

HERANÇA MULTIFATORIAL E DOENÇAS COMUNS

As doenças causadas por mutações em genes únicos ou anormalidade em cromossomos únicos foram o foco dos capítulos anteriores. Muito progresso foi feito na identificação de mutações específicas que causam estas doenças, levando a melhores estimativas de risco e em alguns casos a tratamentos mais efetivos. Entretanto, estas condições formam somente uma pequena fração da carga total de doenças genéticas humanas. A maioria das malformações congênitas não é causada por genes únicos ou defeitos nos cromossomos. Várias doenças comuns em adultos, como o câncer, doenças do coração e a diabetes possuem componentes genéticos, porém, uma vez mais, elas não são causadas por genes únicos ou por anormalidades cromossômicas. Estas doenças, cujo tratamento coletivamente ocupa a atenção da maioria dos profissionais da área de saúde, são o resultado de uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais.

PRINCÍPIOS DA HERANÇA MULTIFATORIAL

Modelo Básico

As características nas quais se acredita que a variação seja causada por efeitos combinados de múltiplos genes são chamadas **poligênicas** (“vários genes”). Quando fatores ambientais provavelmente também podem causar variação nestas características, o que é geralmente o caso, o termo **multifatorial** é utilizado. Várias **características quantitativas** (aquelas como a pressão sanguínea, que podem ser medidas em uma escala numérica contínua) são multifatoriais. Como elas são causadas por efeitos aditivos de vários fatores genéticos e ambientais, estas características tendem a seguir uma distribuição normal, ou “em forma de sino”, nas populações.

Utilizemos um exemplo para ilustrar este conceito. Para começar com o caso mais simples, suponha (irrealisticamente) que a altura seja determinada por um único gene com dois alelos A e a . O alelo A tende a tornar a pessoa alta, enquanto o alelo a tende a torná-la baixa. Se não existe dominância neste locus, então os três genótipos possíveis, AA , Aa e aa , vão produzir três fenótipos: alto, intermediário e baixo. Suponham que as frequências gênicas de A e a sejam 0,50. Se olharmos a população de indivíduos, observaremos que a distribuição de altura está retratada na Fig. 12.1A.

Agora suponha, um pouco mais realisticamente, que a altura seja determinada por dois loci ao invés de um. O segundo locus também possui dois alelos, B (alto) e b (baixo), e eles afetam a altura exatamente da mesma forma que os alelos A e a . Existem agora nove genótipos possíveis na nossa população: $aabb$, $aaBb$, $aaBB$, $Aabb$, $AaBb$, $AaBB$, $AAbb$, $AABb$ e $AABB$. Como um indivíduo pode ter zero, um, dois, três ou quatro alelos “altos”, existem agora cinco fenótipos distintos (veja a Figura 12.1B). Ainda que a distribuição de altura não seja normal, sua distribuição se aproxima mais disso do que o caso do gene único.

Estendamos agora nosso exemplo de forma que vários genes e fatores ambientais influenciem a altura, cada um tendo um pequeno efeito. Existem, então, vários fenótipos possíveis, cada um diferindo levemente e a distribuição de altura se aproxima da curva em forma de sino mostrada na Figura 12.1C.

Deve ser enfatizado que os genes individuais envolvidos em uma característica multifatorial, como a altura, seguem os princípios mendelianos de segregação e distribuição independente, bem como outros genes. A única diferença é que vários deles *agem em conjunto* para influenciarem a característica.

A pressão sanguínea é outro exemplo de uma característica multifatorial. Existe correlação entre as pressões sanguíneas dos pais (sistólica e diastólica) e as de seus filhos. Existem boas evidências de que esta

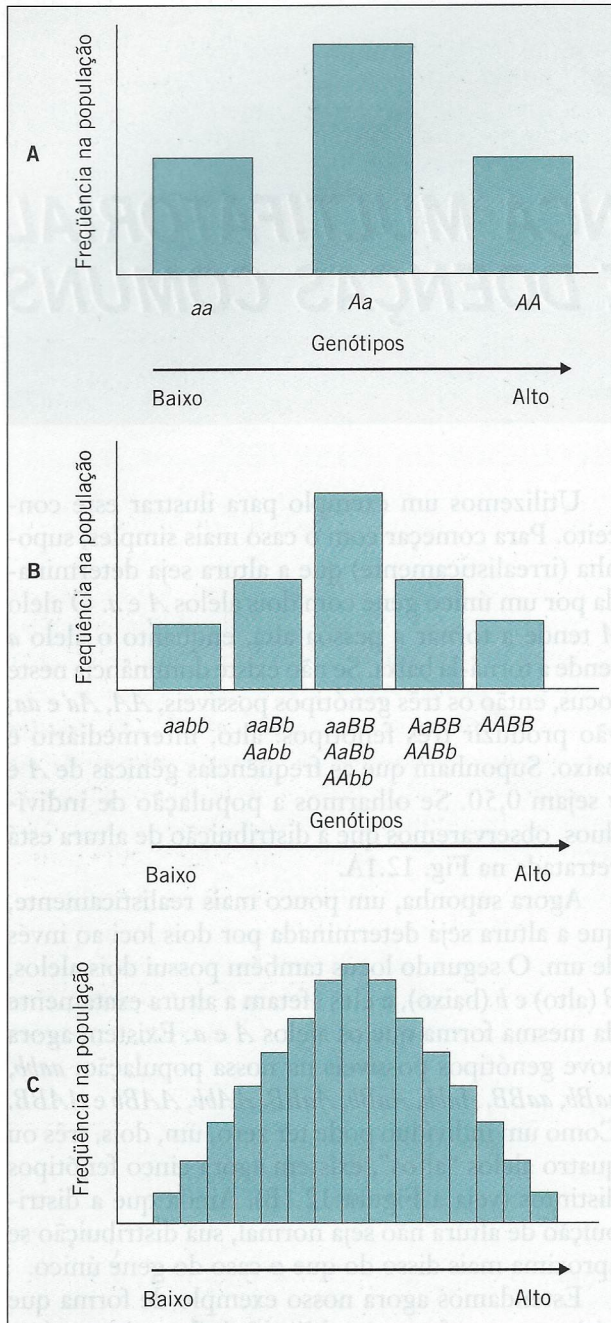


FIGURA 12.1 ■ **A**, Distribuição da altura em uma população, supondo que a altura seja controlada por um único locus com os genótipos AA , Aa e aa . **B**, Distribuição da altura, supondo que a altura seja controlada por dois loci. Existem agora cinco fenótipos distintos ao contrário de três e a distribuição começa a parecer mais com a distribuição normal. **C**, Distribuição da altura, supondo múltiplos fatores, cada qual com pequeno efeito, contribuindo para a característica (o modelo multifatorial).

correlação seja em parte devida aos genes. Todavia, a pressão sanguínea também é influenciada por fatores ambientais, como a dieta e o estresse. Um dos objetivos da pesquisa genética é a identificação dos genes responsáveis por características multifatoriais,

como a pressão sanguínea, e das interações destes genes com os fatores ambientais.

■ Acredita-se que várias características sejam influenciadas por múltiplos genes assim como por fatores ambientais. Estas características são ditas multifatoriais. Quando elas podem ser medidas em uma escala contínua, elas geralmente seguem uma distribuição normal.

Modelo de Limiar

Inúmeras doenças não seguem a distribuição em forma de sino. Ao contrário, elas parecem estar ou presentes ou ausentes nos indivíduos. Ainda que elas não sigam o padrão esperado de doenças monogênicas. Uma explicação comumente utilizada é que existe uma **distribuição de susceptibilidade** para estas doenças na população (Fig. 12.1). Aqueles indivíduos que estão na porção mais baixa da distribuição têm poucas chances de desenvolverem a doença em questão (i. e., eles têm poucos alelos ou fatores ambientais que causariam a doença). Aqueles que estão mais próximos da porção mais alta da distribuição têm mais alelos e fatores ambientais causadores da doença e estão mais propensos a desenvolverem a doença. Para doenças multifatoriais, que estão ou presentes ou ausentes, acredita-se que um **limiar de susceptibilidade** precisa ser cruzado antes que a doença seja expressa. Abaixo deste limiar, o indivíduo parece ser normal; acima dele, ele é afetado pela doença.

Uma doença que parece corresponder a este modelo de limiar é a estenose pilórica, uma doença que se manifesta logo após o nascimento e é causada por estreitamento e obstrução do piloro, a área entre o estômago e o intestino. Vômitos crônicos, constipação, perda de peso e desequilíbrio eletrolítico resultam desta condição, mas algumas vezes se resolvem espontaneamente ou podem ser corrigidos por cirurgia. A prevalência da estenose pilórica entre caucasianos é de cerca de 3/1.000 nativos. É muito mais comum em homens que em mulheres, afetando 1/200 homens e 1/1.000 mulheres. Acredita-se que esta diferença reflita *dois* limiares de distribuição, um mais baixo em homens e um mais alto em mulheres (veja a Figura 12.2). Um limiar masculino mais baixo implica que menos fatores causadores da doença são necessários para gerarem a doença em homens.

O conceito de limiar de distribuição pode explicar o padrão de risco recorrente entre irmãos para a estenose pilórica, mostrado na Tabela 12.1. Notem que homens, possuindo um limiar mais baixo sempre possuem um risco maior que as mulheres. No entanto, o risco de recorrência também depende do sexo do probando. É maior quando o probando é

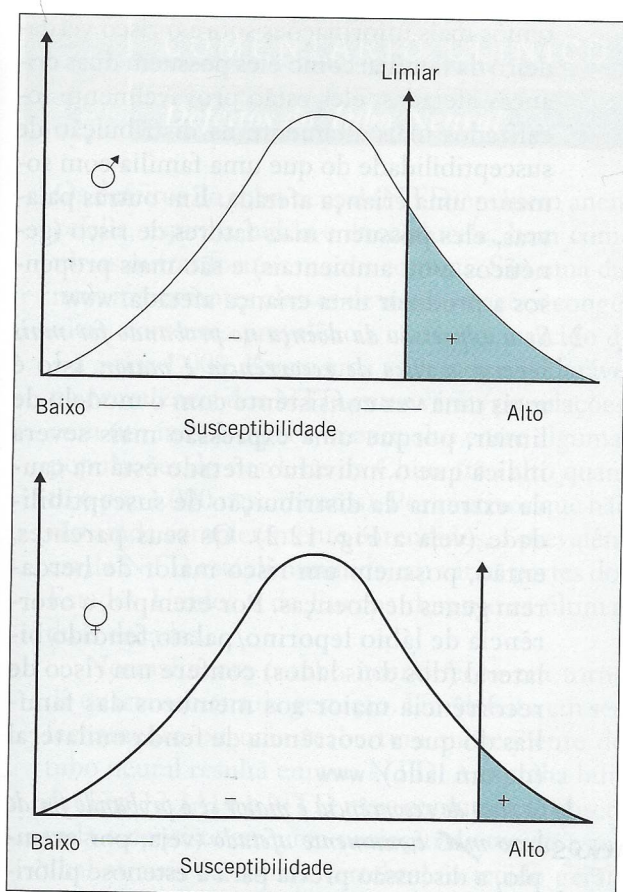


FIGURA 12.2 ■ Distribuição de susceptibilidade para uma doença multifatorial em uma população. Para ser afetado por uma doença, um indivíduo precisa exceder o limite em uma distribuição de susceptibilidade. Esta figura mostra dois limites, um menor para homens e um maior para mulheres (como na estenose pilórica).

mulher que quando o probando é homem. Isto reflete o conceito de que as mulheres que possuem um limiar de distribuição mais alto precisam ser expostas a mais fatores causadores da doença para desenvolverem a doença. Assim, a família com uma mulher afetada precisa ter mais fatores genéticos e ambientais, produzindo um risco de recorrência maior para a estenose pilórica na prole futura. Nesta situação, esperaríamos que a categoria de risco mais alto será a de parentes *homens* das probandas. A Tabela 12.1 mostra que é este mesmo o caso.

Um padrão semelhante foi observado em um estudo de autismo infantil, uma doença comportamental em que a proporção sexual homem/mulher é de aproximadamente 4:1. Como esperado para uma doença multifatorial, os riscos de recorrência entre irmãos dos probandos (3,5%) são substancialmente menores que para irmãos de probandas (7%). Para doenças nas quais a proporção sexual é invertida (i. e., mais mulheres afetadas do que homens), esperaríamos

TABELA 12.1 ■ Riscos de Recorrência (%) para a Estenose Pilórica Subdividida por Sexo dos Probandos Afetados e de seus Parentes*

Parentes	Probandos homens		Probandas mulheres	
	Londres	Belfast	Londres	Belfast
Irmãos	3,8	9,6	9,2	12,5
Irmãs	2,7	3,0	3,8	3,8

*Note que os riscos diferem um pouco entre as duas populações. Adaptada de Carter CO (1976) Genetics of common single malformations. Br Med Bull 32:21-26.

mos um risco de recorrência maior quando o probando é homem.

Acredita-se que numerosas outras malformações congênitas correspondam a este modelo. Elas incluem lábio leporino e/ou palato fendido isolados*, defeitos do tubo neural (anencefalia e espinha bífida), pé torto (talipes) e algumas formas de doenças do coração congênitas. Mais ainda, várias das doenças comuns do adulto, como a hipertensão, doenças do coração, derrame, diabetes melito (tipos 1 e 2), e alguns cânceres são causados por fatores genéticos e ambientais complexos e podem, assim, ser considerados doenças multifatoriais.

■ O modelo de limiar se aplica a várias doenças multifatoriais. Ele supõe que exista uma distribuição de susceptibilidade subjacente em uma população e que o limiar desta distribuição precisa ser ultrapassado antes que a doença se expresse.

Risco de Recorrência e Padrão de Transmissão

Enquanto o risco de recorrência pode ser dado com confiança para doenças monogênicas (50% para doenças autossômicas dominantes típicas, 25% para doenças autossômicas recessivas e assim por diante), a situação é mais complicada para doenças multifatoriais. Isto decorre de o número de genes que contribuem para a doença ser geralmente desconhecido, a constituição alélica precisa dos pais não ser conhecida e a extensão dos efeitos ambientais poder variar substancialmente. Para a maioria das doenças multifatoriais, foram deduzidos **riscos empíricos**

*Neste contexto, o termo "isolado" significa que esta é a *única* característica da doença observada (i. e., a característica não é parte da constelação ampla de achados, como no lábio leporino/palato fendido secundário na trissomia do 13).

(i. e., riscos baseados em observação direta de dados). Para que seja estimado o risco empírico, examina-se um grande grupo de famílias no qual uma criança (o probando) desenvolveu a doença. Os parentes de cada probando são pesquisados para calcular a porcentagem de quem também desenvolveu a doença. Por exemplo, na América do Norte defeitos do tubo neural são vistos em aproximadamente 2% a 3% dos irmãos de probandos com defeito de tubo neural (Comentário Clínico 12.1). Assim, o risco de recorrência para genitores que já tiveram um filho com um defeito de tubo neural é de 2% a 3%. Para condições que não são letais ou severamente debilitantes, como o lábio leporino/palato fendido, o risco de recorrência também pode ser estimado para a prole de pais afetados. Como os fatores de risco variam entre as doenças, os riscos empíricos de recorrência são específicos para cada doença multifatorial.

Em contraste à maioria das doenças de genes únicos, o risco de recorrência para doenças multifatoriais pode mudar substancialmente de uma população para outra (note as diferenças entre as populações de Londres e de Belfast na Tabela 12.1). Isto ocorre porque as frequências gênicas assim como os fatores ambientais podem diferir entre as populações.

■ **Riscos empíricos de recorrência para doenças multifatoriais são baseadas em estudos de grandes conjuntos de famílias. Estes riscos são específicos para uma dada população.**

Às vezes é difícil diferenciar doenças poligênicas ou doenças multifatoriais de doenças monogênicas que possuem penetrância reduzida ou expressividade variável. Grandes conjuntos de dados e bons dados epidemiológicos são necessários para que seja feita a distinção. Vários critérios são geralmente utilizados para definir a herança multifatorial:

1. *O risco de recorrência é maior se mais de um membro da família é afetado.* Por exemplo, o risco de recorrência para irmãos de um defeito no septo ventricular (VSD, um tipo de defeito congênito do coração) é de 3% se um irmão teve a VSD, mas contraste aumenta para aproximadamente 10% se dois irmãos tiveram VSD. Em contraste, o risco de recorrência para doenças monogênicas permanece o mesmo a despeito do número de irmãos afetados. Deve ser enfatizado que este aumento não significa que o risco da família realmente *mudou*. Ao contrário, significa que agora

temos mais informações sobre o risco verdadeiro da família: como eles possuem duas crianças afetadas, eles estão provavelmente localizados mais altamente na distribuição de susceptibilidade do que uma família com somente uma criança afetada. Em outras palavras, eles possuem mais fatores de risco (genéticos e/ou ambientais) e são mais propensos a produzir uma criança afetada. **www**

2. *Se a expressão da doença no probando for mais severa, o risco de recorrência é maior.* Isto é mais uma vez consistente com o modelo de limiar, porque uma expressão mais severa indica que o indivíduo afetado está na cauda extrema da distribuição de susceptibilidade (veja a Fig. 12.2). Os seus parentes, então, possuem um risco maior de herdar genes de doenças. Por exemplo, a ocorrência de lábio leporino/palato fendido bilateral (dos dois lados) confere um risco de recorrência maior aos membros das famílias do que a ocorrência de fenda unilateral (de um lado). **www**
3. *O risco de recorrência é maior se o probando for do sexo ^{menos} mais comumente afetado* (veja, por exemplo, a discussão prévia para a estenose pilórica). Isto ocorre porque um indivíduo afetado do sexo menos susceptível está geralmente na posição mais extrema da distribuição de susceptibilidade.
4. *O risco de recorrência para a doença geralmente diminui rapidamente em parentes mais remotos* (Tabela 12.2). Enquanto o risco de recorrência para doenças de genes únicos diminui em 50% a cada grau de parentesco (ex., uma doença autossômica dominante tem 50% de risco de recor-

TABELA 12.2 Risco de Recorrência (%) para Graus de Parentesco de Primeiro, Segundo e Terceiro Graus dos Probandos

Doença	Prevalência na população em geral	Grau de parentesco		
		Primeiro grau	Segundo grau	Terceiro grau
Lábio leporino/palato fendido	0,1	4,0	0,7	0,3
Pé torto	0,1	2,5	0,5	0,2
Deslocamento congênito do quadril	0,2	5,0	0,6	0,4
Autismo infantil	0,04	4,5	0,1	0,05

COMENTÁRIO CLÍNICO 12.1

Defeitos do Tubo Neural

Os defeitos do tubo neural (NTD) incluem anencefalia, espinha bífida e encefalocele, bem como várias outras formas menos comuns. São uma das mais importantes classes de malformações congênitas, com uma prevalência no recém-nascido de 1 a 3 por 1.000. Existe uma variação considerável na prevalência dos NTD entre várias populações, com um índice especialmente alto entre algumas populações do nordeste da China (tão alto quanto 6 por 1.000 nascimentos). Por motivos que não são ainda completamente entendidos, a prevalência de NTD está diminuindo em várias partes dos Estados Unidos e da Europa durante as últimas duas décadas.

Normalmente o tubo neural fecha em torno da quarta semana de gestação. Um defeito em seu fechamento ou uma reabertura subsequente do tubo neural resulta em um NTD. A espinha bífida (Fig. 12.3A) é o NTD mais comumente observada e consiste em uma projeção de tecido espinhal através da coluna vertebral (o tecido geralmente inclui meninges, coluna espinhal e raízes

de nervos). Cerca de 75% dos pacientes com espinha bífida têm hidrocefalia secundária, o que, algumas vezes, produz retardo mental. Paralisia e fraqueza muscular, perda de controle do esfíncter e pés tortos são freqüentemente observados. Um estudo conduzido na British Columbia britânica mostrou que as taxas de sobrevivência para pacientes com espinha bífida aumentaram acentuadamente ao longo das várias décadas passadas. Menos que 30% destas crianças nascidas entre 1952 e 1969 sobreviveram até os 10 anos de idade, enquanto 65% daquelas nascidas entre 1970 e 1986 sobreviveram até esta idade. [www](#)

A anencefalia (Fig. 12.3B) é caracterizada por ausência parcial ou completa da abóbada craniana e calvária e ausência parcial ou completa dos hemisférios cerebrais. Pelo menos dois terços dos anencefálicos são prematuros; não sobrevivendo mais do que algumas poucas horas ou dias. A encefalocele (Fig. 12.3C) consiste em uma projeção do cérebro em um saco fechado. É quase sempre compatível com a sobrevivência. [www](#)



FIGURA 12.3 ■ Principais defeitos do tubo neural (NTD). **A**, Uma criança com uma espinha bífida aberta (meningomielocele).

COMENTÁRIO CLÍNICO 12.1

Defeitos do Tubo Neural – Continuação



FIGURA 12.3, cont. ■ B, Feto com anencefalia. Note as anomalias das órbitas dos olhos e os defeitos craniais.

Acredita-se que os NTD surjam de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Na maioria das populações estudadas até então, o risco empírico de recorrência para irmãos e indivíduos afetados varia de 2% a 5%. De acordo com o modelo multifatorial, o risco de recorrência aumenta com o aumento de irmãos afetados. Um estudo húngaro mostrou que a prevalência geral dos NTD naquele país foi de 1/300 nascimentos e que o risco de recorrência para irmãos foi de 3%, 12% e 25% depois de um, dois e três irmãos afetados, respectivamente. O risco de recorrência tende a ser ligeiramente menor em populações com menores taxas de prevalência de NTD, como previsto pelo modelo multifatorial. Os dados de risco de recorrência suportam a idéia de que as principais formas de NTD sejam causadas por fatores semelhantes. Uma concepção com anencefalia, aumenta o risco de recorrência para subseqüentes concepções com espinha bífida e vice-versa.

Os NTD em geral podem ser diagnosticados no pré-natal; algumas vezes por ultra-sonografia e

geralmente pela elevação da α -fetoproteína (AFP) no soro materno ou líquido amniótico (veja o Capítulo 13). Uma lesão de espinha bífida pode tanto ser aberta quanto fechada (i. e., coberta com uma camada de pele). Fetos com espinha bífida são mais propensos a serem detectados por dosagens de AFP.

Um achado epidemiológico importante é que mães que suplementam sua dieta com ácido fólico na época da concepção são menos propensas a produzirem crianças com NTD. Este resultado foi repetido em várias populações diferentes, sendo bem confirmado. Estimou-se que aproximadamente 50% a 70% dos NTD possam ser evitados simplesmente pela suplementação dietética de ácido fólico. (A suplementação vitamínica pré-natal tradicional não teria efeito porque sua administração geralmente não começa antes do fechamento do tubo neural.) Como as mães provavelmente ingerem quantidades semelhantes de ácido fólico em uma gravidez e na seguinte, a deficiência de ácido fólico poderia assim responder, pelo menos em parte, pelo elevado risco de recorrência para irmãos dos NTD.

COMENTÁRIO CLÍNICO 12.1

Defeitos do Tubo Neural – Continuação

O ácido fólico dietético é um exemplo importante de um fator não-genético que contribui para o agrupamento familiar de uma doença. Entretanto, é provável que exista variação genética na resposta para o ácido fólico, o que ajudaria a explicar o porquê de a maioria das mães com deficiência de ácido fólico não gerarem filhos com NTD e o porquê de mães que ingerem quantidades adequadas de ácido fólico gerarem filhos com NTD. Para responder esta questão, os pesquisadores estão testando associações entre os NTD e variantes de vários genes cujos produtos (ex., metileno tetraidrofolato redutase) estejam envolvidos no metabolismo do ácido fólico (veja o Comentário Clínico 14.6 no Capítulo 14 para informação adicional sobre a suplementação dietética do ácido fólico e prevenção do NTD).

FIGURA 12.3, cont. ■ C, Encefalocele occipital. (A-C, Cortesia do Dr. Edward Klatt, Florida State University College of Medicine.)

rência para irmãos, 25% entre tios e sobrinhos, 12,5% para primos de primeiro grau e assim por diante), diminui muito mais rapidamente para doenças multifatoriais. Isto reflete o fato de que vários genes e fatores ambientais precisam se combinar para produzirem a característica. Todos os fatores de risco necessários são improváveis de estar presentes nos membros mais distantes das famílias.

5. Se a prevalência da doença na população é f , o risco da prole e de irmãos do probando é de aproximadamente \sqrt{f} . Isto não é verdadeiro para características monogênicas, porque os seus riscos de recorrência são independentes da prevalência na população. Não é uma regra absoluta para características multifatoriais também, mas várias destas doenças tendem a se comportar de acordo com esta previsão. O exame dos riscos dados na Tabela 12.2 mostra que as primeiras três doenças seguem a previsão relativamente bem. No entanto, o risco observado para irmãos da quarta doença, o autismo infantil, é substancialmente maior do que o predito por \sqrt{f} .

■ O risco para doenças multifatoriais geralmente aumenta (1) se mais membros da família são afetados, (2) se a doença tem expressão mais severa e (3) se o probando afetado for um membro do sexo menos comumente afetado. O risco de recorrência diminui rapidamente para os parentes mais remotos. Em geral, o risco de recorrência para o irmão é aproximadamente igual à raiz quadrada da prevalência da doença na população.

Herança Multifatorial versus Monogênica

É importante esclarecer a diferença entre uma doença multifatorial e uma doença monogênica na qual exista uma heterogeneidade de locus. No primeiro caso, uma doença é causada pela operação simultânea de múltiplos fatores genéticos e ambientais, cada qual tendo um efeito relativamente pequeno. Em contraste, uma doença com heterogeneidade de locus, como a osteogênese imperfeita, requer somente uma única mutação para a sua ocorrência. Devido à heterogeneidade de locus, uma mutação no cromossomo 7 pode causar a doença em uma família, enquanto a mutação no cromossomo 17 pode causar a doença em outra família. Mais de um gene pode cau-

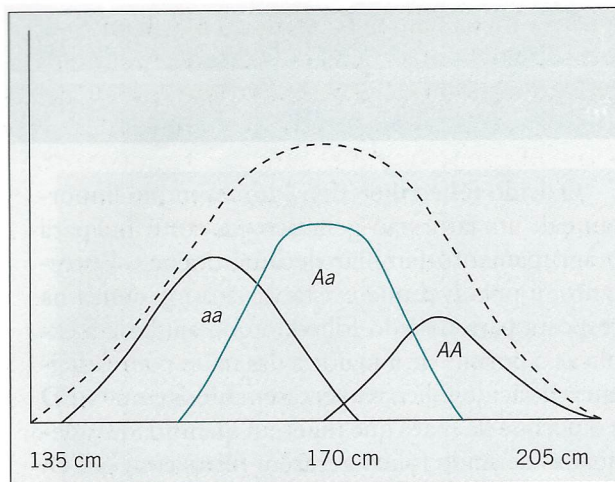


FIGURA 12.4 ■ Distribuição da altura, supondo a presença de um gene principal (genótipos AA , Aa e aa) combinados com um ambiente multifatorial. O ambiente multifatorial causa variação na altura entre indivíduos de cada genótipo. Se as distribuições de cada um dos três genótipos forem superpostas, a distribuição geral da altura aproximaria-se da normal, como mostrada pela linha pontilhada.

sar a doença, mas em um *dado indivíduo*, um único gene causa a doença.

Em alguns casos uma característica pode ser influenciada pela combinação tanto de um gene único com grandes efeitos quanto de um “ambiente” multifatorial em que genes adicionais e fatores ambientais têm efeitos individuais pequenos (Fig. 12.4). Imagine que a variação da altura, por exemplo, seja causada por um locus único (denominado **gene principal**) e por um componente multifatorial. Indivíduos com o genótipo AA tendem a ser mais altos, aqueles com o genótipo aa tendem a ser mais baixos e aqueles com o genótipo Aa tendem a ser intermediários. No entanto, a variação adicional é causada por outros fatores (o componente multifatorial). Assim, aqueles com o genótipo aa variam em altura de 130 cm até 170 cm, aqueles com o genótipo Aa variam de 150 cm até 190 cm e aqueles com o genótipo AA variam de 170 cm a 210 cm. Existe sobreposição substancial entre os três genótipos principais devido à influência do ambiente multifatorial. A distribuição total da altura, em forma de sino, é causada por superposição das três distribuições em torno de cada genótipo.

Várias das doenças a serem discutidas posteriormente podem ser resultado tanto de um gene principal quanto de herança multifatorial. Assim, existem subgrupos da população onde doenças como o câncer de cólon, câncer de mama ou doença cardíaca são herdadas como doenças monogênicas (com variação adicional na susceptibilidade para a doença contribuída por outros fatores genéticos e ambientais). Estes subgrupos geral-

mente respondem por uma pequena porcentagem do número total de casos da doença. É sempre importante identificar os principais genes responsáveis, já que suas funções podem fornecer dicas importantes da fisiopatologia e do tratamento da doença.

■ Doenças multifatoriais podem ser distinguidas de doenças monogênicas causadas por mutações em loci diferentes (heterogeneidade de locus). Às vezes, a doença possui componentes monogênicos e multifatoriais.

NATUREZA E AMBIENTE: SEPARAÇÃO DOS EFEITOS DOS GENES E DO AMBIENTE

Membros de uma mesma família compartilham genes e ambiente. A semelhança familiar refletida em caracteres como pressão sanguínea consequentemente reflete ambos os fatores genéticos e ambientes comuns (“natureza” e “ambiente”, respectivamente). Por séculos, as pessoas debateram sobre a importância relativa destes dois tipos de fatores. É um erro, obviamente, visualizá-los como mutuamente exclusivos. Poucas características são influenciadas *somente* pelos genes ou *somente* pelo ambiente. A maioria é influenciada por ambos.

A determinação da influência relativa dos fatores genéticos e ambientais pode levar ao melhor entendimento da etiologia da doença. Pode, também, ajudar no planejamento das estratégias de saúde pública. Uma doença onde a influência hereditária é relativamente baixa, como o câncer de pulmão, pode ser evitada de forma mais eficiente pela ênfase nas mudanças do estilo de vida (evitar o tabaco). Quando uma doença apresenta um componente hereditário relativamente amplo, como no câncer de mama, o exame do histórico familiar deve ser enfatizado em adição a modificações do estilo de vida.

Nas seções seguintes, revemos duas estratégias de pesquisa geralmente utilizadas para estimar a influência relativa dos genes e do meio ambiente: estudos de gêmeos e de adoção. Discutimos, então, métodos que objetivam delinear os genes individuais responsáveis por doenças multifatoriais.

Estudos de Gêmeos

Os gêmeos ocorrem com uma frequência de aproximadamente 1/100 nascimentos na população caucasiana. Eles são ligeiramente mais comuns entre africanos e um pouco menos comuns entre os asiáticos. Gêmeos **monozigóticos** (MZ, ou “idênticos”) se originam quando, por motivos desconhecidos, o em-

brão em desenvolvimento se divide e forma dois embriões idênticos, mas separados. Como eles são geneticamente idênticos, os gêmeos MZ são um exemplo de clones naturais. Suas aparências físicas podem ser extremamente semelhantes (Fig. 12.5). Gêmeos **dizigóticos** (DZ, ou “fraternos”) são o resultado de ovulação dupla seguida de fertilização de cada ovócito por um espermatozóide diferente*. Assim, gêmeos DZ são tão geneticamente semelhantes quanto seus outros irmãos. Como dois espermatozóides diferentes são necessários para fertilizar dois ovócitos, é possível para cada gêmeo DZ ter um pai diferente.

Como gêmeos MZ são geneticamente idênticos, qualquer diferença entre eles precisa ser decorrente de efeitos ambientais. Os gêmeos MZ devem se asse-

melhar muito em características fortemente influenciadas por genes. Gêmeos DZ fornecem uma comparação conveniente: suas diferenças ambientais devem ser semelhantes àsquelas dos gêmeos MZ, mas suas diferenças genéticas são tão grandes quanto aquelas entre irmãos. Estudos com gêmeos quase sempre consistem em comparações entre gêmeos MZ e DZ. Se ambos os membros de um par de gêmeos compartilham uma característica (ex., lábio leporino), eles são ditos **concordantes**. Se eles não compartilham a característica, são **discordantes**. Para uma característica determinada totalmente por genes, os gêmeos MZ devem ser sempre concordantes, enquanto os gêmeos DZ devem ser concordantes em menor frequência, já que eles, como irmãos, compartilham apenas 50% de seus genes. As taxas de concordância podem diferir entre gêmeos DZ de sexos opostos e de gêmeos DZ de mesmo sexo para algumas características, como aquelas que têm frequências diferentes em homens e mulheres. Para estas características somente pares de gêmeos DZ de mesmo sexo devem ser utilizados quando comparando taxas de concordância MZ e DZ, já que os gêmeos MZ são necessariamente do mesmo sexo.

* Enquanto as taxas de nascimentos de gêmeos MZ são bastante constantes entre as populações, as taxas de nascimentos de gêmeos DZ variam de alguma forma. Nascimentos de gêmeos DZ aumentam com a idade até aproximadamente 40 anos, depois disso a taxa declina. A frequência de nascimentos de gêmeos DZ aumentou acentuadamente nos países desenvolvidos durante as últimas duas décadas devido ao uso de drogas indutoras de ovulação.

FIGURA 12.5 ■ Gêmeas monozigóticas mostrando a grande semelhança na aparência física. Ambas desenvolveram miopia quando adolescentes.



Uma estimativa da concordância não seria apropriada para características quantitativas, como pressão sanguínea ou altura. Nesse caso, o **coeficiente de correlação intraclasse** é utilizado. Este valor estatístico varia entre $-1,0$ e $1,0$ e mede o grau de homogeneidade de uma característica em uma amostra de indivíduos. Por exemplo, nós podemos desejar acessar o grau de similaridade entre os gêmeos para uma característica como a altura. As medições são feitas em um grupo de gêmeos, e os coeficientes de correlação são estimados separadamente para a amostra MZ e a amostra DZ. Se a característica for determinada inteiramente pelos genes, esperaríamos um coeficiente de correlação para os pares MZ de $1,0$ (i. e., cada par de gêmeos teria exatamente a mesma altura). O coeficiente de correlação de $0,0$ significaria que a similaridade entre gêmeos MZ para a questão não é maior que devida ao acaso. Como gêmeos DZ compartilham metade de seus genes, esperaríamos um coeficiente de correlação DZ de $0,50$ para uma característica inteiramente determinada pelos genes.

■ Gêmeos monozigóticos (idênticos) são o resultado de uma clivagem precoce do embrião, enquanto gêmeos dizigóticos (fratros) ocorrem pela fertilização de dois ovócitos por dois espermatozoides. Comparações das taxas de concordância e correlação em gêmeos MZ e DZ ajudam a determinar a extensão na qual uma característica é influenciada pelos genes.

Taxas de concordância e coeficientes de correlação para várias características são dadas na Tabela 12.3. As taxas de concordância para as doenças contagiosas como o sarampo são bastante semelhantes em gêmeos MZ e DZ. Isto é esperado, já que é improvável que uma doença contagiosa seja influenciada marcadamente por genes. Por outro lado, as taxas de concordância para a esquizofrenia e o distúrbio bipolar são bastante diferentes entre gêmeos MZ e DZ, indicando um componente genético considerável para estas doenças. A correlação para impressões digitais, que é determinada quase que completamente por genes, é próxima de $1,0$.

As taxas de correlação e concordância em gêmeos MZ e DZ podem ser utilizadas para medir a **herdabilidade** de características multifatoriais. Essencialmente, a herdabilidade é a porcentagem da variação populacional de uma característica que é devida a genes (estatisticamente, é a proporção da **variância** total de uma característica que é causada por genes). A seguinte fórmula é simples para estimar a herdabilidade (h) a partir das taxas de correlação e concordância: $h = 2(c_{MZ} - c_{DZ})$, onde c_{MZ} é a taxa de concordância (ou correlação intraclasse) para gêmeos MZ e c_{DZ} é a taxa de concordância (ou corre-

lação intraclasse) para gêmeos DZ*. Como esta fórmula ilustra, características amplamente determinadas por genes vão resultar em uma estimativa de herdabilidade que se aproxima de $1,0$ (i. e., c_{MZ} vai aproximar-se de $1,0$ e c_{DZ} de $0,5$). Conforme a diferença entre as taxas de concordância vai se tornando menor, a herdabilidade se aproxima de zero. Taxas de correlação e concordância em outros pares de parentes (ex., pais e filhos) também podem ser utilizadas para medir a herdabilidade.

Como os riscos de recorrência, os valores de herdabilidade são específicos para a população na qual ela foi estimada. No entanto, geralmente existe uma correlação entre uma população e outra no que diz respeito à amplitude geral da estimativa da herdabilidade na maioria das características (ex., a herdabilidade da altura é quase sempre grande, enquanto a herdabilidade de doenças contagiosas é geralmente baixa). Isto também é verdadeiro para riscos empíricos de recorrência.

■ Comparações entre as taxas de correlação e de concordância em gêmeos MZ e DZ permitem a estimativa da herdabilidade, uma medida da proporção da variação na população de uma doença que pode ser atribuída aos genes.

Antigamente, acreditava-se que os gêmeos forneceriam “laboratórios naturais” perfeitos nos quais se determinariam as influências relativas genéticas e ambientais. Todavia, diversas dificuldades apareceram. Uma das mais importantes é a suposição de que os meios ambientes de gêmeos MZ e DZ são igualmente semelhantes. Gêmeos MZ são geralmente tratados mais semelhantemente que gêmeos DZ. O eminente geneticista L.S. Penrose uma vez brincou que, se alguém estudasse as roupas dos gêmeos, poderia concluir que elas foram herdadas geneticamente. Uma semelhança maior do meio ambiente pode tornar os gêmeos MZ mais concordantes para uma característica, aumentando a influência aparente dos genes. Além disso, gêmeos MZ podem ser mais propensos a procurarem o mesmo tipo de ambiente, reforçando ainda mais a semelhança ambiental. Por outro lado, sugeriu-se que alguns gêmeos MZ tendem a desenvolver personalidades diferentes como uma forma de demonstrarem sua individualidade.

* Esta fórmula representa uma das maneiras mais simples de estimar a herdabilidade. A descrição de abordagens mais complexas pode ser encontrada nos livros de Cavalli-Sforza e Bodmer (1971) e Neale e Cardon (1992) citados no final deste capítulo.

TABELA 12.3 ■ Taxas de concordância em Gêmeos Monozigóticos (MZ) e Dizigóticos (DZ) para Características e Doenças Seleccionadas*

Característica ou doença	Taxa de concordância		Herdabilidade
	Gêmeos MZ	Gêmeos DZ	
Distúrbio afetivo (bipolar)	0,79	0,24	>1,0 [‡]
Distúrbio afetivo (unipolar)	0,54	0,19	0,70
Alcoolismo	>0,60	<0,30	0,60
Autismo	0,92	0,0	>1,0
Pressão sanguínea (diastólica) [†]	0,58	0,27	0,62
Pressão sanguínea (sistólica) [†]	0,55	0,25	0,60
Porcentagem de gordura corporal [†]	0,73	0,22	>1,0
Índice de massa corporal [†]	0,95	0,53	0,84
Lábio leporino/palato fendido	0,38	0,08	0,60
Pé torto	0,32	0,03	0,58
Dermatoglifos (contagem de cristas dérmicas) [†]	0,95	0,49	0,92
Diabetes melito	0,45-0,96	0,03-0,37	>1,0
Diabetes melito (tipo 1)	0,35-0,50	0,05-0,10	0,60-0,80
Diabetes melito (tipo 2)	0,70-0,90	0,25-0,40	0,90-1,0
Epilepsia (idiopática)	0,69	0,14	>1,0
Altura [†]	0,94	0,44	1,0
QI [†]	0,76	0,51	0,50
Sarampo	0,95	0,87	0,16
Esclerose múltipla	0,28	0,03	0,50
Infarto do miocárdio (homens)	0,39	0,26	0,26
Infarto do miocárdio (mulheres)	0,44	0,14	0,60
Esquizofrenia	0,47	0,12	0,70
Espinha bífida	0,72	0,33	0,78

*Estes números foram coletados a partir de uma variedade de fontes e representam principalmente populações da Europa e dos EUA.

[†] Como estas características são quantitativas, em vez das taxas de concordância são dados os coeficientes de correlação.

[‡] Várias estimativas de herdabilidade excedem 1,0. Como não é possível que >100% da variação de uma característica seja geneticamente determinada, estes valores indicam que outros fatores, como fatores ambientais compartilhados, devem estar ocorrendo.

Outra dificuldade é que mutações somáticas podem ocorrer durante as divisões mitóticas das células dos embriões dos gêmeos MZ. Assim, os gêmeos MZ podem não ser tão “idênticos”, em especial se a mutação ocorrer precocemente no desenvolvimento de um dos gêmeos. Finalmente, o meio ambiente uterino dos diferentes pares de gêmeos MZ pode ser um pouco semelhante, dependendo da existência de dois âmnions e dois córions, dois âmnions e um córion compartilhado ou um âmnion compartilhado e um córion compartilhado.

Dos vários problemas com o método dos gêmeos, o maior grau de compartilhamento ambiental entre os gêmeos MZ é talvez o mais sério. Uma forma de burlar este problema, pelo menos em parte, é estudar gêmeos MZ que foram criados em ambientes separados. A concordância entre estes pares de gêmeos deve ser causada preferencialmente

por semelhança genética do que por ambiental. Como se pode esperar, não é fácil encontrar estes pares. Um esforço para isto foi feito por pesquisadores da University of Minnesota, cujos estudos mostraram congruência entre gêmeos MZ criados separadamente, até para características comportamentais. No entanto, estes estudos devem ser vistos com precaução, porque o tamanho da amostra era relativamente pequeno e porque vários dos pares de gêmeos já tinham tido pelo menos algum contato um com o outro antes de serem estudados.

■ Ainda que estudos de gêmeos forneçam informações valiosas, eles também são afetados por determinados vieses. O mais sério é a maior similaridade ambiental entre gêmeos MZ do que entre gêmeos DZ. Outros vieses incluem mutações somáticas que podem afetar somente gêmeos MZ e diferenças ambientais intra-uterinas dos gêmeos.

Estudos de Adoção

Estudos de crianças adotadas também são utilizados para estimar a contribuição genética de uma característica multifatorial. Crianças nascidas de pais que tiveram uma doença, mas que foram adotadas por pais que não possuem esta doença, podem ser estudadas a fim de se descobrir se elas desenvolveram ou não a doença. Em alguns casos, estas crianças desenvolvem a doença mais frequentemente do que crianças em um estudo comparativo populacional de controle (i. e., crianças adotadas que nasceram de pais que *não* possuem a doença). Isto fornece alguma evidência de que os genes podem estar envolvidos na causa da doença, já que crianças adotadas não compartilham o ambiente com os seus pais naturais afetados. Por exemplo, a esquizofrenia é vista em 8% a 10% de crianças adotadas cujos pais naturais tinham esquizofrenia, enquanto é vista somente em 1% de crianças adotadas de pais não afetados.

Assim como no estudo de gêmeos, várias precauções devem ser tomadas para interpretar os resultados dos estudos de adoção. Primeiro, as influências ambientais pré-natais podem exercer efeitos duradouros na criança adotada. Segundo, algumas vezes, as crianças são adotadas depois de vários anos de vida, assegurando que algumas influências ambientais foram geradas por pais naturais. Finalmente, agências de adoção às vezes tentam correlacionar pais adotivos com os pais naturais em termos de fatores como o nível socioeconômico. Todos estes fatores podem exagerar a influência aparente da herança biológica.

■ Estudos de adoção fornecem um segundo meio para estimar a influência dos genes em doenças multifatoriais. Consistem em comparar taxas de doenças da prole adotada de pais afetados com as taxas da prole adotada de pais não afetados. Como com o método dos gêmeos, alguns vieses podem influenciar estes estudos.

Estas reservas, bem como aquelas resumidas nos estudos de gêmeos, acentuam a necessidade de precaução quando baseamos conclusões em estudos de gêmeos e de adoção. Estas abordagens não fornecem medidas definitivas do papel dos genes nas doenças multifatoriais, nem podem identificar genes específicos responsáveis por doenças. Ao contrário, elas servem ao propósito útil de fornecer indicações preliminares da extensão da doença multifatorial que pode ser influenciada por fatores genéticos. Métodos para detecção direta dos genes envolvidos nas características multifatoriais estão resumidos no Quadro 12.1.

A GENÉTICA DAS DOENÇAS COMUNS

Tendo discutido os princípios da herança multifatorial, concentramos a discussão nas doenças multifatoriais comuns propriamente ditas. Algumas destas doenças, as malformações congênicas, por definição, estão presentes no nascimento. Outras, incluindo doenças cardíacas, câncer, diabetes e a maioria das doenças psiquiátricas, são vistas primariamente em adolescentes e adultos. Devido à sua complexidade, desvendar a genética destas doenças é uma tarefa desencorajante. Mesmo assim, progressos significativos estão agora sendo feitos.

Malformações Congênicas

Aproximadamente 2% dos recém-nascidos apresentam uma malformação **congênita** (i. e., uma que está presente ao nascer); a maioria destas condições seriam consideradas multifatoriais na etiologia. Algumas das malformações congênicas mais comuns estão listadas na Tabela 12.4. Em geral, o risco de recorrência em irmãos para a maioria destas doenças varia de 1% a 5%.

Algumas malformações congênicas, como o lábio leporino/palato fendido e a estenose pilórica, são relativamente fáceis de reparar, e, assim, não são consideradas problemas sérios. Outras, como os defeitos do tubo neural, geralmente têm conseqüências mais severas. Ainda que alguns casos de malformações congênicas possam ocorrer na ausência de qualquer outro problema, é bastante comum elas estarem associadas a outras doenças. Por exemplo, a hidrocefalia e o pé torto são geralmente vistas secundárias à espinha bífida, o lábio leporino/palato fendido é quase sempre visto em bebês com trissomia do 13, e os defeitos congênicos do coração são vistos em várias síndromes, incluindo a trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21.

TABELA 12.4 ■ Taxas de Prevalência de Malformações Congênicas Comuns em Caucasianos

Doença	Prevalência aproximada/ 1.000 nascimentos
Lábio leporino/palato fendido	1,0
Pé torto	1,0
Defeitos cardíacos congênicos	4,0-8,0
Hidrocefalia	0,5-2,5
Palato fendido isolado	0,4
Defeitos do tubo neural	1,0-3,0
Estenose pilórica	3,0

QUADRO

12.1

Encontrando os Genes Subjacentes: Loci de Características Quantitativas

Como mencionado no texto, estudos de gêmeos e de adoção não são projetados para revelar genes específicos que causem doenças multifatoriais. A identificação de genes causadores específicos é um objetivo importante, já que somente assim poderemos começar a entender a biologia subjacente da doença e tentarmos corrigir o defeito. Para características complexas multifatoriais, esta é uma tarefa árdua devido à heterogeneidade de locus, às interações dos múltiplos genes, à penetrância reduzida, ao início dependente da idade e as **fenocópias** (indivíduos que possuem o fenótipo, como o câncer de mama, mas que não possuem uma mutação conhecida causadora da doença, como uma alteração em *BRCAl*). Felizmente, avanços recentes no mapeamento gênico e na biologia molecular prometem tornar este objetivo mais alcançável. Aqui, discutimos várias abordagens que são utilizadas para identificar genes subjacentes a características multifatoriais, geralmente conhecidas como **loci de características quantitativas (QTL)**.

Uma maneira de procurar por QTL é utilizar a análise de ligação convencional, como descrito no Capítulo 8. Famílias doentes são coletadas, é suposto um modelo de herança monogênico e a análise de ligação é realizada com uma grande série de marcadores polimórficos que se espalham pelo genoma (isto é denominado **rastreamento genômico**). Se um valor LOD suficientemente alto (veja o Capítulo 8) for obtido com um polimorfismo, supõe-se que a região em torno deste polimorfismo pode conter uma QTL. Esta abordagem é algumas vezes vitoriosa, especialmente quando existem subgrupos de famílias onde um modelo de herança monogênica é visto (ex., autossômico dominante, autossômico recessivo). Este foi o caso, por exemplo, do câncer de mama, no qual algumas famílias apresentaram um modelo de herança claramente autossômico dominante.

Com várias doenças multifatoriais, entretanto, estes subgrupos não são prontamente aparentes. Em razão de obstáculos como heterogeneidade e fenocópias, as análises de ligação tradicionais podem ser impraticáveis. Uma alternativa à análise de ligação tradicional é o **método do par de irmãos afetados**. A lógica desta abordagem é simples: se dois irmãos são ambos afetados por uma doença genética, esperaríamos encontrar aumento de alelos marcadores compartilhados na região genômica que contém o gene de susceptibilidade. Para conduzir essa análise usando esta abordagem, começamos pela coleta de amostras de DNA de um grande número de pares de irmãos onde ambos os membros do par sejam afetados pela doença. Posteriormente, um rastreamento genômico é realizado e a proporção de pares de irmãos que compartilham o mesmo alelo é estimada para cada polimorfismo. Como os irmãos compartilham metade dos genes (veja o Capítulo 4), esperaríamos que esta proporção seja de 50% para os marcadores polimórficos que não estejam ligados ao locus de susceptibilidade para a doença. No entanto, se nós encontrarmos irmãos que compartilham o mesmo alelo para

marcadores polimórficos mais freqüentemente do que metade das vezes (isto é, 75% das vezes), isto seria evidência de que o marcador está ligado ao locus de susceptibilidade. Esta abordagem foi utilizada, por exemplo, para mostrar que a região do HLA contribuía para a susceptibilidade a diabetes do tipo 1.

O método de pares de irmãos afetados tem a vantagem de que não se precisa supor um modelo de herança específico. Além disso, o método não é afetado pela penetrância reduzida, já que ambos os membros do par de irmãos devem ser afetados para serem incluídos na análise. É especialmente útil para doenças com idade de início tardio (ex., câncer de próstata), para as quais seria difícil juntar famílias com várias gerações de onde amostras de DNA poderiam ser coletadas. Uma fraqueza deste método é que tende a requerer grandes tamanhos amostrais para gerar resultados significativos, e tende a ter baixa resolução (i. e., a região genômica implicada na análise tende a ser grande, freqüentemente de 10 cM ou mais).

Análises de pares de irmãos afetados são às vezes tornadas mais poderosas pela seleção de pessoas com valores extremos de uma característica (ex., pares de irmãos com pressões sanguíneas muito altas) para enriquecer a amostra em genes que provavelmente contribuem para a característica. A variação desta abordagem é utilizar pares de irmãos muito discordantes para uma característica (ex., um com pressão sanguínea muito alta e um com pressão sanguínea muito baixa) e, posteriormente, procurar marcadores em que exista compartilhamento menor que 50%.

Testes de associação como o desequilíbrio de ligação (veja o Capítulo 8) também podem ser utilizados no curso de um rastreamento genômico. Estes métodos estão começando a se tornar mais práticos conforme o Projeto do Genoma Humano desenvolve grupos mais densos de marcadores polimórficos (tanto os microsatélites quanto, mais recentemente, polimorfismos de nucleotídeo único, ou SNP). A probabilidade de se encontrar QTL utilizando estas abordagens, assim como pares de irmãos e os métodos de análise de ligação tradicionais, podem ser melhorados pela análise de populações isoladas (ex., populações de ilhas, populações como aquelas mencionadas no Quadro 3.3 no Capítulo 3). Como estas populações são tipicamente derivadas de um pequeno número de fundadores e experimentaram pouca mistura com outras populações, acredita-se que o número de mutações que contribuem para uma doença multifatorial possa ser reduzido e, assim, mais fácil de se encontrar.

Um outro método combina o rastreamento genômico com o uso de modelos animais. Consiste basicamente nos seguintes passos (Fig. 12.6):

1. Experimentos de cruzamentos são realizados com animais experimentais, como ratos ou camundongos, para selecionar a progênie que possui valores extremos de uma característica (ex., ratos que possuem pressão sanguínea elevada). Estes são então

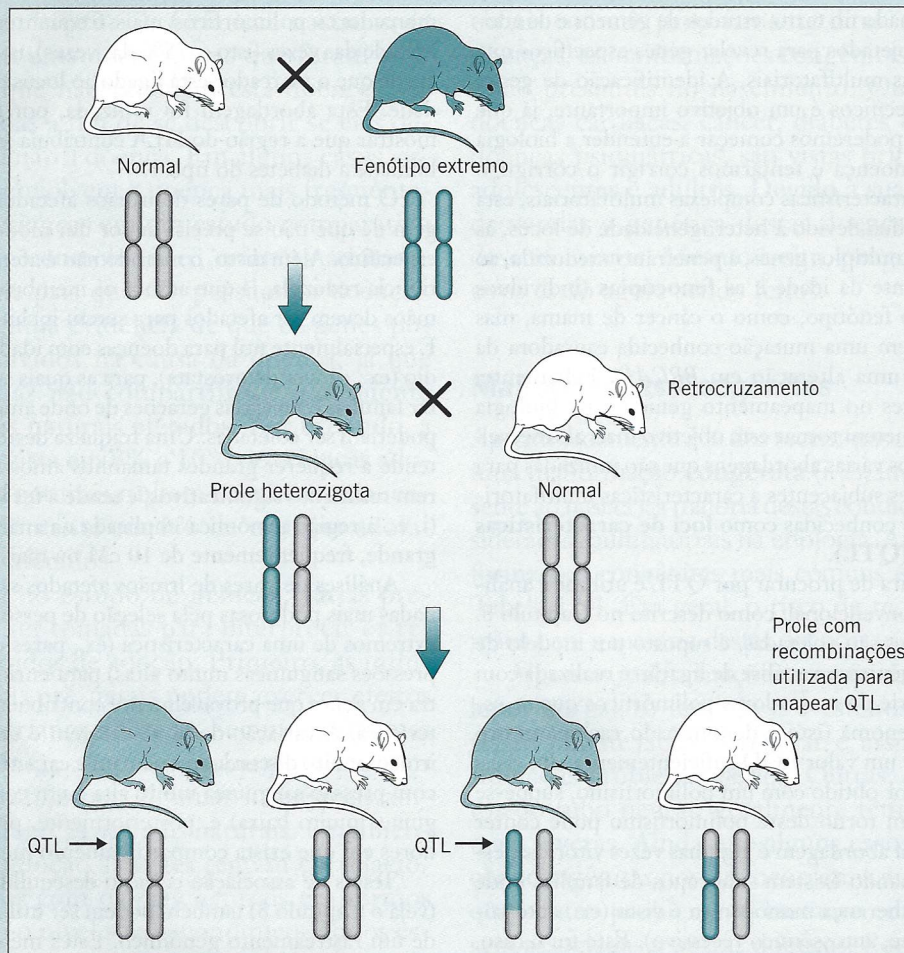
Encontrando os Genes Subjacentes: Loci de Características Quantitativas (continuação)


FIGURA 12.6 ■ Etapas básicas envolvidas na realização de rastreamentos genômicos para loci de características quantitativas (QTL) usando um modelo animal (veja o texto para detalhes).

cruzados com animais normais para produzir uma prole que, para cada par cromossômico, possui um cromossomo normal e um “afetado” que presumivelmente contém genes que causam a pressão sanguínea elevada. Esta prole é então cruzada com animais normais (retrocruzamento). Isto produz uma terceira geração de animais onde um cromossomo possui somente genes normais e o cromossomo homólogo experimentou recombinações entre os cromossomos normais e afetados (como resultado de *crossing* durante a meiose de seus pais). Esta série de cruzamentos produz uma progênie útil em estudos de análise de ligação.

2. Mapas genéticos de alta resolução dos organismos experimentais precisam estar disponíveis. Isto significa que marcadores polimórficos devem estar identificados em intervalos regulares (idealmente, pelo menos a cada 10 cM) ao longo do genoma do organismo.

3. A análise de ligação (veja o Capítulo 8) é realizada, comparando cada marcador polimórfico com a característica. Como animais com valores extremos foram selecionados, este procedimento deve descobrir marcadores ligados aos loci que produzem o fenótipo extremo.
4. Uma vez que um marcador ligado (ou marcadores) foi encontrado, pode ser possível isolar o gene funcional real responsável pela característica usando técnicas de clonagem gênica descritas no Capítulo 8.
5. Quando um gene funcional foi isolado e clonado no organismo experimental, ele é utilizado como sonda para procurar no genoma humano o gene com alta homologia na seqüência de DNA que pode ter a mesma função (gene candidato). Esta abordagem é possível porque as seqüências de DNA de genes funcionais importantes são frequentemente similares em humanos e em animais experimentais como os roedores.

QUADRO

12.1

Encontrando os Genes Subjacentes: Loci de Características Quantitativas (continuação)

Esta última abordagem foi aplicada nos estudos da diabetes do tipo 1 e na hipertensão. Tem a vantagem de que animais podem ser facilmente selecionados com valores extremos de uma característica, e qualquer esquema de cruzamento desejável pode ser utilizado para gerar recombinantes úteis. Animais, evidentemente, não necessariamente espelham os humanos de forma precisa. Mais ainda, esta técnica detecta apenas genes individuais que causam a doença no modelo animal, não po-

dendo acessar o padrão de interações destes genes. Existem evidências de que a natureza destas interações pode ser criticamente importante, e elas podem diferir em humanos e em animais experimentais. A despeito destas reservas, esta abordagem demonstra efetivamente a maneira na qual novos desenvolvimentos em genética molecular e mapeamento gênico podem aumentar o nosso conhecimento dos genes responsáveis por doenças multifatoriais.

Um progresso considerável está sendo feito agora no isolamento de genes únicos que causam malformações congênitas. Vários destes, incluindo as famílias gênicas HOX, PAX e TBX foram discutidos no Capítulo 10. Outro exemplo é o proto-oncogene *RET*, que é responsável por alguns casos da doença de Hirschsprung. No entanto, as causas da maioria dos casos desta doença permanecem desconhecidas. Realmente, os fatores genéticos que contribuem para várias malformações congênitas importantes (ex., defeitos do tubo neural, defeitos cardíacos congênitos comuns, lábio leporino/palato fendido) ainda não foram identificados.

Fatores ambientais também foram mostrados como causa de algumas malformações congênitas. Um exemplo é a talidomida, um sedativo usado durante a gravidez no começo dos anos 60 (e recentemente reintroduzido para o tratamento de condições dermatológicas como a hanseníase). Quando ingerida no princípio da gravidez, esta droga geralmente causa focomelia (membros severamente curtos) nos bebês. A exposição da mãe ao ácido retinóico, usado para tratar acne, pode causar defeitos congênitos do coração, ouvidos e sistema nervoso central. A infecção materna pela rubéola pode causar defeitos congênitos do coração. Outros fatores ambientais que podem causar malformações congênitas são discutidos no Capítulo 14.

■ Malformações congênitas são vistas em aproximadamente 1 a cada 50 nascimentos vivos. Em sua maioria são considerados doenças multifatoriais. Genes específicos e causas ambientais para algumas destas malformações já foram detectados, mas as causas da maioria destas malformações permanecem desconhecidas.

Doenças Multifatoriais na População Adulta

Até recentemente, muito pouco se sabia sobre genes específicos responsáveis por doenças comuns em

adultos. Com laboratórios e técnicas analíticas mais poderosas, esta situação está mudando. Revisaremos adiante, progressos recentes na compreensão da genética das principais doenças comuns do adulto. A Tabela 12.5 indica a prevalência aproximada para estas doenças nos Estados Unidos.

Doenças do Coração

As doenças do coração são a principal causa de morte de norte-americanos, respondendo por aproximadamente 25% de todas as mortes naquele país. A causa mais comum de doenças do coração é a doença arterial coronariana (CAD), que é decorrente por aterosclerose (um estreitamento das artérias coronárias resultante da formação de depósitos e lesões lipídicas). Este estreitamento impede o fluxo sanguíneo para o coração e pode, eventualmente, resultar em infarto do miocárdio (morte do tecido cardíaco causado por suprimento de oxigênio inadequado). Quando a aterosclerose ocorre em artérias que levam sangue para o cérebro, pode resultar em derrame. Inúmeros fatores de risco para a CAD já foram identificados, incluindo obesidade, fumo de cigarros, hipertensão, níveis altos de colesterol e histórico familiar positivo (geralmente definido como tendo um ou mais parentes de primeiro grau afetados). Vários estudos examinaram o papel do histórico familiar na CAD e revelaram que um indivíduo com histórico familiar positivo é de duas a sete vezes mais propenso a sofrer de CAD do que um indivíduo sem histórico familiar. Em geral, estes estudos mostram também que o risco é maior (1) se existir mais de um parente afetado, (2) se o parente afetado for mulher (o sexo menos comumente afetado) ao invés de homem e (3) se a idade de aparecimento no parente afetado for precoce (antes dos 55 anos de idade). Por exemplo, um estudo mostrou que homens com idades entre 20 e 39 anos tinham um aumento de três vezes no risco de CAD se eles tivessem um parente

de primeiro grau afetado. O risco aumentava para 13 vezes se ele tivesse dois parentes de primeiro grau afetados com CAD antes dos 55 anos de idade.

Que papel os genes representam no agrupamento familiar da CAD? Devido aos papéis-chave dos lipídios na aterosclerose, diversos estudos estão focalizando a determinação genética da variação dos níveis de lipoproteína circulante. Um avanço importante nesta área foi o isolamento e clonagem do gene que codifica o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A heterozigose para uma mutação neste gene é vista em aproximadamente 1 em cada 500 indivíduos; nestes indivíduos os níveis de colesterol LDL são aproximadamente dobrados. (Esta condição, conhecida como hipercolesterolemia, é descrita no Comentário Clínico 12.2.) Mutações no gene que codifica a apolipoproteína B, vistas em 1 a cada 1.000 indivíduos, são outra causa genética comum de elevado colesterol LDL. Estas mutações ocorrem na porção do gene que é responsável pela ligação da apolipoproteína B ao receptor de LDL, e elas aumentam o colesterol LDL circulante em 50% a 100%. Mais de uma dúzia de outros genes envolvi-

dos no metabolismo e no transporte dos lipídios já foram identificados, incluindo aqueles genes que codificam várias apolipoproteínas (estas são os componentes protéicos das lipoproteínas) (Tabela 12.6). A análise funcional destes genes está levando à melhor compreensão e, finalmente, a tratamentos mais eficientes de CAD. [www](#)

Deve-se enfatizar que fatores ambientais, vários dos quais facilmente modificáveis, também são causas importantes da CAD. Existem evidências epidemiológicas abundantes de que o fumo de cigarros e a obesidade aumentam o risco de CAD, ao passo que exercícios e uma dieta baixa em gorduras saturadas diminuem este risco. Realmente, a redução da mortalidade de aproximadamente 60% de vida a CAD e derrame nos Estados Unidos desde 1950 é quase sempre atribuída à diminuição da proporção de adultos que fumam, à diminuição do consumo de gorduras saturadas, ao melhor tratamento médico e ao aumento da ênfase em fatores de estilo de vida saudáveis como exercício.

Outra forma de doença do coração é a cardiomiopatia, uma anormalidade do músculo do coração que

TABELA 12.5 ■ Números de Prevalência e Custos Anuais para Doenças Comuns no Adulto

Doença	Número de norte-americanos afetados (aproximado)	Custo anual (dólares)*
Alcoolismo	14 milhões	185 bilhões
Doença de Alzheimer	4 milhões	90 bilhões
Artrite	43 milhões	65 bilhões
Asma	17 milhões	13 bilhões
Câncer	8 milhões	157 bilhões
Doença cardiovascular (todas as formas)		300 bilhões
Doença da artéria coronária	13 milhões	
Insuficiência cardíaca congestiva	5 milhões	
Defeitos congênitos	1 milhão	
Hipertensão	50 milhões	
Derrame	5 milhões	
Depressão e distúrbio bipolar	17 milhões	44 bilhões
Diabetes (tipo 1)	1 milhão	
Diabetes (tipo 2)	15 milhões	100 bilhões (tipos 1 e 2)
Epilepsia	2,5 milhões	3 bilhões
Esclerose múltipla	350.000	5 bilhões
Obesidade [†]	60 milhões	117 bilhões
Doença de Parkinson	500.000	5,5 bilhões
Psoríase	3-5 milhões	3 bilhões
Esquizofrenia	2 milhões	30 bilhões

*Estimativas de custo incluem custos médicos diretos assim como custos associados como a perda de produtividade econômica.

[†]Índice de massa corporal >30.

Dados do National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; American Heart Association (2002 Heart and Stroke Statistical Update); National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; Office of the U.S. Surgeon General; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; Cown WM, Kandel ER (2001) prospects for neurology and psychiatry. JAMA 285:594-600; Flegal et al. (2002) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 288:1723-1727.

COMENTÁRIO CLÍNICO 12.2

Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar autossômica dominante (FH) é uma causa importante de doenças cardíacas, respondendo por aproximadamente 5% dos infartos do miocárdio (MI) em pessoas com idade inferior a 60 anos. A FH é uma das doenças autossômicas dominantes mais comuns: na maioria das populações pesquisadas até hoje, em torno de 1 em cada 500 pessoas são heterozigotas. Os níveis de colesterol plasmáticos são aproximadamente duas vezes maiores que o normal (i. e., cerca de 300-4.000mg/dL), resultando em aterosclerose acelerada substancial e na ocorrência de depósitos de colesterol distintivos na pele e nos tendões, chamados de xantomonas (Fig. 12.7). Dados compilados de cinco estudos mostraram que aproximadamente 75% dos homens com FH desenvolveram doença coronariana e 50% tiveram um MI fatal aos 60 anos de idade. As porcentagens correspondentes para mulheres são menores (45% e 15%, respectivamente), porque as mulheres quase sempre desenvolvem doenças cardíacas em uma idade superior à do homem.

Consistentes com as previsões de Hardy-Weinberg (veja o Capítulo 4), em torno de 1/1.000.000 nascimentos são homozigotos para o gene FH. Os homozigotos são muito mais severamente afetados, com níveis de colesterol de variam de 600 a 1,200mg/dl. A maioria dos homozigotos experimenta MI antes dos 20 anos de idade, tendo sido relatado um MI aos 18 meses de vida. Sem tratamento, a maioria dos homozigotos para FH morrerá antes dos 30 anos de idade.

Todas as células precisam de colesterol como componente de sua membrana plasmática. Elas podem tanto sintetizar seu próprio colesterol, ou preferencialmente elas o obtêm a partir do ambiente extracelular, onde é carregado principalmente pela lipoproteína de baixa densidade (LDL). Em um processo conhecido como *endocitose*, o colesterol ligado ao LDL é levado para dentro da célula através dos receptores LDL na superfície celular (Fig. 12.8). A FH é causada pela redução do número de receptores de LDL funcionais na superfície das células. Como o indivíduo não possui o número normal de receptores de LDL, a entrada de colesterol é reduzida e os níveis de colesterol circulantes aumentam.

Muito do que nós sabemos sobre a endocitose foi aprendido através de estudos dos receptores



FIGURA 12.7 ■ Xantomonas (depósitos de gordura), nesse caso vistos nas articulações das mãos, são freqüentemente vistos em pacientes com hipercolesterolemia familiar.

de LDL. O processo de endocitose e o processamento do LDL na célula estão descritos em detalhe na Fig. 12.8. Estes processos resultam em uma regulação fina do nível de colesterol dentro da célula, e eles também influenciam o nível de colesterol circulante.

A clonagem do gene do receptor de LDL (*LDLR*) em 1984 foi um passo crítico na compreensão exata de como defeitos no receptor de LDL causam FH. Este gene localizado no cromossomo 19 tem 45 kb de comprimento e consiste em 18 éxons e 17 íntrons. Mais de 900 mutações diferentes, dois terços das quais mutações de sentido trocado e substituições sem sentido, já foram identificadas. A maioria das mutações restantes são inserções e deleções, muitas das quais surgem de *crossings* desiguais (veja os Capítulos 5 e 6) que ocorrem entre as seqüências repetitivas *Alu* (veja o Capítulo 2) espalhadas ao longo do gene. As mutações em *LDLR* podem ser agrupadas em cinco grandes classes, de acordo com seus efeitos na atividade do receptor:

Mutações de classe I em *LDLR* resultam em nenhum produto proteico detectável. Assim, heterozigotos não produziram metade do número normal de receptores de LDL.

Mutações de classe II resultam em produção de receptor de LDL, mas este é alterado em sua

COMENTÁRIO CLÍNICO 12.2

Hipercolesterolemia Familiar – Continuação

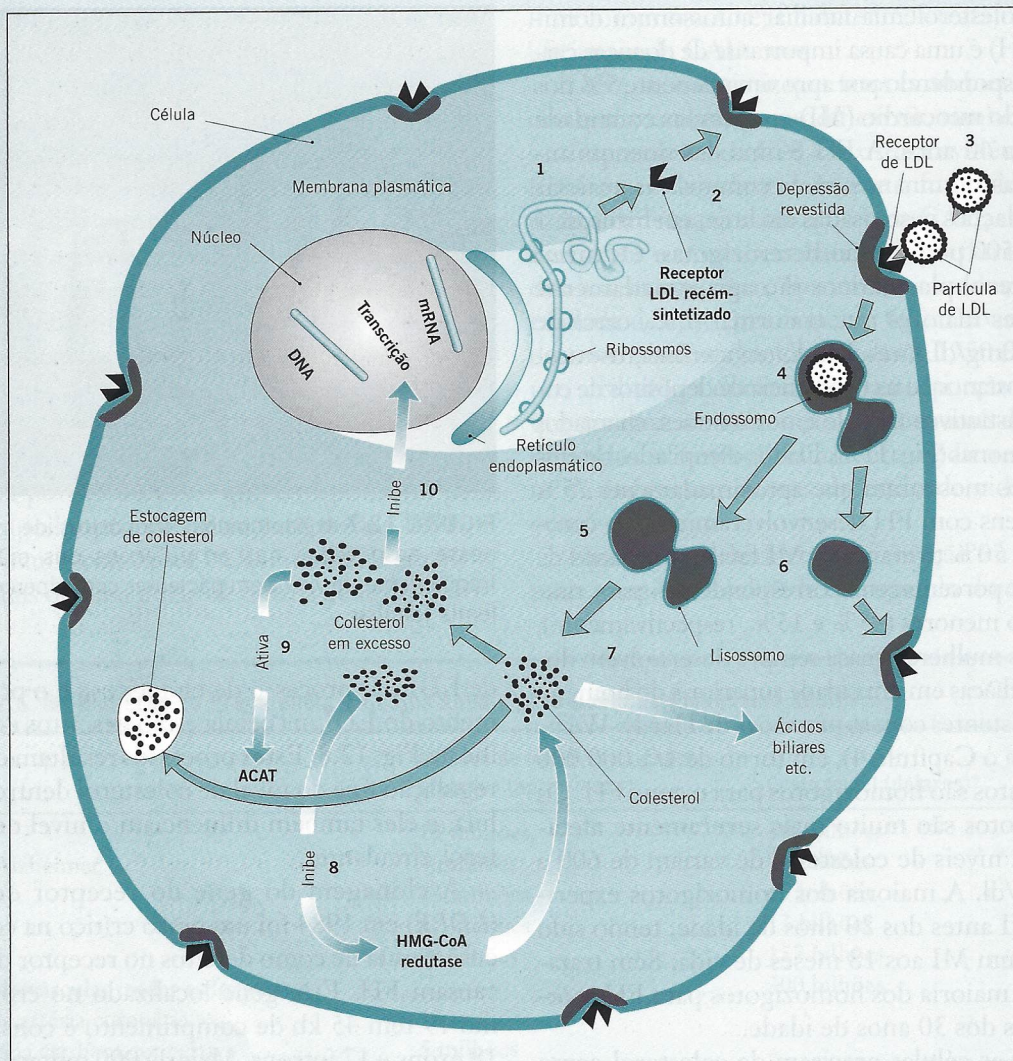


FIGURA 12.8 ■ O processo de endocitose mediado por receptor. 1, Os receptores de LDL, glicoproteínas, são sintetizados no retículo endoplasmático da célula. 2, Passam através do aparelho de Golgi até a superfície celular, onde parte do receptor se expõe para o lado exterior da célula. 3, A partícula LDL circulante se liga aos receptores de LDL localizados em depressões da superfície celular denominadas “depressões revestidas” (nomeadas assim porque são revestidas por uma proteína chamada clatrina). 4, A depressão revestida se invagina, trazendo a partícula de LDL para dentro da célula. 5, Uma vez dentro da célula, a partícula de LDL é separada de seu receptor, levada em um lisossomo e quebrada em seus constituintes pelas enzimas lisossômicas. 6, O receptor de LDL é devolvido à superfície celular para ligar-se a outra partícula LDL. Cada receptor de LDL passa por este ciclo aproximadamente uma vez a cada 10 minutos na célula, mesmo que não esteja ocupado por uma partícula de LDL. 7, O colesterol livre é liberado do lisossomo para incorporação em membranas celulares ou metabolismo em ácido biliar ou esteróides. O colesterol em excesso pode ser estocado na célula como éster de colesterol ou removido desta por associação à proteína de alta densidade (HDL). 8, Conforme os níveis de colesterol na célula se elevam, a síntese de colesterol celular é reduzida pela inibição da enzima limitante, HMG-CoA redutase. 9, Elevações dos níveis de colesterol também aumentam a atividade da acil-coenzima A; colesterol aciltransferase (ACAT), uma enzima que modifica o colesterol para estoque como éster de colesterol. 10, Além disso, inúmeros receptores de LDL são diminuídos pela redução da taxa de transcrição do próprio gene do receptor de LDL. Isto diminui a entrada de colesterol. (Modificado de Goldstein JL, Brown MS [1989] In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds] *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, New York.)

COMENTÁRIO CLÍNICO 12.2

Hipercolesterolemia Familiar – Continuação

extensão de forma que não sai do retículo endoplasmático. Eventualmente é degradado.

Mutações de classe III produzem um receptor de LDL capaz de migrar para a superfície celular, porém incapaz de ligar-se normalmente ao LDL.

Mutações de classe IV, comparativamente raras, produzem receptores que são normais a exceção de eles não migrarem especificamente para as depressões revestidas e assim, não podem levar o LDL para dentro da célula.

Mutações de classe V produzem um receptor de LDL que não pode se dissociar da partícula LDL depois da entrada na célula. O receptor não pode retornar à superfície celular e é degradado.

Cada classe de mutações reduz o número de receptores LDL específicos, resultando em diminuição da entrada de LDL e, conseqüentemente níveis elevados de colesterol circulante. O número de receptores efetivos é reduzido em torno da metade nos heterozigotos FH e homozigotos não possuem virtualmente nenhum receptor de LDL funcional.

A compreensão dos defeitos que levam à FH tem ajudado no desenvolvimento de terapias efetivas para a doença. A redução dietética do colesterol (primariamente mediante redução da ingestão de gorduras saturadas) tem apenas efeitos moderados no níveis de colesterol em heterozigotos FH. Como o colesterol é reabsorvido no intestino e depois reciclado através do fígado (onde se dá a maior parte da síntese do colesterol), os níveis de colesterol sérico podem ser reduzidos pela administração de resinas absorventes de ácido biliar, como a colestiramina. O colesterol absorvido é excretado. É interessante notar que a recirculação reduzida do intestino faz as células do fígado formarem receptores de LDL adicionais, diminuindo os níveis de colesterol circulante. Entretanto, a diminuição do colesterol intracelular também estimula a síntese de colesterol pelas células do fígado, então a redução total do LDL plasmático é de apenas cerca de 15% a 20%. Este tratamento é muito mais efetivo

quando combinado com uma droga da classe das “estatinas” (ex., lovastatina, pravastatina), que reduz a síntese do colesterol pela inibição da redutase da 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) (veja a Fig. 12.8). A diminuição da síntese leva à produção adicional dos receptores de LDL. Quando estas terapias são utilizadas em combinação, os níveis de colesterol séricos em heterozigotos FH podem ser freqüentemente reduzidos a níveis próximos do normal.

O quadro é menos encorajador para homozigotos FH. As terapias mencionadas podem melhorar a eliminação e reduzir a sua síntese, mas são ineficientes nos homozigotos porque estes indivíduos possuem poucos ou nenhum receptor de LDL. Transplantes de fígado, que fornecem hepatócitos que possuem receptores LDL normais, têm sido vitoriosos em alguns casos, mas esta opção em geral é limitada pela falta de doadores. A troca plasmática, realizada a cada 1 ou 2 semanas, em combinação à terapia com drogas, pode reduzir os níveis de colesterol em torno de 50%. Entretanto, esta terapia é difícil de continuar por longos períodos. A terapia gênica de células somáticas, na qual os hepatócitos carregando genes normais para receptores de LDL são introduzidos na circulação porta, está sendo testada no momento (veja o Capítulo 13). Pode, eventualmente, mostrar-se um tratamento eficiente em homozigotos FH.

A história da FH ilustra como a pesquisa médica realizou importantes contribuições tanto na compreensão da biologia celular básica quanto nos avanços na terapia clínica. O processo de endocitose mediado por receptor, amplamente elucidado pela pesquisa de defeitos de receptores LDL, é de significância fundamental para os processos celulares através do corpo. Igualmente, esta pesquisa, esclarecendo como a síntese e a entrada do colesterol pode ser modificada, levou a melhorias significativas na terapia para esta causa importante de doenças cardíacas.

leva à função cardíaca inadequada. A cardiomiopatia é uma causa comum de falência cardíaca, resultando em cerca de 10.000 mortes anualmente nos Estados Unidos. A cardiomiopatia hipertrófica, uma forma principal da doença, é caracterizada pelo engrossa-

mento (hipertrofia) das porções do ventrículo esquerdo e é vista em aproximadamente 1 a cada 500 adultos. Cerca de metade dos casos de cardiomiopatia hipertrófica é familiar e causada por mutações autossômicas dominantes em algum dos dez genes que codi-

ficam vários componentes do sarcômero cardíaco. Os genes mais comumente mutados são aqueles que codificam a cadeia pesada da β -miosina (35% dos casos familiares), a proteína C de ligação à miosina (20% dos casos) e a troponina T (15% dos casos).

Em contraste com a forma hipertrófica da cardiomiopatia, a cardiomiopatia dilatada, vista em aproximadamente 1 em cada 2.500 indivíduos, consiste no aumento do tamanho e no enfraquecimento da contração dos ventrículos. O resultado final é o enfraquecimento do bombeamento do coração. Esta doença é familiar em cerca de um terço dos indivíduos, ainda que mutações autossômicas dominantes sejam mais comuns; as mutações também podem ser ligadas ao X ou mitocondriais. Os genes afetados por estas mutações codificam várias proteínas do citoesqueleto, incluindo a actina, a troponina T cardíaca, a desmina e os componentes do complexo distroglicano-sarcoglicano. (Relembre do Capítulo 5 que anormalidades nestas proteínas também podem causar distrofias musculares.) [www](#)

Mutações também foram identificadas em vários genes que causam a síndrome do QT longo

(LQT). A LQT descreve os intervalos QT caracteristicamente longos no eletrocardiograma de indivíduos afetados, indicativos de repolarização cardíaca prolongada. Esta doença, que pode ser causada tanto por mutações herdadas quanto pela exposição a drogas que bloqueiam os canais de potássio, predispõe indivíduos afetados a arritmias cardíacas potencialmente fatais. Uma forma autossômica dominante, conhecida como síndrome de Romano-Ward, pode ser causada por mutações em qualquer um de cinco genes, quatro dos quais (*KVLQT1*, *HERG*, *KCNE1* e *KCNE2*) codificam subunidades de canais de potássio e um deles (*SCN5A*) codifica um canal de sódio (Tabela 12.7). Os canais de íons sódio e potássio estão envolvidos na repolarização cardíaca, consistente com o fenótipo da doença LQT. Um sexto locus foi mapeado por análise de ligação em 4q25-27, mas ainda não foi identificado. Uma forma autossômica recessiva da síndrome LQT, conhecida com síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, é menos comum que a síndrome de Romano-Ward, porém é associada à intervalos QT maiores, uma incidência maior de morte cardíaca súbita e surdez sensorineural. Esta síndrome é causada por mutações tanto em *KVLQT1* quanto em

TABELA 12.6 ■ Genes de Lipoproteínas que Sabidamente Contribuem para o Risco de Doenças Cardíacas Coronárias

Gene	Localização cromossômica	Função do produto proteico
Apolipoproteína A-I	11q	Componente do HDL; cofator LCAT
Apolipoproteína A-IV	11q	Componente dos quilomícrons e do HDL; pode influenciar o metabolismo do HDL
Apolipoproteína C-III	11q	Variação alélica associada com hipertrigliceridemia
Apolipoproteína B	2p	Ligante do receptor de LDL; envolvida na formação do VLDL, LDL, IDL e do quilomícrons
Apolipoproteína D	2p	Componente do HDL
Apolipoproteína C-I	19q	Ativação de LCAT
Apolipoproteína C-II	19q	Ativação da lipoproteína lipase
Apolipoproteína E	19q	Ligante do receptor LDL
Apolipoproteína A-II	1p	Componente do HDL
Receptor LDL	19p	Captação de partículas LDL circulantes
Lipoproteína (a)	6q	Transporte de colesterol
Lipoproteína lipase	8p	Hidrólise de lipídios de lipoproteínas
Triglicerídeo lipase hepática	15q	Hidrólise de lipídios de lipoproteínas
LCAT	16q	Esterificação de colesterol
Proteína de transferência de éster de colesterol	16q	Facilita a transferência de ésteres de colesterol e fosfolipídios entre as lipoproteínas

IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LCAT, lecitina colesterol aciltransferase; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa. Adaptada em parte de King RA, Rotter JI, eds. (2002) *The Genetic Basis of Common Diseases*, 2nd ed. Oxford University Press, New York.

KCNE1. Como a síndrome LQT pode ser difícil de diagnosticar precisamente, marcadores de ligação e detecção de mutações são utilizados para permitir um diagnóstico mais preciso de membros de famílias afetadas. Além disso, a identificação de genes causadores de doenças e seus produtos proteicos estão agora guiando o desenvolvimento de no-

vas drogas para ativarem os canais iônicos codificados. Como as arritmias cardíacas respondem pela maioria das 250.000 mortes cardíacas súbitas que ocorrem anualmente nos Estados Unidos, uma melhor compreensão dos defeitos genéticos envolvidos na arritmia é de considerável significância para a saúde pública. www

TABELA 12.7 ■ Exemplos de Subtipos Mendelianos de Doenças Complexas*

Doenças complexas	Subtipos mendelianos	Proteína (gene)	Consequência da mutação
Doenças cardíacas	Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (<i>LDLR</i>)	Nível elevado de LDL
	Doença de Tangier	Cassete de ligação a ATP 1 (<i>ABCI</i>)	Nível de HDL reduzido
	ApoB100 defeituosa familiar	Apolipoproteína B (<i>APOB</i>)	Nível elevado de LDL
	Cardiomiopatia dilatada familiar	Troponina T cardíaca (<i>TNNT2</i>)	Geração de força reduzida pelo sarcômero
		Cadeia pesada da β -miosina cardíaca (<i>MYH7</i>)	Geração de força reduzida pelo sarcômero
		β -sarcoglicana (<i>SGCB</i>)	Sarcolema desestabilizado e transdução de sinal
		δ -sarcoglicana (<i>SGCD</i>)	Sarcolema desestabilizado e transdução de sinal
		Distrofina	Sarcolema desestabilizado nos miócitos cardíacos
	Cardiomiopatia hipertrófica familiar	Cadeia pesada da β -miosina cardíaca (<i>MYH7</i>)	Geração de força reduzida pelo sarcômero
		Troponina T cardíaca (<i>TNNT2</i>)	Geração de força reduzida pelo sarcômero
		Proteína C de ligação à miosina (<i>MYBPC</i>)	Dano ao sarcômero
	Síndrome do QT longo	Subunidade α do canal de potássio cardíaco (<i>LQT1, KVLQT1</i>)	Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, arritmia
		Subunidade α do canal de potássio cardíaco (<i>LQT2, HERG</i>)	Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, arritmia
Canal de sódio cardíaco (<i>LQT3, SCN5A</i>)		Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, arritmia	
Subunidade β do canal de potássio cardíaco (<i>LQT5, KCNE1</i>)		Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, arritmia	
Subunidade do canal de potássio cardíaco (<i>LQT6, KCNE2</i>)		Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, arritmia	
Hipertensão		Síndrome de Liddle	Subunidades do canal de sódio do epitélio renal (<i>SCNN1B, SCNN1G</i>)
	Síndrome de Gordon	Genes das cinases <i>WNK1</i> ou <i>WNK4</i>	Níveis altos de potássio sérico e aumento da reabsorção renal de sal
	Aldosteronismo remediável por glicocorticóide	Fusão dos genes que codificam a aldosterona sintase e a esteróide 11 β -hidroxilase	Hipertensão de início precoce com renina plasmática suprimida e níveis normais ou elevados de aldosterona
	Síndrome de excesso aparente de mineralocorticóide	11 β -hidroxiesteróide desidrogenase (11 β - <i>HSD2</i>)	Hipertensão de início precoce, níveis baixos de potássio e renina, baixa aldosterona

TABELA 12.7 ■ Exemplos de Subtipos Mendelianos de Doenças Complexas* – Continuação

Doenças complexas	Subtipos mendelianos	Proteína (gene)	Conseqüência da mutação
Diabetes	MODY 1	Fator nuclear do hepatócito 4 α (<i>HNF4A</i>)	Diminuição da secreção da insulina
	MODY 2	Glicocinase (<i>GCK</i>)	Enfraquecimento do metabolismo de glicose, levando à hiperglicemia não-progressiva moderada
	MODY 3	Fator nuclear do hepatócito 1 α (<i>HNF1A</i>)	Diminuição da secreção de insulina
	MODY 4	Fator promotor da insulina (<i>IPF1</i>)	Diminuição da transcrição do gene da insulina
	MODY 5	Fator de transcrição hepática 2 (<i>TCF2</i>)	Disfunção da célula beta leva à diminuição da secreção de insulina
	MODY6	Fator de transcrição neuroD (<i>NEUROD1</i>)	Diminuição da secreção de insulina
Doença de Alzheimer	Doença de Alzheimer familiar	Proteína precursora beta amilóide (<i>APP</i>)	Alteração dos sítios de clivagem na proteína precursora beta-amilóide, produzindo fragmentos amilóides mais longos
		Presenilina 1 (<i>PS1</i>)	Alteração da clivagem da proteína precursora beta-amilóide, produzindo uma maior proporção de fragmentos amilóides longos
		Presenilina 2 (<i>PS2</i>)	Alteração da clivagem da proteína precursora beta-amilóide, produzindo uma maior proporção de fragmentos amilóides longos
Doença de Parkinson	Doença de Parkinson familiar (autossômica dominante)	α -sinucleína (<i>PARK1</i> , <i>SNCA</i>)	Formação de agregados α -sinucleína
	Doença de Parkinson familiar (autossômica recessiva)	Parkina: E3 ubiquitil ligase, acredita-se ubiquitinar a α -sinucleína (<i>PARK2</i>)	Degradação comprometida da α -sinucleína
	Doença de Parkinson familiar (autossômica dominante)	Ubiquitina C-hidrolase L1 (<i>PARK5</i>)	Acúmulo de α -sinucleína
Esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig)	Esclerose lateral amiotrófica familiar	Superóxido dismutase 1 (<i>SOD1</i>)	Ganho de função neurotóxica
	Esclerose lateral amiotrófica juvenil (autossômica recessiva)	Alsina (<i>ALS2</i>)	Presumida perda de função
Epilepsia	Epilepsia neonatal benigna, tipos 1 e 2	Canais de potássio regulados por voltagem (<i>KCNQ1</i> e <i>KCNQ3</i> , respectivamente)	Corrente M reduzida aumenta a excitabilidade neuronal
	Epilepsia generalizada com surtos de febre além do tipo 1	Subunidade β 1 do canal de sódio (<i>SCN1B</i>)	Persistência da corrente de sódio levando à hiperexcitabilidade neuronal
	Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante	Subunidades dos receptores da acetilcolina nicotínica neuronal (<i>CHRNA4</i> e <i>CHRNA2</i>)	Excitabilidade neuronal elevada em resposta à estimulação colinérgica
	Epilepsia generalizada com surtos de febre além do tipo 3	Receptor GABA _A (<i>GABRG2</i>)	Perda de inibição sináptica levando à excitabilidade neuronal

*Veja Tabela 8.3 para genes envolvidos em outras doenças, incluindo perda auditiva e cegueira. Esta tabela não pretende fornecer uma lista exaustiva de genes. Genes adicionais são discutidos nas publicações de revisão ao final do Capítulo 12.

■ As doenças cardíacas se agregam em famílias. Esta agregação é especialmente forte quando existe início precoce da doença e quando existem múltiplos parentes afetados. Genes específicos foram identificados para alguns subgrupos de famílias com doenças cardíacas, e mudanças no estilo de vida (exercícios, dieta e o ato de evitar o tabaco) podem modificar apreciavelmente os riscos para as doenças cardíacas.

■ O derrame, que se agrupa em famílias, está associado a várias doenças monogênicas e a algumas doenças de coagulação herdadas.

Derrame

O derrame, que se refere a danos cerebrais causados por perda súbita do fluxo sanguíneo para o cérebro, pode resultar de obstrução arterial (isquemia) ou rompimento (derrame hemorrágico). Esta doença é a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos, respondendo por aproximadamente 170.000 mortes por ano. Assim como com a doença cardíaca, o derrame se agrupa em famílias; o risco de uma pessoa ter um derrame aumenta duas a três vezes se um dos pais já o teve. O estudo em gêmeos mais amplo conduzido até hoje mostrou que as taxas de concordância para morte por derrame em gêmeos MZ e DZ era de 10% e de 5%, respectivamente. Estes resultados significam que os genes podem influenciar a susceptibilidade de uma pessoa para esta doença.

O derrame é uma consequência bem conhecida de várias doenças monogênicas, incluindo a anemia falciforme (veja o Capítulo 4), MELAS (uma doença mitocondrial discutida no Capítulo 5) e uma arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL, uma condição caracterizada por derrames recorrentes e demência causada por mutações no gene *NOTCH3*). Como coágulos sanguíneos são uma causa freqüente de derrame, espera-se que mutações em genes que codificam fatores de coagulação possam afetar a susceptibilidade ao derrame. Por exemplo, deficiências herdadas nas proteínas C e S, ambas inibidoras de coagulação, são associadas a riscos elevados de derrame, especialmente em crianças. Uma mutação específica no fator de coagulação V, denominada de alelo Leiden do fator V causa resistência à proteína C ativada e, assim, produz uma susceptibilidade elevada para a coagulação. A heterozigose para este alelo, vista em aproximadamente 5% dos europeus, produz um aumento de sete vezes no risco de trombose venosa (coágulos). Em homozigotos, o risco aumenta para 100 vezes. Entretanto, a evidência para uma associação entre o alelo Leiden do fator V e o derrame é inconsistente.

Além do histórico familiar e de genes específicos, vários fatores sabidamente aumentam o risco de derrame. Estes incluem a hipertensão, a obesidade, a aterosclerose, a diabetes e o fumo.

Hipertensão

A hipertensão sistêmica, que é vista em aproximadamente 25% da população adulta dos países mais desenvolvidos, é um fator de risco-chave para as doenças do coração, os derrames e as doenças renais. Estudos de correlações da pressão sanguínea em famílias geraram estimativas de herdabilidade de aproximadamente 20% a 40% para ambas as pressões sistólicas e diastólicas. As estimativas da herdabilidade baseadas em estudos de gêmeos tendem a ser maiores (aproximadamente 60%) e podem ter sido infladas devido às grandes similaridades dos ambientes dos gêmeos MZ quando comparadas com as de gêmeos DZ. O fato de que as estimativas de herdabilidade são substancialmente menores que 100% indica que fatores ambientais devem ser também causas significativas na variação da pressão sanguínea. Os fatores de risco ambientais mais elevados para a hipertensão são ingestão elevada de sódio, diminuição da atividade física, estresse psicossocial e obesidade (como discutido posteriormente, este último fator é influenciado tanto por genes quanto pelo ambiente).

A regulação da pressão sanguínea é um processo altamente complexo influenciado por vários sistemas fisiológicos, incluindo vários aspectos da função renal, transporte iônico celular, tônus vascular e função cardíaca. Devido a esta complexidade, muitas pesquisas focalizam agora componentes específicos que podem influenciar a variação da pressão sanguínea, como o sistema renina – angiotensina (envolvidos na reabsorção de sódio e na vasoconstrição), os vasodilatadores como o óxido nítrico ou o sistema calcireína-cinina e os sistemas de transporte como a aducina ou o contratransporte sódio-lítio (Fig. 12.9). Estes fatores individuais são mais propensos a estarem sob o controle de menos genes que a pressão sanguínea propriamente dita, simplificando a tarefa de identificar estes genes e seu papel na pressão sanguínea. Por exemplo, estudos de ligação e associação envolveram o gene que codifica o angiotensinogênio na causa tanto da hipertensão quanto da pré-eclampsia (uma forma de hipertensão induzida pela gravidez).

Uma pequena proporção dos casos de hipertensão é o resultado de doenças monogênicas raras, como a síndrome de Liddle (baixa aldosterona plasmática e hipertensão causada por mutações que alteram o canal de sódio epitelial ENaC) e a síndrome de Gordon (hipertensão, altos níveis séricos de potássio e aumento

da reabsorção renal de sal causados por mutações nos genes das cinases WNK1 e WNK4). Veja a Tabela 12.7 para exemplos adicionais. Pelo menos oito genes já foram identificados como podendo levar a formas raras de reabsorção de água e sal pelos rins, que, em troca, afetam o volume e a pressão sanguínea. Espera-se que o isolamento e o estudo destes genes levem à identificação de fatores genéticos envolvidos na hipertensão essencial.*

Rastreamentos genômicos em larga escala em humanos e em animais experimentais como camundongos e ratos, procuraram a identificação de loci de características quantitativas (veja o Quadro 12.1) que podem estar subjacentes à hipertensão essencial. Estes estudos identificaram numerosas regiões onde os valores LOD (veja o Capítulo 8) oferecem suporte estatístico para a presença de genes que influenciam a susceptibilidade à hipertensão, e em alguns casos estudos múltiplos envolveram a mesma região genômica. Estes resultados podem ajudar a indicar genes específicos que estão envolvidos na susceptibilidade à hipertensão essencial.

■ As estimativas de herdabilidade para pressão sanguínea sistólica e diastólica variam de 20% a 40%. Numerosos genes responsáveis por síndromes raras de hipertensão foram identificados e rastreamentos genômicos envolveram regiões que podem conter genes subjacentes a susceptibilidade para a hipertensão essencial. Outros fatores de risco para hipertensão incluem a ingestão elevada de sódio, a falta de exercícios, o estresse psico-social e a obesidade.

Câncer

O câncer é a segunda causa de morte nos Estados Unidos, ainda que seja estimado que possa logo superar as doenças cardíacas como a causa principal de morte. Está bem estabelecido que vários tipos de câncer principais (ex., mama, cólon, próstata e ovários) se agrupam fortemente em famílias. Isto é decorrente tanto a genes quanto a fatores ambientais compartilhados. Ainda que inúmeros genes de câncer tenham sido isolados, os fatores ambientais também representam um papel importante na causa do câncer através da indução de mutações somáticas. Em particular, estima-se que o uso de tabaco responda por um terço de todos os casos de câncer em países desenvolvidos, tornando o fumo a mais importante causa conhecida de câncer. A dieta (i. e., substâncias carcinogênicas e a falta de componentes “anticâncer” como fibras, frutas e vegetais) é outra causa lí-

* O termo “essencial” se refere a 95% dos casos de hipertensão que não são causados por uma mutação conhecida ou síndrome.

der de câncer e pode também responder por um terço dos casos de câncer. Estima-se que aproximadamente 15% dos casos de câncer em todo o mundo sejam causados primariamente por agentes infecciosos (ex., vírus do papiloma humano para o câncer cervical, vírus das hepatites B e C para câncer de fígado). Como a genética do câncer foi o assunto do Capítulo 11, limitaremos nossa atenção aqui nos fatores genéticos e ambientais que influenciam a susceptibilidade para alguns dos principais cânceres comuns.

Câncer de Mama. O câncer de mama é o segundo câncer mais comumente diagnosticado (depois do câncer de pele) entre as mulheres, afetando aproximadamente 12% das mulheres americanas que vivem até a idade de 85 anos ou mais. Mata aproximadamente 40.000 mulheres anualmente nos Estados Unidos e foi anteriormente a principal causa de morte por câncer entre as mulheres, mas foi recen-

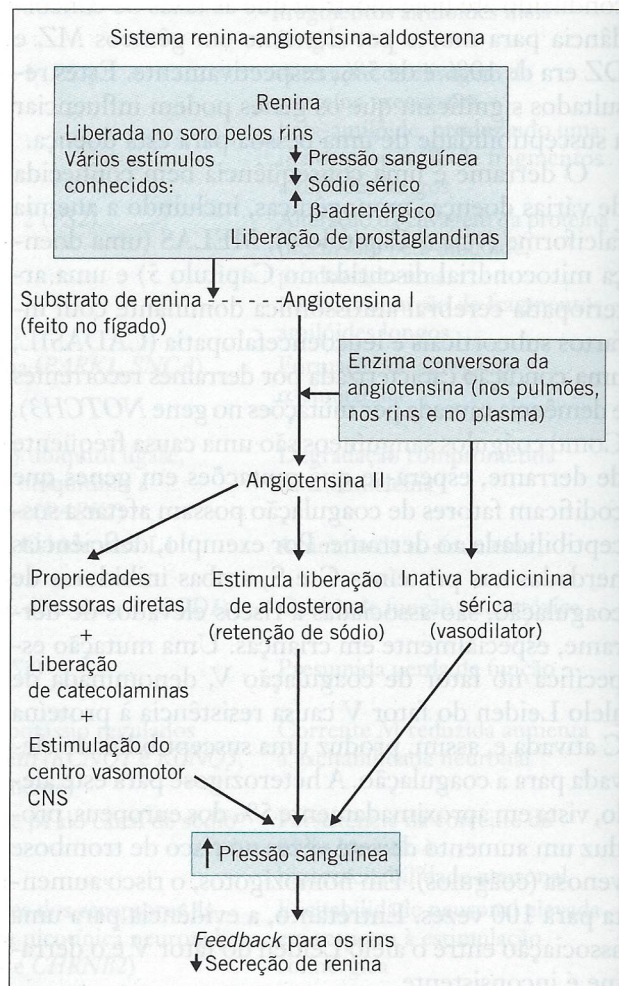


FIGURA 12.9 ■ Sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Modificado de King RA, Rotter JI, Motulsky AG [eds] [1992] *The Genetic Basis of Common Diseases*. Oxford University Press, New York.)

temente ultrapassado pelo câncer de pulmão. O câncer de mama também pode ocorrer em homens, com uma prevalência ao longo da vida que é em torno de 100 vezes menor do que nas mulheres. A agregação familiar do câncer de mama já é reconhecida por séculos, tendo sido descrito por médicos da Roma antiga. Se uma mulher tem um parente de primeiro grau afetado, o seu risco de desenvolver câncer de mama dobra. O risco aumenta ainda com a adição de parentes afetados e aumenta se estes parentes desenvolveram o câncer em idades relativamente precoces (antes dos 45 anos de idade).

Vários genes são agora conhecidos como predisposição para mulheres desenvolverem câncer de mama hereditário. O mais importante destes são *BRCA1* e *BRCA2*, dois genes envolvidos no reparo de DNA (veja o Capítulo 11). Mutações na linhagem germinativa nos genes *TP53* e *CHK2* podem causar a síndrome de Li-Fraumeni, que também predispõe ao câncer de mama. A doença de Cowden, uma condição autossômica dominante que inclui hamartomas múltiplos e câncer de mama, é causada por mutações no gene supressor de tumor *PTEN* (veja o Capítulo 11). A ataxia-telangiectasia, uma doença autossômica recessiva causada por reparo de DNA defeituoso, inclui o câncer de mama em sua apresentação. Mutações nos genes de reparo de DNA *MSH2* e *MLH1*, que levam ao câncer colorretal não-polipose hereditário (HNPCC), conferem também um risco elevado de câncer de mama. A despeito da significância destes genes, deve-se enfatizar que mais de 90% dos casos de câncer de mama não são herdados como doenças mendelianas. www

Inúmeros fatores ambientais conhecidamente aumentam o risco de desenvolver câncer de mama. Estes incluem nuliparidade (nunca ter filhos), ter o primeiro filho depois dos 30 anos de idade, uma dieta rica em gordura, uso de álcool e terapia de reposição de estrogênio.

Câncer colorretal. Estima-se que 1 em cada 20 americanos desenvolverá câncer colorretal e, grosso modo, um terço daqueles diagnosticados com este câncer vão morrer dele. Com aproximadamente 57.000 mortes nos Estados Unidos em 2002, o câncer colorretal é secundário apenas em relação ao câncer de pulmão no número total de mortes anuais por câncer. Como o câncer de mama, ele se agrupa em famílias, o agrupamento familiar desta forma de câncer foi reportado na literatura médica desde 1881. O risco de câncer colorretal em pessoas com um parente de primeiro grau afetado é de duas a três vezes maior do que na população em geral.

Como discutido no Capítulo 11, o câncer de cólon familiar pode ser o resultado de mutações no gene

supressor de tumor *APC* ou em um dos seis genes de reparo de erro do pareamento do DNA (HNPCC). Outra causa herdada, menos comum, do câncer de cólon é a síndrome autossômica dominante Peutz-Jeghers. Cerca de metade dos casos de Peutz-Jeghers é causada por mutações no gene supressor de tumor *STK11*, que codifica uma cinase proteica. A polipose intestinal juvenil, uma doença autossômica dominante, definida pela presença de dez ou mais pólipos antes da idade adulta, pode ser causada por mutações em *SMAD4* (veja o Capítulo 11), em *BMPTA1* (um gene do receptor da cinase de serina/treonina) ou, em raros casos, em *PTEN*. Como discutido anteriormente, mutações em *PTEN* podem também causar a doença de Cowden, que, em adição aos tumores de mama, geralmente inclui pólipos no trato intestinal.

Como no câncer de mama, em sua maioria, os casos de câncer de cólon (mais de 90%) não são claramente herdados e são provavelmente causados por uma interação complexa de alterações gênicas somáticas e fatores ambientais. Este último fator de risco inclui falta de atividade física e dieta rica em gorduras e pobre em fibras.

Câncer de Próstata. Este câncer é o segundo mais comumente diagnosticado em homens (depois do câncer de pele), com aproximadamente 200.000 novos casos anualmente nos Estados Unidos. O câncer de próstata é secundário apenas ao câncer de pulmão como causa de morte por câncer em homens, tendo causado mais de 30.000 mortes em 2002. Ter um parente de primeiro grau afetado aumenta o risco de desenvolver câncer de próstata em um fator de dois a três. Estima-se que cerca de 5% a 10% dos casos de câncer de próstata sejam o resultado de mutações herdadas.

A idade relativamente tardia do início dos casos de câncer de próstata (idade média, 72 anos) torna a análise genética especialmente difícil. No entanto, a perda de heterozigose (veja o Capítulo 11) foi observada em inúmeras regiões genômicas em células de tumor de próstata, possivelmente indicando a presença de alterações genéticas nestas regiões. Além disso, rastreamentos genômicos indicaram que várias regiões cromossômicas podem conter genes de susceptibilidade ao câncer de próstata. Um dos mais promissores, tendo sido repetido em vários estudos, é uma região do cromossomo 1q que contém o gene *RNASEL*. O produto deste gene, a ribonuclease L, regula a proliferação celular e a apoptose e acredita-se ser um supressor de tumor. Mutações em *RNASEL* respondem por uma pequena porcentagem dos casos de câncer de próstata familiar. Mutações no gene *ELAC2* no cromossomo 17p foram fracamente associados ao câncer de próstata familiar em alguns estudos mas não em outros.

Fatores de risco não-genéticos para o câncer de próstata podem incluir dieta rica em gordura. Como o câncer de próstata em geral progride lentamente e como ele pode ser detectado por exame digital e pelo teste do antígeno específico de próstata (PSA), a metástase fatal quase sempre pode ser evitada. [www](#)

■ A maioria dos cânceres comuns possui componentes genéticos. O risco de recorrência tende a ser maior se existem múltiplos parentes afetados e se estes parentes desenvolveram o câncer em idade mais precoce. Foram descobertos genes específicos que causam o câncer de cólon, de mama e de próstata herdados em algumas famílias.

Diabetes Melito

Como as outras doenças discutidas neste capítulo, a etiologia da diabetes melito é complexa e não totalmente compreendida. Ainda assim, muito progresso está sendo feito na compreensão da base genética desta doença que é a causa líder de cegueira em adultos, falência renal e amputação dos membros inferiores e a principal causa de doença cardíaca e de derrame. Um avanço importante foi o reconhecimento de que a diabetes é realmente um grupo heterogêneo de doenças, todas caracterizadas por elevação de açúcar no sangue. Enfocamos aqui os três tipos principais de diabetes, tipo 1 (anteriormente denominada diabetes melito insulina-dependente ou IDDM), tipo 2 (anteriormente denominada diabetes melito não-insulina-dependente, ou NIDDM) e a diabetes do jovem no início da maturidade.

Diabete Tipo 1. Esta forma de diabetes, caracterizada pela infiltração de células T no pâncreas e a destruição das células betaprodutoras de insulina, geralmente (acredita-se não sempre) se manifesta antes dos 40 anos de idade. Pacientes com diabetes do tipo 1 precisam receber insulina exógena para sobreviver. Além da infiltração do pâncreas por células T, auto-anticorpos são formados contra as células pancreáticas, esta última pode ser observada bem antes de os sintomas clínicos sucederem. Estes achados, em conjunto com a forte associação entre a diabetes do tipo 1 e a presença de vários alelos de antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe II, indicam que esta é uma doença auto-imune.

Irmãos de indivíduos com diabetes do tipo 1 encaram um aumento substancial do risco: aproximadamente 6%, em oposição ao risco de cerca de 0,3% a 0,5% da população geral. O risco de recorrência também é elevado quando um dos pais é diabético, ainda que este risco varie com o sexo do genitor afetado. O risco da prole de mães diabéticas é de apenas 1% a 3%, enquanto de 4% a 6% para a prole de

pais diabéticos (como a diabetes do tipo 1 afeta homens e mulheres em proporções iguais na população em geral, esta diferença de risco é inconsistente com o modelo de limiar sexo-específico para as características multifatoriais). Estudos com gêmeos mostraram que o risco empírico para gêmeos MZ para pacientes com diabetes do tipo 1 varia de 30% a 50%. Em contraste, a taxa de concordância para os gêmeos DZ é de 5% a 10%. O fato de a diabetes do tipo 1 não ser 100% concordante entre gêmeos idênticos indica que fatores genéticos isolados não são responsáveis pela doença. Existe boa evidência de que infecções virais específicas contribuam para a diabetes do tipo 1 pelo menos em alguns indivíduos, possivelmente pela ativação da resposta auto-imune. [www](#)

A associação de alelos HLA de classe II específicos com a diabetes do tipo 1 foi estudada exaustivamente e estima-se que o sistema HLA responda por cerca de 40% do agrupamento familiar da diabetes do tipo 1. Aproximadamente 95% dos caucasianos com diabetes do tipo 1 possuem alelos HLA DR3 e/ou DR4, enquanto apenas 50% da população caucasiana em geral possui qualquer um destes alelos. Se um probando afetado e um irmão são ambos heterozigotos para os alelos DR3 e DR4, o risco do irmão desenvolver diabetes do tipo 1 é próximo a 20% (i. e., cerca de 40 vezes maior que o risco para a população em geral). Esta associação, em parte, pode refletir desequilíbrio de ligação entre os alelos DR e aqueles do locus HLA-DQ. A ausência de ácido aspártico na posição 57 da cadeia DQ é fortemente associada à susceptibilidade à diabetes do tipo 1; na realidade, aqueles que não possuem este aminoácido na posição 57 (e, ao contrário, são homozigotos para uma aminoácido diferente) são 100 vezes mais propensos a desenvolver a diabetes do tipo 1. A substituição do ácido aspártico altera a forma da molécula HLA de classe II e, assim, sua habilidade de se ligar e de apresentar peptídeos às células T (veja o Capítulo 9). O reconhecimento alterado das células T pode ajudar a proteger indivíduos com a substituição do ácido aspártico de um episódio auto-imune.

O gene da insulina, que está localizado no braço curto do cromossomo 11, é outro candidato lógico para a susceptibilidade à diabetes do tipo 1. Polimorfismos dentro e perto deste gene foram testados para a associação a diabetes do tipo 1. Curiosamente, um forte risco de associação é visto com variação alélica em um polimorfismo VNTR (veja o Capítulo 3) localizado a 5' do gene da insulina. Diferenças no número de unidades repetitivas VNTR podem afetar a transcrição do gene da insulina (possivelmente pela alteração da estrutura da cromatina), resultando em variação na susceptibilidade. Estima-se que

a variação genética herdada na região da insulina responde por aproximadamente 10% do agrupamento familiar da diabetes do tipo 1.

A análise de pares de irmãos afetados foi extensivamente utilizada para mapear genes adicionais que podem causar a diabetes do tipo 1. Além disso, um modelo animal, o camundongo diabético não-obeso (NOD), foi utilizado para identificar genes de susceptibilidade à diabetes que poderiam ter homólogos em humanos (veja o Quadro 12.1). Estes estudos identificaram pelo menos 20 regiões candidatas adicionais que podem conter genes de susceptibilidade a diabetes do tipo 1. A identificação precisa destes genes torna-se difícil pela complexidade genética da doença (heterogeneidade de locus, ambiente poligênico) e em razão de outros genes além da insulina e do HLA provavelmente responderem apenas por uma pequena proporção da susceptibilidade genética a diabetes do tipo 1. Ainda assim, o seu estudo mais aprofundado pode ajudar na compreensão desta doença.

Diabetes do Tipo 2. A diabetes do tipo 2 responde por mais de 90% de todos os casos de diabetes e afeta de 10% a 20% da população adulta de vários países desenvolvidos. Inúmeras características a distinguem da diabetes do tipo 1. Quase sempre existe produção endógena de insulina em pessoas com a diabetes do tipo 2, e a doença pode ser freqüentemente tratada com sucesso com modificação da dieta, drogas orais ou ambos. Pacientes com diabetes do tipo 2 sofrem de resistência à insulina (i. e., suas células têm dificuldade de utilizarem a insulina). Esta doença ocorre tipicamente em pessoas com idade superior a 40 anos, em contraste a diabetes do tipo 1, mais comumente vista em obesos. A incidência da diabetes do tipo 2 está aumentando acentuadamente entre adolescentes e adultos jovens nos países desenvolvidos e está fortemente correlacionada com a incidência ele-

vada de obesidade. Nem associações com o HLA nem com auto-anticorpos são comumente vistas para esta forma de diabetes. As taxas de concordância para gêmeos MZ são substancialmente maiores que na diabetes do tipo 1, freqüentemente excedendo 90% (devido à dependência da idade, as taxas de concordância aumentam se indivíduos mais velhos são estudados). Os riscos empíricos de recorrência para parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes do tipo 2 são maiores que para pacientes com o tipo 1, geralmente variando de 10% a 15%. As diferenças entre a diabetes do tipo 1 e a do tipo 2 estão resumidas na Tabela 12.8.

Os dois fatores de risco mais importantes para a diabetes do tipo 2 são o histórico familiar positivo e a obesidade; este último aumenta a resistência à insulina. A doença tende a crescer em prevalência quando a população adota uma dieta e um padrão de exercícios típicos das populações dos Estados Unidos e da Europa. Aumentos foram vistos, por exemplo, entre emigrantes japoneses para os Estados Unidos e entre algumas populações nativas do Pacífico Sul, Austrália e das Américas. Diversos estudos, conduzidos tanto em homens quanto em mulheres, mostraram que exercícios regulares podem diminuir substancialmente o risco de uma pessoa desenvolver a diabetes do tipo 2, mesmo entre indivíduos com histórico familiar para a doença. Isto se deve em parte ao fato de os exercícios diminuírem a obesidade. Entretanto, mesmo na ausência de perda de peso, os exercícios aumentam a sensibilidade para a insulina e melhoram a tolerância à glicose.

Extensivas análises de ligação identificaram genes que podem contribuir para a susceptibilidade à diabetes do tipo 2. Uma região no cromossomo 2q foi implicada nestes estudos, e análises de desequilíbrio de ligação subsequentes levaram a evidências de que mutações em um gene que codifica a calpaí-

TABELA 12.8 ■ Comparação das Características Principais da Diabetes Mellito do Tipo 1 e do Tipo 2

Característica	Diabetes do tipo 1	Diabetes do tipo 2
Idade de início	Geralmente <40 anos	Geralmente >40 anos
Produção de insulina	Nenhuma	Parcial
Resistência à insulina	Nenhuma	Sim
Auto-imunidade	Sim	Não
Obesidade	Incomum	Comum
Concordância em gêmeos MZ	0,35-0,50	0,90
Risco de recorrência em irmãos	1%-6%	10%-15%

na-10 (uma protease de cisteína) estão associadas à susceptibilidade para a diabetes do tipo 2. Esta associação foi repetida em algumas populações, mas não em outras. Uma associação significativa também foi observada entre a diabetes do tipo 2 e um alelo comum do gene que codifica o receptor- γ do proliferador ativado do peroxissomo (PPAR- γ), um fator de transcrição que está envolvido na diferenciação dos adipócitos e no metabolismo da glicose. Ainda que este alelo confira somente 25% de aumento no risco de desenvolvimento da diabetes do tipo 2, é encontrado em mais de 75% de indivíduos descendentes de europeus. Assim, ele pode ajudar a contribuir para uma proporção significativa dos casos de diabetes do tipo 2.

Diabetes do Jovem no Início da Maturidade. Esta forma de diabetes, que responde por 1% a 5% de todos os casos de diabetes, ocorre tipicamente antes dos 25 anos de idade e segue um modelo de herança autossômico dominante. Em contraste a diabetes do tipo 2, não está associada à obesidade. Estudos de *pedigrees* de MODY mostram que cerca de 50% dos casos são causados por mutações no gene que codifica a glicocinase, uma enzima limitadora da taxa de conversão da glicose em glicose-6-fosfato no pâncreas. A MODY também pode ser causada por mutações em qualquer um dos cinco genes que codificam fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento pancreático ou na regulação de insulina: fator nuclear 1- α do hepatócito (HNF1 α), fator nuclear hepático 1- β (HNF1 β), fator promotor de insulina 1 (IPF1) e diferenciação neurogênica 1 (NEUROD1). Mutações nestes genes, todos os quais expressos em células betapancreáticas, acarretam anormalidades das células beta e, assim, diabetes.

■ Ambas as diabetes, do tipo 1 (dependente de insulina) e do tipo 2 (não-dependente de insulina), agrupam-se em famílias, com um forte agrupamento familiar observado para a diabetes do tipo 2. A do tipo 1 tem um início mais precoce, está associada ao HLA e é uma doença auto-imune. A do tipo 2 não é uma doença auto-imune e é mais provável de ser vista em indivíduos obesos. A maioria dos casos de MODY autossômica são causadas por mutações em qualquer um de seis genes específicos.

Obesidade

A obesidade é mais comumente definida como índice de massa corporal (IMC) maior que 30*. Usando este critério, uma pesquisa publicada em 2002 mos-

trou que aproximadamente 30% dos norte-americanos adultos são obesos e um adicional de 35% está sobrepeso (IMC maior que 25 porém menor que 30). A proporção de adultos e crianças obesos continua a crescer rapidamente. Ainda que a obesidade propriamente dita não seja uma “doença”, é um fator de risco importante para várias doenças comuns, incluindo doença do coração, derrame, hipertensão e diabetes do tipo 2.

Como se pode esperar, existe grande correlação entre a obesidade nos pais e nos seus filhos. Isto poderia ser facilmente atribuído a efeitos ambientais comuns: pais e filhos geralmente compartilham dietas e hábitos de exercícios semelhantes. No entanto, existe uma boa evidência de componentes genéticos. Quatro estudos de adoção mostraram, cada um, que o peso corporal de indivíduos adotados correlacionava significativamente com o peso corporal de seus pais naturais, mas não com aqueles de seus pais adotivos. Estudos com gêmeos forneceram também evidências de efeitos genéticos no peso corporal, com a maioria dos estudos gerando estimativas de herdabilidade entre 0,60 e 0,80.

Pesquisas recentes, ajudadas substancialmente por modelos de camundongo, mostraram que vários genes representam, cada um, um papel na obesidade humana. Entre estes genes estão os que codificam a leptina (do grego, “magro”) e seu receptor. O hormônio leptina é secretado por adipócitos (células de estoque de gordura) e se liga a receptores no hipotálamo, onde está o centro de controle de apetite do corpo. Estoques elevados de gordura levam a níveis elevados de leptina, que produz saciedade e perda de apetite. Níveis baixos de leptina levam a aumento de apetite. Camundongos com mutações de perda de função no gene da leptina têm apetites incontroláveis e tornam-se obesos. Quando injetados com leptina, estes camundongos perdem peso. Camundongos com mutações no gene do receptor da leptina não podem responder a níveis elevados de leptina e também podem desenvolver obesidade.

A clonagem de homólogos humanos do gene da leptina e de seu receptor levou a previsões otimistas de que a leptina poderia ser a chave para a perda de peso em humanos (sem o desprazer de dietas e exercícios). Entretanto, a maioria dos humanos obesos possui níveis *altos* de leptina, indicando que o gene da leptina funciona normalmente. Suspeitou-se de defeitos nos receptores da leptina, mas estes são incomuns em humanos. Ainda que mutações no gene da leptina humana e em seu receptor tenham sido identificadas, em alguns humanos com obesidade severa (IMC maior que 40), elas parecem ser extremamente raras. Infelizmente, estes genes não resol-

* O IMC é definido como P/A^2 , onde P é peso em quilogramas e A é altura em metros.

veram o problema da obesidade humana. No entanto, testes clínicos usando a leptina recombinante demonstraram perda de peso moderada em um subgrupo de indivíduos obesos. Além disso, a leptina participa de interações importantes com outros componentes do controle do apetite, como o neuropeptídeo Y, o hormônio estimulante de melanócito α e o seu receptor, o receptor da melanocortina 4 (MC4R). Mutações no gene que codifica MC4R foram encontradas em 3% a 5% dos indivíduos severamente obesos. A identificação destes genes humanos está levando a uma melhor compreensão do controle natural do peso em humanos e pode, eventualmente, levar a tratamentos mais eficientes em alguns casos de obesidade.

■ Estudos de adoção e de gêmeos indicam que pelo menos metade da variação populacional na obesidade pode ser causada por genes. Genes e produtos gênicos específicos envolvidos no controle do apetite e na susceptibilidade à obesidade, incluindo a leptina e seu receptor, estão sendo estudados agora.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (AD), responsável por 60% a 70% dos casos de impedimento cognitivo progressivo entre os idosos, afeta aproximadamente 10% da população com idade superior a 65 anos e 40% da população com idade superior a 85 anos. Como a população está envelhecendo, pressupõe-se que o número de norte-americanos com AD vai aumentar de 4 milhões para um total de 10 milhões no ano de 2010. A AD se caracteriza pela demência e perda de memória progressivas e pela formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares no cérebro, particularmente no córtex cerebral e no hipocampo. As placas e os emaranhados levam à perda neuronal progressiva, e a morte ocorre geralmente 7 a 10 anos depois da aparição dos sintomas.

O risco de desenvolvimento de AD dobra em indivíduos que possuem um parente de primeiro grau afetado. Ainda que a maioria dos casos não pareça ser causada por loci únicos, aproximadamente 10% seguem um modelo de transmissão autossômica dominante. Cerca de 3% a 5% dos casos de AD ocorrem antes da idade de 65 anos e são considerados de início precoce; estes são muito mais propensos a serem herdados de uma maneira autossômica dominante. www

A AD é uma doença geneticamente heterogênea. Cerca de metade dos casos de origem precoce podem ser atribuídos a mutações em qualquer um de três genes, todos os quais afetam a deposição β -amilóide. Dois destes genes, presenilina 1 (PS1) e pre-

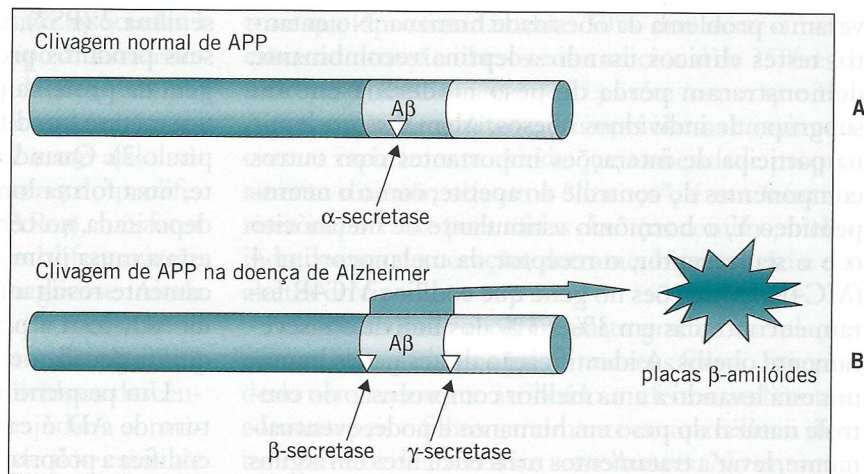
senilina 2 (PS2), são muito similares um ao outro e seus produtos protéicos estão envolvidos na clivagem da proteína precursora β -amilóide (APP) pela γ -secretase (modificação pós-traducional; veja o Capítulo 2). Quando a APP não é clivada normalmente, uma forma longa se acumula excessivamente e é depositada no cérebro (Fig. 12.10). Acredita-se ser esta a causa primária da AD. Mutações em PS1 tipicamente resultam em início especialmente precoce da AD, com a primeira ocorrência de sintomas na quinta década de vida.

Um pequeno número de casos de início prematuro de AD é causado por mutações no gene que codifica a própria APP, localizada no cromossomo 21. Estas mutações em APP rompem os seus sítios normais de clivagem pela secretase (veja a Fig. 12.10) levando mais uma vez ao acúmulo do produto protéico mais longo. É interessante que este gene está presente em três cópias em indivíduos com trissomia do 21, na qual uma cópia extra leva à deposição amilóide e à ocorrência de AD em pacientes com síndrome de Down (veja o Capítulo 6).

Um fator de risco importante para a forma mais comum de início tardio da AD é a variação alélica no locus da apolipoproteína E (APOE), que possui três alelos principais: *e2*, *e3* e *e4*. Estudos conduzidos em diversas populações mostraram que pessoas que possuem uma cópia do alelo *e4* são pelo menos duas a cinco vezes mais propensas a desenvolver AD, enquanto aquelas com duas cópias deste alelo são pelo menos cinco a dez vezes mais propensas a desenvolver AD. O risco varia um pouco entre as populações, com riscos associados a *e4* maiores entre europeus e japoneses e riscos relativamente menores em hispânicos e afro-americanos. Apesar da forte associação entre *e4* e AD, aproximadamente metade dos indivíduos que desenvolvem a AD de início tardio não possui uma cópia do alelo *e4*, e vários dos que são homocigotos para *e4* permanecem livres de AD mesmo em idades avançadas. O produto protéico apolipoproteína E não está envolvido na clivagem da APP, mas, ao contrário, parece estar associado à depuração da amilóide do cérebro.

Rastreamentos genômicos indicam que existem genes AD adicionais, com evidências especialmente fortes para loci de susceptibilidade nas regiões dos cromossomos 10 e 12. Um gene localizado em uma região do cromossomo 12 que codifica a macroglobulina α_2 , um inibidor de protease que interage com a apolipoproteína E. Outro gene nesta região codifica a proteína relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP), que também interage com a apolipoproteína E. Alguns es-

FIGURA 12.10 ■ **A**, Clivagem normal da proteína precursora β -amilóide pela α -secretase. **B**, Clivagem aumentada da proteína precursora β -amilóide pela β -secretase e pela γ -secretase leva a uma forma da proteína que gera a formação da placa amilóide.



todos apóiam uma associação entre os alelos destes genes com a AD de início tardio, enquanto outros falham em repetir esta associação. Ainda permanece desconhecido se estes genes representam papéis significantes na causa da AD.

A AD possui várias características que a tornaram refratária à análise genética. A sua heterogeneidade genética já foi descrita. Além disso, como um diagnóstico definitivo pode ser obtido apenas por uma autópsia de cérebro, é difícil diagnosticar membros de famílias vivos (ainda que características clínicas e estudos de imagem cerebral possam fornecer fortes evidências de que o indivíduo está afetado pela AD). Finalmente, em razão de o início da doença ocorrer muito tardiamente na vida, indivíduos portadores de mutações de predisposição à AD podem morrer de outra causa antes de desenvolverem a doença. Estes indivíduos poderiam então ser diagnosticados erroneamente como não-portadores. Estes tipos de dificuldades emergem não somente com a AD, mas com várias outras doenças comuns do adulto. A despeito destes obstáculos, vários genes AD já foram identificados, levando a uma melhor compreensão da doença e à possibilidade de tratamento da AD mais eficiente.

■ Aproximadamente 10% dos casos de AD são causados por genes autossômicos dominantes. Casos de início prematuro se agrupam em famílias e são mais propensos a seguirem o modelo de herança autossômica dominante. Esta doença é geneticamente heterogênea: pelo menos quatro genes de susceptibilidade à AD já foram identificados. Três destes genes (codificando a presenilina 1, a presenilina 2 e a proteína precursora β -amilóide) causam a AD de início precoce e afetam a clivagem e o processamento da proteína precursora amilóide. O quarto codifica a proteína apolipoproteína E e é fortemente associado à AD de início tardio.

Alcoolismo

Em algum ponto de suas vidas, o alcoolismo é diagnosticado em aproximadamente 10% dos homens adultos e em 3% a 5% das mulheres adultas nos Estados Unidos (veja a Tabela 12.7). Mais de 100 estudos mostraram que esta doença se agrupa em famílias: o risco de desenvolver alcoolismo entre indivíduos com um dos genitores afetados é três a cinco vezes maior que para aqueles com os genitores não-afetados. A maioria dos estudos com gêmeos gerou taxas de concordância para gêmeos DZ de menos que 30% e para gêmeos MZ em mais de 60%. Estudos de adoção mostraram que a prole de um genitor alcoólatra, mesmo quando criada por genitores não-alcoólatras, possui um risco elevado em quatro vezes de desenvolver a doença. Para controlar efeitos pré-natais possíveis de uma mãe alcoólatra, alguns estudos incluíram somente a prole de pais alcoólatras. Os resultados permaneceram os mesmos. Estes dados mostram que podem existir genes que predisporiam algumas pessoas ao alcoolismo.

Alguns pesquisadores distinguem dois subtipos principais de alcoolismo. O tipo I é caracterizado pelo início tardio (depois dos 25 anos de idade), ocorrência em ambos os sexos e dependência psicológica maior ao álcool. Os alcoólatras do tipo II são mais propensos a serem introvertidos, bebedores solitários. Esta forma de alcoolismo é menos propensa a se agrupar em famílias (um estudo gerou uma estimativa de herdabilidade de 0,21), tem um curso menos severo e é mais facilmente tratada. O alcoolismo do tipo II é visto predominantemente em homens, tipicamente ocorre antes dos 25 anos de idade e tende a envolver indivíduos extrovertidos e caçadores de emoções. Esta forma é mais difícil de se tratar bem-sucedidamente e tende a se agrupar muito mais fortemente em famílias, com um estudo obtendo uma estimativa de herdabilidade de 0,88.

Já se sabe há bastante tempo que a resposta psicológica do indivíduo ao álcool pode ser influenciada pela variação em enzimas-chave responsáveis pelo metabolismo do álcool: álcool desidrogenases (ADH), que convertem etanol em acetaldeído, e aldeído desidrogenases (ALDH), que convertem acetaldeído em acetato. Em particular, um alelo do gene *ALDH2* (*ALDH2*2*) resulta em acúmulo excessivo de acetaldeído e, assim, em ruborização facial, náusea, palpitações e tontura. Devido a estes efeitos desagradáveis, indivíduos que possuem o alelo *ALDH2*2* são muito menos propensos a se tornarem alcoólatras. Este alelo “protetor” é comum em algumas populações asiáticas, mas raro em outras populações.

Existem hoje em dia evidências menos confiáveis no que diz respeito a genes que podem predispor indivíduos a se tornarem viciados em álcool. Evidências foram publicadas para uma associação entre o alcoolismo e um polimorfismo de fragmento de restrição ligado ao gene do receptor da dopamina D_2 . Como os receptores de dopamina são parte da via de recompensa do cérebro, esta associação tem um pouco de apelo intuitivo. No entanto, a maioria dos estudos falhou em repetir esta associação, e hoje parece improvável que este polimorfismo contribua de modo importante para a susceptibilidade ao alcoolismo. A incapacidade em replicar este achado reflete algumas das dificuldades encontradas nos estudos de associação populacional (veja o Capítulo 8). Ainda assim, estudos de gêmeos e de adoção mencionados anteriormente são convincentes, e é bastante possível que rastreamentos genômicos e estudos com genes candidatos em andamento agora possam revelar genes que influenciem a susceptibilidade para esta doença importante.

Deve-se enfatizar que nos referimos a genes que possam aumentar a *susceptibilidade* de uma pessoa ao alcoolismo. Esta é obviamente uma doença que precisa de componentes ambientais, apesar da constituição genética.

■ Estudos de gêmeos e de adoção mostraram que o alcoolismo se agrupa fortemente em famílias, refletindo uma possível contribuição genética para esta doença. O agrupamento familiar é particularmente forte para o alcoolismo do tipo II (forma de início precoce que afeta principalmente homens).

Doenças Psiquiátricas

Duas das principais doenças psiquiátricas, esquizofrenia e o distúrbio bipolar, foram o assunto de numerosos estudos genéticos. Estudos de gêmeos, adoção e familiares mostraram que ambas as doenças se agregam em famílias.

Esquizofrenia. A esquizofrenia é uma doença emocional severa caracterizada por delírios, alucinações, fuga da realidade e comportamento bizarro, retraído ou inapropriado (ao contrário do pensamento popular, a esquizofrenia não é uma doença de “personalidade dividida”). O risco de recorrência ao longo da vida para a esquizofrenia entre a prole de um genitor afetado é de aproximadamente 8% a 10%, cerca de dez vezes maior que o risco da população geral. O risco empírico aumenta quando mais parentes são afetados. Por exemplo, um indivíduo com um irmão afetado e um genitor afetado tem um risco de aproximadamente 17% e um indivíduo com dois genitores afetados tem um risco de 40% a 50%. O risco diminui quando o membro afetado da família é um parente de segundo ou de terceiro grau. Detalhes são dados na Tabela 12.9. Analisando este quadro, pode parecer confuso que a proporção de probandos esquizofrênicos que possui um genitor afetado seja só de 5%, substancialmente menor que o risco para outros parentes de primeiro grau (ex., irmãos, pais afetados e sua prole). Isto pode ser explicado pelo fato de esquizofrênicos serem menos propensos a se casar e produzir filhos que outros indivíduos. Existe, assim, seleção substancial contra a esquizofrenia na população.

Estudos de gêmeos e de adoção indicam que fatores genéticos estão provavelmente envolvidos na esquizofrenia. Dados retirados de cinco estudos de gêmeos diferentes mostraram 47% de taxa de concordância para gêmeos MZ comparados com somente 12% para gêmeos DZ. A taxa de concordância para gêmeos MZ criados separadamente, 46%, é quase a mesma que para gêmeos MZ criados juntos. O risco de desenvolver a doença para uma prole de

TABELA 12.9 ■ Risco de Recorrência para Parentes de Esquizofrênicos Baseado em Estudos Múltiplos de Populações Européias Ocidentais

Parentesco com o probando	Risco de recorrência (%)
Gêmeo monozigótico	44,3
Gêmeo dizigótico	12,1
Prole	9,4
Irmão	7,3
Sobrinho	2,7
Neto	2,8
Primo de primeiro grau	1,6
Cônjuge	1,0

Adaptada de McGue et al. (1986) The analysis of schizoprenia family data.

Behar benet 16:75-87

um genitor esquizofrênico que foi adotada por pais normais é de cerca de 10%, aproximadamente o mesmo risco que quando a prole é criada por um genitor biológico esquizofrênico.

Mais de dez rastreamentos genômicos foram realizados em um esforço de se localizar genes para a esquizofrenia. Enquanto inúmeras regiões cromossômicas foram implicadas, nenhum gene para esquizofrenia foi conclusivamente identificado. No entanto, ligações a várias regiões cromossômicas foram repetidas em múltiplas populações e genes específicos nestas regiões foram analisados. Algumas das técnicas discutidas no Capítulo 8 (desequilíbrio de ligação, análise de genes candidatos) identificaram associações promissoras entre esquizofrenia e vários genes expressos no cérebro cujos produtos interagem com receptores de glutamato. Estes incluem disbindina (cromossomo 6p), neuregulina 1 (cromossomo 8p) e G72 (cromossomo 13q). Cada uma destas associações foi identificada em uma população específica, e estudos extras em outras populações serão necessários para repetir estes achados.

Distúrbio Bipolar. O distúrbio bipolar, também conhecido como distúrbio maníaco-depressivo, é uma forma de psicose na qual são vistas variações extremadas de humor e instabilidade emocional. A prevalência desta doença na população geral é de aproximadamente 0,5% a 1%, mas aumenta para 5% a 10% entre aqueles que possuem um parente de primeiro grau afetado. Um estudo fundamentado em registros de gêmeos dinamarqueses gerou taxas de concordância de 70% e 24% para gêmeos MZ e DZ, respectivamente. As taxas de concordância correspondentes para o distúrbio afetado unipolar (depressão principal) foram de 54% e 19%. Assim, parece que o distúrbio bipolar é mais fortemente influenciado por fatores genéticos que o distúrbio unipolar.

Assim como a esquizofrenia, vários estudos de ligação foram realizados a fim de identificar genes que contribuem para o distúrbio bipolar. Uma euforia considerável foi gerada alguns anos atrás quando se relatou ligação desta doença a um polimorfismo no cromossomo 11p. Este estudo examinou uma série de famílias da antiga ordem Amish, na qual a doença é transmitida de uma forma autossômica dominante. Como discutido no Quadro 12.1, o uso de populações isoladas como esta deve elevar a probabilidade de identificação de um único gene causador. Análises de ligação inicialmente geraram um valor LOD (veja o Capítulo 8) de 4,0. Entretanto, o resultado foi posteriormente revertido com a adição de outro ramo ao heredograma e quando dois membros da família inicialmente não-afetados, que não portavam o alelo marcador que segregava com a doença, subsequentemente

desenvolveram a doença. Isto demonstra a sensibilidade da análise de ligação a mudanças de *status* para a doença. Várias famílias adicionais foram estudadas desde então, e o valor LOD ao final foi para -9,0 (i. e., as chances são de 1 bilhão em 1 *versus* a ligação ao marcador do cromossomo 11).

Comentários sobre as Doenças Psiquiátricas. Estudos de ligação em larga escala envolvendo milhares de polimorfismos espalhados no genoma foram realizados para a esquizofrenia e o distúrbio bipolar. Além disso, inúmeros genes candidatos foram testados para ligação ou associação com ambas as doenças. A maioria destes candidatos foi escolhida com base no envolvimento conhecido de certos neurotransmissores, receptores ou enzimas relacionadas a neurotransmissores em cada doença. (Por exemplo, a esquizofrenia pode ser tratada com drogas que bloqueiam os receptores de dopamina e o distúrbio bipolar é às vezes tratado com lítio.) Nenhum dos genes candidatos testados até então, incluindo aqueles que codificam o contratransportador sódio-lítio, vários componentes dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgicos e várias enzimas relacionadas a neurotransmissores (como a oxidade monoamínica, a dopamina β -hidroxilase e a tirosina hidroxilase), foram mostradas inequivocamente como estando associadas a estas doenças.

Estes resultados revelam algumas das dificuldades encontradas em estudos genéticos de doenças complexas em geral e em doenças psiquiátricas em particular. Sem dúvida, estas doenças são heterogêneas, refletindo a influência de inúmeros fatores genéticos e ambientais. Mais ainda, a definição do fenótipo não é direta e pode mudar com o tempo. Como a história do distúrbio afetivo bipolar mostra, algumas mudanças podem ser críticas. Várias medidas estão sendo tomadas para melhorar a probabilidade de que sejam encontrados genes envolvidos nestas condições. Os fenótipos estão sendo definidos de maneira padronizada e rigorosa. Tamanhos amostrais maiores de indivíduos afetados, com definição mais rigorosa de fenótipo estão sendo coletados num esforço de melhorar o poder de detecção da ligação e da associação. A heterogeneidade pode ser diminuída pelo estudo de subtipos clinicamente definidos destas doenças e pela realização de estudos em populações geneticamente homogêneas.

■ A agregação familiar marcante foi observada para a esquizofrenia e para o distúrbio afetivo bipolar. Genes que codificam neurotransmissores, receptores e enzimas relacionadas a neurotransmissores foram estudados em famílias e vários rastreamentos genômicos foram realizados. Ainda que nenhum gene de predisposição específico para estas doenças tenha sido conclusivamente identificado, vários candidatos promissoras estão sendo agora estudados.

Outras Doenças Complexas

As doenças discutidas neste capítulo representam algumas das doenças multifatoriais mais comuns e aquelas para as quais progresso significativo foi feito na identificação de genes. Muitas outras doenças multifatoriais estão sendo estudadas agora, e, em alguns casos, genes de susceptibilidade específicos foram identificados. Estes incluem, por exemplo, a doença de Parkinson, a perda da audição, a esclerose múltipla, a esclerose lateral amiotrófica, a epilepsia, a asma, a doença inflamatória do intestino e algumas formas de cegueira (veja a Tabela 12.7 e a Tabela 8.3 no Capítulo 8).

Alguns Princípios Gerais e Conclusões

Alguns princípios gerais podem ser deduzidos dos resultados obtidos até então no que diz respeito à genética de doenças complexas. Primeiro, as formas mais fortemente herdadas das doenças complexas quase sempre têm início precoce (exemplos incluem o câncer de mama, a doença de Alzheimer e doenças cardíacas). Geralmente representam subgrupos de casos nos quais existe herança monogênica. Segundo, quando existe lateralidade, formas bilaterais às vezes se agrupam mais fortemente em famílias (ex., lábio leporino/palato fendido). Terceiro, enquanto o modelo de limiar específico para sexo se encaixa em doenças complexas (ex., estenose pilórica, lábio leporino/palato fendido, autismo, doença cardíaca), ele falha em encaixar em outro (ex., diabetes do tipo 1).

Existe tendência, particularmente entre o público leigo, de supor que a presença de componentes genéticos significa que o curso da doença não pode ser alterado ("Se é genético, você não pode mudá-lo"). Isto está incorreto. A maioria das doenças descritas possui componentes tanto genéticos quanto ambientais. Assim, a modificação ambiental (ex., dieta, exercícios, redução do estresse), não raro, pode reduzir o risco significativamente. Estas modificações podem ser especialmente importantes para indivíduos que possuem um histórico familiar da doença, porque são propensos a desenvolver precocemente a doença. Aqueles com histórico familiar de doença cardíaca, por exemplo, freqüentemente podem adicionar vários anos de vida produtiva com modificações relativamente pequenas no estilo de vida. Por meio da indicação daqueles que podem beneficiar-se mais da intervenção, a genética serve de objetivo da medicina preventiva.

Além disso, deve-se enfatizar que a identificação de alterações genéticas específicas pode levar à prevenção e a tratamentos mais eficientes para a doen-

ça. A identificação de mutações que causam câncer de cólon familiar pode permitir o rastreamento e a prevenção precoces de metástase. O achado de um gene responsável pelo defeito de um neurotransmissor em um distúrbio comportamental como a esquizofrenia poderia levar ao desenvolvimento de drogas mais eficientes. Em alguns casos, como na hipercolesterolemia, a terapia gênica pode ser útil. É importante para profissionais da saúde manterem seus pacientes cientes destes fatos.

Enquanto a genética das doenças comuns é complexa e geralmente confusa, o impacto na saúde pública destas doenças e a evidência de fatores hereditários em sua etiologia demandam que estudos genéticos sejam realizados. Um progresso substancial já foi feito. Sem dúvida, a próxima década será testemunha de vários avanços na compreensão e no tratamento destas doenças.

LEITURAS SUGERIDAS

- Baron M (2001) Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls. *Am J Hum Genet* 68:299-312
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S (2000) Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404:644-651
- Bell GI, Polonsky KS (2001) Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function. *Nature* 414:788-791
- Botstein D, Risch N (2003) Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 33:228-237.
- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD (1999) Neural-tube defects. *N Engl J Med* 341:1509-1519
- Breslow JL (2000) Genetics of lipoprotein abnormalities associated with coronary artery disease susceptibility. *Annu Rev Genet* 34:233-254
- Busch CP, Hegele RA (2001) Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus. *Clin Genet* 60:243-254
- Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF (1971) *The Genetics of Human Populations*. W. H. Freeman, San Francisco, CA
- Chapman PF, Falinska AM, Knevet SG, Ramsay MF (2001) Genes, models and Alzheimer's disease. *Trends Genet* 17:254-261
- Cloninger CR (2002) The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13365-13367
- Dumaine R, Antzelevitch C (2002) Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 17:36-42
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345:971-980
- Field LL (2002) Genetic linkage and association studies of type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 45:21-35
- Folstein SE, Rosen-Sheidley B (2001) Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Rev Genet* 2:943-955

- Franz WM, Muller OJ, Katus HA (2001) Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment. *Lancet* 358:1627-1637
- Glazier AM, Nadeau JH, Aitman TJ (2002) Finding genes that underlie complex traits. *Science* 298:2345-2349
- Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shepard T, Jagoda A, Latchaw RE, Todd HW, Viste K, Starke R, Girgus MS, Marler J, Emr M, Hart N (2001) Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology* 56:997-1008
- Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel J-M (2002) Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds) *The Genetic Basis of Common Diseases*, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, pp 127-154
- King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds) (2002) *The Genetic Basis of Common Diseases*, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford
- Lansbury PT Jr, Brice A (2002) Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products. *Curr Opin Genet Dev* 12:299-306
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS (2001) Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104:545-556
- MacGregor AJ, Snieder H, Schork NJ, Spector TD (2000) Twins: novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends Genet* 16:131-134
- Marban E (2002) Cardiac channelopathies. *Nature* 415:213-218
- Meisler MH, Kearney J, Ottman R, Escayg A (2001) Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu Rev Genet* 35:567-588
- Melvin EC, George TM, Worley G, Franklin A, Mackey J, Viles K, Shah N, Drake CR, Enterline DS, McLone D, Nye J, Oakes WJ, McLaughlin C, Walker ML, Peterson P, Brei T, Buran C, Aben J, Ohm B, Bermans I, Qumsiyeh M, Vance J, Pericak-Vance MA, Speer MC (2000) Genetic studies in neural tube defects. NTD Collaborative Group. *Pediatr Neurosurg* 32:1-9
- Myers AJ, Goate AM (2001) The genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 14:433-440
- Neale MC, Cardon LR (1992) *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands
- Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C (2002) The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 10:196-243
- Reich T, Hinrichs A, Culverhouse R, Bierut L (1999) Genetic studies of alcoholism and substance dependence. *Am J Hum Genet* 65:599-605
- Rice TK, Borecki IB (2001) Familial resemblance and heritability. *Adv Genet* 42:35-44
- Rowland LP, Shneider NA (2001) Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 344:1688-1700
- Scheuner MT (2001) Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 16:251-260
- Selkoe DJ, Podlisny MB (2002) Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 3:67-99
- Simard J, Dumont M, Soucy P, Labrie F (2002) Perspective: prostate cancer susceptibility genes. *Endocrinology* 143:2029-2040
- Towbin JA, Bowles NE (2002) The failing heart. *Nature* 415:227-233

RECURSOS NA INTERNET

Human Genome Epidemiology Network Reviews (contains links to review articles on genetics of Mendelian and common diseases)

<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/reviews.htm>

International Center for Birth Defects Web Guide

<http://www.icbd.org/link.htm>

QUESTÕES DE ESTUDO

1. Considere uma característica multifatorial que é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. Indique que tipo de reprodução é o de maior risco para produzir crianças afetadas (pai afetado e mãe normal *versus* pai normal e mãe afetada). O risco de recorrência é maior para seus filhos ou suas filhas?
2. Considere uma doença que conhecidamente possui risco de recorrência para irmãos de 5%. Este risco de recorrência poderia ser o resultado tanto de herança multifatorial quanto de um gene único autossômico dominante com 10% de penetrância. Como você testaria qual destas possibilidades é correta?
3. Um membro de um par de gêmeos MZ é afetado por uma doença autossômica dominante e outro não. Liste duas maneiras diferentes possíveis para esta ocorrência.
4. Suponha que a herdabilidade da gordura corporal seja de 0,80 quando são estudadas correlações entre irmãos, mas somente de 0,50 quando correlações entre pais e filhos são estudadas. Suponha também que a correlação positiva significativa é observada na gordura corporal medida nos cônjuges. Como você interpretaria estes resultados?