotie, A., Lange, K. Use of population isolates for mapping complex traits. *Nat. Rev. Genet.* **1**: 182-190 (2000).
16. Seashore, M.R., Wappner, R.S. Review of Fundamental Genetics. *In Genetics in Primary Care and Clinical Medicine*, 1ª ed. Editora Appleton & Lange, USA. 4-33 (1996).
17. Lima, C.. Genética de populações e teorema de Hardy-Weinberg. *In Genética Humana*, 2ª ed. Harper & Row do Brasil, São Paulo. pp 269-289 (1984)
18. Santos, H., Dias, J., Pimenta, Z. Incidência de casamentos consanguíneos na população portuguesa durante o período de 1980-1986. *Brotéria Genética XI (LXXXVI)*: 81-92 (1990).
19. Pato, C., Azevedo, M.H., Kennedy, J., Coelho, I., Dourado, A., Macedo, A., Valente, J., Paz-Ferreira, C., Madeira, J., Gago-da-Camara, J., Moniz, M., Correia, C. Selection of homogeneous population for genetic study: the Portugal genetics of psychosis project. *Am. J. Hum. Genet.* **74**: 286-288 (1997).
20. Peltonen, L. Positional cloning of disease genes: Advantages of genetic isolates. *Hum. Hered.* **50**: 66-75 (2000).
21. Norio, R., Nevanlinna, H.R., Perheentupa, J. Hereditary diseases in Finland, rare flora in rare soul. *Ann. Clin. Res.* **5**: 109-141 (1973).