

Herdabilidade

Os traços genéticos geralmente são familiares, mas nem todo traço familiar é genético. Eles podem ter frequência concentrada em certas famílias, porque é transmitido pela educação ou convivência. Por exemplo, as religiões e a língua que se usa são altamente familiares, mas nunca se demonstrou um componente genético em sua causalidade. Para saber se um traço familiar depende dos genes, do ambiente, ou de ambos, pode-se, por exemplo, recorrer ao método dos gêmeos. Determina-se, em uma grande amostra de pares de gêmeos monozigóticos em que um apresenta o traço em estudo, a taxa de concordância, isto é, com que frequência o outro gêmeo do par também apresenta o traço.

A variação do peso corpóreo entre os homens de 50 anos da população brasileira depende, em parte, das diferenças que existem entre seus genótipos e, em parte, das diferenças ambientais. Se as diferenças genéticas contribuírem mais do que as ambientais para fazerem uns mais gordos e outros mais magros, então o componente genético do peso é mais importante do que o componente ambiental. Se, ao contrário, são primordialmente as diferenças de alimentação e exercícios que determinam as discrepâncias de peso, então o componente ambiental sobrepuja o genético. Como, porém, tornar essa comparação quantitativa?

A variabilidade de um caráter em uma população é medida pela variância. Pesando-se uma amostra de homens de 50 anos da população geral e calculando-se a variância desses pesos, chega-se à *variância fenotípica* F , isto é, a variância total, resultante das diferenças genéticas, combinadas com as que são devidas ao ambiente.

Se pudéssemos, também, estimar a *variância genotípica* G , produzida exclusivamente pelo efeito dos genes, sem contaminação da variância ambiental, poderíamos determinar a *herdabilidade* H do peso corpóreo, que é a porcentagem da variância fenotípica devida à variância genotípica: $H = 100G/F$.

Dando um exemplo fictício, se a variância fenotípica fosse 18 e a genotípica 6, a herdabilidade seria $H = 33\%$. Isso significaria que um terço da variabilidade do peso corpóreo dos homens de 50 anos dever-se-ia às diferenças entre os genes que eles possuem e dois terços às diferenças ambientais. Concluiríamos que eles diferem, quanto ao peso, principalmente porque se habituaram a comer de certa maneira (ambiente), uns mais e outros menos, mas que as diferenças genéticas também contribuem para a distribuição de pesos que eles apresentam.

O que torna esse cálculo irrealístico é que não se consegue uma estimativa precisa da variância genética do peso. No caso ideal, precisaríamos pesar homens que tivessem vivido em ambiente totalmente uniforme, quanto às inúmeras variáveis ambientais que influem no peso, para que a variância encontrada fosse exclusivamente devida aos genes diferentes que eles carregam.

Para nos aproximarmos desta situação, poderíamos recorrer a uma amostra de sentenciados submetidos, há mais de cinco anos, na penitenciária, ao mesmo regime de exercícios e alimentação. É instrutivo considerar algumas das causas de erro de tal avaliação:

- Os sentenciados, com vida mais uniforme, ainda assim recebem influências ambientais diversas, porque, por exemplo, uns mantêm o hábito adquirido de comer mais do que outros.
- Os sentenciados e os indivíduos da população geral podem ter composições raciais diferentes, de modo que suas variâncias genotípicas podem não ser comparáveis.

Métodos com dados de gêmeos

Para calcular a herdabilidade com maior precisão, existem fórmulas que partem da concordância entre cogêmeos (os dois gêmeos de um mesmo par). Seleciona-se, sem tendenciosidade, uma amostra de gêmeos pelo fato de, pelo menos, um em cada par apresentar o traço em estudo. A concordância é a frequência de pares da amostra em que os dois cogêmeos têm o traço. Por exemplo: em 50 pares de gêmeos em que um membro é esquizofrênico, há 30 em que o outro o é também. A concordância é 30/50 ou 0,60. Em geral, determina-se a concordância em uma amostra de gêmeos monozigóticos (MZ), e em outra, de gêmeos dizigóticos (DZ), para comparação.

Um membro de um par de MZ tem exatamente os mesmos genes que o outro membro do par, de modo que são sempre concordantes quanto a qualquer caráter totalmente genético. Os membros de pares de DZ, ao contrário, têm genes diferentes, na mesma proporção que pares de irmãos não gêmeos. Apresentam, portanto, frequência de concordância igual à que estes últimos apresentam.

Se um traço é determinado pelos genes e não pelo ambiente, os gêmeos monozigóticos, que têm os mesmos genes, são iguais quanto ao traço. Se um o tem, o outro também o apresenta. Por exemplo, quando um dos gêmeos monozigóticos é albino, seu cogêmeo certamente é também. A taxa de concordância entre ambos é de 100%, porque o albinismo é puramente genético. Se um dos gêmeos monozigóticos tem o

traço e o outro nem sempre, fica claro que o traço depende, em todo ou em parte, do ambiente. Comparando-se as taxas de concordância observadas entre pares de gêmeos monozigóticos e entre pares de gêmeos dizigóticos, tira-se a dúvida quanto à participação de fatores genéticos.

Por conseguinte, em um caráter totalmente genético, como os grupos sanguíneos, que não é influenciável por fatores ambientais, a concordância entre gêmeos MZ tem de ser 100%. Se um for B, Rh+, MN, P, pode-se apostar que o outro terá a mesma fórmula, quer sejam criados juntos ou separados. Por outro lado, a concordância entre os gêmeos DZ fica bem abaixo de 100% e é igual à que se encontra em uma amostra de pares de irmãos não gêmeos.

A situação muda quando consideramos um caráter exclusivamente ambiental, como, repartir os cabelos no meio ou de um lado. Aí, espera-se que a concordância entre os membros de pares MZ apresentem a mesma concordância dos membros dos pares DZ, pois ter genes iguais ou parcialmente diferentes em nada influi na questão.

Uma pesquisa, por exemplo, mostrou que a concordância entre gêmeos, quando um dos membros do par é alcoólatra, é de 71%, se o par for de MZ, e apenas de 32%, quando se tratar de DZ. Isso sugere a existência de genes que predisõem ao alcoolismo.

Para esquizofrenia, encontrou-se concordância de 58% em MZ e 13% em DZ. Para distúrbio de humor bipolar (conhecido antigamente como psicose maníaco-depressiva), os valores são 60% entre MZ, e 17% entre DZ. Mais impressionantes ainda são os dados sobre autismo – concordância da ordem de 60% em MZ e praticamente zero em DZ –, o que mostra a alta influência dos genes nessa afecção, ainda comumente atribuída a fatores ambientais.

Estes dados são exemplos de valores encontrados em diferentes pesquisas, que diferem umas das outras até certo ponto, como é esperado. O que impressiona, todavia, é que, na grande maioria delas, a concordância entre MZ nunca é de 100%, mas supera significativamente a que se encontra entre DZ. Isso indica que todas essas doenças são multifatoriais. Suas herdabilidades, calculadas a partir dos dados de concordância entre gêmeos, são sempre maiores que zero, mas não chegam perto de 100%. Por exemplo, a herdabilidade da esquizofrenia foi calculada em 63% e a do distúrbio bipolar, em 86%.

A taxa de herdabilidade, que mede a quantidade de variação herdada, é obtida, para variáveis categóricas, por regra de três, comparando-se as taxas de concordância observadas entre pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos e as esperadas sob hipótese de o caráter ser de determinação exclusivamente genética. Se a taxa de concordância entre pares de gêmeos monozigóticos (C_{mz}) é 100%, a taxa de herdabilidade (quantidade de variação herdada) obviamente é 100%, independentemente da taxa de concordância observada entre pares de gêmeos dizigóticos (C_{dz}). Define-se, então, a taxa de herdabilidade como a razão:

$$h = (C_{mz} - C_{dz}) / (1 - C_{dz})$$

Ou seja, a porcentagem que a diferença entre as taxas de concordância observadas entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos representa em relação à diferença, que seria encontrada se a herdabilidade fosse completa (caso em que C_{mz} tomaria o valor 1 e C_{dz} continuaria a ter o mesmo valor, uma vez que depende apenas das frequências dos genes envolvidos na gênese do defeito, como entre irmãos nascidos em épocas diferentes). Para variáveis quantificáveis métricas (medidas) ou merísticas (contadas), os dados obtidos nos pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos são submetidos a uma análise estatística sumária, determinando-se os coeficientes de correlação intrapar para ambos os grupos (R_{mz} e R_{dz}), e a taxa de herdabilidade é obtida novamente por regra de três:

$$h = (R_{mz} - R_{dz}) / (1 - R_{dz})$$

Quanto ao lábio leporino, por exemplo, encontrou-se taxa de concordância de 40% entre gêmeos monozigóticos, quando ela deveria ser de 100%, se o traço dependesse apenas dos genes. A taxa de concordância foi apenas de 5% entre gêmeos dizigóticos, mostrando que a participação do componente genético no defeito também é muito importante. Não há dúvida, portanto, de que tanto fatores ambientais como genéticos influem na determinação de ocorrências de lábio leporino, concluindo-se, finalmente, que o defeito é um traço multifatorial poligênico. Aplicando-se a fórmula do cálculo da taxa de herdabilidade a esses dados, chega-se a um valor $h = (0,4 - 0,05) / (1 - 0,05) = 0,35 / 0,95 = 37\%$. Ainda para lábio leporino, a taxa de discordância de 60% só pode ser explicada pela interferência do ambiente, pois os monozigóticos têm todos os genes iguais.

Métodos que levam em conta também as concordâncias de MZ e DZ criados separados, permitem, ainda, dividir a variância ambiental em duas partes. Uma é a variância devida ao ambiente comum a que estão submetidos os membros de mesma família, como nível socioeconômico e o de poluição ambiental. A outra é formada pelo ambiente não compartilhado, como um acidente físico ocorrido com um dos membros da família ou o fato de ter ele feito amizade com um passador de drogas ou um músico.

Filhos adotados

A comparação da prevalência de uma doença ou de um traço normal entre pessoas que foram adotadas ao nascer e entre seus pais biológicos talvez seja o método mais eficaz para detectar predisposições genéticas, pois elimina as influências do convívio com a família.

Apreciemos os seguintes dados referentes ao alcoolismo. Estudaram-se 105 homens de 23 a 45 anos que, quando tinham menos de cinco semanas de vida, foram adotados por casais não alcoólatras. Os pais de 50 deles não eram alcoólatras, mas um dos genitores de cada um dos 55 restantes tinha sido internado por alcoolismo uma ou mais vezes. Tornaram-se alcoólatras 20% dos adotados que tinham pais biológicos alcoólatras, contra apenas 5% entre os filhos biológicos dos abstêmios.

Identificou-se, na Dinamarca, uma amostra de esquizofrênicos que, quando crianças, tinham sido adotados e verificou-se que a prevalência de esquizofrenia em seus pais biológicos era significativamente maior do que nos pais adotivos.

Analogamente, estudaram-se os pais biológicos e os pais adotivos de um grupo de afetados por distúrbio bipolar, que tinham sido adotados quando recém-nascidos. A frequência da doença era maior entre os pais biológicos do que entre os adotivos.

A coerência que existe entre os dados obtidos em estudos de gêmeos e de filhos adotados não deixa dúvida de que os genes atuam substancialmente na predisposição a essas doenças e indicam que todas elas são também influenciadas por fatores ambientais.