

THOMPSON & THOMPSON

GENÉTICA MÉDICA

TRADUÇÃO
DA 8ª EDIÇÃO



Nussbaum

McInnes

Willard

ELSEVIER

Thompson & Thompson

Genética Médica

OITAVA EDIÇÃO

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG

*Holly Smith Chair of Medicine and Science
Professor of Medicine, Neurology, Pediatrics and Pathology
Department of Medicine and Institute for Human Genetics
University of California San Francisco
San Francisco, California*

*Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS,
FCCMG*

*Alva Chair in Human Genetics
Canada Research Chair in Neurogenetics
Professor of Human Genetics and Biochemistry
Director, Lady Davis Institute
Jewish General Hospital
McGill University
Montreal, Quebec, Canada*

Huntington F. Willard, PhD

*President and Director
The Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts
and
Professor of Human Genetics
University of Chicago
Chicago, Illinois*

A Herança Complexa dos Distúrbios Multifatoriais Comuns

Distúrbios comuns, como defeitos congênitos, infarto do miocárdio, câncer, transtornos neuropsiquiátricos, diabetes e doença de Alzheimer resultam em morbidade ou mortalidade prematura em cerca de dois a cada três indivíduos afetados ao longo de suas vidas (Tabela 8-1). Muitas dessas doenças “correm nas famílias” — os casos parecem se agrupar entre os familiares de indivíduos afetados com uma frequência maior do que na população em geral. No entanto, seu padrão de herança geralmente não corresponde aos padrões mendelianos observados nos distúrbios monogênicos descritos no Capítulo 7. Isso porque tais doenças raramente resultam simplesmente da herança de um ou dois alelos de efeito maior em um único *locus*, como ocorre nos distúrbios mendelianos dominantes e recessivos. Em vez disso, acredita-se que resultam de *interações complexas* entre diversas variantes genéticas que alteram a susceptibilidade à doença, combinadas com determinadas exposições ambientais e possíveis eventos casuais, todos atuando em conjunto para desencadear, acelerar, ou proteger contra o processo da doença. Por essa razão, estes distúrbios são considerados de origem **multifatorial**, e a agregação familiar caracteriza um padrão de herança que é referido como **complexo**. A agregação familiar e a herança complexa observadas nos distúrbios multifatoriais podem ser explicadas pelo reconhecimento de que membros de uma mesma família compartilham uma proporção maior de informações genéticas e exposições ambientais do que os indivíduos escolhidos ao acaso na população. Assim, os familiares de um indivíduo afetado estão mais propensos às mesmas **interações gene-gene** e **gene-ambiente** que desencadearam a doença no probando do que os indivíduos não relacionados a ele.

Tabela 8-1
Frequências dos Diferentes Tipos de Doenças Genéticas

Tipos	Incidência ao Nascimento (por 1.000)	Prevalência aos 25 Anos (por 1.000)	Prevalência na População (por 1.000)
Distúrbios causados por mutações genômicas e cromossômicas	6	1,8	3,8
Distúrbios causados por mutações monogênicas	10	3,6	20
Distúrbios com herança multifatorial	≈50	≈50	≈600

Dados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone.

Neste capítulo, inicialmente abordaremos a questão de como inferimos que variantes gênicas na população predisõem às chamadas doenças comuns. Então, descreveremos como os estudos de agregação familiar e com gêmeos são utilizados pelos geneticistas para quantificar as contribuições relativas da variação genética e do ambiente, e como estas estratégias têm sido aplicadas às doenças multifatoriais. Por fim, dedicaremos o restante do capítulo para descrever alguns exemplos de distúrbios complexos, dos quais informações sobre a natureza específica das contribuições genéticas e ambientais começam a emergir.

Como veremos neste capítulo, os genes individuais, suas variantes em particular e os fatores ambientais que interagem com estas variantes ainda não foram totalmente identificados para a maioria das doenças multifatoriais comuns. Uma melhor compreensão das abordagens utilizadas pelos geneticistas para identificar os fatores

genéticos subjacentes às doenças complexas requer, inicialmente, uma avaliação completa da distribuição da variação genética nas diferentes populações. Esse assunto está apresentado no [Capítulo 9](#) e em seguida no [Capítulo 10](#), onde são discutidas abordagens epidemiológicas baseadas em populações específicas, que são utilizadas pelos geneticistas para identificar genes específicos e variantes nestes genes responsáveis pelo número crescente de condições com herança complexa.

Por fim, identificar os genes e suas variantes que interagem com o ambiente para contribuir para a suscetibilidade nos dará uma melhor compreensão dos processos subjacentes que levam às doenças multifatoriais comuns e, talvez, melhores ferramentas para prevenção ou tratamento.

Caracteres qualitativos e quantitativos

As doenças multifatoriais de herança complexa podem ser classificadas como caracteres qualitativos discretos ou caracteres quantitativos contínuos. Um carácter qualitativo é o mais simples dos dois; uma doença, como câncer de pulmão ou a artrite reumatoide, está presente ou ausente em um indivíduo. A distinção entre quem tem ou não a doença geralmente é simples, mas se as manifestações forem sutis, às vezes pode exigir um exame mais detalhado ou avaliações especializadas.

Ao contrário, um carácter quantitativo é uma quantidade bioquímica ou fisiologicamente mensurável, como peso, pressão sanguínea, concentração de colesterol sérico, ou índice de massa corpórea, que variam entre diferentes indivíduos dentro de uma mesma população. Embora uma característica quantitativa varie continuamente através de uma série de valores, há alguns diagnósticos de doenças, como baixa estatura, hipertensão, hipercolesterolemia ou obesidade, que são definidos baseados no fato do valor da característica ultrapassar o chamado **intervalo normal**, definido como um intervalo arbitrário em torno da média da população. Frequentemente, este intervalo normal deriva da **distribuição normal**, que é descrita na próxima seção, como uma aproximação para a distribuição dos valores de um carácter quantitativo na população. Note que o termo *normal* é aqui utilizado de duas maneiras diferentes. Afirmar que uma quantidade fisiológica tem uma distribuição “normal” na população e afirmar que o valor de um indivíduo está no intervalo “normal” são usos diferentes da mesma palavra, um é estatístico e o outro, uma medida de conformidade com o que é tipicamente observado.

A Distribuição Normal

Como acontece com as medidas fisiológicas, como pressão arterial sistólica, um gráfico do número (ou a fração) de indivíduos na população (eixo y) apresentando um determinado valor quantitativo (eixo x) forma a curva típica em forma de sino conhecida como **distribuição normal** (ou **gaussiana**) ([Fig. 8-1A](#)). A posição do pico e a largura da curva da distribuição normal são determinadas por duas quantidades, a **média** (μ) e a **variância** (σ^2), respectivamente. A média corresponde à média aritmética dos valores, e como mais pessoas têm valores perto da média para uma característica, normalmente o pico da curva se encontra no valor médio. A variância (ou sua raiz quadrada, σ , o desvio padrão, abreviado como DP) é uma medida da quantidade de propagação dos valores para cada lado da média que, por conseguinte, determina a amplitude da curva.

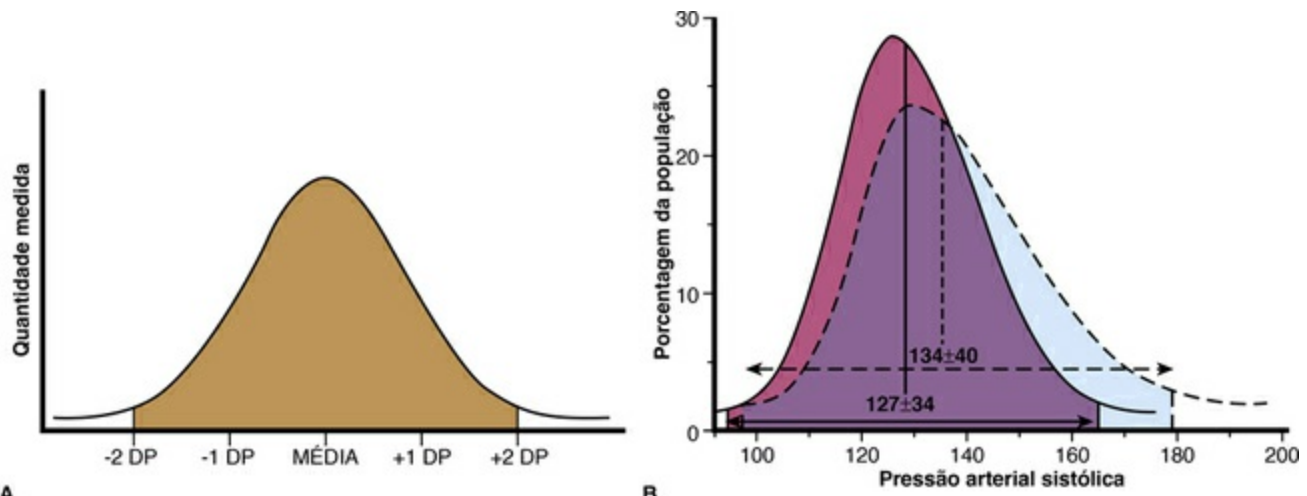


FIGURA 8-1 A distribuição gaussiana normal com média e desvios-padrão (DP) indicados. A: Para muitos traços, a variação “normal” é considerada como a média \pm 2 DP, como indicado pela região sombreada. B: Distribuição da pressão arterial sistólica em cerca de 3.300 homens com idades entre 40 a 45 anos (*linha sólida*) e aproximadamente 2.200 homens com idades entre 50 a 55 anos (*linha pontilhada*). A média e os \pm 2 DP estão acima das *setas de ponta dupla*. Veja Fontes & Agradecimentos.

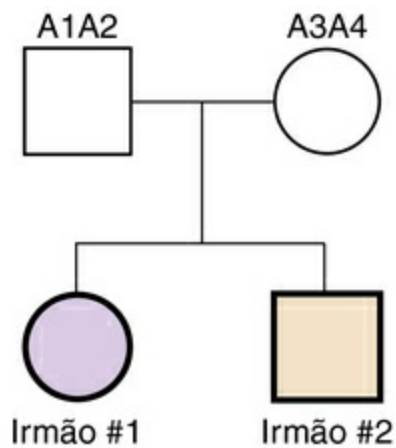
Qualquer medida fisiológica que pode ser aferida a partir de uma amostra de uma população é um fenótipo quantitativo, e a média e a variância para tal amostra pode ser calculada e utilizada para estimar a média e variância da população, da qual aquela amostra foi retirada. Por exemplo, a pressão sanguínea sistólica de milhares de homens em dois diferentes grupos de idade é mostrada na [Figura 8-1B](#). A pressão arterial sistólica da coorte mais jovem é quase simétrica; contudo, no grupo com idade mais avançada a curva se torna mais “desviada” (assimétrica), com mais indivíduos com pressão arterial sistólica acima da média do que abaixo, indicando uma tendência para a hipertensão neste grupo de idade.

A distribuição normal fornece diretrizes para se determinar os limites da variação normal. A variação normal é frequentemente definida como os valores de uma característica quantitativa que estão presentes em aproximadamente 95% da população. A teoria estatística básica indica que, quando os valores de um caracter quantitativo em uma população seguem a curva em forma de sino (ou seja, estão normalmente distribuídos), cerca de 5% da população terá valores mais de dois DP acima ou abaixo da média da população. No entanto, para um indivíduo em particular, pode ser perfeitamente “normal” (ou seja, o indivíduo está em boa saúde), mesmo se um valor estiver fora do intervalo “normal”.

Agregação familiar e correlação

Compartilhamento de Alelos entre Familiares

Quanto mais próximo é o parentesco entre dois indivíduos de uma família, mais alelos eles têm em comum, herdados dos seus antepassados em comum ([Cap. 7](#)). O exemplo mais extremo de dois indivíduos com alelos em comum é o dos gêmeos idênticos [monozigóticos (MZ)] (ver mais adiante neste capítulo), que têm os mesmos alelos em cada *locus*. Em seguida, os indivíduos mais relacionados em uma família são os parentes de primeiro grau, como pai e filho, ou um par de irmãos, incluindo os gêmeos fraternos [dizigóticos (DZ)]. Em um par pai-filho, o filho tem em cada *locus* exatamente um dos dois alelos (50% dos alelos) em comum com cada um dos seus pais, isto é, o alelo que herdou daquele genitor. Irmãos (incluindo gêmeos DZ) também têm 50% de alelos em comum com seus outros irmãos, mas isso é apenas uma média. Isto ocorre porque dois irmãos herdam os mesmos alelos para um determinado *locus* em 25% das vezes, não têm alelos em comum em 25% das vezes e apresentam um alelo em comum em outros 50% ([Fig. 8-2](#)). Em qualquer *locus*, portanto, o número médio esperado de alelos que um indivíduo compartilha com seu irmão é dado por:



Genótipo do irmão # 1

	A1A3	A1A4	A2A3	A2A4
A1A3	2	1	1	0
A1A4	1	2	0	1
A2A3	1	0	2	1
A2A4	0	1	1	2

Genótipo do irmão #2

FIGURA 8-2 Compartilhamento de alelos de um *locus* arbitrário entre irmãos concordantes para uma doença.

O genótipo dos pais é mostrado como A1A2 para o pai e A3A4 para a mãe. Todos os quatro possíveis genótipos para o irmão #1 são mostrados na parte superior da tabela, e todos os quatro possíveis genótipos para o irmão #2 são mostrados no lado esquerdo da tabela. Os números dentro dos quadrados representam o número de alelos que ambos os irmãos têm em comum para todas as 16 diferentes combinações de seus genótipos. Por exemplo, o quadrado superior à esquerda tem o número 2 porque tanto o irmão #1 quanto o irmão #2 possuem o genótipo A1A3 e, assim, ambos têm os alelos A1 e A3 em comum. O quadrado inferior à esquerda contém o número 0 porque o irmão #1 tem o genótipo A1A3, enquanto o irmão #2 tem o genótipo A2A4; assim, eles não possuem alelos em comum.

$$\frac{1}{4}(2 \text{ alelos}) + \frac{1}{4}(0 \text{ alelo}) + \frac{1}{2}(1 \text{ alelo}) = 0,5 + 0 + 0,5 = 1 \text{ alelo}$$

Quanto mais distantes forem dois membros de uma família, menor a probabilidade de terem os mesmos alelos, herdados de ancestrais em comum.

Agregação Familiar de Caracteres Qualitativos

Se determinados alelos aumentam a probabilidade de desenvolver uma doença, é suposto que um indivíduo afetado tenha um número maior do que o esperado de parentes afetados, em comparação com a frequência estimada da doença na população em geral (**agregação familiar da doença**). Isto porque quanto mais próximos os membros da família estão do parente afetado, mais alelos relevantes eles irão compartilhar e maior será a chance de também serem afetados. Aqui, apresentaremos duas abordagens para medir a agregação familiar: razões de risco relativo e estudos do tipo caso com história familiar-controle.

Razão de Risco Relativo

Uma forma de avaliar a agregação familiar de uma doença é comparando-se a frequência da doença nos parentes de um probando afetado com a sua frequência (prevalência) na população em geral. A taxa de risco relativo λ_r (em que o subscrito “r” refere-se a parentes) é definida como:

$$\lambda_r = \frac{\text{Prevalência da doença nos parentes do afetado}}{\text{Prevalência da doença na população em geral}}$$

O valor de λ_r como medida de agregação familiar depende do risco de recorrência da doença na família de um indivíduo afetado (numerador) e da prevalência na população (denominador); quanto maior o valor de λ_r , maior é a agregação familiar. A prevalência na população entra no cálculo, porque quanto mais frequente for a doença, maior será a probabilidade de que a agregação seja apenas uma coincidência, com base na presença aleatória de alelos a partir do *pool* de genes na população, em vez de resultar do compartilhamento dos alelos que predisõem à doença devido à herança familiar. Um valor de $\lambda_r = 1$ indica que a probabilidade de um parente desenvolver a doença não é maior do que a de qualquer outro indivíduo da população, enquanto que um valor superior a 1 indica que o parente tem um risco maior. Na prática, se mede λ para uma classe particular de parentes (p. ex., $r = s$ para irmãos ou $r = p$ para os pais). Exemplos de taxas de risco relativo determinadas para várias doenças em irmãos (λ_i) estão apresentados na [Tabela 8-2](#).

Tabela 8-2

Razões de Risco λ_s para Irmãos de Probandos com Doenças com Agregação Familiar e Herança Complexa

Doença	Parentesco	λ_r
Esquizofrenia	Irmãos	12
Autismo	Irmãos	150
Doença maníaco-depressiva (bipolar)	Irmãos	7
Diabetes melito tipo 1	Irmãos	35
Doença de Cohn	Irmãos	25
Esclerose múltipla	Irmãos	24

Dados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone; and King RA, Rotter JI, Motulsky AG: *The genetic basis of common diseases*, ed 2, Oxford, England, 2002, Oxford University Press.

Estudos de Caso com História Familiar-controle

Outra abordagem que permite a avaliação da agregação familiar é o **estudo tipo caso-controle**, no qual os pacientes com uma doença (casos) são comparados com pessoas criteriosamente escolhidas e que não a têm (controles), considerando-se história familiar da doença (assim como outros fatores, como exposições ambientais, ocupação, localização geográfica, paridade e doenças anteriores). Para avaliar a possível contribuição genética para a agregação familiar de uma doença, a frequência com que ela é encontrada nas famílias extensas dos casos (**história familiar positiva**) é comparada com a frequência de história familiar positiva entre os controles

selecionados, pareados por idade e etnia, mas que não têm a doença. Nesta situação, é comum os cônjuges serem escolhidos como controles porque normalmente têm idade e etnia que coincidem com as dos casos e compartilham o mesmo ambiente doméstico. Outros controles utilizados com frequência são pacientes com doenças não relacionadas, pareados por idade, ocupação e etnia. Assim, por exemplo, em um estudo da **esclerose múltipla (EM)**, aproximadamente 3,5% dos parentes em primeiro grau de pacientes também tiveram a doença, uma prevalência muito maior do que entre parentes em primeiro grau dos controles pareados sem EM (0,2%). Portanto, a chance de se ter um parente de primeiro grau com EM mostrou-se 18 vezes maior entre os pacientes com EM do que entre os controles. (No [Capítulo 10](#), vamos discutir como se calcula a *odds ratio* - razão de chances - em estudos caso-controle). Portanto, pode-se concluir que uma agregação familiar substancial ocorre na EM, evidenciando uma predisposição genética para esta doença.

Medida da Contribuição Genética para os Caracteres Quantitativos

Assim como a contribuição hereditária para uma doença aumenta a agregação familiar da mesma, o compartilhamento de alelos que determinam uma característica quantitativa em particular afeta a distribuição de valores da característica nos membros da família. Quanto maior for o compartilhamento de alelos que determinam um carácter quantitativo entre parentes, mais semelhante será o valor da característica entre os membros da família, comparado ao que seria esperado a partir da variância da característica medida na população em geral. O efeito da variação genética nos caracteres quantitativos é muitas vezes medido e descrito de duas maneiras relacionadas: **correlação** entre parentes e **herdabilidade**.

Correlação Familiar

A tendência para os valores de uma medida fisiológica serem mais semelhantes entre parentes do que na população em geral é medida pela determinação do grau de **correlação** de determinadas quantidades fisiológicas entre familiares. O **coeficiente de correlação** (simbolizado pela letra r) é uma medida estatística de correlação aplicada a um par de medições, como o nível de colesterol sérico de uma criança e de um dos pais. Por conseguinte, existiria uma **correlação positiva** entre as medidas do colesterol no grupo dos pacientes e os níveis de colesterol de seus familiares, se fosse observado que quanto mais elevado fosse o nível de um paciente, proporcionalmente mais elevado seria o nível dos familiares do paciente. Quando existe uma correlação, no gráfico dos valores obtidos do probando e de seus familiares, no qual cada ponto representa um par de valores probando-parente, estes tenderão a se agrupar em torno de uma reta. Em tais exemplos, o valor de r pode variar de 0, quando não existe correlação, a +1 para uma correlação positiva perfeita. No exemplo do colesterol sérico, a [Figura 8-3](#) mostra uma correlação positiva modesta ($r = 0,294$) entre o nível de colesterol no soro de mães com idade entre 30 e 39 anos e o de seus filhos do sexo masculino, com idades entre quatro e nove anos. Em contrapartida, existe uma **correlação negativa** quando quanto mais elevada for a medida do paciente, menor for a dos seus familiares. As medidas, mesmo assim, estão correlacionadas, mas na direção oposta. Neste caso, o valor de r pode ser de 0 a -1 para uma correlação negativa perfeita.

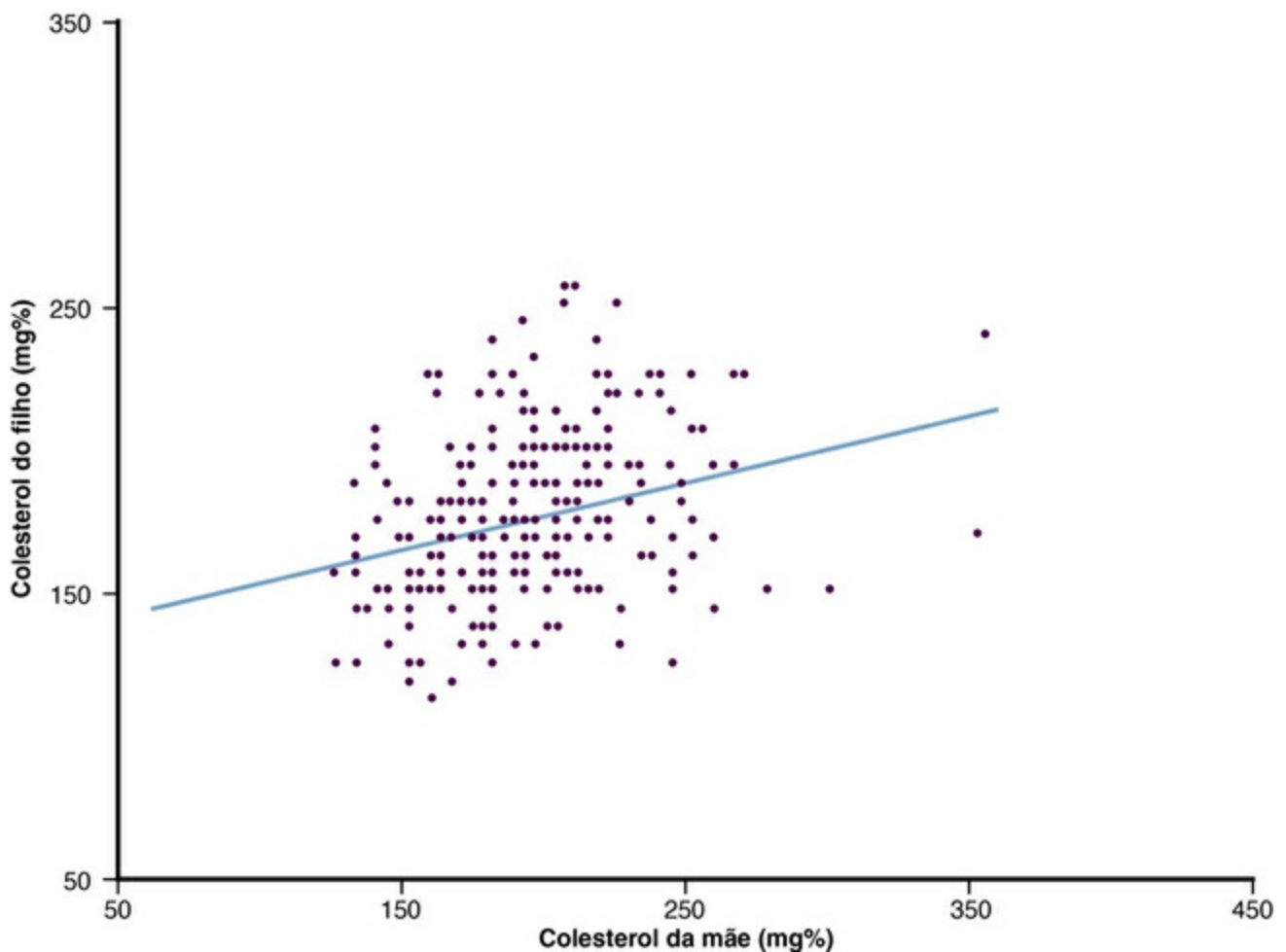


FIGURA 8-3 Gráfico com pontos de dados dos níveis séricos de colesterol em um grupo de mães com idades entre 30 e 39 anos e seus filhos homens com idade entre quatro e nove anos. Cada ponto representa a medida de um par de medidas mãe-filho. A linha reta é um “ajuste melhor” dos pontos dos dados. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Herdabilidade

O conceito de **herdabilidade** de uma característica quantitativa (simbolizada como H^2) foi desenvolvido na tentativa de determinar o quanto as diferenças genéticas entre os indivíduos em uma população contribuem para a variabilidade dessa característica na população. A H^2 é definida como a fração da variância fenotípica total de um caracter quantitativo que resulta da variação alélica no seu sentido mais amplo, independentemente do mecanismo pelo qual os alelos afetam o fenótipo. Quanto maior a herdabilidade, maior é a contribuição das diferenças genéticas entre as pessoas para a variabilidade do caracter na população. O valor de H^2 varia de 0, se o genótipo em nada contribui para a variação fenotípica total em uma população, a 1, se o genótipo é totalmente responsável pela variação fenotípica nessa população.

A herdabilidade de uma característica humana é uma quantidade teórica, geralmente estimada a partir da correlação entre medidas desta característica entre familiares de graus de parentesco conhecidos, como pais e filhos, irmãos, ou, como veremos mais adiante neste capítulo, gêmeos.

Determinação das contribuições relativas dos genes e do ambiente para as doenças complexas

Distinção entre Influências Genéticas e Ambientais com a Utilização de Estudos de Famílias

Tanto para os caracteres qualitativos quanto para os quantitativos, as semelhanças entre os membros de uma

família provavelmente resultam da sobreposição genotípica e da exposição comum a fatores não genéticos (ou seja, ambientais), como condição socioeconômica, ambiente, hábitos alimentares e comportamentos culturais, que são frequentemente compartilhados pelos membros da família, mas geralmente considerados não genéticos. Diante da evidência de agregação familiar de uma doença, ou da correlação de um carácter quantitativo, os geneticistas tentam separar as contribuições relativas do genótipo e do ambiente para um determinado fenótipo, com a utilização de uma variedade de métodos. Um deles é comparar os valores de λ_r ou as correlações do carácter quantitativo entre familiares de diferentes graus de parentesco com o probando. Por exemplo, se genes predisõem a uma doença, espera-se um valor de λ_r maior para gêmeos MZ e um pouco menor para parentes de primeiro grau, como irmãos ou pais, que continuaria a diminuir à medida que o compartilhamento de alelos fosse menor entre parentes mais distantes na família (Fig. 7-3).

Para ilustrar este tipo de avaliação, consideremos **fissura de lábio com ou sem fissura de palato**, ou **FL(P)**, um dos defeitos congênitos mais comuns na população, que afeta 1,4 em 1.000 recém-nascidos no mundo. FL(P) resulta da falha de fusão de tecidos embrionários que irão compor o lábio superior e o palato duro, que ocorre em torno dos 35 dias de gestação. É uma doença multifatorial de herança complexa; por razões ainda não esclarecidas, cerca de 60% a 80% dos afetados são do sexo masculino. Apesar da semelhança na nomenclatura, a FL(P) tem etiologia geralmente diferente da fissura de palato isolada (isto é, *sem* fissura de lábio).

A FL(P) é heterogênea e inclui formas nas quais a fenda é um dos sinais clínicos de uma síndrome que inclui outras anomalias, chamada de FL(P) **sindrômica**, assim como outras formas que não estão associadas a outros defeitos congênitos, conhecidas como FL(P) **não-sindrômica**. A FL(P) **sindrômica** pode ser herdada como um distúrbio mendeliano monogênico, resultar de alterações cromossômicas (especialmente trissomia do 13 e deleção de 4p) (Cap. 6) ou da exposição a agentes teratogênicos (embriopatia rubeólica, talidomida, ou anticonvulsivantes) (Cap. 14). A FL(P) **não-sindrômica** também pode ser herdada como um distúrbio monogênico, mas geralmente é de ocorrência esporádica, com algum grau de agregação familiar, mas sem apresentar um padrão de herança mendeliano óbvio.

O risco de FL(P) em uma criança aumenta em função do número de seus familiares afetados e quanto mais próximo for o parentesco entre eles (Tabela 8-3). A explicação mais simples para este fato é que quanto mais familiares afetados e mais próximos do probando, maior é a probabilidade que estejam compartilhando os alelos que predisõem ao defeito; portanto, o risco para o distúrbio aumenta.

Tabela 8-3

Risco de Fissura Labial com ou sem Fissura Palatina em uma Criança, Dependendo do Número de Genitores e de Outros Parentes Afetados

Risco de FL(P) %			
Número dos Genitores Afetados			
Parentes Afetados	0	1	2
Nenhum	0,1	3	34
Um irmão	3	11	40
Dois irmãos	8	19	45
Um irmão e um parente de segundo grau	6	16	43
Um irmão e um parente de terceiro grau	4	14	44

FL(P): Fissura de lábio com ou sem fissura de palato.

Outra abordagem consiste em comparar a razão de risco relativo da doença em parentes biológicos do probando com a dos membros da família não relacionados biologicamente a ele (por exemplo, adotados ou cônjuges), todos vivendo no mesmo ambiente doméstico. Voltando a EM, por exemplo, λ_r é 190 para gêmeos MZ e 20 a 40 para parentes biológicos de primeiro grau (pais, filhos e irmãos). Em contraste, λ_r é 1 para irmãos adotivos de um indivíduo afetado, sugerindo que a agregação familiar na EM é muito mais genética do que o resultado de um ambiente compartilhado. Uma análise parecida pode ser realizada para os traços quantitativos, como a pressão arterial: não existe nenhuma correlação entre a pressão arterial de uma criança e de seus irmãos adotados, porém

há uma correlação positiva com a pressão arterial de seus irmãos biológicos, todos vivendo no mesmo ambiente doméstico.

Distinção entre Influências Genéticas e Ambientais pelos Estudos de Gêmeos

De todos os métodos utilizados para se distinguir entre influências genéticas e ambientais, os geneticistas geralmente preferem os estudos de gêmeos.

Gemelaridade

Gêmeos MZ e DZ são “experimentos da natureza” que fornecem uma excelente oportunidade para separar as influências genéticas e ambientais em fenótipos humanos. Gêmeos monozigóticos resultam de uma clivagem que ocorre no início da embriogênese, de um único zigoto fertilizado em dois zigotos separados (Cap. 14). Eles ocorrem em aproximadamente 0,3% de todos os nascimentos, sem diferenças significativas entre grupos étnicos. Na época da clivagem, os gêmeos MZ iniciam o desenvolvimento com genótipos idênticos em todos os *loci* e, portanto, têm os genótipos e padrões de expressão gênica idênticos.

Ao contrário, os gêmeos DZ surgem da fertilização simultânea de dois ovócitos por dois espermatozoides; geneticamente, gêmeos DZ são irmãos que compartilham um útero e, como todos os irmãos, têm em média 50% dos mesmos alelos em todos os *loci*. Os DZ são do mesmo gênero em metade das vezes e de gênero oposto na outra metade. Diferente dos MZ, os DZ ocorrem com frequências que variam em até cinco vezes em diferentes populações, de baixas, como 0,2% entre asiáticos, a mais de 1% dos nascimentos, como em algumas regiões da África e entre os afro-americanos.

A diferença marcante entre gêmeos MZ e DZ quanto a sua composição genética pode ser facilmente observada, comparando-os pelo padrão do DNA *fingerprinting* (Fig. 8-4). Esse método gera simultaneamente muitos fragmentos de DNA de diferentes comprimentos, que compartilham uma determinada sequência de DNA (minissatélite), localizada por todo o genoma. Gêmeos MZ apresentam um padrão indistinguível um do outro, enquanto gêmeos DZ mostram muitas diferenças, sejam eles do mesmo gênero ou não.

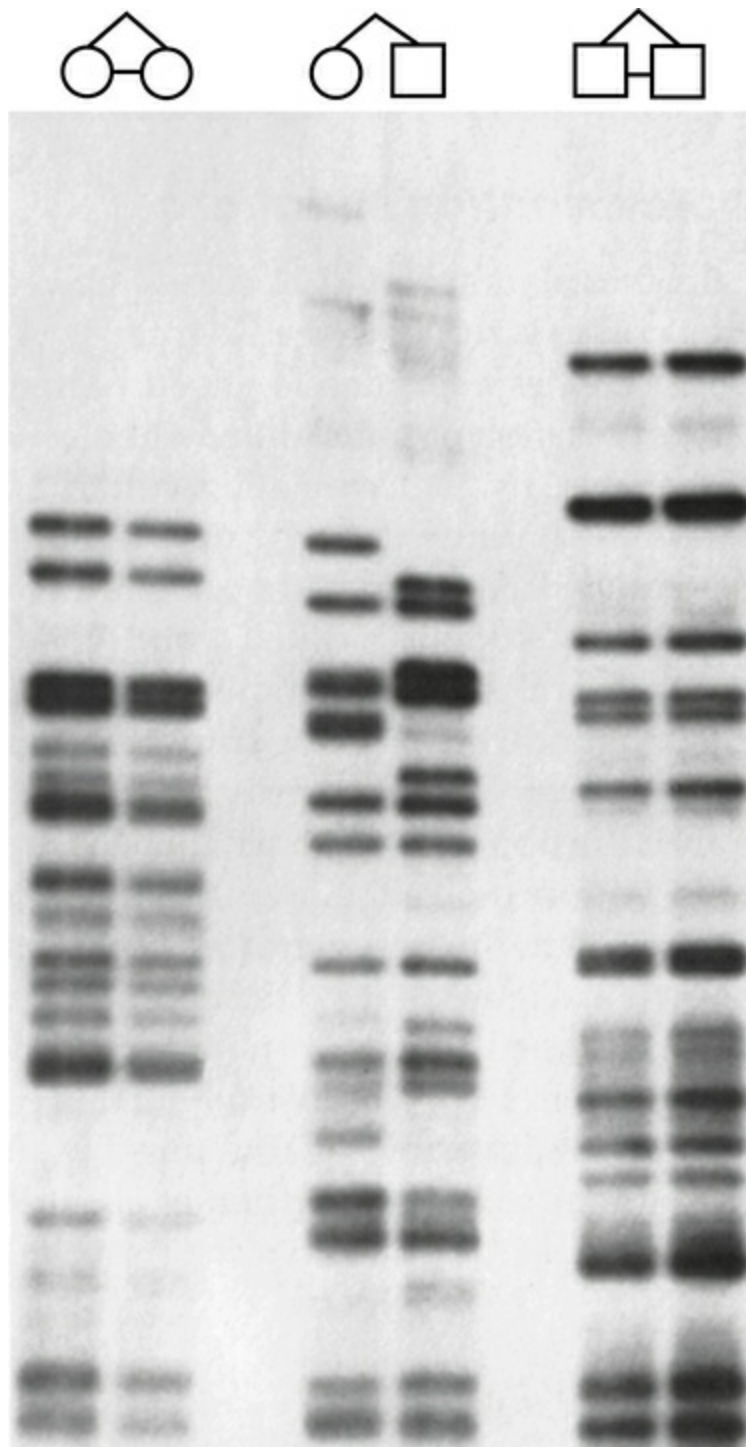


FIGURA 8-4 DNA *fingerprinting* de gêmeos para detecção de polimorfismo de variação no número de repetições em tandem, uma classe de polimorfismo que tem muitos alelos em diversos *loci* do genoma, devido à variação no número de cópias repetidas em tandem (Cap. 4). Cada par de poços do gel (colunas verticais) contém DNA de gêmeos. Os gêmeos do primeiro e terceiro pares têm DNA *fingerprintings* idênticas, indicando que são idênticos (monozigóticos). Os gêmeos das colunas no meio têm DNA *fingerprintings* claramente distinguíveis, confirmando que eles são gêmeos fraternos (dizigóticos). *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Concordância de Doença em Gêmeos Monozigóticos e em Gêmeos Dizigóticos

Quando gêmeos têm a mesma doença são denominados **concordantes** para a doença. Por outro lado, quando apenas um membro do par de gêmeos é afetado e o outro não, os mesmos são **discordantes** para a doença. A investigação de quão frequentemente gêmeos MZ são concordantes para uma doença é um método poderoso para determinar se o genótipo sozinho é suficiente para produzir um distúrbio em particular. As diferenças entre uma doença mendeliana e outra que apresenta herança complexa são imediatamente evidentes. Usando a **anemia**

falciforme (Caso 42) como um exemplo de distúrbio mendeliano, se um gêmeo MZ tiver esta doença, o outro gêmeo também a terá. Mas, como um exemplo de doença multifatorial, quando um gêmeo MZ tem **diabetes mellitus tipo 1** (anteriormente conhecida como diabetes insulino dependente ou juvenil) (**Caso 26**), o outro gêmeo também a terá em apenas cerca de 40% dos pares. *A concordância de doença menor que 100% em gêmeos monozigóticos é uma forte evidência da participação de fatores não genéticos na predisposição à doença.* Tais fatores podem incluir influências ambientais, como a exposição à infecção ou dieta, assim como outros efeitos, como mutação somática, efeitos do envelhecimento ou alterações epigenéticas na expressão gênica, em um dos gêmeos em comparação com o outro.

Os gêmeos MZ e os DZ do mesmo gênero compartilham o mesmo ambiente intrauterino e o gênero, sendo geralmente criados juntos na mesma casa, pelos mesmos pais. Assim, uma comparação de concordância para uma doença entre MZ e DZ do mesmo gênero revela quão frequentemente a doença ocorre quando os familiares foram expostos ao mesmo ambiente pré-natal e, muitas vezes, ao mesmo ambiente pós-natal, tendo eles os mesmos alelos em cada *locus* (gêmeos MZ), em comparação com apenas 50% de seus alelos em comum (gêmeos DZ). *A concordância maior em gêmeos MZ do que em DZ é uma forte evidência do componente genético da doença, como ocorre em diversos distúrbios apresentados na Tabela 8-4.*

Tabela 8-4

Taxas de Concordância em Gêmeos MZ e DZ para Vários Distúrbios Multifatoriais

Distúrbio	Concordância (%) [*]	
	MZ	DZ
Epilepsia não traumática	70	6
Esclerose múltipla	18	2
Diabetes tipo 1	40	5
Esquizofrenia	46	15
Doença bipolar	62	8
Osteoartrite	32	16
Artrite reumatoide	12	3
Psoríase	72	15
Fissura de lábio com ou sem fissura de palato	30	2
Lúpus eritematoso sistêmico	22	0

MZ: monozigótico; DZ: dizigótico.

^{*}Porcentagem arredondada.

Dados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone; King RA, Rotter JI, Motulsky AG: *The genetic basis of common diseases*, Oxford, England, 1992, Oxford University Press; and Tsuang MT: Recent advances in genetic research on schizophrenia. *J Biomed Sci* 5:28-30.

Estimativa da Herdabilidade com Base nos Estudos de Gêmeos

Assim como os dados de gêmeos podem ser utilizados para avaliar a participação diferencial dos genes e do ambiente nas doenças com características qualitativas, também são utilizados para estimar a herdabilidade de características quantitativas, utilizando-se a correlação dos valores de uma medida fisiológica em gêmeos MZ e DZ. Se for assumido que os alelos que afetam o traço exercem um efeito aditivo (o que certamente é demasiado simplista e provavelmente incorreto em muitos, se não em todos os casos), os gêmeos MZ, que compartilham 100% de seus alelos, têm o dobro do total de alelos que compartilham em comparação aos DZ, que tem 50% em comum, em média. Portanto, H^2 , referida no início deste capítulo, pode ser estimada pela diferença no coeficiente de correlação r para uma característica quantitativa entre gêmeos MZ (r_{MZ}) e r entre gêmeos DZ do mesmo gênero (r_{DZ}) (como mostrado pela fórmula de Falconer):

$$H^2 = 2 \times (r_{MZ} - r_{DZ})$$

Se o ambiente é o principal responsável pela variabilidade de uma característica, a correlação entre os gêmeos DZ será semelhante à dos gêmeos MZ; haverá pouca diferença entre o valor de r para MZ e DZ. Assim, $r_{MZ} - r_{DZ} \approx 0$ e H^2 será próxima de 0. No outro extremo, no entanto, se a variabilidade é determinada exclusivamente pelo genoma, o coeficiente de correlação r entre pares MZ será 1, enquanto r para os gêmeos DZ será a metade disso. Mas, se $r_{MZ} - r_{DZ} \approx 1/2$, H^2 será aproximadamente $2 \times (1/2) = 1$.

Gêmeos Criados Separadamente

Embora seja um evento raro, quando os gêmeos, por razões sociais, são separados no momento do nascimento e criados em lares diferentes, tem-se a oportunidade de observar indivíduos com o mesmo genótipo, ou com a metade idêntica de seus genótipos, sendo criados em ambientes díspares. Tais estudos têm sido utilizados principalmente em investigações de transtornos psiquiátricos, abuso de substâncias e distúrbios alimentares, para os quais se atribui uma forte influência ambiental da família no desenvolvimento da doença. Por exemplo, em um estudo sobre obesidade, o **índice de massa corporal** (IMC; peso/altura², expresso em kg/m²) foi medido em gêmeos MZ e DZ criados na mesma casa e criados separadamente (Tabela 8-5). Embora o valor médio do IMC entre MZ e DZ tenha sido semelhante, independentemente de terem sido criados juntos ou separados, a correlação pareada foi muito maior para os MZ do que para os DZ. Interessante é que a maior correlação entre gêmeos MZ versus DZ ocorreu independente do fato dos gêmeos terem sido criados juntos ou separados, o que sugere que o genótipo tem um impacto altamente significativo no peso do adulto e, conseqüentemente, no risco para obesidade e suas complicações.

Tabela 8-5

Correlação Pareada de IMC entre Gêmeos MZ e DZ Criados Juntos e Separados

Tipo de Gêmeo	Criação	Homens			Mulheres		
		Nº de Pares	IMC*	Correlação Pareada	Nº de Pares	IMC*	Correlação Pareada
Monozigótico	Separados	49	24,8 ± 2,4	0,70	44	24,2 ± 3,4	0,66
	Juntos	66	24,2 ± 2,9	0,74	88	23,7 ± 3,5	0,66
Dizigótico	Separados	75	25,1 ± 3,0	0,15	143	24,9 ± 4,1	0,25
	Juntos	89	24,6 ± 2,7	0,33	119	23,9 ± 3,5	0,27

IMC, Índice de massa corporal; DZ, dizigótico; MZ, monozigótico.

*Media ± 1 DP.

Dados de Stunkard A J, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE: The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322:1483-1487, 1990.

Limitações das Estimativas de Herdabilidade e Agregação Familiar a partir dos Estudos de Famílias e Gêmeos

Fontes Potenciais de Viés

Existem várias dificuldades na medição e interpretação de λ_1 . Uma delas é que os estudos de agregação familiar da doença estão sujeitos a várias formas de **viés**. Há o **viés de averiguação**, que surge quando as famílias com mais de um irmão afetado chamam maior atenção do pesquisador, superestimando o risco de recorrência em irmãos, λ_1 . O viés de averiguação é um problema também nos estudos de gêmeos. Muitos estudos se apoiam no fato de solicitar a um gêmeo com uma doença específica que convide o outro gêmeo para participar (**averiguação**

baseada no voluntário), em vez de serem inicialmente selecionados do registro de gêmeos e só então serem avaliados seus estados de saúde (**averiguação baseada na população**). A averiguação baseada no voluntário pode fornecer resultados enviesados porque os gêmeos, particularmente os MZ, que podem ser emocionalmente mais ligados, estão mais propensos a serem voluntários quando são concordantes do que quando não são, o que aumenta a taxa de concordância.

De forma similar, como os estudos tipo caso com história familiar-controlados muitas vezes dependem, por razões práticas, do levantamento da história a partir do probando, em vez de examinar todos os familiares diretamente, pode haver um **viés de memória**, no qual é mais fácil um probando conhecer ou lembrar de outros membros da família com a mesma doença ou similar do que os controles. Isso certamente vai aumentar o nível de agregação familiar obtido.

Outras dificuldades resultam da avaliação e da interpretação da herdabilidade. A mesma característica pode apresentar percentuais diferentes de herdabilidade nas populações, devido às diferentes frequências alélicas ou condições ambientais. Por exemplo, o valor da herdabilidade da altura seria inferior quando tomado de uma população com fome generalizada, que prejudica o crescimento infantil, em comparação com a mesma população após os alimentos tornarem-se abundantes. Portanto, a herdabilidade de uma característica não deve ser pensada como uma medida intrínseca, universalmente aplicável do “quão genética” ela é, porque depende da população e do ambiente em que a estimativa é realizada. Embora as estimativas de herdabilidade ainda sejam realizadas em estudos genéticos, a maioria dos geneticistas considera serem apenas estimativas grosseiras da participação da variação genética na variação fenotípica.

Potencial Genético e Diferenças Epigenéticas

Apesar da importância dos estudos com gêmeos, deve-se ter cautela em pensar em tais estudos como experimentos perfeitamente controlados, que comparam indivíduos que compartilham metade ou todo o genoma e que são expostos ao mesmo ambiente ou a ambientes diferentes. Os estudos com gêmeos MZ assumem que eles são geneticamente idênticos. Embora seja, em parte, verdade, os gêmeos MZ podem apresentar diferenças quanto ao genótipo e padrão de expressão gênica, em função de alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem após o evento de clivagem que gera os embriões gêmeos MZ. Existem várias formas que ilustram estas diferenças. O genótipo pode diferir quanto à presença de rearranjos e/ou mutações somáticas raras, que ocorrem após o evento de clivagem (Cap. 3). Mudanças epigenéticas podem ocorrer em resposta a fatores ambientais ou estocásticos, levando a diferenças na expressão gênica entre os gêmeos MZ. (Mulheres gêmeas MZ têm ainda uma fonte adicional de variabilidade, dada a natureza estocástica dos padrões de inativação do X nos diferentes tecidos, como apresentado no Cap. 6).

Outras Limitações

Outro problema ocorre quando assumimos que gêmeos MZ e DZ tiveram a mesma exposição ambiental quando criados juntos, mas não quando criados separados. As exposições ambientais, até mesmo o ambiente intrauterino, podem variar para os gêmeos criados na mesma família. Por exemplo, gêmeos MZ frequentemente compartilham a mesma placenta, e pode haver uma disparidade entre eles quanto ao suprimento de sangue, desenvolvimento intrauterino e peso ao nascimento. Para doenças de início tardio, como as doenças neurodegenerativas de início na idade adulta, a suposição de que gêmeos MZ e DZ estão expostos a ambientes semelhantes ao longo de suas vidas vem se enfraquecendo progressivamente, e a diferença na concordância mostra uma participação menor de fatores genéticos na predisposição à doença. Por outro lado, supõe-se que pela concordância da doença em gêmeos MZ criados separados, podem ser avaliados os efeitos de ambientes diferentes sobre o mesmo genótipo. No entanto, o ambiente de gêmeos criados separadamente pode não variar como se poderia supor. *Assim, nenhum estudo com gêmeos pode ser perfeitamente controlado quanto à influência genética ou ambiental sobre uma característica.*

Por fim, é necessária cautela na generalização dos dados obtidos de estudos de gêmeos. A situação mais extrema seria quando o fenótipo estudado é de origem exclusivamente genética apenas em alguns casos; ou seja, quando existem fenocópias não genéticas. Se o genótipo sozinho causa a doença em metade dos pares de gêmeos (concordância de 100% em MZ) em uma amostra e uma fenocópia não genética afeta apenas um gêmeo da outra metade dos pares na amostra (concordância de 0% em MZ), o estudo de gêmeos mostrará um nível intermediário de 50% de concordância, que verdadeiramente não se aplica a nenhuma das formas da doença.

Exemplos de doenças multifatoriais comuns com uma contribuição genética

Nesta seção e na próxima, vamos considerar exemplos de várias condições comuns que ilustram os conceitos gerais dos distúrbios multifatoriais e sua herança complexa, como resumido aqui (Quadro).

Malformações Congênicas Multifatoriais

Muitas malformações congênicas comuns, que ocorrem como defeitos isolados e não como parte de uma síndrome, são multifatoriais e apresentam herança complexa (Tabela 8-6). Entre estas, as malformações cardíacas congênicas estão entre as mais comuns e servem para ilustrar o estado atual do conhecimento das outras categorias de malformação congênita.

Tabela 8-6

Algumas Malformações Congênicas Comuns com Herança Multifatorial

Malformação	Incidência Aproximada na População (por 1.000)
Fissura labial com ou sem fissura palatina	0,4-1,7
Fissura palatina	0,4
Luxação congênita do quadril	2,0*
Cardiopatas congênicas	4-8
Defeito do septo ventricular	1,7
Persistência do ducto arterioso	0,5
Defeito do septo atrial	1,0
Estenose aórtica	0,5
Defeitos do tubo neural	2-10
Espinha bífida e anencefalia	Variável
Estenose pilórica	1†,5*

*por 1.000 homens.

†Por 1.000 mulheres.

Dados de Carter CO: Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* 32:21-26, 1976; Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases: the genetic environmental interaction. *Circulation* 38:604-617, 1968; and Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. *J Pediatr* 113:1105-1109, 1988.

As cardiopatas congênicas (CCs) ocorrem com uma frequência de aproximadamente 4-8 por 1.000 nascimentos. Elas constituem um grupo heterogêneo, que em alguns indivíduos são causadas por mecanismos monogênicos ou cromossômicos, e em outros por exposição a teratógenos, como a infecção por rubéola ou o diabetes materno. A causa geralmente é desconhecida, no entanto, na maioria dos casos acredita-se que seja multifatorial quanto à origem.

Características da Herança das Doenças Complexas

- A variação genética contribui para as doenças de herança complexa, mas essas doenças não são monogênicas e não demonstram padrão simples de herança mendeliana.
- Muitas vezes, as doenças de herança complexa mostram agregação familiar porque os parentes de um indivíduo afetado são mais propensos a ter alelos que predisõem à doença em comum com ele do que com indivíduos não aparentados.
- Doenças de herança complexa são mais comuns entre parentes próximos de um probando e menos comuns entre os mais distantes, que compartilham um número menor de alelos predisponentes. É esperada maior concordância para a doença entre os gêmeos monozigóticos do que entre os dizigóticos.
- No entanto, mesmo os familiares que compartilham *loci* genotípicos relevantes que predisõem à doença

podem ser discordantes para o fenótipo (ausência de penetrância), devido ao papel crucial de fatores não genéticos na causa da doença. Os exemplos mais extremos de ausência de penetrância, apesar dos genótipos idênticos, são os gêmeos monozigóticos discordantes.

Há muitos tipos de CCs, com diferentes incidências na população e riscos empíricos. No entanto, sabe-se que quando defeitos cardíacos são recorrentes em uma família, as crianças afetadas não necessariamente apresentam exatamente o mesmo defeito anatômico, mas, ao contrário, apresentam recorrência de lesões que são semelhantes quanto aos mecanismos de desenvolvimento (Cap. 14). Considerando-se os mecanismos de desenvolvimento como uma forma de classificação, cinco grupos principais de CCs podem ser distinguidos:

- Lesões de fluxo.
- Defeitos na migração celular.
- Defeitos de morte celular.
- Anormalidades na matriz extracelular.
- Defeitos no crescimento direcionado.

A agregação familiar é mais comum no subtipo de malformações cardíacas congênicas conhecido como lesões de fluxo, com risco elevado de recorrência em familiares de um indivíduo afetado, o que é típico de uma doença complexa (Tabela 8-7). As lesões de fluxo, que constituem cerca de 50% de todas as CCs, incluem a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, coarctação da aorta, defeito do septo atrial do tipo *secundum*, estenose da válvula pulmonar, um tipo comum de defeito do septo ventricular, entre outros (Fig. 8-5). Mais de 25% dos pacientes com lesões de fluxo, particularmente tetralogia de Fallot, podem apresentar a deleção da região cromossômica 22q11, observada na **síndrome velocardiofacial** (Cap. 6).

Tabela 8-7

Incidência Populacional e Riscos de Recorrência de várias Lesões de Fluxo

Defeito	Incidência Populacional (%)	Frequência em Irmãos (%)	λ_s
Defeito do septo ventricular	0,17	4,3	25
Persistência do ducto arterial	0,083	3,2	38
Defeito do septo ventricular	0,066	3,2	48
Estenose aórtica	0,044	2,6	59

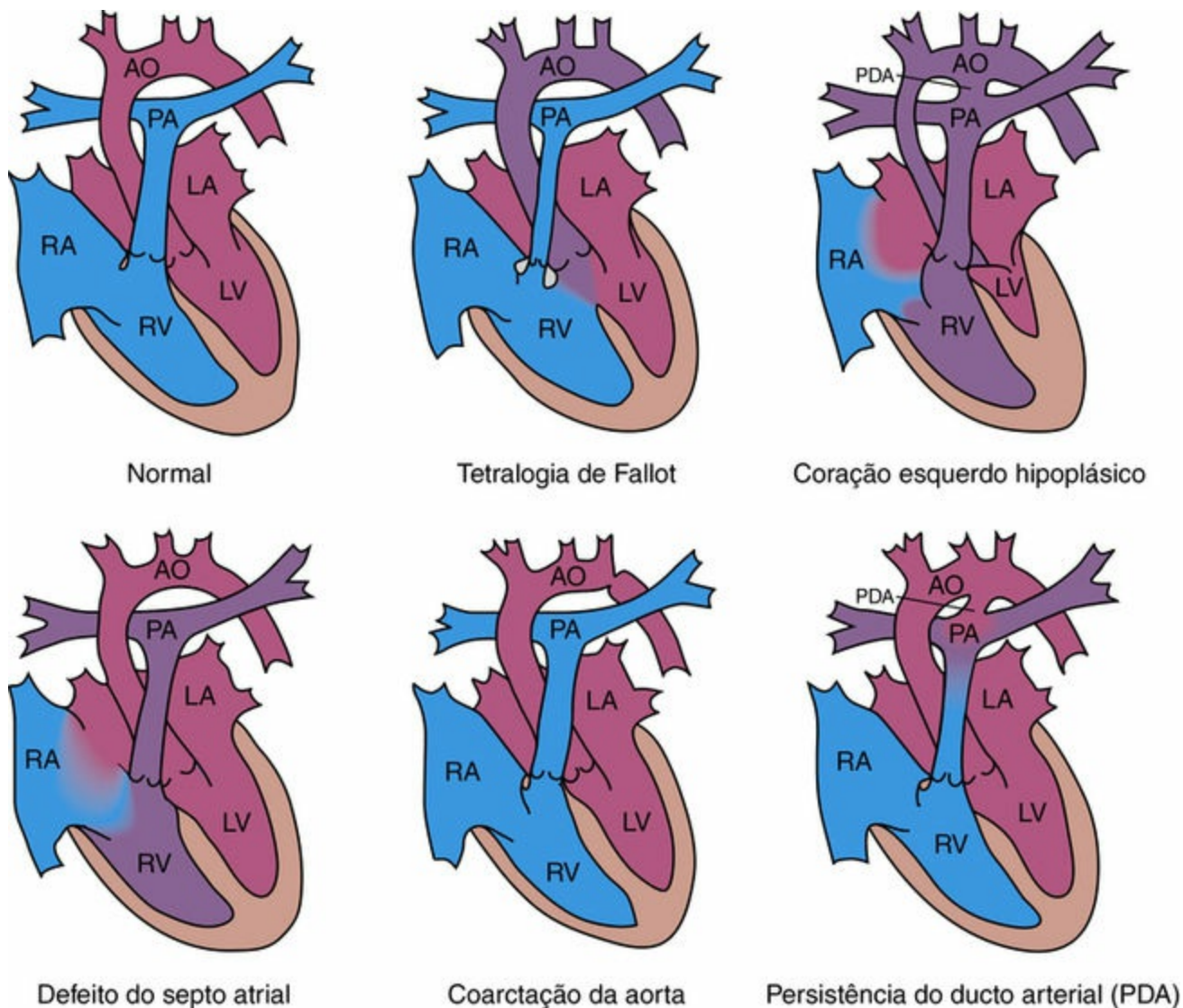


FIGURA 8-5 Diagramas de diferentes lesões de fluxo observadas em doenças cardíacas congênitas. O sangue no lado esquerdo da circulação (no corpo) está apresentado em *vermelho*; no lado direito, em azul. A mistura anormal de sangue oxigenado e desoxigenado está representada em roxo. AO, aorta; LA, átrio esquerdo; LV, ventrículo esquerdo; PA, artéria pulmonar; RA, átrio direito; RV, ventrículo direito.

Algumas CCs isoladas são herdadas como traço multifatorial. Até onde se sabe, os números apresentados na [Tabela 8-7](#) podem ser usados como estimativas do risco de recorrência para lesões de fluxo em parentes de primeiro grau. Entretanto, há uma diminuição acentuada no risco (para níveis não muito maiores do que os da população) nos parentes de segundo e terceiro graus de pacientes com estas lesões. Da mesma forma, aos familiares dos pacientes com outros tipos de CCs, além das lesões de fluxo, pode ser oferecida a garantia de que seu risco não é maior do que o da população em geral. Para maior tranquilidade, atualmente muitas CCs podem ser avaliadas no pré-natal por ultrassonografia ([Cap. 17](#)).

Distúrbios Neuropsiquiátricos

As doenças mentais estão entre as doenças humanas mais comuns e complexas, afetando 4% da população em todo o mundo. O custo anual com cuidados médicos e serviços sociais ultrapassa 150 bilhões de dólares, só nos Estados Unidos. Entre as doenças mentais mais graves estão a esquizofrenia e o transtorno bipolar (doença maníaco-depressiva).

A **esquizofrenia** afeta 1% da população mundial. Ela é uma doença psiquiátrica devastadora, com início comumente no final da adolescência ou início da idade adulta, sendo caracterizada por anormalidades na cognição, emoção e nas relações sociais, muitas vezes associadas a pensamento delirante e distúrbios de humor. A contribuição genética na esquizofrenia se apoia nos estudos de gêmeos e de agregação familiar. A concordância em

MZ é estimada entre 40% e 60%; em DZ, entre 10% e 16%. A taxa de risco de recorrência é elevada em parentes de primeiro e de segundo grau de esquizofrênicos (Tabela 8-8).

Tabela 8-8

Riscos de Recorrência e Razões de Risco Relativo em Famílias com Esquizofrenia

Parentesco com o Indivíduo Afetado pela Esquizofrenia	Risco de Recorrência (%)	λ_r
Filho de pais esquizofrênicos	46	23
Filho	9-16	11,5
Irmão	8-14	11
Sobrinho ou sobrinha	1-4	2,5
Tio ou tia	2	2
Primo de primeiro grau	2-6	4
Neto	2-8	5

Embora existam fortes evidências da contribuição genética para a esquizofrenia, apenas um subconjunto de genes e alelos que predis põem à doença foi identificado. A grande exceção é o pequeno número de casos (<2%) de esquizofrênicos que apresentam deleções intersticiais em determinados cromossomos, como a deleção em 22q11, responsável pela síndrome velocardiocfacial. Estima-se que 25% dos pacientes com essa deleção desenvolvem esquizofrenia, mesmo na ausência de muitos ou da maioria dos demais sinais clínicos da síndrome. O mecanismo pelo qual uma deleção de 3 Mb de DNA em 22q11 (Fig. 6-5) causa a doença mental nos pacientes com esta síndrome é desconhecido. Microarranjos cromossômicos têm sido utilizados para identificar outras deleções e duplicações em todo o genoma, que são muito pequenas para serem detectadas por métodos citogenéticos convencionais, como referido no Capítulo 5. Estes estudos revelaram inúmeras deleções e duplicações [variação no número de cópias (CNVs)] ao longo do genoma de indivíduos normais e de indivíduos com uma variedade de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento (Cap. 6). Em especial, deleções intersticiais menores (1 a 1,5 Mb) em 1q21.1, 15q11.2 e 15q13.3 têm sido repetidamente observadas em uma pequena fração de pacientes com esquizofrenia. No entanto, na maioria dos pacientes com a doença, as alterações genéticas não são conhecidas e, por conseguinte, o aconselhamento se baseia em riscos empíricos (Tabela 8-8).

O **transtorno bipolar** é predominantemente um transtorno de humor no qual episódios de humor elevado, grandiosidade, comportamento perigoso de alto risco e autoestima elevada (mania), alternam com períodos de depressão, diminuição do interesse por atividades normalmente prazerosas, sentimentos de inutilidade e pensamentos suicidas. A prevalência do transtorno bipolar é de 0,8%, aproximadamente a mesma da esquizofrenia, com idade de início também semelhante. A gravidade desta condição é ressaltada pela alta taxa de suicídio em pacientes afetados (10% a 15%).

A contribuição genética para o transtorno bipolar se apoia fortemente nos estudos de gêmeos e de agregação familiar. A concordância em gêmeos MZ é de 40% a 60%; em DZ é de 4% a 8%. O risco de doença também é elevado para familiares de afetados (Tabela 8-9). Um aspecto impressionante do transtorno bipolar é a expressividade variável nas famílias; alguns membros da mesma família apresentam a forma clássica da doença, enquanto outros têm somente depressão (transtorno unipolar) e outros têm diagnóstico da síndrome psiquiátrica que acomete raciocínio e humor (**transtorno esquizoafetivo**). Sabe-se ainda menos sobre os genes e alelos que predis põem ao transtorno bipolar do que à esquizofrenia; em especial, apesar do aumento na identificação de deleções ou duplicações *de novo* na psicose bipolar, não foram identificadas CNVs *recorrentes* em regiões específicas do genoma. Assim, o aconselhamento normalmente também se baseia nas taxas de risco empírico (Tabela 8-9).

Tabela 8-9

Riscos de Recorrência e Razões de Risco Relativo em Famílias com Transtorno Bipolar

Relação com o Indivíduo Afetado com Transtorno Bipolar	Risco de Recorrência (%) [*]	λ_r
Criança de dois pais com doença bipolar	50-70	75
Criança	27	34
Irmão	20-30	31
Parente de segundo grau	5	6

^{*}Recorrência de transtorno bipolar, unipolar ou esquizoafetivo.

Doença Arterial Coronariana

A doença arterial coronariana (DAC) responde pela morte de aproximadamente 500.000 pessoas nos Estados Unidos por ano e é uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade no mundo desenvolvido. A DAC por aterosclerose é a principal causa de aproximadamente 1,5 milhões de casos de infarto do miocárdio (IM) e mais de 200.000 mortes por infarto agudo do miocárdio que ocorrem anualmente. No total, a DAC custa mais de 143 bilhões de dólares em despesas de saúde por ano nos Estados Unidos, sem incluir a perda de produtividade. Por razões ainda desconhecidas, os homens estão em maior risco para DAC, tanto na população em geral quanto nas famílias afetadas.

Os estudos de famílias têm repetidamente confirmado o papel da hereditariedade na DAC, especialmente quando ocorre em indivíduos relativamente jovens. O padrão de aumento do risco sugere que quando o probando é do sexo feminino ou jovem, a contribuição genética para o IM na família é mais provável, aumentando assim o risco para a doença em familiares do probando. Por exemplo, o risco de recorrência (Tabela 8-10) em parentes de primeiro grau do sexo masculino de uma mulher afetada é sete vezes maior do que na população geral, comparado com o risco 2,5 vezes maior em parentes do sexo feminino de um homem afetado. Quando o probando é jovem (<55 anos) e do sexo feminino, o risco para DAC é mais que 11 vezes superior ao da população geral. Ter vários familiares afetados em idades mais jovens aumenta substancialmente o risco. Estudos de gêmeos também confirmam a participação de variantes genéticas na DAC (Tabela 8-11).

Tabela 8-10

Risco para Doença Arterial Coronariana em Parentes de um Probando

Probando	Aumento do Risco para DAC em um Membro da Família [*]
Homem	3 vezes maior em parentes de primeiro grau do sexo masculino 2,5 vezes maior em parentes de primeiro grau do sexo feminino
Mulher	7 vezes maior em parentes de primeiro grau do sexo masculino
Mulher com idade <55 anos	11,4 vezes maior em parentes de primeiro grau do sexo masculino
Dois parentes do sexo masculino com idade < 55 anos	13 vezes maior em parentes de primeiro grau

DAC: doença arterial coronariana.

^{*}Em relação ao risco na população em geral.

Dados de Silberberg JS: Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 147:1133-1139, 1998.

Tabela 8-11

Taxas de Concordância em Gêmeos e Riscos Relativos de Infarto Agudo Fatal do Miocárdio quando o Probando Teve Infarto Agudo do Miocárdio Precoce*

Gênero dos Gêmeos	Concordância em Gêmeos MZ	Risco [†] Aumentado no Gêmeo MZ	Concordância em Gêmeos DZ	Risco [†] Aumentado no Gêmeo DZ
Masculino	0,39	6 a 8 vezes	0,26	3 vezes
Feminino	0,44	15 vezes	0,14	2,6 vezes

MZ, Monozigótico; DZ, Dizigótico.

*Infarto do miocárdio precoce definido como idade <55 anos no sexo masculino e idade <65 anos no sexo feminino.

†Em relação ao risco na população em geral.

Dados de Marenberg ME: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 330:1041-1046, 1994.

São conhecidos poucos distúrbios mendelianos associados à DAC. A **Hipercolesterolemia familiar (Caso 16)**, um defeito autossômico dominante do receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL), discutido no [Capítulo 12](#), é um dos mais comuns, mas responde por apenas aproximadamente 5% dos sobreviventes do IM. A maioria dos casos de DAC demonstra herança multifatorial, com fatores de predisposição genéticos e não genéticos. Há muitas etapas na evolução das lesões ateroscleróticas na artéria coronária. A que começa como uma camada de gordura no interior da artéria evolui para uma placa fibrosa contendo músculo liso, lipídios e tecido fibroso. Essas placas internas se vascularizam e podem sangrar, ulcerar e calcificar, causando um estreitamento grave dos vasos e proporcionando um terreno fértil para a trombose, resultando em oclusão completa súbita e IM. Dadas as diversas etapas na evolução das lesões ateroscleróticas na artéria coronária, não é surpreendente que muitas variantes genéticas, que afetam os diversos processos patológicos, poderiam predispor à ou proteger da DAC ([Fig. 8-6; Quadro](#)). Fatores de risco adicionais para a doença incluem outras afecções que também são multifatoriais com componentes genéticos, como hipertensão, obesidade e diabetes melito. As alterações metabólicas e fisiológicas advindas desses problemas também contribuem para aumentar o risco de DAC. Por fim, dieta, atividade física, inflamação sistêmica e tabagismo são fatores ambientais que também influenciam de maneira importante o risco de DAC. Diante de todos os diferentes processos, distúrbios metabólicos e fatores ambientais, que contribuem para o desenvolvimento da doença, é fácil imaginar que a susceptibilidade genética seja uma condição multifatorial complexa ([Quadro](#)).

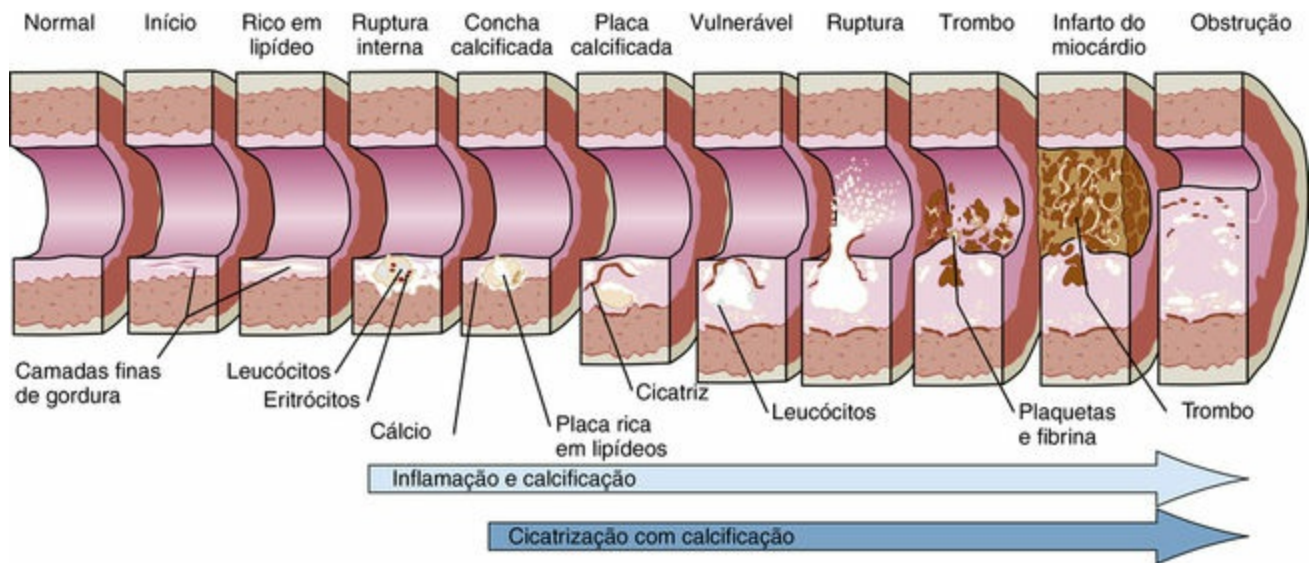


FIGURA 8-6 Cortes da artéria coronária mostrando as etapas que levam à doença arterial coronariana.

Fatores genéticos e ambientais operando em algumas ou em todas as etapas nessa via podem contribuir para o desenvolvimento desta doença complexa e comum. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Muitas vezes a DAC é um achado eventual na história familiar de pacientes com outras doenças genéticas. Devido ao risco alto de recorrência, os médicos e aconselhadores genéticos devem avaliar se os parentes de primeiro grau de pacientes com DAC devem ser mais bem investigados, e se a eles devem ser oferecidos o aconselhamento e terapia, mesmo quando a DAC não é o problema genético primário pelo qual o paciente ou seu familiar foram encaminhados. Tal avaliação é fortemente indicada quando o probando é jovem, especialmente se for mulher.

Genes e produtos gênicos envolvidos no processo gradual da doença arterial coronariana

Muitos genes e produtos gênicos têm sido sugeridos e, em alguns casos, implicados na causa de uma ou mais fases do desenvolvimento da doença arterial coronariana. Estes incluem genes envolvidos em:

- Transporte dos lipídeos séricos e metabolismo - colesterol, apolipoproteína E, apolipoproteína C-III, receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína (a) – e no nível de colesterol total. Nível elevado do colesterol LDL e diminuído do colesterol lipoproteína de alta densidade, que elevam o risco de doença arterial coronariana, também são características quantitativas, com herdabilidade significativa de 40% a 60% e de 45% a 75%, respectivamente
- Vasoatividade, como a enzima conversora de angiotensina
- Coagulação sanguínea, adesão plaquetária e fibrinólise, como o inibidor 1 do ativador de plasminogênio, e glicoproteínas Ib e IIIa da superfície plaquetária
- Vias inflamatórias e imunológicas
- Componentes da parede arterial

Exemplos de características multifatoriais para as quais fatores genéticos e ambientais específicos são conhecidos

Até este ponto, descrevemos algumas das abordagens epidemiológicas envolvendo estudos de famílias e de gêmeos que são utilizados para avaliar o nível de contribuição genética para uma característica complexa. Entretanto, é importante considerar que os estudos de agregação familiar, concordância da doença, ou de herdabilidade, *não* especificam quantos *loci* existem, que *loci* e alelos estão envolvidos, ou como um genótipo em particular e um conjunto de influências ambientais interagem para causar uma doença ou para determinar o valor de uma medida fisiológica em particular. Na maioria dos casos, o que se pode concluir é que há uma contribuição genética e

estimar sua magnitude. No entanto, existem algumas afecções multifatoriais de herança complexa para as quais já começamos a identificar os fatores genéticos e, em alguns casos, os ambientais, responsáveis pelo aumento da susceptibilidade. Damos alguns exemplos na próxima parte deste capítulo, ilustrando níveis crescentes de complexidade.

Genes Modificadores nos Distúrbios Mendelianos

Como discutido no [Capítulo 7](#), a variação alélica em um único *locus* pode explicar a variação no fenótipo em muitos distúrbios monogênicos. No entanto, mesmo para os transtornos mendelianos bem caracterizados, sabidamente resultantes de defeitos em um único gene, a variação em outros *loci* pode influenciar algum aspecto do fenótipo, o que caracteriza a herança complexa.

Na **fibrose cística (FC) (Caso 12)**, por exemplo, o fato de o paciente ter ou não insuficiência pancreática que requer reposição enzimática pode ser bem explicado pelos alelos mutantes que estão presentes no gene *CFTR* (Cap.12). No entanto, a correlação não é perfeita para outra manifestação fenotípica. Por exemplo, a variação no grau de doença pulmonar observada em pacientes com FC não pode ser explicada pela heterogeneidade alélica. Foi proposto que genótipos de outros *loci* poderiam atuar como **modificadores genéticos**, ou seja, genes cujos alelos exerceriam um efeito na gravidade da doença pulmonar que é observada nos pacientes com FC. Por exemplo, a redução no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), calculado como uma porcentagem do valor esperado para pacientes com FC (uma porcentagem FEV_1 FC-específica), é uma característica quantitativa comumente utilizada para medir a deterioração da função pulmonar em pacientes com a doença. A comparação de FEV_1 FC-específica em gêmeos MZ afetados versus DZ afetados fornece uma estimativa de herdabilidade da gravidade da doença pulmonar em pacientes com FC de aproximadamente 50%. Este valor é independente dos tipos de alelos do *CFTR* (porque os dois tipos de gêmeos terão as mesmas mutações para a FC).

Dois *loci* conhecidos como responsáveis pela modificação da gravidade da doença pulmonar na FC são: o *MBL2*, um gene que codifica uma proteína sérica denominada de lecitina de ligação à manose; e o *locus TGF β 1*, que codifica a citocina fator de crescimento transformador β (TGF β). A lecitina de ligação à manose é uma proteína plasmática do sistema imune inato que se liga a muitos organismos patogênicos e auxilia na sua destruição por fagocitose e na ativação do complemento. Vários alelos comuns que resultam em níveis sanguíneos reduzidos de lecitina existem no *locus* MBL2 em populações europeias. Níveis mais baixos da lecitina ligante de manose parecem estar associados a piores prognósticos para a doença pulmonar na FC, talvez porque estes níveis resultem em dificuldades na contenção de agentes patogênicos respiratórios, particularmente *Pseudomonas*. Os alelos de *TGF β 1* que resultam em maior produção de TGF β também estão associados com pior prognóstico, talvez porque o TGF β promova a cicatrização e a fibrose pulmonar pós-inflamação. Assim, *MBL2* e *TGF β 1* são genes modificadores - variantes alélicas não causam FC -, mas podem modificar o fenótipo clínico associado com os alelos causadores de doença no *locus* *CFTR*.

Herança Digênica

O próximo nível de complexidade é um distúrbio determinado pelo efeito aditivo de genótipos de dois ou mais *loci*. Um exemplo típico deste mecanismo é observado em algumas famílias de pacientes com uma forma de degeneração da retina chamada **retinite pigmentosa (RP)** (Fig. 8-7). Os indivíduos afetados são heterozigotos para alelos mutantes em dois *loci* diferentes (**duplos heterozigotos**). Um *locus* codifica a *periferina*, uma proteína de membrana do fotorreceptor, e o outro codifica outra proteína de membrana de fotorreceptores relacionada chamada de *Rom1*. Nas famílias, indivíduos heterozigotos apenas para uma ou outra mutação nestes *loci* não são afetados. Assim, a RP neste tipo de família é causada pela forma mais simples de herança multigênica, uma herança resultante do efeito de alelos mutantes em dois *loci*, sem qualquer fator ambiental conhecido que influencie a ocorrência ou a gravidade da doença. Provavelmente, as proteínas codificadas por estes dois genes têm funções fisiológicas sobrepostas, pois ambas estão localizadas nas margens dos discos membranosos encontrados em fotorreceptores da retina. É o efeito aditivo da anormalidade nas duas proteínas com funções sobrepostas que produz a doença.

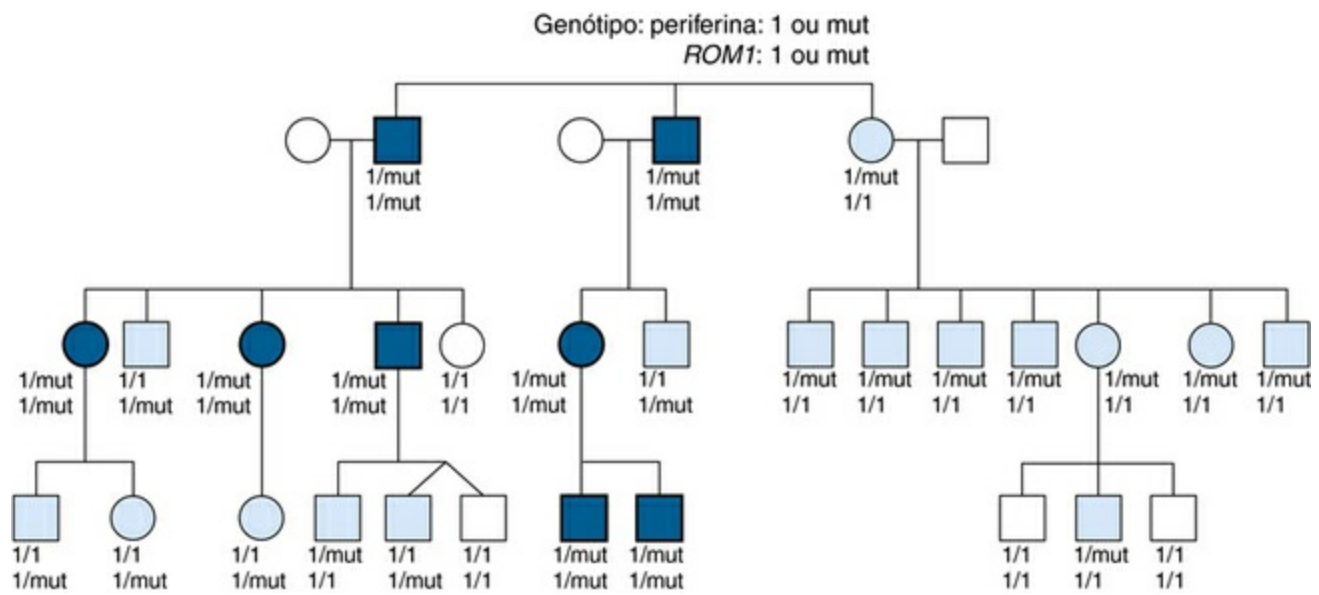


FIGURA 8-7 Hemograma de uma família com retinite pigmentosa devido à herança digênica. Os símbolos em *azul escuro* representam os indivíduos afetados. O genótipo de cada indivíduo para o *locus* da *periferina* (primeira linha) e para o *locus ROM1* (segunda linha) está escrito abaixo de cada símbolo. O alelo normal é representado por 1; o alelo mutante é representado por mut. Símbolos em *azul claro* representam os indivíduos não afetados, embora sejam portadores de uma mutação em um ou outro gene. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Um modelo multigênico também tem sido observado em algumas famílias com a **síndrome de Bardet-Biedl**, um distúrbio congênito raro caracterizado por obesidade, graus variáveis de deficiência intelectual, degeneração retiniana, polidactilia e malformações genitourinárias. Mutações em 14 genes diferentes foram identificadas como causadoras da doença. E, embora a herança autossômica recessiva ocorra claramente na maioria das famílias, algumas poucas famílias parecem apresentar outra forma com herança digênica, na qual a doença ocorre apenas quando um indivíduo é homozigoto para uma mutação e heterozigoto para outra nestes 14 *loci*.

Interações Gene-ambiente na Trombose Venosa

Outro exemplo de interação gene-gene na predisposição a uma doença é encontrada em um grupo de condições denominadas estados de hipercoagulabilidade, nas quais se formam coágulos venosos ou arteriais de maneira anormal, que resultam em **trombofilia**, com complicações e risco de vida (**Caso 46**). Na hipercoagulabilidade, no entanto, há um terceiro fator, a influência do ambiente que, na presença dos fatores genéticos de predisposição, aumenta ainda mais o risco da doença.

Um destes distúrbios é a **trombose venosa cerebral idiopática**, uma doença caracterizada pela formação de coágulos no sistema venoso cerebral, que resulta na oclusão catastrófica de veias cerebrais, mesmo na ausência de um evento desencadeador, como infecção ou tumor. Afeta adultos jovens e, embora muito rara (<1 por 100.000 na população), impõe uma taxa elevada de mortalidade (5% a 30%). Três fatores relativamente comuns - dois genéticos e um ambiental - que levam à coagulabilidade anormal do sistema de coagulação são reconhecidos por aumentar individualmente o risco de trombose venosa cerebral (**Fig. 8-8**):

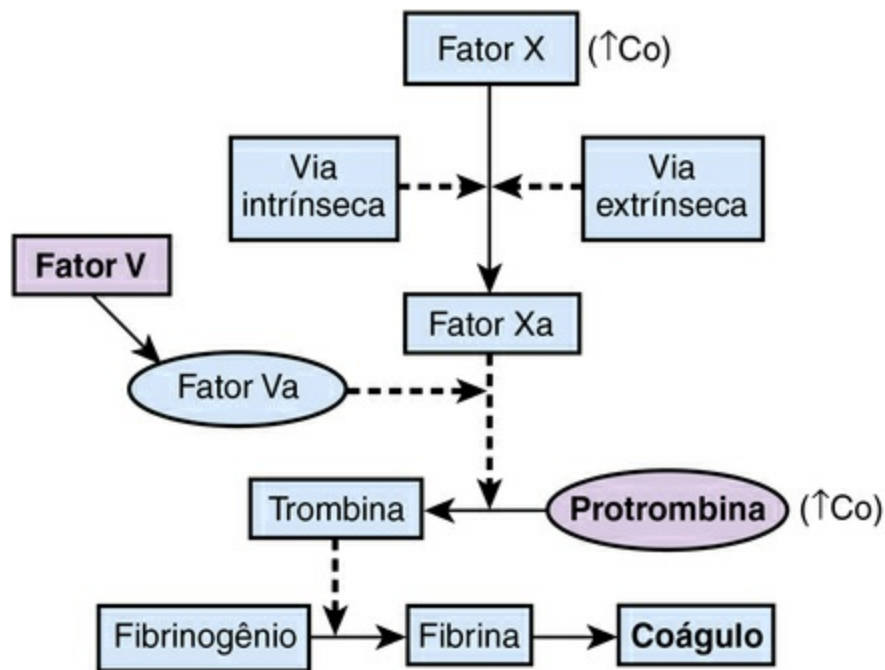


FIGURA 8-8 A importante cascata da coagulação relacionada a variantes do fator V de Leiden e da protrombina.

Uma vez que o fator X é ativado, por via intrínseca ou extrínseca, o fator V ativado promove a produção da proteína coagulante trombina, a partir da protrombina que, por sua vez, cliva o fibrinogênio para gerar a fibrina necessária para formação do coágulo. Os contraceptivos orais (CO) aumentam os níveis sanguíneos de protrombina e do fator X, assim como de vários outros fatores de coagulação. O estado de hipercoagulabilidade pode ser explicado pela interação sinérgica dos fatores genéticos e ambientais, que aumentam os níveis do fator V, protrombina, fator X, entre outros, para promover a coagulação. As formas ativadas das proteínas da coagulação estão indicadas pela letra *a*. As *setas sólidas* indicam as vias; as *setas tracejadas*, os estimuladores.

- Uma variante de sentido trocado (*missense*) no gene para o fator V de coagulação.
- Uma variante na região 3' não traduzida (UTR) do gene para o fator de coagulação protrombina.
- O uso de contraceptivos orais.

Um alelo polimórfico do fator V, o **fator V de Leiden (FVL)**, no qual a arginina é substituída por uma glutamina na posição 506 (Arg506Gln), tem uma frequência de aproximadamente 2,5% em populações caucasianas, porém é mais raro em outros grupos populacionais. Essa alteração afeta o sítio de clivagem de degradação do fator V, tornando, assim, a proteína mais estável e capaz de exercer o seu efeito pró-coagulante por muito mais tempo. Portadores heterozigotos de FVL, aproximadamente 5% da população caucasiana, têm um risco para trombose venosa cerebral que, embora muito baixo, é sete vezes maior do que o da população em geral; homozigotos têm um risco oitenta vezes maior.

O segundo fator de risco genético é uma mutação no gene da **protrombina** na posição 20210 na UTR 3' do gene, onde G é substituída por A (protrombina g.20210G > A). Cerca de 2,4% dos indivíduos caucasianos são heterozigotos, mas a mutação é rara em outros grupos étnicos. Esta alteração parece aumentar o nível de RNAm da protrombina, resultando no aumento da tradução e em níveis elevados da proteína. Ser heterozigoto para o alelo 20210G > A da protrombina aumenta o risco de trombose venosa cerebral em três a seis vezes.

Por fim, o uso de **contraceptivos orais** contendo estrogênio sintético aumenta o risco de trombose em 14 a 22 vezes, independente dos alelos nos *loci* do fator V e da protrombina, provavelmente por aumentar os níveis de diversos fatores de coagulação. Embora o uso de contraceptivos orais na condição de heterozigose para FVL cause apenas um aumento modesto no risco, comparado ao risco isolado destes fatores, o uso do contraceptivo por um heterozigoto 20210G > A para protrombina eleva o risco relativo de trombose venosa cerebral em 30 a 150 vezes!

Há também um interesse no papel do FVL e no alelo 20210G > A da protrombina na **trombose venosa profunda (TVP)** das extremidades inferiores, uma condição que ocorre em aproximadamente um a cada 1.000 pessoas por ano, muito mais comum do que a trombose venosa cerebral idiopática. A mortalidade por TVP (principalmente devido à embolia pulmonar) pode ser de até 10%, dependendo da idade e da presença de outras

condições médicas. Muitos fatores ambientais são conhecidos por aumentar o risco de TVP, como trauma, cirurgia (particularmente ortopédica), doença maligna, períodos prolongados de imobilidade, uso de contraceptivos orais e idade avançada.

O alelo FVL aumenta o risco relativo de um primeiro episódio de TVP sete vezes nos heterozigotos; heterozigotos que usam contraceptivos orais têm risco 30 vezes maior que os controles. Os heterozigotos para a protrombina 20210G > A também têm um aumento no risco relativo para TVP de duas a três vezes. Notavelmente, duplos heterozigotos para FVL e protrombina 20210G > A têm um risco relativo 20 vezes maior do que o estimado para a população.

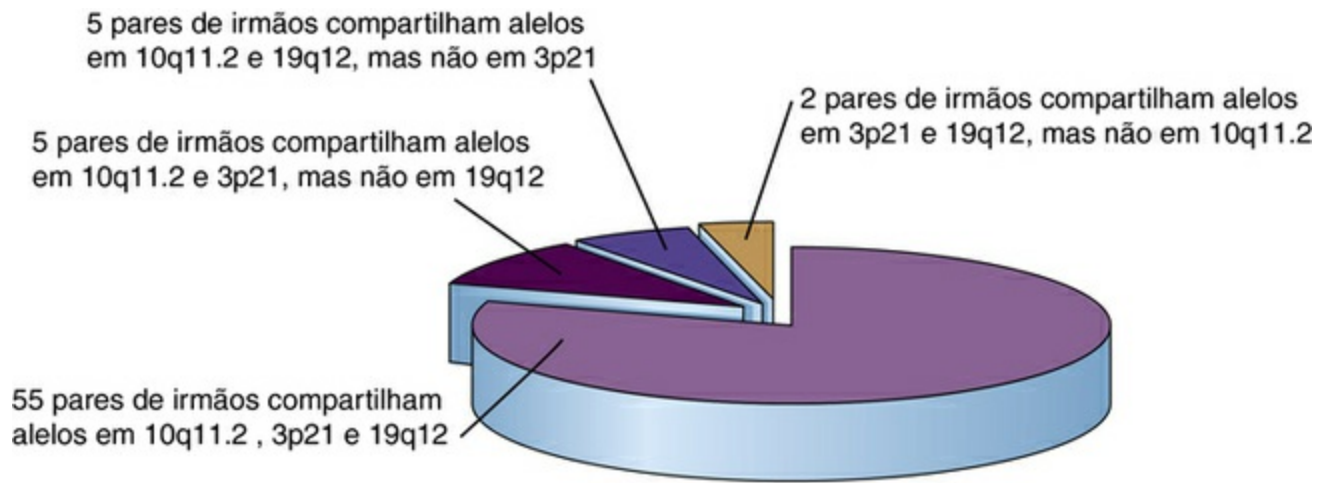
Assim, cada um destes três fatores, dois genéticos e um ambiental, por si próprios, aumentam o risco de um estado de hipercoagulabilidade anormal; ter dois ou três destes fatores ao mesmo tempo aumenta muito o risco, a ponto de justificar futuros programas de rastreio de trombofilia em populações selecionadas de pacientes.

Múltiplos Elementos Codificantes e não Codificantes na Doença de Hirschsprung

Um conjunto mais complexo de fatores genéticos em interação foi descrito na patogênese de uma anomalia do desenvolvimento do sistema nervoso entérico, conhecida como **doença de Hirschsprung (HSCR) (Caso 22)**. Na HSCR, há uma ausência completa de células ganglionares intrínsecas dos plexos mesentérico e submucoso do cólon. Um cólon agangliônico é incapaz de realizar peristaltismo, resultando em constipação grave, sintomas de obstrução intestinal e dilatação maciça proximal ao segmento aganglionar do cólon (megacólon). O distúrbio afeta aproximadamente um em 5.000 recém-nascidos de ascendência europeia, mas é duas vezes mais comum em bebês asiáticos. HSCR ocorre como um defeito congênito isolado em 70% dos casos, como parte de uma síndrome cromossômica em 12% e como um elemento de uma constelação ampla de anomalias congênicas no restante dos casos. Entre os pacientes com HSCR como um defeito isolado, 80% tem apenas um segmento agangliônico *curto* do cólon no nível do reto (HSCR-S), enquanto 20% têm aganglionose de um segmento *longo*, do cólon inteiro ou, ocasionalmente, em todo o cólon e íleo (HSCR-L).

A HSCR-L familiar muitas vezes é caracterizada por padrões que sugerem herança dominante ou recessiva, mas consistentemente com penetrância reduzida. A HSCR-L é mais comumente causada por mutações de perda de função *missense* ou *nonsense* no gene *RET*, que codifica a proteína RET, um receptor tirosina quinase. Uma minoria de famílias tem mutações nos genes que codificam ligantes de RET, mas com penetrância até inferior à das famílias com mutações no *RET*.

A HSCR-S é o tipo mais comum de HSCR e tem muitas das características de um distúrbio com herança complexa. A razão de risco relativo para irmãos, λ_s , é muito elevada (aproximadamente 200), mas os gêmeos MZ não mostram concordância perfeita e as famílias não apresentam qualquer padrão de herança mendeliana óbvio. Uma análise do genoma total de pares de irmãos concordantes para HSCR-S, para investigação de quais *loci* e alelos nestes *loci* cada irmão tinham em comum com o irmão ou irmã afetado, revelou alelos em três *loci* (incluindo *RET*), significativamente compartilhados, sugerindo interações gene-gene e/ou herança multigênica; na verdade, a maioria dos pares de irmãos concordantes compartilhavam alelos nos três *loci*. Embora *loci* não *RET* ainda tenham que ser identificados, a [Figura 8-9](#) ilustra a gama de interações necessárias para explicar a penetrância da HSCR, mesmo numa pequena coorte de pacientes.



Locis mostrando alelos compartilhados em 67 pares de irmãos concordantes para a doença de Hirschsprung

FIGURA 8-9 Padrões de compartilhamento de alelos entre irmãos concordantes para a doença de Hirschsprung, divididos de acordo com o número de *loci* para os quais os irmãos têm alelos em comum. Os três *loci* estão localizados em 10q11.2 (o *locus RET*), 3p21, e 19q12. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Há descrições de mutações para HSCR em mais de uma dúzia de *loci*, sendo que as que ocorrem no *RET* são significativamente mais comuns. Os dados atuais sugerem que o gene *RET* está implicado em quase todos os pacientes com HSCR e, em particular, têm apontado para duas variantes **reguladoras não codificantes** interagindo próximas a ele, uma em um potente acentuador do intestino com um sítio de ligação para um importante fator de transcrição, o *SOX10*, e outra não codificante ainda mais distante, cerca de 125 Kb *upstream* do ponto de início da transcrição do *RET*. Portanto, a HSCR-S é uma doença multifatorial que resulta de mutações no *locus RET* ou próximas a ele, que alteram o processo normal e rigidamente controlado de desenvolvimento do sistema nervoso entérico, combinadas com mutações em vários outros *loci*, já identificados e ainda desconhecidos. Abordagens genômicas mais atuais, como discutido no [Capítulo 10](#), sugerem a possibilidade de que muitas dezenas de genes adicionais possam estar envolvidos.

A identificação de variantes comuns com baixa penetrância em elementos não codificantes serve para ilustrar que as variantes genéticas responsáveis por modificar a expressão de uma característica multifatorial podem ser sutis na forma como exercem seus efeitos sobre a expressão do gene e, como consequência, na penetrância e na expressividade da doença. Mas é decepcionante perceber que os mecanismos genéticos subjacentes que levam a esta malformação congênita relativamente bem definida parecem ser tão surpreendentemente complexos; ainda assim, é provável que eles sejam muito mais simples do que os mecanismos envolvidos em doenças complexas mais comuns, como a diabetes.

Diabetes Mellitus Tipo 1

Uma doença complexa comum para a qual algum conhecimento da arquitetura genética subjacente vem sendo delineado é o **diabetes mellitus**. O diabetes ocorre em duas formas principais: o **tipo 1 (DT1)**, também referido como insulino dependente (DM1) (**Caso 26**), e o **tipo 2 (DT2)**, por vezes referido como não insulino dependente (DM2) (**Caso 35**), que representam cerca de 10% e 88% de todos os casos, respectivamente. A agregação familiar é observada nos dois tipos, mas em qualquer família geralmente apenas DM1 ou DM2 está presente. Eles diferem na idade típica de início da doença, na concordância em gêmeos MZ e na associação com variantes genéticas específicas em determinados *loci*. Aqui, vamos nos concentrar no DM1 para ilustrar as principais características da herança complexa desta afecção.

O DT1 tem uma incidência na população caucasiana de cerca de dois por 1.000 (0,2%), mas que é menor em populações africanas e asiáticas. Geralmente se manifesta na infância ou adolescência, como resultado da destruição autoimune das células β do pâncreas, que normalmente produzem insulina. A maioria das crianças que terão DT1 desenvolve autoanticorpos, ainda no início da infância, contra uma variedade de proteínas endógenas,

incluindo a insulina, bem antes das manifestações típicas da doença.

Há fortes evidências de fatores genéticos no DT1: a concordância entre gêmeos monozigóticos é de aproximadamente 40%, que excede em muito a concordância de 5% em gêmeos DZ. O risco para DT1 para irmãos de um afetado é de aproximadamente 7%, resultando em uma λ_s de ~ 35 . No entanto, quanto mais precoce a idade de início da DT1 no probando, maior a λ_s .

O Complexo Principal de Histocompatibilidade

O principal fator genético no DT1 é o *locus* do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6, que tem cerca de 3 MB e é o *locus* mais altamente polimórfico do genoma humano, com mais de 200 genes conhecidos (muitos envolvidos em funções imunes) e mais de 2.000 alelos identificados em populações em todo o mundo (Fig. 8-10). Com base em diferenças estruturais e funcionais, há duas subclasses principais, os genes de classe I e os genes de classe II, que correspondem aos **antígenos leucocitários humanos (HLA)**, originalmente descobertos em virtude da sua importância no transplante de tecidos entre indivíduos não relacionados. Os genes HLA de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) e de classe II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) codificam proteínas da superfície celular que desempenham um papel crítico na apresentação dos antígenos aos linfócitos, que não podem reconhecer e responder ao antígeno se este não estiver formando um complexo com uma molécula de HLA na superfície de uma célula apresentadora de antígeno. Dentro do MHC, os *loci* dos genes HLA de classe I e II são os mais altamente polimórficos (Fig. 8-10).

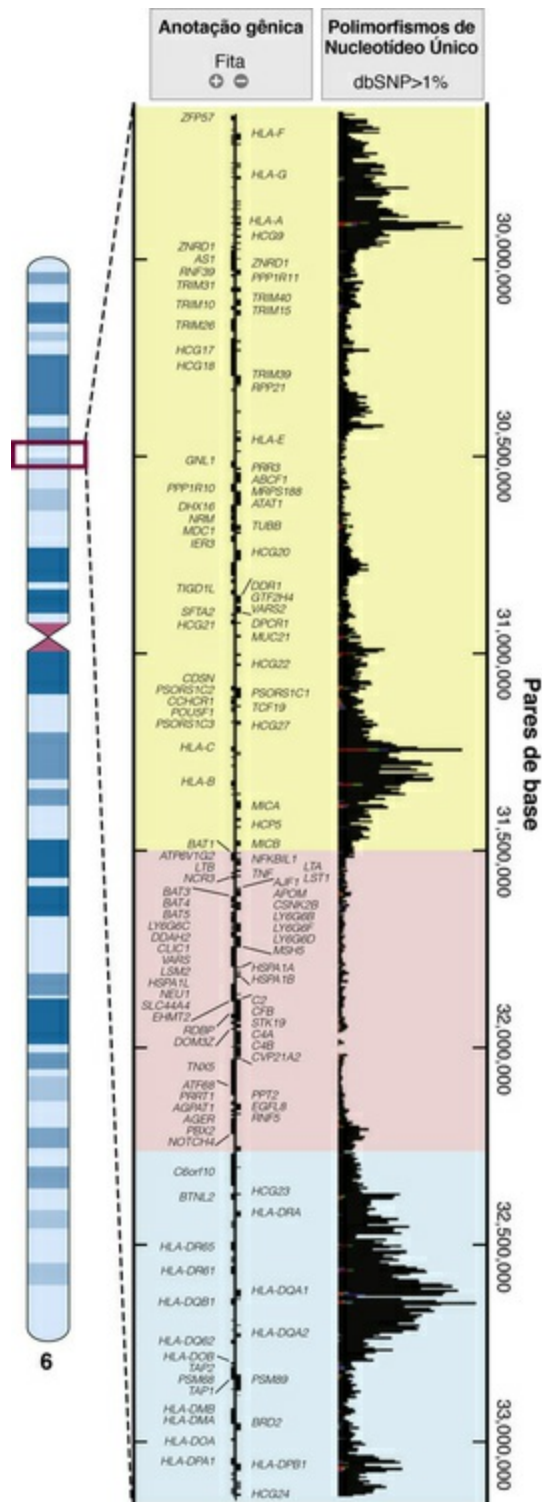


FIGURA 8-10 Panorama genômico do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC clássico é observado no braço curto do cromossomo 6, que compreende a região de classe I (*amarelo*) e região de classe II (*azul*), ambas ricas em genes do sistema antigênico leucocitário humano (HLA). Variações na sequência, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), são encontrados com menos de 1% de frequência. Níveis significativamente elevados de polimorfismos são observados nas regiões que contêm os genes HLA clássicos, onde há muita variação nos éxons codificantes envolvidos na definição da região de ligação ao antígeno. Outros genes (*rosa*) na região MHC mostram níveis menores de polimorfismos. dbSNP, frequência do alelo menos frequente no banco de dados Single Nucleotide Polymorphism. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Os estudos originais que mostraram uma associação entre DT1 e determinados alelos de HLA, como *HLA-DR3* e *HLA-DR4*, foram realizados pelo método sorológico, comum naquela época e que era baseado em reações imunológicas em um tubo de ensaio. Esse método tem sido substituído pela determinação direta da sequência de

DNA. O sequenciamento do MHC em um grande número de indivíduos com “alelos” determinados sorologicamente e associados com DT1 tem revelado que eles não são os mesmos para todos (Quadro). *DR3* e *DR4* podem ser subdivididos em uma dúzia ou mais de alelos situados em um *locus* denominado *HLA-DRB1*.

Alelos e Haplótipos do sistema antígeno leucocitário humano

Os alelos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) podem gerar confusão à primeira vista, devido ao fato da nomenclatura utilizada para definir e descrever diferentes alelos HLA ter sofrido uma modificação fundamental com o advento da grande difusão do sequenciamento de DNA do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). De acordo com a nomenclatura HLA do sistema mais antigo, os diferentes alelos eram diferenciados uns dos outros sorologicamente. No entanto, à medida que os genes responsáveis por codificar as cadeias MHC foram identificados e sequenciados (Fig. 8-10), alelos HLA inicialmente tidos como únicos sorologicamente foram demonstrados por consistir de alelos múltiplos definidos por diferentes variantes de sequência de DNA, mesmo dentro do mesmo alelo sorológico. As 100 especificidades sorológicas nos *loci* HLA-A, B, C, DR, DQ e DP agora compreendem mais de 1300 alelos definidos em nível de sequência de DNA! Por exemplo, o que era utilizado para ser um único alelo B27 sorologicamente definido, é agora referido como HLA-B * 2701, HLA-B * 2702, e assim por diante, com base na genotipagem baseada em DNA.

O conjunto de alelos de HLA diferentes nos *loci* da classe I e classe II juntos num determinado cromossomo formam um **haplótipo**. Em qualquer grupo étnico, alguns alelos e haplótipos HLA são encontrados mais comumente, outros são raros ou nunca aparecem. As diferenças na distribuição e frequência dos alelos e haplótipos do MHC são o resultado de fatores complexos, genéticos, ambientais e históricos, característicos de cada uma das diferentes populações. Os níveis extremos de polimorfismos nos *loci* HLA e haplótipos resultantes têm sido extraordinariamente úteis para identificar associações entre determinadas variantes e doenças específicas (Cap. 10), muitas (como se poderia prever) **doenças autoimunes**, com uma resposta imune anormal, aparentemente dirigida contra um ou mais autoantígenos, resultantes de polimorfismos nos genes da resposta imune.

Além disso, agora está claro que a associação entre alguns alelos *DRB1* e DT1 depende, em parte, de alelos em dois outros *loci* de classe II, *DQA1* e *DQB1*, localizados a aproximadamente 80 Kb de *DRB1*, que formam uma combinação específica entre si, isto é, um **haplótipo**, normalmente herdado como uma unidade (devido ao desequilíbrio de ligação; Capítulo 10). *DQA1* e *DQB1* codificam as cadeias α e β da proteína DQ de classe II. Determinadas combinações de alelos nestes três *loci* formam um haplótipo que *umenta* o risco para DT1 em mais de onze vezes se comparado ao da população em geral, enquanto outras combinações de alelos *reduzem* o risco em 50 vezes. O alelo *DQB1*0303* contido no haplótipo protetor resulta no aminoácido ácido aspártico na posição 57 da proteína *DQB1*, enquanto outros aminoácidos nesta mesma posição (alanina, valina, ou serina) conferem susceptibilidade. De fato, aproximadamente 90% dos pacientes com DT1 são homocigotos para alelos *DQB1*, que não codifica o ácido aspártico na posição 57. É provável que diferenças na ligação com o antígeno, determinada pelo aminoácido contido na posição 57, contribuam diretamente para a resposta autoimune que destrói as células pancreáticas produtoras de insulina. Mas outros *loci* e alelos do MHC também são importantes, uma vez que alguns doentes com DT1 têm o ácido aspártico nesta posição.

Outros Genes Além dos Loci do Complexo Principal de Histocompatibilidade no Diabetes Tipo 1

O haplótipo MHC por si representa apenas uma parte da contribuição genética para o risco de DT1 em irmãos de um probando. Estudo de famílias de afetados (Tabela 8-12) sugerem que, mesmo quando os irmãos compartilham os mesmos haplótipos MHC Classe II, o risco para a doença é apenas cerca de 17%, ainda bem abaixo da concordância em gêmeos MZ, que é de aproximadamente 40%. Assim, certamente existem outros genes, em outros locais do genoma, que contribuem para o desenvolvimento deste tipo de diabetes, considerando-se que gêmeos MZ e irmãos têm exposições ambientais semelhantes. Realmente, estudos de associação (descritos no Cap. 10) mostram variantes em cerca de 50 *loci* diferentes que podem aumentar a susceptibilidade ao DT1, embora a maioria tenha efeitos muito pequenos no aumento da susceptibilidade à doença.

Tabela 8-12**Riscos Empíricos para Aconselhamento no Diabetes Tipo 1**

Relação com o Indivíduo Afetado	Risco de Desenvolvimento de Diabetes Tipo 1 (%)
Nenhuma	0,2
Gêmeos MZ	40
Irmão	7
Irmão com nenhum haplótipo DR em comum	1
Irmão com um haplótipo DR em comum	5
Irmão com dois haplótipos DR em comum	17*
Filho	4
Filho de mãe afetada	3
Filho de pai afetado	5

MZ, monozigóticos.

*20-25% para haplótipos específicos compartilhados.

Entretanto, é importante salientar que os fatores genéticos isoladamente não causam DT1 porque a taxa de concordância em gêmeos MZ é de apenas cerca de 40%, não de 100%. Enquanto não houver um panorama mais completo sobre os fatores genéticos e não genéticos que causam esta afecção, o aconselhamento de risco utilizando haplótipos HLA deve permanecer empírico (Tabela 8-12).

Doença de Alzheimer

A **Doença de Alzheimer (DA) (Caso 4)** é uma doença neurodegenerativa fatal que afeta entre 1% e 2% da população dos Estados Unidos. É a causa mais comum de demência em adultos mais velhos e é responsável por mais da metade dos casos de demências. Como nas outras formas, os pacientes experimentam uma perda crônica e progressiva da memória e de outras funções cognitivas, associada a perda de certos tipos de neurônios corticais. Idade, gênero e história familiar são os fatores de risco mais significativos para DA. Ao fazer 65 anos de idade, o risco de um indivíduo desenvolver qualquer demência, DA em particular, aumenta substancialmente com a idade e no sexo feminino (Tabela 8-13).

Tabela 8-13**Riscos Cumulativos Relacionados com Idade e Gênero para Doença de Alzheimer e Demência**

Intervalo de Tempo após 65 Anos de Idade	Risco de Desenvolvimento de DA (%)	Risco de Desenvolvimento de Qualquer Demência (%)
65 a 80 anos		
Homem	6,3	10,9
Mulher	12,0	19,0
65 a 100 anos		
Homem	25	32,8
Mulher	28,1	45,0

DA, doença de Alzheimer.

Dados de Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al: Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology* 49:1498-1504, 1997.

A DA só pode ser diagnosticada de forma conclusiva após a morte, com base em achados neuropatológicos de agregados de proteína bem característicos (placas amiloides e emaranhados neurofibrilares; Cap. 12). O constituinte mais importante destas placas é um pequeno peptídeo (39 a 42 aminoácidos), o A β , derivado da clivagem de uma proteína neuronal normal, a proteína precursora amiloide. A estrutura secundária de A β dá às placas uma coloração característica das proteínas amiloides.

Além de três formas raras autossômicas dominantes da doença (Cap. 12), nas quais o início das manifestações ocorre entre a terceira e a quinta década de vida, existe uma forma comum, com início após os 60 anos de idade

(início tardio). Esta forma não tem um padrão típico de herança mendeliana, mas mostra agregação familiar e tem uma razão de risco relativo elevada ($\lambda_s = \approx 4$), o que é típico dos distúrbios de herança complexa. Os estudos de gêmeos têm sido inconsistentes, mas sugerem concordância de aproximadamente 50% em MZ e de 18% em DZ.

O Alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E

O principal *locus* com alelos significativamente associados com a DA comum de início tardio é o *APOE*, que codifica a apolipoproteína E. A apolipoproteína E é um componente da partícula de LDL e está envolvida na remoção do colesterol, que é realizada por uma interação com receptores de alta afinidade no fígado. A apolipoproteína E é também um constituinte das placas amiloides na DA e é conhecida por se ligar ao peptídeo $A\beta$. O gene *APOE* tem três alelos, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, devido a substituições da arginina por dois resíduos diferentes de cisteína na proteína (Cap. 12).

Quando os genótipos no *locus* *APOE* foram analisados em pacientes com DA e controles, um genótipo com pelo menos um alelo $\epsilon 4$ foi observado entre os pacientes com frequências duas a três vezes maiores entre os pacientes do que nos controles, na população dos EUA em geral e em populações japonesas (Tabela 8-14), mas com uma associação muito menor em populações hispânicas e afro-americanas. Ainda mais impressionante é que o risco para a DA parece aumentar ainda mais se os dois alelos *APOE* forem $\epsilon 4$, com um efeito sobre a idade de início da doença; pacientes com dois alelos $\epsilon 4$ têm um início mais precoce da doença do que aqueles com apenas um. Em um estudo de pacientes com DA e controles não afetados, a idade de desenvolvimento da DA nos afetados foi mais precoce para homozigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$, seguida dos heterozigotos $\epsilon 4/\epsilon 3$ quando comparado aos outros genótipos (Fig. 8-11).

Tabela 8-14

Associação do Alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E com a Doença de Alzheimer*

Genótipo	Frequência			
	Estados Unidos		Japão	
	DA	Controle	DA	Controle
$\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 3$ ou $\epsilon 4/\epsilon 2$	0,64	0,31	0,47	0,17
$\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ ou $\epsilon 2/\epsilon 2$	0,36	0,69	0,53	0,83

*Frequência de genótipos com ou sem o alelo $\epsilon 4$ entre os pacientes com doença de Alzheimer (DA) e controles dos Estados Unidos e Japão.

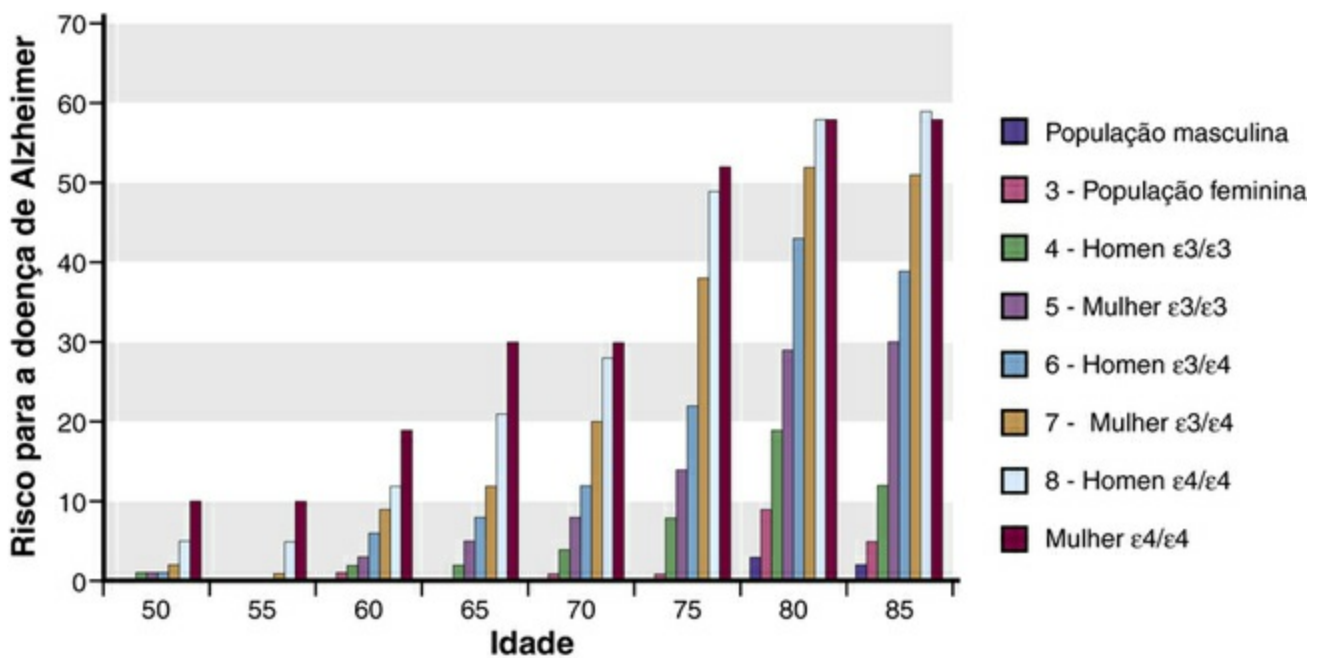


FIGURA 8-11 Possibilidade de desenvolver a doença de Alzheimer, em função da idade, para os diferentes genótipos *APOE*, para cada gênero.

Em um extremo está o homozigoto $\epsilon 4/\epsilon 4$, com $\approx 40\%$ de chance de permanecer livre de doença aos 85 anos, ao passo que um homozigoto $\epsilon 3/\epsilon 3$ tem $\approx 70\%$ a $\approx 90\%$ de chance aos 85 anos, dependendo do gênero. O risco na população geral também é mostrado para comparação. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

Na população em geral, o risco de desenvolver DA aos 80 anos está se aproximando de 10%. O alelo $\epsilon 4$ é claramente um fator de predisposição que aumenta o risco de desenvolvimento da doença, antecipando a idade de início de tal modo que, aos 85 anos, heterozigotos $\epsilon 3/\epsilon 4$ têm um risco de 40% de desenvolver a doença e homozigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ tem um risco de 60%. Apesar deste aumento, outros fatores genéticos e ambientais devem ser importantes, porque uma proporção significativa de indivíduos $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$ vive até idades muito avançadas sem evidência de doença. Há também relatos da associação entre a presença do alelo $\epsilon 4$ e doença neurodegenerativa após trauma cranioencefálico (como visto em boxeadores profissionais, jogadores de futebol e soldados que sofreram ferimentos em explosões), indicando que, pelo menos um fator ambiental, o trauma cerebral, pode interagir com o alelo $\epsilon 4$ na patogênese da DA.

A variante $\epsilon 4$ do *APOE* representa um excelente exemplo de um alelo de predisposição: ele *predispõe a uma característica complexa de uma maneira poderosa, mas não predestina qualquer indivíduo que apresenta o alelo a desenvolver a doença*. Outros genes adicionais, bem como efeitos ambientais, também estão claramente envolvidos; embora vários destes genes pareçam exercer um efeito significativo, a maioria ainda não foi identificada. Em geral, testes para identificação do alelo *APOE* $\epsilon 4$ em pessoas assintomáticas são desaconselháveis, porque o conhecimento do fato de alguém ser heterozigoto ou homozigoto para o alelo $\epsilon 4$ não significa que este alguém vai desenvolver DA e, atualmente, não existe qualquer tipo de intervenção que possa mudar a probabilidade de se desenvolver ou não a doença (Cap. 18).

O desafio da doença multifatorial de herança complexa

O maior desafio da genética médica e da medicina genômica daqui para frente será desvendar as interações complexas entre as variantes em múltiplos *loci* e os fatores ambientais relevantes que fundamentam a suscetibilidade à doença multifatorial comum. Esta área de pesquisa é o foco central do campo da **epidemiologia genética** baseada na população (que será mais amplamente discutido no Cap. 10). Este campo vem se desenvolvendo rapidamente e é claro que a contribuição genética em muitas outras doenças complexas dos seres humanos será elucidada nos próximos anos. Tal entendimento, com o tempo, permitirá o desenvolvimento de novas medidas preventivas e terapêuticas para as doenças comuns, que resultam em morbidade e mortalidade significativas para a população.

Referências gerais

Chakravarti, A., Clark, A. G., Mootha, V. K. Distilling pathophysiology from complex disease genetics. *Cell*. 2013; 155:21–26.

Rimoin, D. L., Pyeritz, R. E., Korf, B. R. *Emery and Rimoin's essential medical genetics*. Waltham, MA: Academic Press (Elsevier); 2013.

Scott, W., Ritchie, M. *Genetic analysis of complex disease*, ed 3. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2014.

Referências para tópicos específicos

Amiel, J., Sproat-Emison, E., Garcia-Barcelo, M., et al. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet*. 2008; 45:1–14.

Bertram, L., Lill, C. M., Tanzi, R. E. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010; 68:270–281.

Concannon, P., Rich, S. S., Nepom, G. T. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:1646–1664.

Emison, E. S., Garcia-Barcelo, M., Grice, E. A., et al. Differential contributions of rare and common, coding and noncoding Ret mutations to multifactorial Hirschsprung Disease liability. *Am J Hum Genet*. 2010; 87:60–74.

Malhotra, D., McCarthy, S., Michaelson, J. J., et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*. 2011; 72:951–963.

Segal, J. B., Brotman, D. J., Necochea, A. J., et al. Predictive value of Factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation. *JAMA*. 2009; 301:2472–2485.

Trowsdale, J., Knight, J. C. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013; 14:301–323.

Problemas

1. Para uma determinada malformação, o risco de recorrência em irmãos e filhos de pessoas afetadas é de 10%, o risco de sobrinhas e sobrinhos é de 5% e o risco de primos em primeiro grau é 2,5%.
 - a. É mais provável que se trate de uma característica autossômica dominante com penetrância reduzida ou de uma característica multifatorial? Explique.
 - b. Que outras informações podem apoiar a sua conclusão?
2. Uma diferença grande entre os sexos em pessoas afetadas é muitas vezes uma indicação de herança ligada ao X. Como você estabelece que a estenose do piloro seja multifatorial, em vez de ligada ao X?
3. Uma série de crianças com uma determinada malformação congênita inclui meninos e meninas. Em todos os casos, os pais são normais. Como você poderia determinar se a malformação é mais provavelmente multifatorial do que de herança autossômica recessiva?