

Herança poligênica e mecanismo multifatorial

Introdução

Todas as variantes fenotípicas, normais ou patológicas, resultam da interação de fatores genéticos com o meio ambiente. Todavia, quando as tendências hereditárias preponderam claramente, como em cor dos olhos e em doenças do tipo das distrofias musculares progressivas ou da fenilcetonúria, simplificamos a situação considerando, na prática, tais fenótipos como inteiramente hereditários, embora deva existir sempre um resíduo do componente ambiental em sua gênese. Por outro lado, taxamos as doenças infecciosas e parasitárias de totalmente ambientais, embora seja cada vez mais evidente que a predisposição e a resistência a elas varie de uma pessoa para outra, não apenas pelo nível de imunização adquirida, mas também em decorrência do genótipo.

A maioria das constituições normais e certo número de defeitos e doenças não se enquadram, entretanto, nesse esquema. É que, em sua etiologia, tanto a influência genética como a ambiental são claramente reconhecíveis, embora quase sempre desequilibradas. Tomemos o peso ou a estatura, entre as variantes normais, e o diabetes e a epilepsia, entre as patológicas, e teremos ilustrado esse conceito. De fato, nesses exemplos, como em tantos outros, os dados sobre recorrência familiar evidenciam certo componente genético, enquanto a associação entre a expressividade do traço e certos fatores ambientais denuncia a influência do meio. Além disso, a taxa de concordância alta quanto a esses fenótipos observada entre pares de gêmeos monozigóticos demonstra sua etiologia multifatorial, pois ela é maior, em média, que a observada entre pares de dizigóticos, mas não chega a ser total.

O mecanismo multifatorial só pode ser entendido reconhecendo-se a complexa interação entre diferentes genes do indivíduo e, por outro lado, entre o conjunto deles e os fatores ambientais. Vários pares de alelos, espalhados por diversos locos, exercem

um efeito integrado e cumulativo; e esses sistemas poligênicos combinam, em geral, seus efeitos com os de variados fatores ambientais. Portanto, nesse mecanismo, o fenótipo dos indivíduos resulta da ação integrada de genes situados em vários locos espalhados pelos diversos cromossomos (mecanismo poligênico) e de sua interação com fatores não genéticos comumente referidos como ambientais.

Os sistemas multifatoriais determinam tipicamente, como em estatura, variação contínua de um traço quantitativo, em contraste com a distribuição descontínua ou discreta de caracteres qualitativos contrastantes, típica da herança mendeliana monogênica, como se observa, por exemplo, no sistema de grupos sanguíneos MN.

Herança poligênica de características normais

A grande variação de cor da pele ou de altura entre adultos não pode ser explicada por um par de alelos de um único loco mendeliano (mecanismo monogênico), pois nesse caso poderiam existir apenas dois tipos de fenótipos, se houvesse dominância completa, ou três, se não houvesse. É evidente que existem tons de pele geneticamente condicionados além de branco, mulato médio e negro, e pessoas de várias alturas, não apenas com três possíveis, como 1,60 m, 1,70 m e 1,80 m.

Uniões entre brancos e negros produzem filhos com tons de pele intermediários e, às vezes, diferentes entre si. Poder-se-ia pensar em dominância incompleta, que seria de um único par de alelos, se só existissem três classes fenotípicas: branco, mulato médio e negro. Mas a prole da união entre mulatos médios também desmente essa hipótese, pois inclui uma variação contínua de tons, desde branco até negro, seja branco o homem ou a mulher, o que indica que não deve interferir no processo um número significativo de genes ligados ao X, pois a grande maioria corresponde a genes pertencentes a locos autossômicos. Portanto, a hipótese de que vários locos diferentes determinam a cor da pele é a mais adequada para explicar essa diversidade de fenótipos e encontra respaldo na descoberta de inúmeros genes em humanos que influenciam a cor da pele.

Em teoria, para simplificar, admite-se que no exemplo da cor da pele os alelos favoráveis ao traço (no caso, produtores do pigmento) agem com igual intensidade (cada qual determina o depósito da mesma quantidade de melanina) e seus efeitos são aditivos (dois poligenes favoráveis, quaisquer que sejam, produzem duas vezes mais melanina do que um só). Se admitirmos, porém, que alguns poligenes são mais atuantes que outros, cresce o número de classes fenotípicas e a distinção entre elas fica ainda mais difusa. Por todos esses motivos, é, por enquanto, impossível determinar exatamente o número de locos que comandam a herança da cor da pele, da estatura, do peso e de traços psicológicos, como os determinantes da personalidade e do nível de inteligência, embora seja certo que são vários.

Praticamente todos os traços poligênicos são influenciados pelo modo de vida e outros fatores ambientais. Na verdade, não se herda determinada altura, peso ou cor, e sim uma potencialidade (predisposição genética), quantitativa, que será desenvolvida em maior ou menor grau, pelo ambiente, representado, em altura e peso, pela nutrição e exercício e, na pigmentação da pele, pela exposição ao sol. Traços normais como esses, quantitativos por sua natureza, são chamados comumente de

multifatoriais, porque neles interferem genes e ambiente, e de *poligênicos*, porque a influência genética é exercida por um sistema de poligenes e não apenas pelos alelos de um único loco (monogenes).

Para se entender a variação quase contínua dos caracteres poligênicos, pode-se imaginar, no exemplo da altura, que o sistema poligênico correspondente determine potenciais de altura que diferem de seus vizinhos por cinco milímetros. Esses hiatos não seriam percebidos na população, porque indivíduos com o mesmo genótipo podem ficar com alguns milímetros a mais ou a menos por influência do ambiente. A distribuição dos genótipos é descontínua, mas a dos fenótipos fica contínua ou quase contínua. Por isso, a representação gráfica da distribuição das frequências dos valores de um traço quantitativo qualquer tende a uma curva normal, na qual a maioria dos valores se localiza em torno da média, com decaimentos simétricos de frequência para os dois lados. Evidentemente, quanto maior o número de poligenes, mais próximo da curva normal fica a distribuição dos fenótipos por eles determinados.

Outro detalhe interessante com pertinência ao estudo dos traços quantitativos é o chamado efeito do limiar. Se estipularmos arbitrariamente chamar de gigantes as pessoas com mais de 2 m de altura, a distribuição contínua do traço fica transformada em descontínua, com duas classes fenotípicas antagônicas: normal e gigante. O ponto de ruptura (2 m) é denominado limiar. Em relação a atributos normais na população, como cor da pele, estatura, peso e quociente de inteligência (QI), isso é artificial, pois a distribuição dos fenótipos é, na realidade, contínua. Mas há casos em que existe um limiar real, que marca, de fato, uma ruptura na continuidade fenotípica. O que ocorre exatamente em doenças e defeitos determinados por mecanismo multifatorial, examinados a seguir.

Mecanismo multifatorial na origem de defeitos e doenças

A maioria dos defeitos e malformações presentes ao nascimento é determinada por esse tipo de mecanismo. São exemplos típicos o lábio leporino (com ou sem palato fendido), os defeitos de fechamento de tubo neural (espinhas bífidas, meningomielocelos e anencefalia), os diversos tipos de pé torto congênito, a estenose hipertrófica do piloro e a luxação congênita do quadril. Também são condicionadas por esse tipo de mecanismo doenças comuns na população, geralmente nos grupos etários um pouco mais avançados, como úlcera péptica gastroduodenal, epilepsia, hipertensão arterial, obesidade, muitos casos de diabetes melito do adulto, transtornos do humor e doenças neurodegenerativas, como as de Parkinson e Alzheimer.

Modernamente, as doenças com esse tipo de mecanismo são denominadas doenças complexas, mas o certo deveria ser doenças com mecanismo complexo, uma vez que algumas delas são perfeitamente explicáveis ou entendidas, em um nível qualquer de causalidade (molecular, citológico, embriológico, etc.), resultando de uma alteração básica relativamente simples. Também faz parte do conceito de doenças complexas que uma fração dos casos ocorra em famílias excepcionais, em que a transmissão da

doença tem lugar de modo praticamente mendeliano, por exemplo, com herança autossômica dominante. Explicam-se esses casos admitindo-se que, ocasionalmente, surja um alelo deletério nesse sistema, com efeito muito drástico sobre o fenótipo, que segregue nas famílias, acarretando muitos casos da doença. Situações assim acontecem em doença de Alzheimer e em hipertensão arterial, por exemplo.

Existem vários modelos para explicar o componente genético desse grupo de doenças. Basicamente, eles podem ser classificados em dois grupos: modelos com um número muito grande de genes, cada um com um efeito cumulativo pequeno, e modelos com poucos locos, e alguns de seus genes com efeitos mais importantes. Alguns autores ainda consideram um terceiro modelo, em que a doença é determinada principalmente pelos genes de um loco, modulados em sua penetrância e expressividade por um sistema poligênico aliado ou não a influências ambientais.

No modelo de muitos genes com efeito pequeno, que parece corresponder, na prática, à maioria dos defeitos multifatoriais, admite-se que os alelos normais em cada loco têm por finalidade a proteção adequada do desenvolvimento de uma estrutura embriológica ou de um sistema fisiológico qualquer contra agressões externas. Quando substituídos em certo número (limiar de predisposição) por alelos mutados defeituosos ou não funcionais, o sistema poligênico, depletado de seus alelos normais, fica incapacitado de administrar corretamente o desenvolvimento do órgão, aparelho ou sistema frente a fatores não genéticos (ambientais) adversos, como infecções virais e agentes químicos ou físicos. Nessa situação, surge uma doença, um defeito ou malformação.

O lábio leporino (estudado à parte), por exemplo, é um defeito que resulta do fechamento defeituoso de estruturas normalmente presentes no embrião. O traço é familiar, isto é, é mais comum nos parentes dos afetados do que nos parentes de pessoas normais tomadas como controle, o que sugere que o defeito seja determinado geneticamente. Como se trata de um fenótipo contrastante com o presente nas pessoas normais da família, sem o defeito, pensa-se logo em herança monogênica, determinada por alelo dominante ou recessivo. Todavia, a frequência de pessoas afetadas nas famílias de quem tem o defeito é muito menor do que a esperada sob hipótese de herança monogênica. Admite-se, por isso, o mecanismo multifatorial poligênico, com limiar. A predisposição poligênica, combinada com influências ambientais intrauterinas, promove uma distribuição contínua de suscetibilidades, que só desencadeia o defeito quando ultrapassa um determinado limiar.

Esse limiar de manifestação, aqui representado por uma carga de alelos deletérios no sistema poligênico, é mostrado na Figura 20.1. A figura mostra a distribuição hipotética, em uma população, de todos os genótipos possíveis quanto ao sistema poligênico associado a um determinado defeito multifatorial. A frequência populacional da doença está indicada pela área escurecida. Se essa área corresponder, por exemplo, a 1/1.000 da área total da função distribuição dos genótipos, isso significa que a frequência do defeito é 1/1.000.

Nessa figura, os genótipos estão ordenados desde um que só contém alelos normais (A^n) até um formado inteiramente por alelos deletérios (a^n), em que n é o número

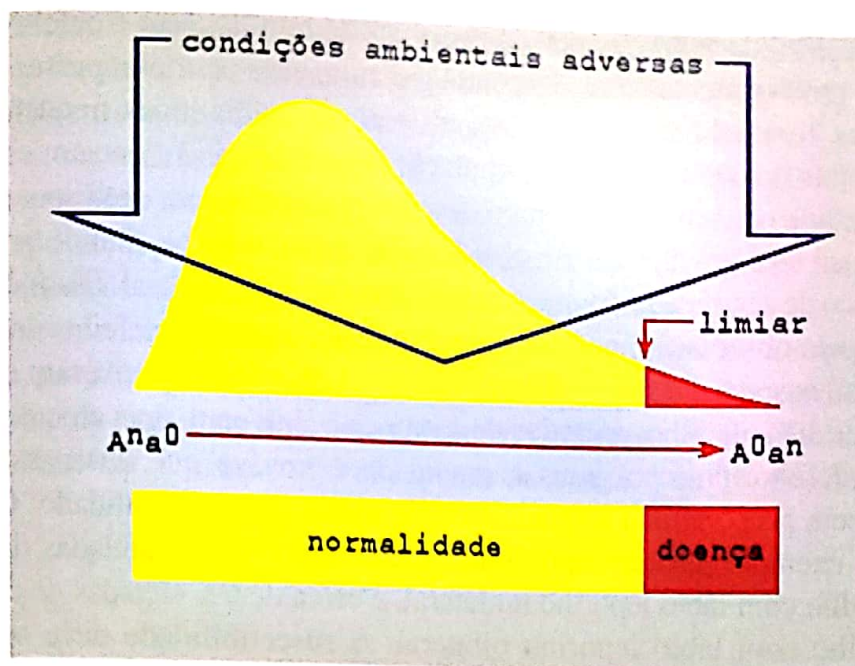


Figura 20.1 – Modelo do mecanismo multifatorial (ver texto para detalhes).

total de alelos do sistema. Na realidade, o sistema poligênico é formado por pares de alelos (A,a; B,b; C,c; etc.) situados em locos espalhados pelos diversos cromossomos, mas como os efeitos de todos os genes indicados por letras maiúsculas é, aproximadamente, o mesmo (da mesma maneira que os efeitos dos designados por minúsculas), usamos apenas duas letras, A e a. Assim, o genótipo $A^n a^0$ designa um indivíduo AABBBCC..., enquanto o genótipo $A^0 a^n$ indica um indivíduo com genótipo aabbcc... Para que a doença ou defeito se manifeste é preciso que o indivíduo possua, em seu sistema, um certo número de alelos deletérios, além das condições ambientais adversas necessárias ao desencadeamento do processo. Para explicar os defeitos congênitos, postula-se, como visto anteriormente, que a finalidade do sistema poligênico íntegro é permitir o desenvolvimento da estrutura embrionária, protegendo-a adequadamente da intervenção de fatores ambientais nocivos. Quando o sistema não está íntegro e têm lugar esses fatores não genéticos, instala-se o defeito, que será proporcionalmente mais grave quanto maior for o lote de alelos deletérios acumulados em seu sistema poligênico.

Existem condições multifatoriais com limiar de manifestação gritantemente diferente nos dois sexos. Como exemplo, a luxação congênita do quadril, em que a maioria dos afetados é do sexo feminino. Como os meninos se encontram de algum modo protegidos, para desenvolverem o defeito precisam ter, em média, mais alelos deletérios que as meninas, o limiar do defeito neles está mais próximo da extremidade direita do gráfico. Isso faz com que o risco de repetição do defeito em famílias com meninos afetados seja bem maior que o de famílias apenas com meninas afetadas.

Segundo este modelo, as pessoas normais das famílias que têm afetados variam de suscetibilidade, embora ela seja sempre inferior ao limiar, mas, em média, elas devem

ter maior suscetibilidade do que pessoas normais de famílias sem o defeito. De fato, se os poligenes predisponentes têm concentração suficiente para ultrapassar o limiar em certas pessoas, tornando-as afetadas, devem ser, em média, mais frequentes em seus parentes normais do que no resto da população. Prevê-se, ainda, que um casal que teve dois filhos afetados de um total de cinco deva ter mais poligenes predisponentes do que um casal que só teve um afetado em cinco. Além disso, o sexto filho do primeiro casal tem maior risco de ser afetado do que o sexto filho do segundo casal. Essas deduções são confirmadas pela observação: por exemplo, em relação a certos defeitos de fechamento do tubo neural, nascem 4 a 5% de filhos afetados de casais que já tiveram um filho afetado e cerca de 10% de filhos afetados de casais que já tiveram dois afetados.

Quando o defeito apresenta graus de gravidade, é provável que, ultrapassado o limiar, a gravidade seja proporcional à quantidade de alelos de suscetibilidade. Com o lábio leporino, por exemplo, nascem aproximadamente 3% crianças afetadas de casais que tiveram um filho com lábio leporino unilateral, e cerca de 6% afetadas de casais que tiveram um filho com lábio leporino bilateral. A suscetibilidade deve ser maior no último caso, já que o defeito era mais grave e, por isso, a taxa de recorrência do defeito também aumentou.

Riscos de recorrência em doenças multifatoriais

Apesar dos avanços recentes para localizar os poligenes responsáveis por essas doenças e defeitos por meio de técnicas moleculares, não se tem uma ideia exata do total de genes envolvidos em cada um desses defeitos. Também não se sabe com detalhes quais são os fatores ambientais de pertinência em cada um deles. Isso faz com que os riscos de recorrência só possam ser determinados por métodos empíricos. Por exemplo, na estimativa do risco de repetição do lábio leporino na prole de casais que já tiveram um filho com o defeito, esses riscos são determinados de maneira relativamente simples, verificando-se com que frequência o defeito se repete no conjunto de irmãos nascidos após os afetados. Como o lábio leporino se repete, no conjunto de irmãos nascidos após os afetados, com frequência média de 4%, conclui-se que o risco de repetição do lábio leporino em irmandades com um caso isolado do defeito é também de 4%. Ao contrário do que sucede com as doenças e defeitos produzidos por mecanismo monogênico, que têm frequência muito baixa na população e risco de

Tabela 20.1 – Incidência ao nascer e risco de repetição, em irmandades com um afetado (caso isolado na família), de alguns defeitos e doenças multifatoriais

Anomalia	Incidência	Risco de repetição
Lábio leporino +/- palato fendido	3/1.000	4/100
Palato fendido	1/1.000	4/100
Estenose hipertrófica do piloro	3 – 30/1.000	3 – 9/100
Doença de Hirschsprung	2/1.000	4/100
Atresia de esôfago	2 – 3/1.000	1/100

repetição geralmente muito alto em casos familiares, os defeitos e doenças multifatoriais possuem frequência relativamente alta na população (da ordem de mais ou menos 1/1.000) e risco de repetição baixo na prole de afetados ou na irmandade de casos isolados, da ordem geralmente de 5% ou menos. A Tabela 20.1, compilada de várias fontes, reúne a incidência (risco de ocorrência do defeito ao nascimento) e a probabilidade de repetição (risco de recorrência do defeito nas irmandades de afetados isolados) de algumas doenças e defeitos multifatoriais.

Note-se que apenas os defeitos listados na tabela contribuem, no total, com uma incidência de aproximadamente 1% de afetados ao nascimento. Na verdade, esses defeitos estão entre os mais frequentes, e as centenas de outros defeitos multifatoriais não listados vão contribuir, em seu conjunto, apenas com mais 1 ou 2% dos nascimentos.