

## COMO CONVIVER COM SEUS GENES

### DOENÇA DE ALZHEIMER FAMILIAR DE INÍCIO PRECOCE

Lynne H. Gildensoph, Biology Department, The College of St. Catherine, St. Paul, MN

Alice M. Stanford, Division of Science and Mathematics, University of the Virgin Islands, St. Thomas, VI

Deborah D. Wygal, Biology Department, The College of St. Catherine, St. Paul, MN

#### Parte 1 – O Confronto com o passado

Suzanne, uma mulher de trinta e poucos anos, acaba de receber uma notícia devastadora: sua irmã mais velha, Karen, de 38 anos, foi diagnosticada com a DAFIP (Doença de Alzheimer Familiar de Início Precoce, ou *Early Onset Familial Alzheimer Disease*, na sigla em inglês), por meio de uma triagem genética. Karen sentiu os primeiros sintomas, como perda progressiva de memória, confusão mental e incapacidade de tomar decisões, depois dos 35 anos. Ela já não é mais capaz de cuidar de seus dois filhos e está internada numa clínica de repouso, onde poderá viver por dez anos ou mais, apesar de que seu estado irá se deteriorar com o tempo. O pai de ambas passou pela mesma experiência, antes de falecer aos 42 anos, devido a complicações resultantes da doença de Alzheimer. Suzanne está desesperada, tanto pela ideia de perder sua irmã precocemente, quanto pela possibilidade de ela também ser portadora do gene causador da doença. Por ser uma geneticista, ela entende como funcionam os padrões de transmissão hereditária do gene dessa doença autossômica dominante e entende as graves implicações para sua própria vida.

Os cientistas que participam do Projeto Genoma Humano já identificaram três genes diferentes responsáveis pela EOFAD. Já existe um exame laboratorial para detectar mutações nesses genes, e testes na Karen revelaram que ela tem uma mutação no gene APP. Trata-se de uma mutação rara, que atinge apenas 5% das pessoas diagnosticadas com EOFAD. Suzanne sabe que tem 50% de chance haver herdado essa mutação. Ela e seu marido, David, estão lidando com a difícil decisão de Suzanne realizar ou não o teste, uma vez que sabem que não há tratamento eficaz ou cura para a doença e que a probabilidade de ser portador da mutação e não ter a manifestação da doença é muito pequena. Além disso, pode haver implicações para o seguro de saúde, discriminação no local de trabalho e mudanças nas interações sociais e familiares. E se Suzanne for mesmo portadora do gene, seus filhos terão os mesmo 50% de chance de herdarem a mutação.

O que Suzanne deve fazer? Será que ela deve realizar o teste?

#### Perguntas:

1. Quem são os personagens nesse cenário real? Que situação médica cada um deles está enfrentando? Faça uma genealogia da família, seguindo o traço da EOFAD.
2. O que é exatamente a Doença de Alzheimer? É a mesma coisa que EOFAD?

#### Referências:

American Association for the Advancement of Science. Your Genes, Your Choices.

<http://ehrweb.aaas.org/ehr/books/contents.html>. Último acesso: 15/2/2008.

Alzheimer's Disease. A.D.A.M. Healthcare Center.

[http://adam.about.com/reports/000002\\_I.htm](http://adam.about.com/reports/000002_I.htm). Último acesso: 15/02/2008.

Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet. NIH Publication Num. 03-3431, Agosto 2004.

<http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/geneticsfs.htm>. Último acesso: 15/02/2008.

Alzheimer's Disease: Unraveling the Mystery. National Institutes of Health.  
<http://www.nia.nih.gov/NR/rdonlyres/21EiA224-D7Fi-4269-BEAE-4i62A36FDD3F/0/unraveling.pdf>. Último acesso: 15/02/2008.

Bird, T. 2005 Early-Onset Familial Alzheimer Disease. GeneReviews (funded by NIH). Acessado via: <http://www.genetests.org>.  
Último acesso: 15/02/2008. Boa revisão das informações e boa lista de referências.

Harmon, A. 18 de março de 2008. "Facing Life with a Lethal Gene." New York Times.  
<http://www.nytimes.com/2007/03/18/health/18huntington.html>. Vídeo relacionado:  
[http://video.on.nytimes.com/?fr\\_story=0c3a4b60d02851eb1b27e40cd309cb6a7cbcce2](http://video.on.nytimes.com/?fr_story=0c3a4b60d02851eb1b27e40cd309cb6a7cbcce2).

Último acesso: 15/02/2008. Essa matéria, que vem acompanhada de um vídeo no site do New York Times, relata a reação de um mulher de 23 anos que fica sabendo que é a portadora do gene para a Doença de Huntington, uma doença genética semelhante à EOFAD.

Johnson, Alissa. junho de 2002. National Conference of State Legislatures. 2003. "Genetics and Health Insurance" in Genetics Brief. Issue VII.  
<http://www.ncsl.org/programs/health/genetics/Geneticshealthins.pdf>. Último acesso: 15/02/2008.

PBS. Our Genes / Our Choices. Making Better Babies: Genetics and Reproduction.  
[http://www.pbs.org/inthebalance/archives/ourgenes/making\\_better\\_babies/making\\_video.html](http://www.pbs.org/inthebalance/archives/ourgenes/making_better_babies/making_video.html).  
Último acesso: 15/02/2008. Trechos do programa.

Steinberg, Karen K. 2000. "Risks Associated with Genetic Testing: Health Insurance Discrimination or Simply Business as Usual?" CDC Public Health Genomics.  
<http://www.cdc.gov/genomics/population/publications/insurance.htm>. Último acesso: 15/02/2008.

Esse artigo foi publicado, com modificações no Journal of the American Medical Women's Association, 2000 Verão; 55(4):,241-242.

## Parte II – Um novo dilema

Suzanne e David decidiram que ela deveria realizar o exame diagnóstico. Com a intenção de se preparar para um possível resultado positivo, eles aumentaram o valor do seguro de vida de Suzanne e contrataram a melhor apólice de atendimento de longo prazo disponível. Eles também rezaram juntos e prometeram que o resultado do teste não mudaria a forma de agirem e apenas os prepararia para o futuro.

O médico fez o esfregaço na parte interna da bochecha de Suzanne para coletar as células necessárias. DNA foi extraído dessas células e foi realizado o teste para o gene. O resultado do exame de Suzanne foi positivo: ela herdou de seu pai a mutação genética no gene APP. Ao receber a notícia, Suzanne reagiu de forma estoica, porém com lágrimas. David ficou atordoado.

Suzanne e David agora enfrentam um novo dilema. Eles planejavam ter filhos, mas sabem que cada filho que tiverem terão 50% de chances de herdar a doença. Além disso, há grandes chances de Suzanne não poder criar seus filhos, ou até mesmo reconhecer seus rostos, à medida que sua doença progredir. Ou seja, isso irá afetar todos: Suzanne, David e eventuais filhos que tiverem.

Será que eles devem ter filhos?

Perguntas:

1. Qual o papel da meiose, da oogênese e da espermatogênese na reprodução humana? Como é possível que 50% dos óvulos de Suzanne sejam portadores do gene mutado APP?
2. O que é o DNA? Um gene? Um alelo? Como os genes determinam nossos traços?
3. O gene APP codificada uma proteína específica. Por que um alelo mutado do gene APP leva a problemas no cérebro? Quais são os outros dois genes (e os produtos gênicos resultantes) que, quando mutados, podem causar a DAFIP?
4. Suzanne e Karen são portadoras do gene mutado APP que herdaram de seu pai. O que é uma mutação? Como ocorrem as mutações? As mutações são sempre passadas de uma geração para a outra? Explique.
7. Por que Suzanne e David tem que se preparar para as possíveis ramificações negativas?
8. Quais são os argumentos a favor e contra para que esse casal tenha filhos? Que questões éticas estão envolvidas à medida que planejam o futuro de sua família?

Site do Governo (Departamento de Energia dos EUA) contendo muita informação a respeito de todos os aspectos do Projeto Genoma. Projeto Genoma (Human Genome Project). 2007. National Human Genome Research Institute (NIH). <http://www.genome.gov/>. Último acesso: 28/02/2008. Contém links para material didático, incluindo um tutorial online chamado Understanding the Human Genome Project (<http://www.genome.gov/25019879>), assim como um link para o Programa de Pesquisa sobre as Implicações Éticas, Legais e Sociais do Instituto de Pesquisa Nacional do Projeto Genoma (National Human Genome Research Institute's Ethical, Legal, and Social Implications – ELSI). Atualizado continuamente. Instituto Nacional do Envelhecimento (National Institute of Aging), National Institutes of Health. *The Search for Causes*. 29 de Agosto de 2006. <http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/UnravelingTheMystery/Part2/subpage01.htm>.

## Parte III – PGD

Suzanne e David decidiram afinal ter filhos. Porém, querem ter certeza que seus filhos não herdarão a doença de Suzanne e agora estão considerando a possibilidade de seguir um processo chamado de diagnóstico genético pré-implantação (PDG, na sigla em inglês). Esse processo envolve fertilização *in vitro* (IVF, na sigla em inglês) e um teste genético dos embriões resultantes para detectar a mutação APP. Apenas os embriões que não apresentarem essa mutação serão implantados. Os outros serão descartados.

Suzanne e David devem realizar o PDG?

### Perguntas

1. O que é a fertilização *in vitro*? Há algum risco? Como é realizado o procedimento?
2. Quais são os argumentos/questões éticas a respeito de esse casal seguir o processo de IVF/PGD para determinar a presença do gene específico dessa doença? Se não for errado fazer uma triagem de genes, não haveria problema em escolher o sexo do bebê? Caso contrário, como descreveria a diferença entre esses dois tipos de seleção? E quanto a outros traços, como atributos físicos e inteligência? Explique.

### Referências

- Grady, D. 2007. "Girl or Boy? As Fertility Technology Advances, So Does an Ethical Debate." (Menino ou Menina? A tecnologia avança junto com o debate ético – numa tradução livre) New York Times. 4 de Fevereiro, 2007.
- Grady, D. 2002. "Ideas and Trends: Genes, Embryos and Ethics." (Ideias e Tendências: Genes, Embriões e Ética – numa tradução livre) New York Times. 3 de Março de 2002.
- Harmon, A. 2006. "Couples Cull Embryos to Halt Heritage of Cancer." (Casais selecionam embriões impeçam herança genética do câncer – numa tradução livre) New York Times. Health. 3 de setembro de 2006.
- Josefson, D. 2002. Doctors successfully screen embryos for gene mutation linked to early onset Alzheimer's. (Médicos têm êxito ao triar embriões para uma mutação genética relacionada à doença de Alzheimer de início precoce – numa tradução livre) British Medical Journal 324(7337):564. Disponível online na PubMed no link <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1172077> Último acesso: 28/02/2008.
- Kolata, G. 2002. "Fertility Society Opposes Choosing Embryos Just for Sex Selection." (Sociedade da Fertilidade é contra a seleção de embriões apenas para escolha do sexo – numa tradução livre) New York Times. 16 de fevereiro de 2002.
- Roberts, J.C. 2002. Customizing conception: A survey of preimplantation genetic diagnosis and the resulting social, ethical, and legal dilemmas. (A concepção sob medida: uma pesquisa sobre o diagnóstico genético pré-implantação e os dilemas sociais, éticos e legais resultantes. Duke Law and Technology Review 0012. <http://www.law.duke.edu/journals/dltr/articles/2002dltr0012.html> Último acesso: 28/02/2008.
- Simoncelli, T.M. 2003. Pre-Implantation Genetic Diagnosis: Ethical Guidelines for Responsible Regulation (Diagnóstico genético pré-implantação: diretrizes éticas para uma regulação responsável – numa tradução livre) For: *President's Council on Bioethics by The International Center for Technology Assessment*. <http://www.icta.org/doc/pgd%20guidelines.pdf> Último acesso: 28/02/2008.
- Simoncelli, T.M. 2003. Pre-Implantation genetic diagnosis and selection: From disease prevention to customized conception (Diagnóstico genético e seleção pré-implantação: da prevenção da doença à concepção sob medida – numa tradução livre). *Different Takes*. No. 24 (Primavera).
- Spriggs, M. 2002. Genetically selected baby free of inherited predisposition to early-onset Alzheimer's disease (Bebês geneticamente selecionados, livres de predisposição à doença de Alzheimer de início precoce hereditária – numa tradução livre) *Journal of Medical Ethics* 28(5):290.
- Towner, D., and R. Loewy. 2002. Ethics of preimplantation diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer disease. (A ética envolvida no diagnóstico pré-implantação para mulheres destinadas a desenvolver doença de Alzheimer de início precoce – numa tradução livre [Comentário.] *Journal of the American Medical Association* ,287(8):1038–1040.
- Verlinsky, Y., et al. 2002. Preimplantation diagnosis for early-onset Alzheimer disease caused by V717L mutation (Diagnóstico pré-implantação para a doença de Alzheimer de início precoce causada pela mutação V717L – numa tradução livre). *Journal of the American Medical Association* ,287(8):1018-1021.

## Parte IV – Conclusão

Suzanne e David resolveram ir adiante com o PGD e o fizeram duas vezes. No primeiro ciclo, dois embriões testados eram portadores do gene APP. No segundo ciclo, quatro

embriões não portadores da mutação foram colocados no útero de Suzanne e um foi implantado com sucesso. Um exame genético do feto, realizados através de amostragem do viló coriônico na semana 10 da gestação confirmou que o bebê não era portador da mutação APP. Suzanne deu à luz uma menina em 2000.

Perguntas:

1. Qual é a taxa de êxito típica de uma IVF? Por favor, explique.
2. O que é amostragem do viló coriônico (CVS, na sigla em inglês)? Como é realizado o exame? Qual a diferença entre CVS e a amniocentese como forma de obter informação genética fetal? Há riscos envolvidos nesses exames?
4. Quais são os possíveis próximos passos para essa família? Que estratégias/planos serão necessários para ajudá-los a lidar com a situação?

#### Referências

- Gazit, C., and H.K. Steinman. 2006. *Test Tube Babies* (Bebês de Proveta - numa tradução livre). American Experience Series para a Public Broadcasting Service  
[http://www.pbs.org/wgbh/amex/babies/fi\\_lmmore/index.html](http://www.pbs.org/wgbh/amex/babies/fi_lmmore/index.html) Último acesso: 28/02/2008.
- Hanna, K. January 2006. Reproductive Genetic Testing (Teste Genéticos para Reprodução – numa tradução livre). National Human Genome Research Institute. National Institutes of Health.  
<http://www.genome.gov/10004766> Último acesso: 28/02/2008.
- Mayo Clinic Staff . 12 de abril de 2006. Genetic Testing for Genetic Disorders: Weigh Benefits and Risks (Testes Genéticos para Distúrbios Genéticos: ponderação dos riscos e benefícios - numa tradução livre).  
<http://www.mayoclinic.com/health/genetic-testing/FL00076> Último acesso: 28/02/2008.
- National Library of Medicine/National Institutes of Health. 2008. Prenatal Testing (Exames Pré-natais - numa tradução livre).  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/prenataltesting.html>. Último acesso: 28/02/2008.
- Atualizado continuamente. Bom site, com muitos links a diversas outras fontes de informação, revisões, diagramas, procedimentos específicos, e outros dados.
- Petrozza, J.C., and A.K. Styer. July 2006. Assisted Reproduction Technology (Reprodução Assistida - numa tradução livre). Publicado por eMedicine.  
<http://www.emedicine.com/med/topic3288.htm>. Último acesso: 28/02/2008.
- Vayena, E., P.R. Rowe, and P.D. Griffi n, eds. 2001. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction (Práticas e Controvérsias Atuais na Reprodução Assistida - numa tradução livre). Relatório da Organização Mundial da Saúde sobre uma reunião realizada de 17 a 21 de setembro de 2001.  
[http://www.who.int/reproductive-health/infertility/report\\_content.htm](http://www.who.int/reproductive-health/infertility/report_content.htm). Último acesso: 28/02/2008.

## Parte V – O casal amigo

Susanne recebe a ligação de sua melhor amiga Mary. Ela acaba de receber a notícia de que seu pai, de 80 anos, foi também diagnosticado com a doença de Alzheimer – há seis meses ele havia começado a perder sua memória, e o exame clínico e de imagem confirmou que ele está com início da doença... Mary há nenhum outro caso de Alzheimer na família, mas mesmo assim, depois e acompanhar o drama de Susanne, ela está apavorada com a perspectiva de também ter 50% de risco de ter herdado a doença.

Perguntas

1. A doença de Alzheimer tem a mesma causa nas duas famílias:
2. Qual é o risco que Mary tem de desenvolver a doença:
3. Que teste genético ela pode fazer para saber exatamente se vai desenvolver a doença ou não: