



Genética do Comportamento

5ª edição

Robert Plomin

John C. DeFries

Gerald E. McClearn

Peter McGuffin



SOBRE OS AUTORES

Robert Plomin. É integrante do Medical Research Council, professor de Genética do Comportamento no Instituto de Psiquiatria, em Londres, onde também é diretor do Centro de Psiquiatria Social, Genética e Comportamental.

John C. DeFries. É professor de psicologia e membro do conselho universitário do Instituto de Genética do Comportamento, da Universidade do Colorado, Boulder.

Gerald E. McClearn. É Professor na Faculdade de Saúde e Desenvolvimento Humano, na Universidade Estadual da Pensilvânia, University Park.

Peter McGuffin. É orientador no Instituto de Psiquiatria (IoP), no Kings College, Londres. Anteriormente foi diretor do Centro de Pesquisas Médicas do Centro de Pesquisa em Psiquiatria Social, Genética e do Desenvolvimento, no IoP



G328 Genética do comportamento [recurso eletrônico] / Robert Plomin
... [et al.] ; tradução: Sandra Maria Mallmann da Rosa ;
revisão técnica: Jeny Rachid Cursino-Santos. – 5. ed. –
Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2011.

Editado também como livro impresso em 2011.
ISBN 978-85-363-2537-8

1. Psiquiatria. 2. Genética – Comportamento. I. Plomin,
Robert.

CDU 616.89:575

Catálogo na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

Genética do Comportamento

5ª edição

Robert Plomin
John C. DeFries
Gerald E. McClearn
Peter McGuffin

Tradução:

Sandra Maria Mallmann da Rosa

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Jeny Rachid Cursino-Santos

Mestre e Doutora em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP).

Pós-doutora pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) e pelo

New York Blood Center, divisão do Lindsay F. Kimball Research Institute, NY, EUA.

Professora do Programa de Pós-graduação em Psicobiologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (USP), ministrando a disciplina: Genética do Comportamento.

Versão impressa
desta obra: 2011



2011

Obra originalmente publicada sob o título *Behavioral Genetics*, Fifth Edition
ISBN 9781429205771

First published in the United States by Worth Publishers, New York.
Originalmente publicado nos Estados Unidos por Worth Publishers, New York.
© 2009, Worth Publishers. All Rights Reserved. Todos os direitos reservados.

Capa

Paola Manica

Preparação do original

Maria Edith Amorim Pacheco

Leitura final

Marcos Vinícius Martim da Silva

Editora Sênior – Ciências humanas

Mônica Ballejo Canto

Editora responsável por esta obra

Amanda Munari

Projeto e editoração

Armazém Digital Editoração Eletrônica – Roberto Vieira

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana

90040-340 Porto Alegre RS

Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center

Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP

Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL

PRINTED IN BRAZIL

PREFÁCIO

A genética foi uma das principais realizações científicas do século XX, começando pela descoberta das leis de Mendel sobre a hereditariedade e culminando no primeiro mapeamento da sequência completa de DNA do genoma humano. O ritmo das descobertas continuou acelerado na primeira parte do século XXI. Um dos desenvolvimentos mais marcantes nas ciências do comportamento durante as últimas décadas é o crescente reconhecimento e a valorização da contribuição dos fatores genéticos. A genética não é como um vizinho que bate papo por cima da cerca dando alguns palpites úteis; ela é central para as ciências do comportamento. Na verdade, a genética é central para todas as ciências naturais e proporciona às ciências do comportamento um lugar dentro das ciências biológicas.

A genética inclui diferentes estratégias de pesquisa, como os estudos de gêmeos e de adoção (chamados de genética quantitativa), que investigam a influência dos fatores genéticos e ambientais, como também as estratégias para identificar genes específicos (chamada de genética molecular). A genética do comportamento é uma especialidade que aplica essas estratégias de pesquisa ao estudo do comportamento, como a genética psiquiátrica (genética da doença mental) e a psicofarmacogenética (genética das respostas comportamentais aos fármacos).

O objetivo deste livro é compartilhar com você o nosso entusiasmo em relação à genética do comportamento, um campo no qual consideramos que foram feitas algumas das descobertas mais importantes nas ciências do comportamento nos últimos anos. Esta é a quinta edição de um livro-

-texto (Plomin, DeFries e McClearn, 1980) que se seguiu a uma primeira versão (McClearn e DeFries, 1973). As primeiras edições direcionaram o foco para a genética do comportamento. A terceira edição (Plomin et al., 1997) foi inteiramente reescrita, com um foco em temas atuais e não na metodologia. A quarta edição acrescentou como coautor Peter McGuffin, que é um especialista em análise genética quantitativa e molecular da psicopatologia. A quinta edição continua a enfatizar *o que* sabemos sobre genética em psicologia e psiquiatria, mais do que *como* sabemos isso. O objetivo aqui não é treinar os alunos para se transformarem em geneticistas do comportamento, mas apresentar os estudantes das ciências comportamentais, biológicas e sociais ao campo da genética do comportamento. A quinta edição atualiza o livro com mais de 800 novas referências neste campo, que avança a passos largos. Também aumenta o capítulo sobre psicopatologia para três capítulos, refletindo o enorme crescimento da pesquisa genética sobre a doença mental. E também acrescenta um capítulo novo, chamado “Caminhos entre os genes e o comportamento”.

Começamos com um capítulo introdutório que, esperamos, aguce o seu apetite para aprender sobre a genética nas ciências do comportamento. Os capítulos seguintes apresentam as regras básicas da hereditariedade, sua base no DNA e os métodos utilizados para encontrar a influência genética e identificar genes específicos. O restante do livro destaca o que é conhecido a respeito da genética na psicologia e na psiquiatria. As áreas que mais se conhece são as das habilidades e dos transtornos cognitivos, da psicopato-

logia e da personalidade. Também levamos em conta as áreas da psicologia que foram introduzidas mais recentemente na genética, como a psicologia da saúde e o envelhecimento. Esses temas são seguidos de três capítulos, um sobre os caminhos entre os genes e o comportamento, um sobre o ambiente e um sobre evolução. O futuro da pesquisa genética reside no que chamamos de genômica comportamental, a compreensão dos caminhos entre os genes e o comportamento, desde a expressão dos genes até o cérebro. À primeira vista, um capítulo sobre o ambiente pode parecer um pouco estranho em um livro-texto sobre genética, mas na verdade o ambiente é decisivo em cada passo dos caminhos entre os genes, o cérebro e o comportamento. Uma das controvérsias mais antigas nas ciências do comportamento, a chamada controvérsia da natureza (genética) *versus* criação (ambiente), deu vez a uma visão de que tanto a natureza quanto a criação são importantes para os complexos traços comportamentais. Além do mais, a pesquisa genética fez descobertas importantes sobre como o ambiente afeta o desenvolvimento do comportamento. O capítulo sobre o ambiente é seguido por um capítulo sobre evolução porque esta pode ser encarada como uma mudança ambiental em nível macro da população, em vez de individualmente. O último capítulo se volta para o futuro da genética do comportamento. Ao longo de todos esses capítulos, a genética quantitativa e a genética molecular estão interligadas. Um dos desenvolvimentos mais empolgantes na genética comportamental é a capacidade de começar a identificar genes específicos que influenciam o comportamento.

Como a genética do comportamento é um campo interdisciplinar que combi-

na a genética e as ciências do comportamento, ela é muito complexa. Tentamos escrever sobre ela da maneira mais simples possível sem, no entanto, sacrificar a integridade da apresentação. Embora a revisão que fazemos do assunto seja representativa, ela não é de forma alguma exaustiva ou enciclopédica. A história e a metodologia estão relegadas aos quadros e a um apêndice para que possamos manter o foco no que sabemos agora sobre genética e comportamento. O apêndice de Shaun Purcell apresenta uma visão geral das estatísticas, da teoria genética quantitativa e um tipo de análise genética quantitativa chamada de ajuste de modelo.

O texto é permeado por 24 breves *resumos* autobiográficos de pesquisadores na área com o objetivo de personalizar a pesquisa. Os *resumos* pretendem apenas ser representativos dos pesquisadores na área, mais do que uma lista de honra dos pesquisadores mais ilustres. Para reforçar este ponto, muitos dos *resumos biográficos* desta edição são diferentes dos que se encontram na edição anterior. Aqui, procuramos acrescentar especialmente *resumos biográficos* de cientistas mais jovens. Somos gratos aos nossos colegas pela contribuição com informações autobiográficas e fotografias.

Esta edição se beneficiou enormemente com as críticas de muitos colegas, cuja lista é muito grande para ser nomeada. Somos gratos a Helena Kiernan, que nos ajudou a organizar a revisão, em uma corrida para ver quem chegaria primeiro: o livro ou seu bebê. Como na edição anterior, Mary Louise Byrd, editora do nosso projeto, agilizou o processo de publicação. Também reconhecemos o esforço e apoio do nosso editor, Erik E. Gilg, que nos incentivou a realizar esta revisão e acelerou a sua publicação.

SUMÁRIO

PREFÁCIO	v
1 VISÃO GERAL	11
2 AS LEIS DA HEREDITARIEDADE DE MENDEL	15
Primeira lei da hereditariedade de Mendel	16
Segunda lei da hereditariedade de Mendel	21
3 ALÉM DAS LEIS DE MENDEL	27
Genes no cromossomo X	27
Outras exceções às leis de Mendel	30
Traços complexos	34
Herança de genes múltiplos	39
4 DNA: A BASE DA HEREDITARIEDADE	46
DNA	46
Expressão gênica	52
Mutações	54
Detecção de polimorfismos	56
Cromossomos	58
5 NATUREZA, CRIAÇÃO E COMPORTAMENTO	64
Experimentos genéticos para investigar o comportamento animal	64
Investigação da genética do comportamento humano	75
Herdabilidade	85
Igualdade	93
6 IDENTIFICAÇÃO DOS GENES	95
Comportamento animal	95
Comportamento humano	108
Ética e o futuro	117

7	TRANSTORNOS COGNITIVOS	120
	Transtorno cognitivo geral: genética quantitativa	120
	Transtorno cognitivo geral: transtornos monogênicos	122
	Transtorno cognitivo geral: anormalidades cromossômicas	129
	Transtornos de aprendizagem	133
	Demência	141
8	HABILIDADE COGNITIVA GERAL	145
	Destaques históricos	147
	Visão geral da pesquisa genética	153
	Pesquisa desenvolvimental	160
	Identificação dos genes	166
9	HABILIDADES COGNITIVAS ESPECÍFICAS	170
	Fatores amplos das habilidades cognitivas específicas	170
	Medidas do processamento de informação	176
	Análise genética multivariada: níveis de processamento	180
	Desempenho escolar	183
	Identificação dos genes	188
10	ESQUIZOFRENIA	190
	Estudos de família	191
	Estudos de gêmeos	193
	Estudos de adoção	196
	Esquizofrenia ou esquizofrenias?	198
	Identificação dos genes	200
11	OUTRAS PSICOPATOLOGIAS ADULTAS	202
	Transtornos de humor	202
	Transtornos de ansiedade	208
	Outros transtornos	211
	Co-ocorrência de transtornos	212
	Identificação dos genes	215
12	PSICOPATOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO	217
	Autismo	217
	Transtornos de déficit de atenção e comportamento disruptivo	220
	Transtornos de ansiedade	224
	Outros transtornos	225

13	PERSONALIDADE E TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE	229
	Questionários de autorrelato	230
	Outras medidas da personalidade	233
	Outros achados	235
	Personalidade e psicologia social	237
	Transtornos de personalidade	242
	Identificação dos genes	248
14	PSICOLOGIA DA SAÚDE E DO ENVELHECIMENTO	252
	Psicologia da saúde	252
	Psicologia e envelhecimento	267
15	CAMINHOS ENTRE OS GENES E O COMPORTAMENTO	271
	O transcriptoma: expressão gênica ao longo do genoma	273
	O proteoma: proteínas codificadas ao longo do transcriptoma	277
	O cérebro	278
16	A INTERAÇÃO ENTRE GENES E AMBIENTE	289
	Ambiente não compartilhado	290
	Correlação genótipo-ambiente	298
	Interação genótipo-ambiente	307
17	EVOLUÇÃO E COMPORTAMENTO	315
	Charles Darwin	315
	Genética da população	320
	Psicologia evolutiva	322
18	O FUTURO DA GENÉTICA DO COMPORTAMENTO	331
	Genética quantitativa	331
	Genética molecular	333
	Natureza e criação	335
APÊNDICE		
	MÉTODOS ESTATÍSTICOS EM GENÉTICA DO COMPORTAMENTO	338
	Introdução	338
	Genética quantitativa	353
	Genética molecular	381

GLOSSÁRIO	391
REFERÊNCIAS	402
WEB SITES	459
ÍNDICE ONOMÁSTICO	461
ÍNDICE REMISSIVO	476



VISÃO GERAL

Algumas das descobertas recentes mais importantes sobre o comportamento envolvem a genética. Por exemplo, o autismo (Capítulo 12) é um transtorno raro, porém grave, que inicia cedo na infância e no qual a criança se isola socialmente, não se envolve no contato visual nem físico, e apresenta acentuados déficits de comunicação e comportamento estereotipado. Até a década de 1980, achava-se que o autismo tinha causas ambientais por conta de pais frios e rejeitadores ou por danos cerebrais. Entretanto, estudos genéticos comparando o risco em gêmeos univitelinos, que são geneticamente idênticos (como clones), e em gêmeos fraternos, que são apenas 50% iguais geneticamente, indicam uma influência genética substancial. Se um membro de um par de gêmeos idênticos for autista, o risco de que o outro gêmeo também seja autista é muito alto, em torno de 60%. Em contraste, entre gêmeos fraternos o risco é muito baixo. Os estudos de genética molecular estão tentando identificar genes individuais que contribuam para a suscetibilidade genética ao autismo.

No final da infância, uma preocupação muito comum, especialmente em relação aos meninos, é um conjunto de problemas do déficit de atenção e comportamento disruptivo chamado transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) – Capítulo 12. Estudos com gêmeos demonstraram que o TDAH é altamente herdado (geneticamente influenciado). O TDAH é uma das primeiras áreas comportamentais em que foram identificados genes específicos. Embora muitas

outras áreas da psicopatologia infantil apresentem influência genética, nenhuma tem tanta relação com a herança quanto o autismo e o TDAH. Alguns problemas de comportamento, como a ansiedade infantil e a depressão, são apenas moderadamente herdados; outros, como a conduta antissocial na adolescência, apresentam pouca influência genética.

O mais relevante entre alunos universitários são traços de personalidade como os comportamentos de risco, frequentemente chamados de busca de sensações (Capítulo 13), uso e abuso de droga (Capítulo 14) e habilidades de aprendizagem (Capítulos 8 e 9). Todos esses domínios têm consistentemente mostrado substancial influência genética em estudos com gêmeos e têm recentemente fornecido informação sobre genes individuais que contribuem para a sua herdabilidade. Esses domínios também são exemplos de um princípio geral importante: os genes não só contribuem para transtornos como o autismo e o TDAH; eles também desempenham um papel importante na variação normal. Por exemplo, você pode se surpreender ao saber que as diferenças de peso são quase tão passíveis de ser herdadas quanto a estatura (Capítulo 14). Embora possamos controlar o quanto comemos e sejamos livres para levar adiante dietas radicais, as diferenças entre nós quanto ao peso são muito mais uma questão de natureza (genética) do que de criação (ambiente). Além do mais, a variação do peso normal é tão passível de ser herdada quanto o sobrepeso ou a obesidade. O mesmo vale para o com-

portamento. As diferenças genéticas não fazem apenas com que alguns de nós sejamos anormais; elas também contribuem para as diferenças entre todos na variação normal da personalidade e das habilidades cognitivas.

Uma das histórias de maior sucesso da genética envolve o transtorno comportamental mais comum do final da vida, a terrível perda da memória e a confusão da doença de Alzheimer, que atinge um em cada cinco indivíduos na faixa dos 80 anos (Capítulo 7). Embora a doença de Alzheimer raramente ocorra antes dos 60 anos, alguns casos de demência precoce ocorrem em famílias de uma forma que sugere a influência de apenas um gene. Em 1992, descobriu-se que um único gene no cromossomo 14 era responsável por muitos desses casos de início precoce.

O gene no cromossomo 14 não é o responsável pela forma mais comum da doença de Alzheimer que ocorre após os 60 anos. Como acontece na maior parte dos transtornos de comportamento, a doença de Alzheimer com início tardio não é causada por um único gene. Entretanto, estudos com gêmeos indicam influência genética. Se você tem um gêmeo com doença de Alzheimer, o seu risco de desenvolvê-la é duas vezes maior se você for gêmeo idêntico em vez de fraterno.

Mesmo em transtornos complexos, como o Alzheimer de início tardio, agora é possível identificar os genes que contribuem para o risco da doença. Em 1993, foi identificado um gene que prediz o risco da doença com muito mais precisão do que qualquer outro fator de risco conhecido. Se você herdar uma cópia de uma forma particular (alelo) do gene, o seu risco de ter doença de Alzheimer fica em torno de quatro vezes mais do que se você tiver outro alelo. No caso de herdar duas cópias do alelo (uma de cada um dos seus pais), o seu risco é muito maior. Encontrar

esses genes para o início precoce e tardio da doença de Alzheimer aumentou muito o nosso conhecimento sobre os processos cerebrais que levam à demência.

Outro exemplo de descobertas genéticas recentes envolve o retardo mental (Capítulo 7). Já é sabido há décadas que a causa mais importante do retardo mental é a herança de um cromossomo 21 extra. (O nosso DNA, a molécula hereditária básica, é composto de 23 pares de cromossomos, conforme é explicado no Capítulo 4.) Em vez de herdar apenas um par de cromossomos 21, um da mãe e outro do pai, é herdado um cromossomo extra, geralmente da mãe. Frequentemente chamada de síndrome de Down, a trissomia do 21 é uma das maiores razões pela qual as mulheres se preocupam com a gravidez em idade mais avançada – a síndrome de Down ocorre com muito mais frequência quando as mães têm mais de 40 anos. O cromossomo extra pode ser detectado nos primeiros meses da gestação por meio de um procedimento chamado amniocentese.

Em 1991, pesquisadores identificaram um gene que é a segunda causa mais comum de retardo. Esta forma de retardo mental é chamada de retardo do cromossomo X frágil. O gene que causa o transtorno está no cromossomo X. O retardo mental do cromossomo X ocorre com uma frequência quase duas vezes maior em homens do que em mulheres, porque os homens têm apenas um cromossomo X. Se um menino possui o alelo X frágil no seu cromossomo X, ele vai desenvolver o transtorno. As mulheres têm dois cromossomos X, e é necessário herdar o alelo X frágil nos dois cromossomos X para desenvolver o transtorno. Entretanto, as mulheres com um alelo X frágil também podem ser afetadas até certo ponto. O gene X frágil é especialmente interessante, porque envolve um tipo recém-descoberto de defeito genético em que uma sequência pe-

quena do DNA se repete incorretamente por centenas de vezes. Sabe-se agora que esse tipo de defeito genético é responsável por várias outras doenças que eram de difícil interpretação anteriormente (Capítulo 3).

A pesquisa genética sobre o comportamento vai além de simplesmente demonstrar a importância da genética para as ciências do comportamento. Ela nos permite fazer questionamentos sobre como os genes influenciam o comportamento. Por exemplo, a influência genética muda ao longo do desenvolvimento? Considere a habilidade cognitiva, por exemplo; você pode achar que, à medida que o tempo passa, acumulamos cada vez mais os efeitos das “ultrajantes coisas desagradáveis do acaso” de Shakespeare. Isto é, as diferenças ambientais podem se tornar cada vez mais importantes durante a vida da pessoa, enquanto as diferenças genéticas podem se tornar menos importantes. Entretanto, a pesquisa genética mostra exatamente o contrário: a influência genética na habilidade cognitiva aumenta durante a vida do indivíduo, alcançando, no final da vida, níveis que são quase tão marcantes quanto a influência genética sobre a estatura (Capítulo 8). Esse achado é um exemplo da análise genética do desenvolvimento.

O desempenho escolar e os resultados dos testes a que você se submete para entrar na universidade são influenciados pela genética quase tanto quanto os testes de habilidade cognitiva, como, por exemplo, os testes de inteligência (QI) – Capítulo 9. Ainda mais interessante é que a sobreposição substancial entre tal aquisição e a habilidade para se sair bem nos testes é quase toda de origem genética. Esse achado é um exemplo do que é chamado de análise genética multivariada.

A pesquisa genética também está mudando a forma como pensamos sobre o ambiente (Capítulo 16). Por exemplo, cos-

tumávamos pensar que crescer na mesma família faz com que irmãos e irmãs sejam parecidos psicologicamente. Contudo, na maioria das dimensões e dos transtornos comportamentais, é a genética que justifica a semelhança entre os irmãos. Embora o ambiente seja importante, as influências ambientais podem fazer com que irmãos que crescem na mesma família sejam diferentes, e não parecidos. Essa pesquisa genética provocou uma explosão da pesquisa ambiental, na busca das razões para que irmãos em uma mesma família sejam tão diferentes.

A pesquisa genética recente também apresentou um resultado surpreendente que enfatiza a necessidade de se levar em conta a genética quando se estuda o ambiente: muitas medidas ambientais utilizadas nas ciências do comportamento demonstram uma influência genética. Por exemplo, a pesquisa em psicologia do comportamento frequentemente inclui medidas da parentalidade, que são consideradas como medidas do ambiente familiar. Entretanto, a pesquisa genética durante a última década demonstrou de forma convincente a influência de genética sobre as medidas da parentalidade. Como isso é possível? Um dos aspectos é que as diferenças genéticas influenciam o comportamento dos pais em relação a seus filhos. As diferenças genéticas entre as crianças também podem dar a sua contribuição. Por exemplo, pais que possuem mais livros em casa têm filhos que se saem melhor na escola, mas essa correlação não significa necessariamente que ter mais livros em casa seja uma causa ambiental para que a criança tenha um bom desempenho na escola. Fatores genéticos podem afetar os traços que se relacionam com o número de livros que os pais têm em casa e o desempenho da criança na escola. Também foi encontrado o envolvimento genético em muitas outras medidas manifestas do ambiente, incluindo

acidentes na infância, acontecimentos na vida e apoio social. Até certo ponto, as pessoas criam suas próprias experiências por razões genéticas.

Esses são alguns exemplos do que você vai aprender neste livro. A mensagem mais simples é que a genética desempenha um papel importante no comportamento. Ela integra as ciências do comportamento às ciências naturais. Embora a pesquisa em genética do comportamento já venha sendo realizada há muitos anos, o texto que define este campo foi publicado somente em 1960 (Fuller e Thompson, 1960). Desde então, as descobertas na genética do comportamento cresceram em um ritmo tal que outros poucos campos nas ciências do comportamento conseguem alcançar. Por exemplo, uma das principais conquistas das ciências naturais foi o sequenciamento do genoma humano, isto é, a identificação de cada um dos mais de 3 bilhões de degraus na escada em espiral que é o DNA. Esse conhecimento e as novas ferramentas do DNA estão levando à identificação de todas as diferenças genéticas entre nós que

são responsáveis pela herança do comportamento normal e anormal.

O reconhecimento da importância da genética é uma das mudanças mais marcantes nas ciências do comportamento durante as duas últimas décadas. Quase 80 anos atrás, o behaviorismo de Watson (1930) afastou as ciências do comportamento do seu interesse inicial pela hereditariedade. A preocupação com as determinantes ambientais do comportamento continuou até a década de 1970, quando então começou uma mudança em direção a uma visão contemporânea mais equilibrada, que reconhece tanto as influências genéticas quanto as ambientais. Esta mudança em direção à genética nas ciências do comportamento pode ser constatada no número crescente de publicações em ciências comportamentais que envolvem a genética, conforme ilustrado na Figura 1.1, nos estudos do comportamento em gêmeos. Outras formas de documentar a ascensão da genética do comportamento, especialmente os estudos de genética molecular, também mostraram o mesmo crescimento impressionante.

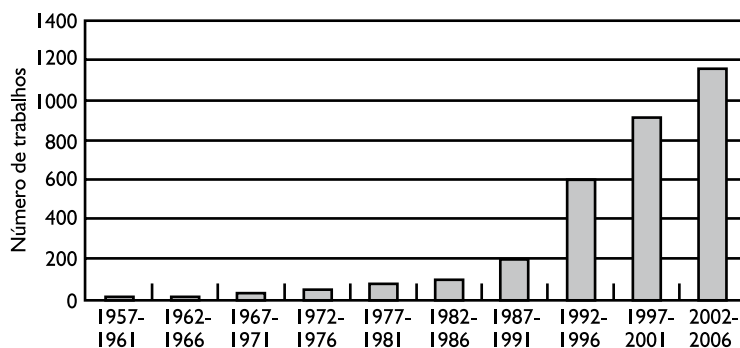


FIGURA 1.1

Cinquenta anos de estudos de genética do comportamento com gêmeos.

2

AS LEIS DA HEREDITARIEDADE DE MENDEL

A Doença de Huntington (DH) começa por alterações da personalidade, esquecimento e movimentos involuntários. Ataca tipicamente na metade da idade adulta; durante os 15 a 20 anos seguintes, leva à perda completa do controle motor e da função intelectual. Não se encontrou nenhum tratamento que interrompesse ou retardasse o declínio inexorável. Embora afete apenas aproximadamente 1 em 20.000 indivíduos, hoje um quarto de milhão de pessoas no mundo acabará por desenvolver a DH.

Quando a doença foi investigada ao longo de muitas gerações, surgiu um consistente padrão de herança. Os indivíduos atingidos tinham um dos genitores com a doença, e aproximadamente metade dos filhos de um genitor afetado desenvolvia a doença. (ver a Figura 2.1 para uma explicação dos símbolos tradicionalmente usados para descrever as árvores familiares, chamadas de genealogias. A Figura 2.2 mostra um exemplo de uma genealogia da DH.) Que leis da hereditariedade estão em jogo? Por que essa condição letal persiste na população? Responderemos a essas perguntas na próxima seção, mas primeiro consideremos outro transtorno herdado.

Na década de 1930, um bioquímico norueguês descobriu um excesso de ácido fenilpirúvico na urina de um par de irmãos mentalmente retardados e suspeitou que a condição se devesse a uma alteração no metabolismo da fenilalanina. A fenilalanina é um dos aminoácidos essenciais, que são componentes das proteínas,

e está presente em muitos alimentos da dieta humana normal. Em seguida, outros indivíduos com retardo foram encontrados com esse mesmo excesso. Esse tipo de retardo mental veio a ser conhecido como fenilcetonúria (PKU).

Embora a frequência da PKU seja de apenas 1 em 10.000, ela já respondeu por aproximadamente 1% da população institucionalizada como mentalmente retardada. A PKU possui um padrão de herança muito diferente da DH. Os indivíduos com essa doença geralmente não têm pais afetados. Embora à primeira vista isso faça parecer que a PKU não seja herdada, ela na verdade “se desenvolve nas famílias”. Se um filho em uma família tem PKU, o risco de que os irmãos a desenvolvam é de aproximadamente 25%, muito embora os pais não sejam afetados (Figura 2.3).

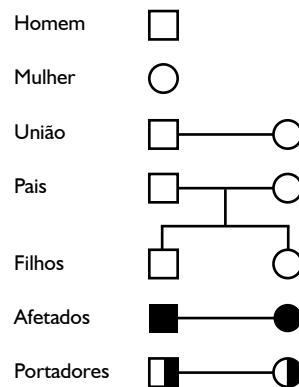
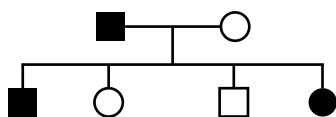


FIGURA 2.1
Símbolos usados para descrever as genealogias familiares.

**FIGURA 2.2**

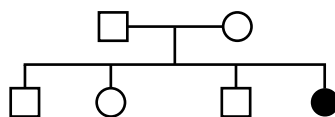
Doença de Huntington. Os indivíduos com DH têm um genitor com DH. Aproximadamente 50% dos filhos de pais com DH terão DH.

Uma peça a mais no quebra-cabeça é a observação de que, quando os pais são geneticamente aparentados (parentes “de sangue”), tipicamente em casamentos entre primos, eles têm probabilidade maior de ter filhos com PKU. Como a hereditariedade funciona nesse caso?

PRIMEIRA LEI DA HEREDITARIEDADE DE MENDEL

Embora a Doença de Huntington e a fenilcetonúria, dois exemplos de transmissão hereditária de transtornos mentais, possam parecer complicadas, elas podem ser explicadas por um simples conjunto de leis sobre a hereditariedade. A essência dessas leis foi desenvolvida há mais de um século por Gregor Mendel (1866).

Mendel estudou a herança em pés de ervilhas no jardim do seu mosteiro, onde agora é a República Tcheca (Quadro 2.1). Com base em muitos experimentos, Mendel concluiu que existem dois “elementos” de hereditariedade para cada traço em cada indivíduo e que esses dois elementos se separam, ou se segregam, durante a reprodução. A prole recebe um dos dois elementos de cada um dos genitores. Além disso, Mendel concluiu que um desses elementos pode “dominar” o outro, de modo que um indivíduo com apenas um elemento dominante vai apresentar o traço. Um elemento não dominante, ou *recessivo*, somente será expresso se ambos os elementos forem recessivos. Essas con-

**FIGURA 2.3**

Fenilcetonúria. Os indivíduos com PKU não têm tipicamente pais com PKU. Se um dos filhos tiver PKU, o risco para os outros irmãos é de 25%. Conforme explicado anteriormente, os pais em tais casos são portadores de um alelo da PKU; porém, um filho deverá ter dois alelos para ser acometido por transtornos recessivos como a PKU.

clusões são a essência da primeira lei de Mendel, a *lei da segregação*.

Ninguém prestou atenção à lei da hereditariedade de Mendel durante mais de 30 anos. Finalmente, no início de 1900, vários cientistas reconheceram que a lei de Mendel é uma lei geral da hereditariedade, e não uma peculiaridade das ervilhas. Os “elementos” de Mendel são conhecidos agora como *genes*, as unidades básicas da hereditariedade. Alguns genes têm apenas uma forma em toda uma espécie, em todas as ervilhas ou em todas as pessoas. A hereditariedade coloca seu foco nos genes que têm formas diferentes: as diferenças que fazem com que algumas sementes de ervilha sejam enrugadas ou macias, ou que fazem com que algumas pessoas tenham a DH ou a PKU. As formas alternativas de um gene são chamadas de *alelos*. Uma combinação dos alelos de um indivíduo é o seu *genótipo*, enquanto os traços observados são o seu *fenótipo*. A questão fundamental da hereditariedade nas ciências do comportamento é até onde as diferenças no genótipo são responsáveis pelas diferenças no fenótipo, as diferenças observadas entre os indivíduos.

Este capítulo começou com dois exemplos muito diferentes de transtornos herdados. Como a lei da segregação de Mendel pode explicar os dois exemplos?

Doença de Huntington

A Figura 2.4 mostra como a lei de Mendel explica a herança da DH. A DH é causada por um alelo dominante. Os indivíduos afetados têm um alelo dominante (H) e um recessivo, o alelo normal (h). (É raro que um indivíduo com DH tenha dois alelos H , situação para a qual seria necessário que ambos os pais tivessem DH.) Os indivíduos que não são afetados têm dois alelos normais.

Conforme mostrado na Figura 2.4, um genitor com DH cujo genótipo é Hh produz gametas (óvulo ou espermatozoide) com o alelo H ou h . Todos os gametas dos pais que não são afetados têm um alelo h . As quatro combinações possíveis desses gametas da mãe e do pai resultam nos genótipos dos descendentes, conforme apresentado na base da Figura 2.4. Os descendentes sempre herdarão o alelo normal h do genitor que não é afetado, mas terão 50% de chance de herdar o alelo H do genitor com DH. Esse padrão de herança explica por que os indivíduos com DH sempre têm um dos pais com DH e por que 50% dos descendentes de um genitor com DH desenvolvem a doença.

Por que esta condição letal persiste na população? Se a DH tivesse seus efeitos no início da vida, os indivíduos com DH não viveriam para se reproduzir. Em uma geração, a DH deixaria de existir porque nenhum indivíduo com o alelo da DH viveria tempo suficiente para se reproduzir. O alelo dominante para a DH é mantido de uma geração para a seguinte porque o seu efeito letal só se manifesta após os anos reprodutivos.

Uma característica particularmente traumática da DH é que os descendentes de pais com DH sabem que têm 50% de chance de desenvolver a doença e de transmitir o seu gene. Em 1983, foram usados marcadores de DNA para mostrar que o gene da DH se localiza no cromossomo 4, conforme será discutido no Capítulo 4. Em 1993, o gene da DH foi identificado. Agora já é possível determinar com certeza se uma pessoa tem esse gene.

O avanço genético cria os seus próprios problemas. Se um dos seus pais tivesse DH, você teria condições de descobrir se você tem ou não o alelo da DH. Você teria uma chance de 50% de descobrir que não possui o alelo da DH, mas também teria 50% de chance de desco-

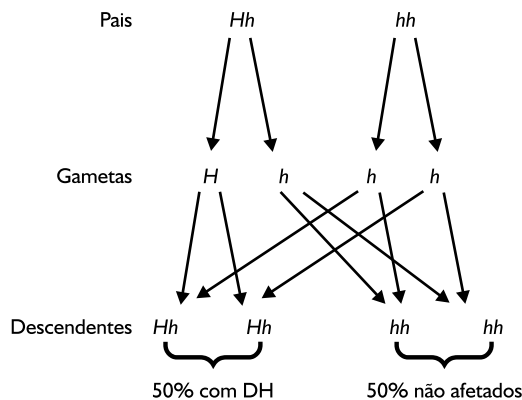


FIGURA 2.4

A Doença de Huntington é devida a um único gene, com o alelo dominante para DH. H representa o alelo dominante da DH, e h é o alelo normal recessivo. Os gametas são as células sexuais (óvulos e espermatozoides); cada um carrega apenas um alelo. O risco de DH nos descendentes é de 50%.

QUADRO 2.1**A SORTE DE GREGOR MENDEL**

Antes de Mendel (1822-1884), boa parte das pesquisas sobre hereditariedade envolvia o cruzamento de plantas de espécies diferentes. Mas o produto dessas combinações era geralmente estéril, o que significava que as gerações posteriores não poderiam ser estudadas. Outro problema com as pesquisas antes de Mendel era que as características das plantas investigadas eram determinadas de forma complexa. O sucesso de Mendel pode ser atribuído em grande parte à ausência desses problemas.

Mendel cruzou variedades diferentes de ervilhas da mesma espécie; dessa forma, o produto desses cruzamentos era fértil. Além disso, ele escolheu traços simples e qualitativos que por acaso eram devidos a apenas um gene. Ele também teve a sorte de que, nos traços que escolheu, um alelo dominava completamente a expressão do outro, o que nem sempre acontece. Contudo, uma característica da pesquisa de Mendel não teve a ver com sorte. Durante sete anos, enquanto cultivava mais de 28.000 pés de ervilha, ele contabilizou todos os descendentes, em vez de se contentar, como aconteceu com os pesquisadores antes dele, com um resumo verbal dos resultados típicos.

Mendel estudou sete traços qualitativos das ervilhas, como, por exemplo, se a semente era macia ou enrugada.

Ele obteve 22 variedades de ervilha que diferiam nessas sete características. Todas as variedades eram plantas híbridas: aquelas que sempre apresentam o mesmo resultado quando cruzadas com o mesmo tipo de planta. Mendel apresentou os resultados de oito anos de pesquisa sobre as ervilhas no seu trabalho de 1866. Este trabalho, *Experimentos com plantas híbridas*, constitui agora o fundamento da genética e é uma das publicações mais influentes na história da ciência.

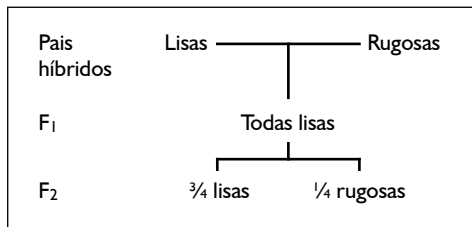
Em um experimento, Mendel cruzou plantas híbridas com grãos lisos e plantas híbridas com grãos rugosos. Posteriormente, no verão, quando abriu as vagens que continham seus descendentes (chamados de F_1 , ou primeira geração filial), descobriu que todas elas tinham grãos lisos. Esse resultado indicou que a então tradicional visão da época sobre a herança da combinação não era correta. Isto é, F_1 não teve grãos nem mesmo moderadamente rugosos. Essas plantas F_1 eram férteis, o que permitiu que Mendel desse o passo seguinte de fazer com que as plantas da geração F_1 se autofertilizassem, e então estudou a sua descendência, F_2 . Os resultados foram impressionantes: das 7.324 sementes de F_2 , 5.474 eram lisas e 1.850 eram rugosas. Isto é, $\frac{3}{4}$ da descendência tiveram sementes lisas e $\frac{1}{4}$, sementes rugosas.

Esse resultado indica que o fator responsável pelas sementes rugosas não tinha sido perdido na geração F_1 , mas meramente havia sido dominado pelo fator causador das sementes lisas. A figura ao lado resume os resultados de Mendel.

A partir dessas observações, Mendel deduziu uma explicação simples que envolvia duas hipóteses. Primeiro, cada indivíduo tem dois "elementos" hereditários, agora chamados de alelos (formas alternadas de um gene). Para as ervilhas de Mendel, esses alelos determinaram se a semente seria rugosa ou lisa. Assim, cada pai tem dois alelos (os mesmos ou diferentes), mas transmite apenas um deles



Gregor Johann Mendel. Fotografia tirada na época de sua pesquisa (Cortesia de V. Orel, Mendel Museum, Brno, Czech Republic).



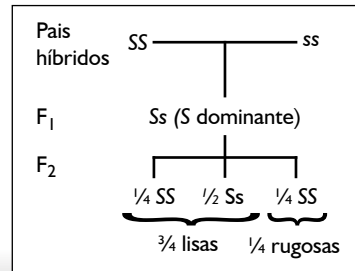
(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

para cada descendência. A segunda hipótese é que, quando os alelos de um indivíduo são diferentes, um alelo pode dominar o outro. Essas duas hipóteses explicam claramente os dados (veja a figura a seguir).

A planta original híbrida com sementes lisas tem dois alelos para sementes lisas (SS). A planta original híbrida com sementes rugosas tem dois alelos para sementes rugosas (ss). Os produtos da primeira geração (F₁) recebem um alelo de cada genitor e são, portanto, Ss. Como S domina s, as plantas F₁ terão sementes lisas. O verdadeiro teste é a população F₂. A teoria de Mendel prediz que, quando indivíduos F₁ são autofecundados ou cruzados com outros indivíduos F₁, 1/4 de F₂ deve ser SS, 1/2 Ss e 1/4 ss. Considerando-se que S domina s, então Ss deve ter sementes como SS. Assim, 3/4 de F₂ devem ter sementes lisas e 1/4 deve ter sementes rugosas, que é exatamente o que os dados de Mendel indicaram. Mendel também descobriu que a herança de um traço não é afetada pela herança de outro traço; cada traço é herdado na razão esperada de 3:1.

Mendel não teve tanta sorte quanto ao reconhecimento pelo seu trabalho durante toda a sua vida. Quando ele publicou o trabalho sobre sua teoria da herança em 1866, foram enviadas cópias para cientistas e bibliotecas da Europa e dos Estados Unidos. Contudo, durante 35 anos, os achados de Mendel sobre as ervilhas foram ignorados pela maioria dos biólogos, que estavam mais interessados nos processos evolutivos que pudessem justificar a mudança do que na continuidade. Mendel morreu em 1884 sem saber do profundo impacto que seus experimentos teriam durante o século XX.



brir que tem o alelo e que irá morrer por isso. Na verdade, a maioria das pessoas com risco de ter DH decide *não* fazer o teste. Entretanto, a identificação do gene possibilita determinar se um feto possui o alelo da DH e representa a promessa de intervenções futuras que podem corrigir o defeito da doença (Capítulo 6).

Fenilcetonúria

A lei de Mendel também explica a herança da PKU. Diferente da DH, a PKU deve-se à presença de dois alelos recessivos. Para que os descendentes sejam afetados, eles devem ter duas cópias do alelo. Os descendentes com apenas uma cópia do alelo não são acometidos pelo transtorno. Eles são chamados de *portadores*, porque possuem o alelo e podem transmiti-lo à sua descendência. A Figura 2.5 ilustra a herança da PKU proveniente de dois genitores portadores não afetados

pela doença. Cada genitor possui um alelo para PKU e um alelo normal. Os descendentes têm uma chance de 50% de herdar o alelo da PKU de um dos pais e uma chance de 50% de herdar o alelo da PKU do outro genitor. A chance de as duas coisas acontecerem é de 25%. Se você jogar uma moeda, a chance de cara é de 50%. A chance de dar cara por duas vezes seguidas é de 25% (isto é, 50% vezes 50%).

Esse padrão de herança explica por que os pais não afetados têm filhos com PKU e por que o risco de PKU nos descendentes é de 25% quando os dois genitores são portadores. Para a PKU e outros transtornos recessivos, a identificação dos genes possibilita determinar se os potenciais pais são portadores. Também possibilita determinar se uma gravidez em particular envolve um feto afetado. Na verdade, todos os recém-nascidos na maioria dos países são avaliados quanto a níveis elevados de fenilalanina no sangue, porque o diagnóstico precoce da PKU pode aju-

dar os pais a prevenir o retardo servindo dietas com baixa dosagem de fenilalanina aos seus filhos afetados.

A Figura 2.5 também mostra que 50% das crianças nascidas de dois pais portadores provavelmente serão portadoras, e 25% herdarão o alelo normal de ambos os pais. Se você entender como é herdado um traço recessivo como a PKU, você terá condições de calcular o risco de PKU nos descendentes se um dos pais tiver PKU e o outro for portador (o risco é de 50%).

Ainda temos de explicar por que os traços recessivos, como a PKU, são vistos mais frequentemente nos descendentes cujos pais são aparentados geneticamente. Embora a PKU seja rara (1 em 10.000), aproximadamente 1 em cada 50 indivíduos é portador de um alelo da doença (Quadro 2.2). Se você for um portador da PKU, a sua chance de se casar com alguém que também seja portador é de 2%. Contudo, se você se casar com alguém geneti-

camente aparentado, o alelo da PKU deve estar na sua família, portanto as chances de que o seu cônjuge também seja portador do alelo da PKU são muito maiores do que 2%.

É muito provável que todos nós sejamos portadores de pelo menos um gene prejudicial de algum tipo. Entretanto, o risco de que nossos cônjuges também sejam portadores do mesmo transtorno é pequeno, a não ser que sejamos geneticamente aparentados com eles. Em contraste, cerca de metade das crianças nascidas de relações incestuosas entre pai e filha apresenta anomalias genéticas, frequentemente incluindo morte na infância ou retardo mental. Esse padrão de hereditariedade explica por que os transtornos genéticos mais graves são recessivos: como os portadores dos alelos recessivos não apresentam o transtorno, esses transtornos escapam da erradicação por meio da seleção natural.

Deve ser observado que mesmo os transtornos de único gene, como a PKU, não são tão simples, porque ocorrem muitas mutações diferentes do gene e estas têm efeitos diferentes (Scriver e Waters, 1999). Novas mutações da PKU surgem em indivíduos sem história familiar. Alguns transtornos de único gene são em grande parte causados por novas mutações. Além disso, a idade de início pode variar nos transtornos de único gene, como é o caso da DH.

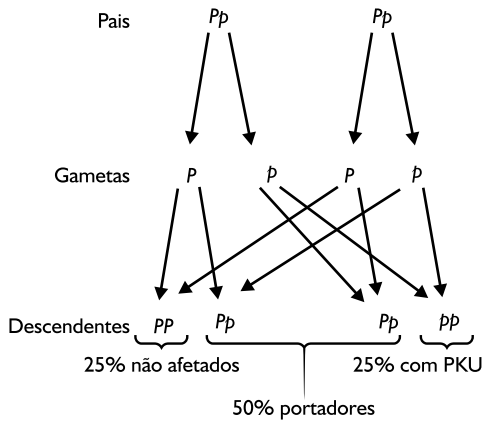


FIGURA 2.5
A PKU é herdada como um gene único. O alelo que causa a PKU é recessivo. P representa o alelo normal dominante e p é o alelo recessivo para a PKU. Os pais são portadores; o risco de PKU nos seus descendentes é de 25%.

Resumindo

A teoria da hereditariedade de Mendel pode explicar os padrões dominantes (DH) e recessivos (PKU) de herança. Um gene pode existir em duas ou mais formas diferentes (alelos). Os dois alelos, um de cada genitor, se separam (se segregam) durante a formação do gameta. Esta é a primeira lei de Mendel, a lei da segregação.

SEGUNDA LEI DA HEREDITARIEDADE DE MENDEL

Os alelos da DH não apenas se segregam de forma independente durante a formação do gameta, mas também são herdados independentemente dos alelos na PKU. Esse achado faz sentido porque a DH e a PKU são causadas por genes diferentes; cada um dos dois genes é herdado de forma independente. Mendel fez experi-

mentos sistemáticos com cruzamentos entre variedades de ervilhas que diferiam em dois ou mais traços. Ele descobriu que os alelos dos dois genes variam de forma independente. Em outras palavras, a herança de um gene não é afetada pela herança de outro gene. Essa é a *lei da segregação independente* de Mendel.

O mais importante em relação à segunda lei de Mendel são as exceções. Sabemos agora que os genes não estão sim-

QUADRO 2.2

COMO SABEMOS QUE 1 EM CADA 50 PESSOAS É PORTADORA DE PKU?

Se você combinar aleatoriamente plantas F_2 para obter uma geração F_3 , as frequências de alelos S e s será a mesma que na geração F_2 , assim como as frequências dos genótipos SS , Ss e ss . Logo depois da redescoberta da lei de Mendel no início dos anos de 1900, esta característica da lei de Mendel foi formalizada e por fim chamada de *equilíbrio de Hardy-Weinberg*: as frequências dos alelos e genótipos não se alteram ao longo das gerações, a menos que forças como seleção natural ou migração as modifiquem. Esta regra é a base de uma disciplina chamada genética de populações, cujos praticantes estudam as forças que alteram as frequências dos genes (ver Capítulo 17).

O equilíbrio de Hardy-Weinberg também possibilita estimar as frequências dos alelos e dos genótipos. As frequências dos alelos dominantes e recessivos são geralmente mencionadas como p e q , respectivamente. Os óvulos e o espermatozoide têm apenas um alelo para cada gene. A chance de que um óvulo ou espermatozoide em particular tenha o alelo dominante é p . Como o espermatozoide e o óvulo se unem de forma aleatória, a chance de que um espermatozoide com alelo dominante fertilize um óvulo com alelo dominante é o produto das duas frequências, $p \times p = p^2$. Assim, p^2 é a frequência da descendência com dois alelos dominantes (chamada de genótipo *homozigoto dominante*). Da mesma forma, o genótipo *homozigoto recessivo* tem uma frequência de q^2 . Conforme apresentado no diagrama, a frequência da descendência com um alelo dominante e um alelo recessivo (chamada de genótipo *heterozigoto*) é $2pq$. Em outras palavras, se uma população estiver em equilíbrio de Hardy-Weinberg, a frequência dos genótipos da descendência será $p^2 + 2pq + q^2$. Em populações com combinações randômicas, as frequências esperadas do genótipo são meramente o produto de $p + q$ dos alelos das mães e $p + q$ dos alelos dos pais. Isto é, $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$.

Na PKU, q^2 , a frequência de indivíduos com PKU (homozigoto recessivo) é de 0,0001. Se você conhecer q^2 , conseguirá estimar a frequência do alelo de PKU e os portadores de PKU, considerando o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A frequência do alelo de PKU é q , que é a raiz quadrada de q^2 . A raiz quadrada de 0,0001 é 0,01, de modo que 1 em cada 100 alelos na população são os alelos recessivos da PKU. Se houver apenas dois alelos no *locus* de PKU, então a frequência do alelo dominante (p) será $1 - 0,01 = 0,99$. Qual é a frequência dos portadores? Como os portadores são genótipos heterozigotos com um alelo dominante e um alelo recessivo, a frequência dos portadores do alelo de PKU será de 1 em 50 (isto é, $2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,02$).

		Óvulos	
		p	q
Espermatozoide	Frequências p	p^2	pq
	q	pq	q^2

plesmente flutuando em torno dos óvulos e dos espermatozoides. Eles são carregados nos cromossomos. O termo *cromossomo* significa literalmente “corpo colorido”, porque em certas preparações de laboratório as manchas características dessas estruturas são diferentes das do resto do núcleo da célula. Os genes estão localizados em pontos chamados *loci* (plural de *locus*, do latim, significando “lugar”) nos cromossomos. Os óvulos contêm apenas um cromossomo de cada par do grupo de cromossomos da mãe, e o espermatozoide contém apenas um cromossomo de cada par do grupo do pai. Assim, um óvulo fertilizado por um espermatozoide tem todo o complemento do cromossomo, que nos humanos é de 23 pares. Os cromossomos serão discutidos em mais detalhes no Capítulo 4.

Quando Mendel estudou a herança de dois traços ao mesmo tempo (vamos chamá-los de A e B), ele cruzou genitores híbridos que apresentavam o traço dominante em A e B com genitores que apresentavam as formas recessivas de A e B. Ele encontrou descendentes de segunda geração (F_2) de todos os quatro tipos possíveis: dominante para A e B; dominante para A e recessivo para B; recessivo para A e dominante para B; e recessivo para A e B. As frequências dos quatro tipos de descendência ocorriam conforme o esperado se A e B fossem herdados de forma independente. A lei de Mendel não é obedecida, entretanto, quando os genes para dois traços estão reunidos no mesmo cromossomo. Se Mendel tivesse estudado a herança conjunta desses dois traços, os resultados o teriam surpreendido. Os dois traços não teriam sido herdados de forma independente.

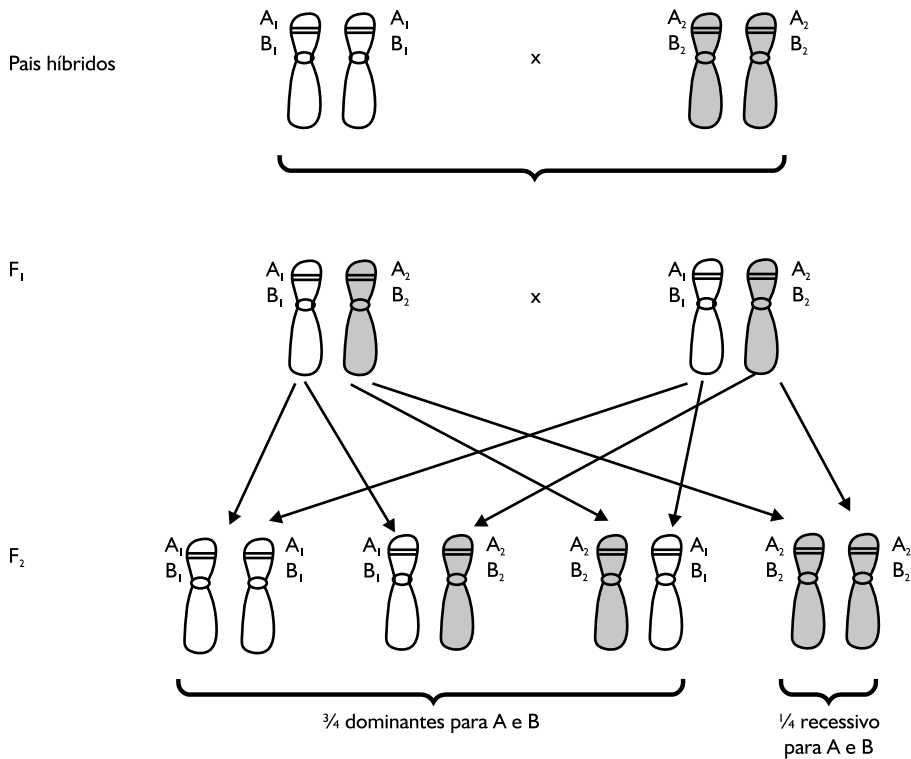
A Figura 2.6 ilustra o que aconteceria se os genes para os traços A e B estivessem reunidos no mesmo cromossomo. Em vez de encontrar todos os quatro tipos de descendência em F_2 , Mendel teria encon-

trado apenas dois tipos: dominante para A e B e recessivo para A e B.

O motivo pelo qual essas exceções à segunda lei de Mendel são importantes é que elas possibilitam mapear os genes nos cromossomos. Se a herança de um par de genes em particular violar a segunda lei de Mendel, então isso deve significar que eles tendem a ser herdados juntos e, portanto, localizam-se no mesmo cromossomo. Esse fenômeno é chamado de *linkage*. Na verdade, não é suficiente que dois genes ligados estejam no cromossomo. Se estiverem distantes, os genes poderão se recombinar por meio de um processo em que os cromossomos intercambiam suas partes. A recombinação ocorre durante a meiose nos ovários e testículos, quando os gametas são produzidos.

A Figura 2.7 ilustra a recombinação de três *loci* (A, C, B) em um único cromossomo. O cromossomo materno, carregando os alelos A_1 , C_1 e B_2 , é representado em branco; o cromossomo paterno, com os alelos A_2 , C_2 e B_1 , está em cinza. Durante a meiose, cada cromossomo se duplica para formar cromátides irmãs (Figura 2.7b). Essas cromátides irmãs podem se entrecruzar uma com a outra, conforme mostrado na Figura 2.7c. Essa sobreposição acontece em média uma vez para cada cromossomo durante a meiose. Durante esse estágio, a cromátide pode se romper e se religar (Figura 2.7d). Cada uma das cromátides será transmitida para um gameta diferente (Figura 2.7e). Considere apenas os *loci* A e B por enquanto. Conforme mostra a Figura 2.7e, um gameta vai transportar os genes A_1 e B_2 , como na mãe, e outro vai transportar A_2 e B_1 , como no pai. Os outros dois vão transportar A_1 com B_1 e A_2 com B_2 . Nos dois últimos pares, deu-se a recombinação – essas combinações não estavam presentes nos cromossomos parentais.

A probabilidade de recombinação entre dois *loci* no mesmo cromossomo é

**FIGURA 2.6**

Uma exceção à segunda lei de Mendel ocorre se dois genes estiverem intimamente ligados no mesmo cromossomo. O alelo A_1 e o alelo B_1 são dominantes; os alelos A_2 e B_2 são recessivos.

uma função da distância entre eles. Na Figura 2.7, por exemplo, os *loci* A e C não se recombinaram. Todos os gametas são A_1C_1 ou A_2C_2 , como nos pais, porque a recombinação não ocorreu entre estes dois *loci*. A recombinação poderia ocorrer entre os *loci* A e C, mas ocorreria com menos frequência do que entre A e B.

Esses fatos foram utilizados para “mapear” os genes nos cromossomos. A distância entre dois *loci* pode ser estimada pelo número de recombinações por 100 gametas. Essa distância é chamada de unidade de mapa ou *centimorgan*, nomeada segundo o nome de T. H. Morgan, quem primeiro identificou os grupos da *linkage* na mosca das frutas, a *Drosophi-*

la (Morgan, Sturtevant, Muller e Bridges, 1915). Se dois *loci* estiverem separados, como os *loci* A e B, a recombinação vai separá-los com a mesma frequência com que aconteceria se os *loci* estivessem em cromossomos diferentes, e eles não aparecerão ligados.

Para identificar a localização de um gene em um cromossomo particular, a *análise da linkage* pode ser usada. Essa análise refere-se a técnicas que utilizam informações sobre a segregação não independente para identificar a localização de um gene no cromossomo. Os marcadores de DNA servem como placas de sinalização nos cromossomos, conforme é discutido no Capítulo 6. Desde 1980, a força da

análise da *linkage* aumentou muito com a descoberta de milhões desses marcadores. A análise da *linkage* procura segregações não independentes entre um traço e um

marcador de DNA. Em outras palavras, avalia se o marcador de DNA e o traço covariam em uma família com uma frequência maior do que a esperada pelo acaso.

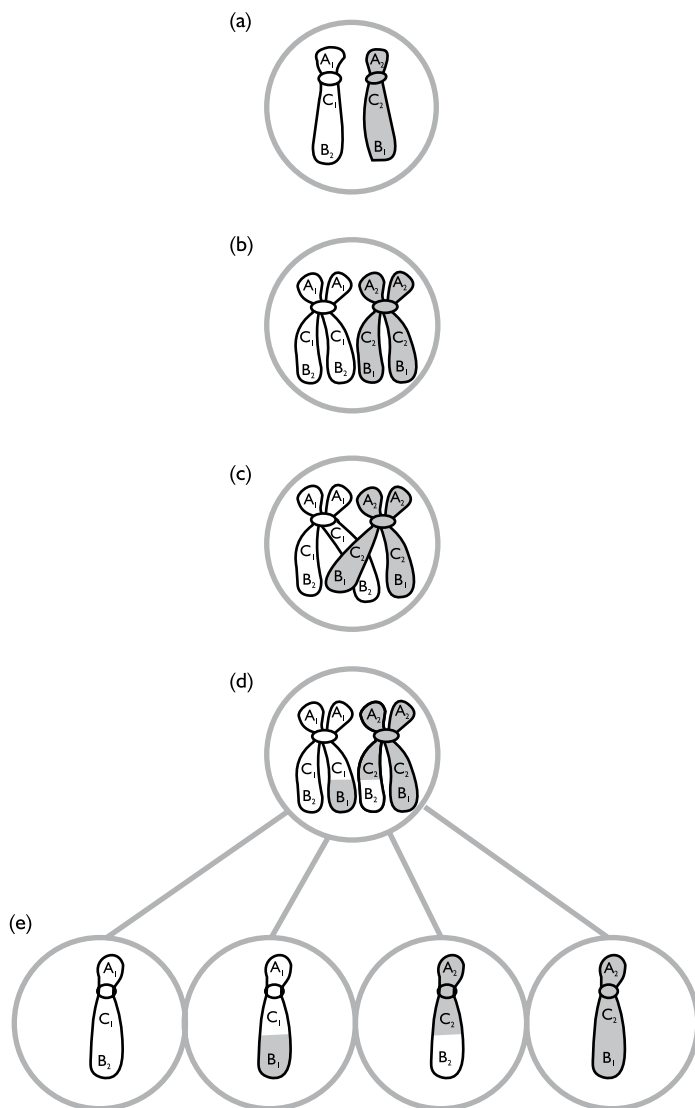


FIGURA 2.7

Ilustração da recombinação. O cromossomo materno, transportando os alelos A_1 , C_1 e B_2 , está representado em branco; o cromossomo paterno, com os alelos A_2 , C_2 e B_1 , está em cinza. A cromátide da direita (o cromossomo duplicado produzido durante a meiose) do cromossomo materno se entrecruza (recombina) com a cromátide da esquerda do cromossomo paterno.

Resumindo

Mendel também demonstrou que a herança de um gene não é afetada pela herança de outro gene. Esta é a segunda lei de Mendel, a lei da segregação independente. A violação da segunda lei de Mendel indica que os genes são herdados juntos no mesmo cromossomo. Este padrão de herança é a base para a análise de *linkage*, o que possibilita que se localizem os genes nos cromossomos específicos.

Em 1983, foi constatado que o gene da DH estava ligado a um marcador de DNA próximo à extremidade de um dos maiores cromossomos, o cromossomo 4 – ver Capítulo 6 (Gusella et al., 1983). Essa foi a primeira vez que os novos marcadores de DNA foram usados para demonstrar um *linkage* em um transtorno para o qual não era conhecido mecanismo químico algum. Os marcadores de DNA que estão mais próximos do gene relacionado à Doença de Huntington foram investigados desde então e possibilitaram a localização do gene com precisão. Conforme observado anteriormente, o gene foi finalmente localizado com precisão em 1993.

Uma vez descoberto o gene, duas coisas são possíveis. A variação do DNA responsável pelo transtorno pode ser identificada. Essa identificação possibilita um teste de DNA diretamente associado ao transtorno nos indivíduos, e é bem mais do que apenas a estimativa de um risco calculado com base nas leis de Mendel. Isto é, o teste do DNA pode ser usado para diagnosticar o transtorno nos indivíduos independentemente das informações sobre os outros membros da família. Em segundo lugar, a proteína codificada pelo gene pode ser estudada. Essa investigação é um passo importante em direção ao entendimento de como o gene causa a doença, e assim possivelmente levar a uma terapia. No caso da DH, o gene co-

difica uma proteína que era desconhecida anteriormente e que hoje é chamada de huntingtina. Essa proteína interage com muitas outras, o que dificultou os esforços para que se desenvolvessem terapias com fármacos (Ross, 2004).

Embora o processo da doença de Huntington ainda não seja totalmente conhecido, a DH, assim como o retardo mental do X frágil mencionado no Capítulo 1, também envolve um tipo de defeito genético em que uma pequena sequência de DNA é repetida muitas vezes (ver Capítulo 3). O produto do gene defeituoso produz um efeito lento durante o curso da vida, contribuindo para a morte neural no córtex cerebral e nos gânglios basais. Isso leva aos problemas motores e cognitivos característicos da DH.

Foi mais fácil encontrar o gene da PKU porque o produto da sua enzima era conhecido, conforme descrito no Capítulo 1. Em 1984, o gene para a PKU foi encontrado, e foi constatado que se localizava no cromossomo 12 (Lidsky et al., 1984). Durante décadas, os bebês com PKU foram identificados por triagem dos efeitos fisiológicos da PKU – níveis altos de fenilalanina no sangue –, mas este teste não é muito preciso. O desenvolvimento do teste de DNA para a PKU tem sido dificultado pela descoberta de que existem muitas mutações diferentes no *locus* da PKU e que essas mutações diferem na magnitude dos seus efeitos. Essa diversidade contribui para a variação nos níveis de fenilalanina no sangue entre os indivíduos com PKU.

Dos vários milhares de transtornos causados por um único gene (quase metade dos quais envolve o sistema nervoso), a localização cromossômica precisa tem sido identificada para várias centenas de genes. O gene e a mutação específica têm sido identificados para mais de uma centena de transtornos, e esse número está crescendo. Um dos objetivos do Projeto Genoma Humano é identificar todos os genes. O rá-

pido progresso em direção a esse objetivo inclui a promessa de identificar até mesmo os genes de comportamentos complexos que são influenciados por múltiplos genes e também por fatores ambientais.

RESUMO

A Doença de Huntington (DH) e a fenilcetonúria (PKU) são exemplos de transtornos dominantes e recessivos, respectivamente. Eles seguem as regras básicas da hereditariedade descritas por Mendel há mais de um século. Um gene pode existir em duas ou mais formas diferentes (alelos). Um alelo pode dominar a expressão do outro. Os dois alelos, um de cada genitor, se separam (segregam-se) durante a formação do gameta. Essa regra é a primeira lei de Mendel, a lei da segrega-

ção. A lei explica muitas características de herança: por que 50% dos descendentes de um genitor com DH são afetados, por que esse gene letal persiste na população, por que as crianças com PKU geralmente não têm pais com PKU e por que a PKU tem maior probabilidade de ocorrer quando os pais têm parentesco genético.

A segunda lei de Mendel é a lei da segregação independente: a herança de um gene não é afetada pela herança de outro. Contudo, os genes que têm uma ligação mais próxima no mesmo cromossomo podem covariar, não obedecendo assim à lei de Mendel da segregação independente. Essas exceções possibilitam o mapeamento dos genes nos cromossomos por meio do uso da análise da *linkage*. Para a DH e a PKU, já foi estabelecido *linkage*, e os genes responsáveis pelos transtornos já foram identificados.

3

ALÉM DAS LEIS DE MENDEL

○ daltonismo apresenta um padrão de herança que parece não se adequar às leis de Mendel. O daltonismo mais comum envolve a dificuldade em distinguir o vermelho e o verde, uma condição causada pela ausência de certos pigmentos na retina que absorvem as cores. Ele ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres. O mais interessante é que, quando a mãe é daltônica e o pai não, todos os filhos serão daltônicos, mas nenhuma das filhas será (Figura 3.1a). Quando o pai é daltônico e a mãe não, os descendentes raramente serão afetados (Figura 3.1b). Porém, acontece algo digno de nota com essas filhas aparentemente normais de um pai daltônico. Metade dos filhos homens delas provavelmente serão daltônicos. Esse é o fenômeno muito co-

nhecido de salto de uma geração – os pais têm, suas filhas não, mas alguns dos seus netos sim. O que poderia estar acontecendo aqui em termos das leis da hereditariedade de Mendel?

GENES NO CROMOSSOMO X

Existem dois cromossomos chamados de cromossomos sexuais, porque eles diferem nos homens e nas mulheres. As mulheres têm dois cromossomos X, enquanto os homens têm um cromossomo X e um cromossomo menor chamado Y.

O daltonismo é causado por um alelo recessivo no cromossomo X. Porém, os homens têm apenas um cromossomo X; portanto, se eles tiverem um alelo para o

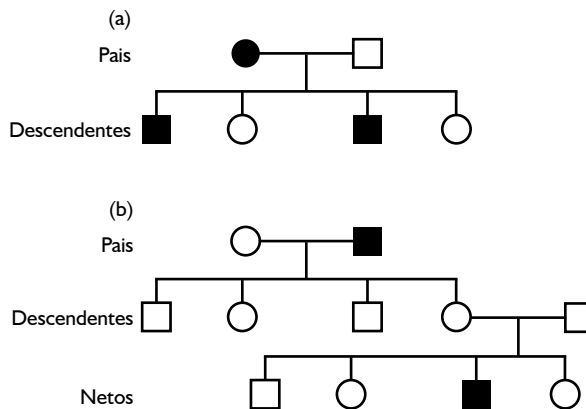


FIGURA 3.1

Herança do daltonismo. (a) Mãe daltônica e pai não afetado têm filhos daltônicos, mas filhas não afetadas. (b) Uma mãe não afetada e um pai daltônico têm descendentes não afetados, mas as filhas têm filhos com 50% de risco de ser daltônicos (ver Figura 2.1 para os símbolos utilizados para descrever a genealogia familiar).

daltonismo (*c*) no seu único cromossomo X, eles serão daltônicos. Para que as mulheres sejam daltônicas, elas devem herdar o alelo *c* nos seus dois cromossomos. Por essa razão, a característica de um gene recessivo ligado ao sexo (significando *ligado ao cromossomo X*) é a incidência maior nos homens. Por exemplo, se a frequência de um alelo recessivo ligado ao X (*q* no Capítulo 2) para algum transtorno fosse 10%, então a frequência esperada do transtorno nos homens seria de 10%, mas nas mulheres (q^2) seria de apenas 1% (isto é, $0,10^2 = 0,01$).

A Figura 3.2 ilustra a herança dos cromossomos sexuais. Tanto os filhos quanto as filhas herdam um cromossomo X da sua mãe. As filhas herdam o único cromossomo X do pai e os filhos herdam o cromossomo Y do pai. Os filhos homens não podem herdar do seu pai um alelo no cromossomo X. Por essa razão, outro sinal de traço recessivo ligado a X é que a semelhança pai-filho não é significativa. As filhas herdam do pai um alelo ligado ao

X, mas elas não expressam um traço recessivo a menos que recebam outro alelo como este no cromossomo X proveniente da mãe.

A herança do daltonismo é explicada melhor na Figura 3.3. No caso de uma mãe daltônica e um pai não afetado (Figura 3.3a), a mãe possui o alelo *c* nos dois cromossomos e o pai possui o alelo normal (*C*) no seu único cromossomo X. Assim, os filhos homens sempre herdam um cromossomo X com o alelo *c* da sua mãe e são daltônicos. As filhas são portadoras de um alelo *c* da sua mãe, mas não são daltônicas porque herdaram do pai um alelo *C* dominante normal. Elas são portadoras do alelo *c* sem que apresentem o transtorno, portanto são chamadas de portadoras, um *status* indicado pelos círculos divididos na Figura 3.3.

No segundo exemplo (Figura 3.3b), o pai é daltônico, mas a mãe não é nem daltônica nem portadora do alelo *c*. Nenhum dos filhos é daltônico, mas todas as filhas são portadoras porque elas de-

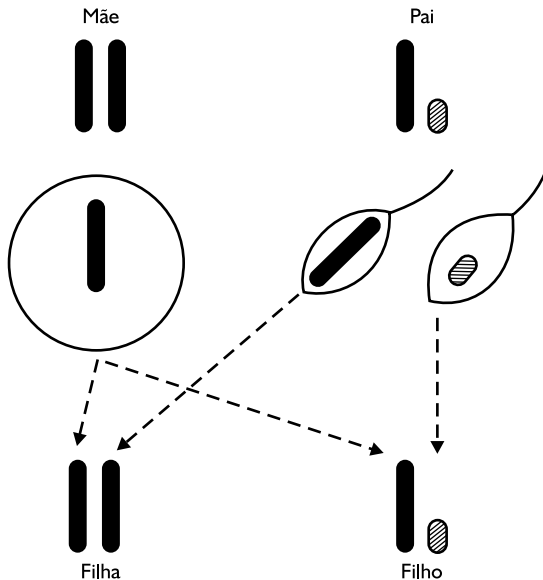
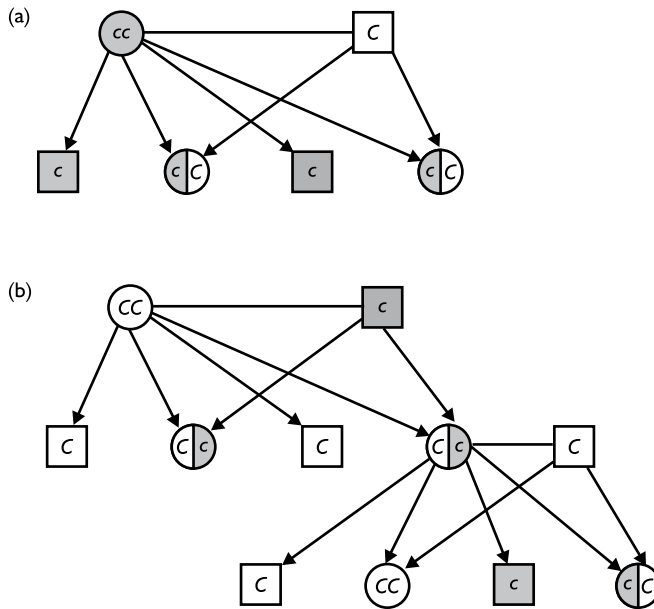


FIGURA 3.2
Herança dos cromossomos X e Y.

**FIGURA 3.3**

O daltonismo é herdado como gene recessivo no cromossomo X. *c* refere-se ao alelo recessivo para o daltonismo e *C* é o alelo normal. (a) Mães daltônicas são homozigotas recessivas (*cc*). (b) Pais daltônicos têm um alelo *c* no seu único cromossomo X, que é transmitido para as filhas, mas não para os filhos.

vem herdar o cromossomo X do pai com o alelo recessivo *c*. Agora você tem condições de prever o risco de daltonismo nos descendentes dessa filha portadora. Conforme apresentado na linha da base da Figura 3.3b, quando uma filha portadora (*Cc*) tem filhos com um homem não afetado (*C*), metade dos seus filhos, mas nenhuma das suas filhas, terá a probabilidade de ser daltônico. Metade das filhas é portadora. Esse padrão de herança explica o fenômeno de pular uma geração. Os pais daltônicos não têm filhos ou filhas daltônicos (considerando-se as mães normais e não portadoras), mas suas filhas serão portadoras do alelo *c*. Os filhos homens das filhas têm uma chance de 50% de serem daltônicos.

Os cromossomos sexuais são herdados de forma diferente por homens e mulheres, de modo que a identificação da

linkage do cromossomo X é muito mais fácil do que a localização de um gene em outros cromossomos. O daltonismo foi o primeiro *linkage* humano relatado para o cromossomo X. Quase 1.000 genes já foram identificados no cromossomo X, como também um número desproporcionalmente alto de doenças causadas por genes únicos (Ross et al., 2005). O cromossomo Y, que apresenta genes para determinação do sexo masculino, apresenta aproximadamente apenas mais outros 50 genes; e é o cromossomo com menor número de genes associados a doenças.

Resumindo

Os genes recessivos do cromossomo X, como, por exemplo, o gene do daltonismo, resultam em mais homens afetados do que mulheres, e parecem pular uma geração.

OUTRAS EXCEÇÕES ÀS LEIS DE MENDEL

Vários outros fenômenos genéticos parecem não se adequar às leis de Mendel, já que não são herdados de uma maneira simples pelas gerações.

Novas mutações

O tipo mais comum de exceções às leis de Mendel envolve as novas mutações no DNA que não afetam o genitor porque ocorrem durante a formação do óvulo ou do espermatozoide do genitor. Na verdade, essa situação não é realmente uma violação das leis de Mendel, visto que as novas mutações são transmitidas de acordo com essas leis, muito embora os indivíduos afetados tenham pais não afetados. Muitas doenças genéticas envolvem essas mutações espontâneas, que não são herdadas da geração anterior. Um exemplo é a síndrome de Rett, um transtorno dominante ligado ao cromossomo X que tem uma prevalência em torno de 1 em 10.000 meninas. Embora as meninas com a síndrome de Rett se desenvolvam normalmente durante o primeiro ano de vida, há uma regressão posterior e elas eventualmente se tornam deficientes, e por fim se tornam deficientes tanto mental quanto fisicamente. Os meninos com essa mutação no seu cromossomo X morrem antes de nascer ou nos dois primeiros anos de vida (ver Capítulo 7).

Além disso, mutações no DNA ocorrem frequentemente em células diferentes daquelas que darão origem ao óvulo ou ao espermatozoide e não são transmitidas para a geração seguinte. Esse tipo de mutação é a causa de muitos cânceres. Embora essas mutações afetem o DNA, elas não são herdáveis porque não ocorrem nos óvulos ou nos espermatozoides.

Alterações nos cromossomos

As alterações nos cromossomos são origens importantes de retardo mental, conforme é discutido no Capítulo 7. Por exemplo, a síndrome de Down ocorre em aproximadamente 1 em 1.000 nascimentos e responde por mais de um quarto de indivíduos com retardo leve a moderado. Ela foi descrita inicialmente por Langdon Down em 1866, o mesmo ano em que Mendel publicou seu trabalho clássico. Durante muitos anos, a origem da síndrome de Down desafiou as explicações porque ela não “circula nas famílias”. Outra intrigante característica é que ela ocorre com muito mais frequência na prole de mulheres que deram à luz depois dos 40 anos. Essa relação com a idade materna sugere explicações ambientais.

No entanto, no final da década de 1950, descobriu-se que a síndrome de Down era causada pela presença de um cromossomo extra com seus milhares de genes. Conforme é explicado no Capítulo 4, durante a formação de óvulos e espermatozoides (chamados de *gametas*), cada um dos 23 pares de cromossomos se separa, e o óvulo e o espermatozoide carregam apenas um cromossomo de cada par. Quando o espermatozoide fertiliza o óvulo, os pares são reconstituídos, com um cromossomo de cada par, um proveniente do pai e o outro da mãe. Porém, às vezes a divisão celular inicial na formação do gameta não é uniforme. Quando acontece esse acidente, um óvulo ou um espermatozoide pode ter os dois membros de um par particular de cromossomos e outro óvulo ou espermatozoide pode não ter nenhum. Essa falha na distribuição dos cromossomos é chamada de *não disjunção* (Figura 3.4). A não disjunção é uma razão importante de tantos abortos espontâneos nas primeiras semanas de vida pré-natal. Entretanto, no caso de certos cromosso-

mos, alguns fetos com anomalias cromossômicas conseguem sobreviver, embora com anormalidades no desenvolvimento. Um exemplo proeminente é o da síndrome de Down, que é causada pela presença de três cópias (chamada *trissomia*) de um dos cromossomos menores (cromossomo 21). Não foram encontrados indivíduos com apenas um desses cromossomos (*monossomia*), o que poderia ocorrer quando a não disjunção deixa um óvulo ou um espermatozoide sem nenhuma cópia do cromossomo e outro óvulo ou espermatozoide com duas cópias. Presume-se que monossomia é letal. Aparentemente, pou-

co material genético causa mais danos do que um material extra. Como a maioria dos casos de síndrome de Down é o resultado de eventos casuais de não disjunção, ela geralmente não é familiar.

A não disjunção também explica por que a incidência da síndrome de Down é mais alta entre os filhos de mães mais velhas. Todos os óvulos imaturos de um mamífero fêmea estão presentes antes do nascimento. Esses óvulos têm os dois membros de cada par de cromossomos. A cada mês, um dos óvulos imaturos passa pelo estágio final da divisão celular. A não disjunção é mais provável de ocorrer

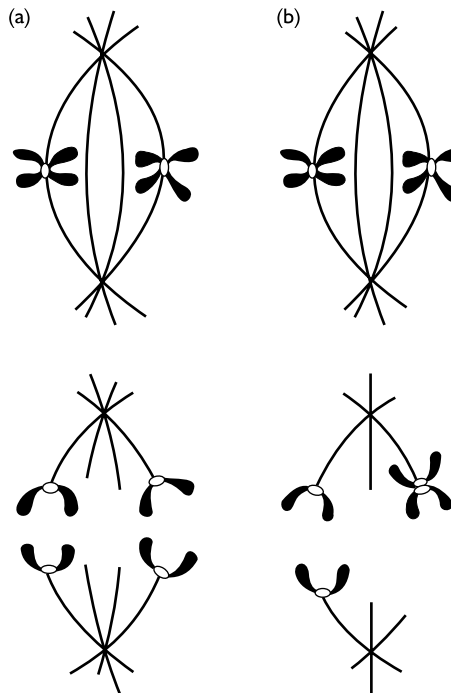


FIGURA 3.4

Uma exceção às leis da hereditariedade de Mendel: a não disjunção dos cromossomos. (a) Quando o óvulo ou o espermatozoide são formados, os cromossomos de cada par se alinham e então se separam, e cada novo óvulo ou espermatozoide tem apenas um membro de cada par de cromossomos. (b) Às vezes essa divisão não ocorre de forma adequada, e então um óvulo ou um espermatozoide tem os dois membros de um par de cromossomos e o outro óvulo ou espermatozoide não tem nenhum.

quando a fêmea fica mais velha e ativa os óvulos imaturos que ficaram adormecidos durante décadas. Em contraste, os espermatozoides novos são produzidos todo o tempo. Por essa razão, a incidência de síndrome de Down não é afetada pela idade do pai.

Muitas mulheres se preocupam com a reprodução mais tardia devido a anormalidades cromossômicas como a síndrome de Down. Boa parte das preocupações com a gravidez tardia pode ser aliviada por meio da *amniocentese*, um procedimento que examina os cromossomos do feto.

Repetições expandidas de trinças

Há muito tempo já temos informações sobre mutações e anormalidades cromossômicas. Duas outras exceções às leis de Mendel foram descobertas recentemente. Uma delas é, de fato, uma forma especial de mutação que envolve *sequências repetidas* de DNA. Embora não saibamos o porquê, alguns segmentos muito pequenos de DNA – dois, três ou quatro bases de nucleotídeo de DNA (Capítulo 4) – se repetem algumas vezes, ou até uma dúzia de vezes. Podem ser encontradas diferentes repetições de sequências em 50.000 pontos no genoma humano. Cada sequência repetida tem vários alelos, frequentemente uma dúzia ou mais, que consistem em vários números da mesma sequência repetida; esses alelos são geralmente herdados de geração para geração de acordo com as leis de Mendel. Por essa razão, e porque existem tantas delas, as sequências repetidas são amplamente usadas como marcadores de DNA em estudos da *linkage*.

Às vezes, o número de repetições em um *locus* particular aumenta e causa problemas (Wells e Warren, 1998). Em torno de 20 doenças são conhecidas agora como associadas a tais expansões de se-

quências repetidas; todas elas envolvem o cérebro e, assim, levam a problemas de comportamento. Por exemplo, a maioria dos casos da doença de Huntington envolve uma repetição do gene de Huntington no cromossomo 4. Ela é chamada de repetição do trinca porque a unidade repetida é uma determinada sequência de três bases nucleotídicas de DNA. Todas as combinações das quatro bases nucleotídicas de DNA são possíveis (ver Capítulo 4), mas certas combinações são mais comuns, como CGG e CAG. Os alelos normais de Huntington contêm entre 11 e 34 cópias da trinca repetida, mas os alelos de Huntington têm mais de 40 cópias. O número de repetições de trinucleotídeos é instável e pode aumentar nas gerações subsequentes. Este fenômeno explica um processo não mendeliano anteriormente misterioso chamado de *antecipação genética*, em que os sintomas aparecem em idade mais precoce e com maior gravidade nas gerações sucessivas. Na DH, as expansões mais longas, levam a um início mais precoce da doença e a uma gravidade maior. A repetição expandida da trinca é a CAG, que é o código do aminoácido glutamina, e resulta em uma proteína com um número aumentado de glutaminas no meio da proteína. As glutaminas adicionais alteram a conformação da proteína e lhe conferem propriedades novas e tóxicas. Isso leva à morte neural, especialmente no córtex cerebral e nos gânglios basais. Apesar dessa mudança não mendeliana da antecipação genética, a DH segue, em geral, as leis da hereditariedade de Mendel como um transtorno dominante causado por um único gene.

A antecipação genética foi originalmente descrita, no início do século XX, como um fenômeno que ocorre geralmente na “insanidade”. Estudos recentes sobre esquizofrenia e psicose maníaco-depressiva (transtorno bipolar) encontram de fato evidências de antecipação

genética, uma observação que sugere a possibilidade de as repetições expandidas da trinca também poderem afetar esses transtornos. Contudo, um dos problemas é que os produtos da amostragem podem simular a verdadeira antecipação. Por exemplo, ter esquizofrenia reduz as chances de encontrar um parceiro e ter filhos. Assim sendo, os indivíduos que sofrem de esquizofrenia, mas que ainda assim se tornam pais, provavelmente tiveram um início tardio da sua doença, depois de já terem tido seus filhos. Se algum dos filhos for afetado, a idade provável para o início da doença estará próxima da média para a esquizofrenia e, portanto, começará mais cedo do que o seu genitor afetado. Apesar dessas dificuldades em se definir a antecipação, sua ocorrência pode ser avaliada em relação à identificação dos genes parece valer a pena de ser seguida. Vários laboratórios já relataram atualmente a evidência de expansões de repetição de trinucleotídeos em algum lugar no genoma de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, mas até agora os genes que contêm essas expansões ainda não foram identificados (Tsutsumi et al., 2004).

O retardo mental pelo X frágil, a causa mais comum de retardamento mental depois da síndrome de Down, também é causado por uma repetição expandida da trinca que viola as leis de Mendel. Embora já se soubesse que este tipo de retardo mental ocorria com uma frequência quase duas vezes maior em homens do que em mulheres, o seu padrão de herança não se adequava ao *linkage* ligado ao sexo porque ele é causado por uma repetição expandida instável. Conforme explicado no Capítulo 7, a repetição expandida da trinca deixa frágil o cromossomo X em uma determinada preparação de laboratório, e por isso o X frágil recebeu este nome. Os genitores que herdaram cromossomos X com um número normal de repetições (de

5 a 40 repetições) em um *locus* particular produzem às vezes óvulos ou espermatozoides com um número expandido de repetições (até 200 repetições), chamados de *pré-mutação*. Essa pré-mutação não causa retardo na descendência, mas é instável e frequentemente leva a expansões muito maiores (200 ou mais repetições) na geração seguinte, e conseqüentemente o retardo (Figura 3.5). Diferentemente da repetição expandida responsável pela DH, a seqüência de repetição expandida (CGG) para o retardo mental da Síndrome do X frágil interfere na transcrição do DNA em RNA mensageiro (Garber, Smith, Reines e Warren 2006; ver Capítulo 7).

Imprinting genômico

Outro exemplo de exceções à lei de Mendel é o chamado **imprinting genômico** (Reik e Walter, 2001). No *imprinting* genômico, a expressão de um gene depende de ele ser herdado da mãe ou do pai, embora usualmente a expressão do alelo não dependa de sua origem. Não se conhece o mecanismo preciso pelo qual o alelo de um dos genitores é marcado, mas geralmente envolve a inativação de uma parte do gene por um processo chamado *metilação* (Delaval e Feil, 2004; ver Capítulo 15). Recentemente, as atenções se voltaram para o silenciamento mediado por RNA que envolve o RNA não codificador do RNA (Pauler e Barlow, 2006; ver Capítulo 4). Aproximadamente duas dúzias desses genes foram descritos em ratos e em humanos (Morison, Ramsay e Spencer, 2005). O exemplo mais impressionante do *imprinting* genômico em humanos envolve a deleção de uma pequena parte do cromossomo 15 que leva a dois transtornos muito diferentes, dependendo se ela é herdada da mãe ou do pai. Quando herdada da mãe, provoca o que é conhecido como síndrome de Angelman,

que causa retardo mental grave e outras manifestações, como um modo desajeitado de andar e riso inadequado e frequente. Quando uma deleção é herdada do pai, causa outros problemas comportamentais, como comer em excesso e ter

explosões de humor e depressão, além de problemas físicos como obesidade e baixa estatura (síndrome de Prader-Willi).

Além dos genes que se expressam diferentemente dependendo se são herdados da mãe ou do pai, a expansão das sequências repetidas discutida na seção anterior depende às vezes do sexo do indivíduo que produz o gameta. Por exemplo, a sequência repetida do X frágil se expande nas mulheres (mães), enquanto a sequência repetida da DH se expande nos homens (pais).

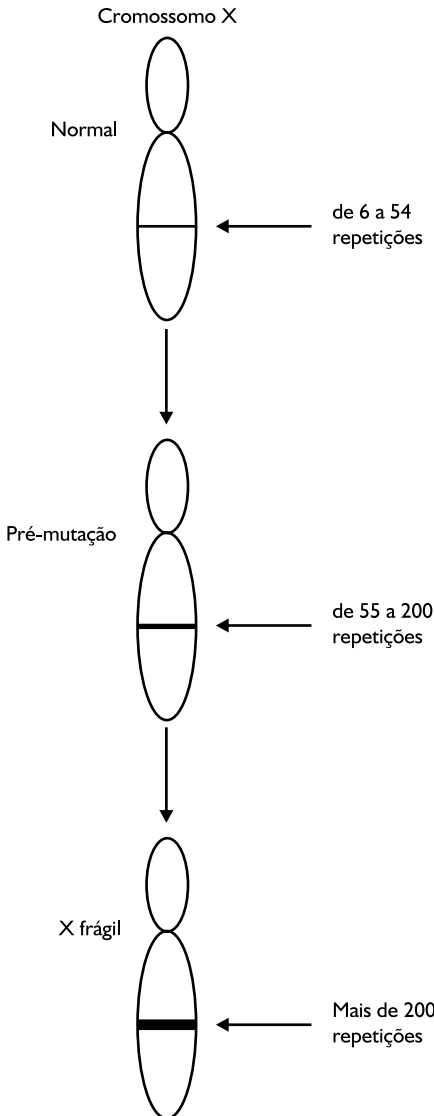


FIGURA 3.5
O retardo mental causado pelo X frágil envolve uma sequência repetida de trinucleotídeos de DNA no cromossomo X que pode se expandir ao longo das gerações.

Resumindo

Outras exceções às leis de Mendel incluem novas mutações, alterações nos cromossomos, sequências expandidas de trinucleotídeos e *imprinting* genômico. Muitas doenças genéticas envolvem mutações espontâneas que não são herdadas de geração para geração. As alterações nos cromossomos incluem não disjunção, que é a causa mais importante de retardamento mental e produz a trissomia da síndrome de Down. As repetições expandidas de trincas são responsáveis pela segunda causa mais importante de retardamento mental (X frágil) e a doença de Huntington. O *imprinting* genômico ocorre quando a expressão de um gene depende de este gene ser herdado da mãe ou do pai, como nas síndromes de Angelman e Prader-Willi.

TRAÇOS COMPLEXOS

A maioria dos traços psicológicos apresenta padrões de herança que são muito mais complexos do que os da DH ou da PKU. Considere a esquizofrenia e a habilidade cognitiva geral.

Esquizofrenia

A esquizofrenia (Capítulo 10) é um transtorno mental grave caracterizado por transtornos do pensamento. Em todo

o mundo, aproximadamente 1 pessoa em cada 100 é afetada por esse transtorno em algum momento da vida, 100 vezes mais do que a DH ou a PKU. A esquizofrenia não apresenta um padrão simples de herança como a DH, a PKU ou o daltonismo, mas ela é familiar (Figura 3.6). Um cálculo especial da incidência usado nos estudos genéticos é chamado de *estimativa do risco de morbidade* (também chamado de *expectativa de vida*), que é a chance de ser afetado durante toda a vida. A estimativa é “corrigida pela idade”, porque alguns membros ainda não afetados na família ainda não viveram todo o período de risco. Se você tem um parente de segundo grau (avô, tia ou tio) que é esquizofrênico, o seu risco para a esquizofrenia está em torno de 4%, qua-

tro vezes maior do que o risco na população geral. Se um parente de primeiro grau (genitor, irmão ou irmã) for esquizofrênico, o seu risco fica em torno de 9%. Se vários membros da família forem afetados, o risco é maior. Se o seu gêmeo fraterno tiver esquizofrenia, o seu risco é maior do que para os outros irmãos, em torno de 17%, muito embora os gêmeos fraternos não sejam mais parecidos geneticamente do que os demais irmãos. O mais surpreendente é que o risco é de aproximadamente 48% para um gêmeo idêntico cujo gêmeo é esquizofrênico. Os gêmeos idênticos se desenvolvem a partir de um embrião, que nos seus primeiros dias de vida se divide em dois embriões, cada um com o mesmo material genético (Capítulo 5).

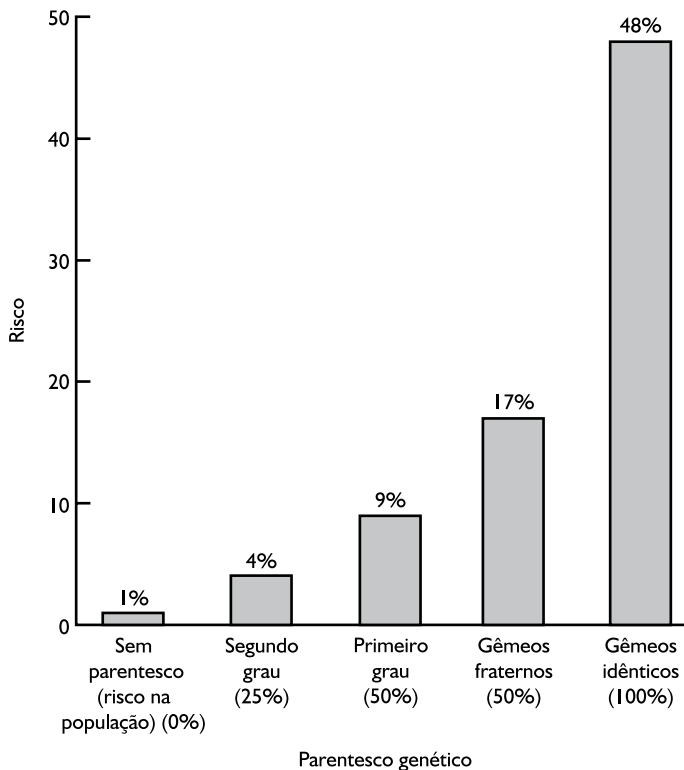


FIGURA 3.6

O risco de esquizofrenia aumenta com o parentesco genético (dados adaptados de Gottesman, 1991).

O risco de desenvolver esquizofrenia aumenta sistematicamente em função do grau de semelhança genética que um indivíduo tem com outro que é afetado. A hereditariedade parece estar implicada, mas o padrão dos indivíduos afetados não está de acordo com as proporções mendelianas. As leis de Mendel são aplicáveis a um resultado tão complexo?

Habilidade cognitiva geral

Muitos traços psicológicos são dimensões quantitativas, assim como o são os traços físicos como a altura e os traços biomédicos como a pressão sanguínea. As dimensões qualitativas são frequentemente distribuídas na curva do sino familiar, com a maioria das pessoas no meio e menos pessoas em direção aos extremos.

Por exemplo, conforme é discutido no Capítulo 8, o escore de um teste de inteligência geral é uma composição de diversos testes de habilidade cognitiva e é usado para fornecer um índice de habilidade cognitiva geral. Os escores nos testes de inteligência seguem uma distribuição normal em sua maior parte.

Como a habilidade cognitiva geral é uma dimensão quantitativa, não é possível contar os indivíduos “afetados”. No entanto, está claro que a habilidade cognitiva geral está inserida nas famílias. Por exemplo, pais com escores altos de inteligência tendem a ter filhos com escores mais altos do que a média. Assim como na esquizofrenia, a transmissão da habilidade cognitiva geral não parece seguir as regras simples mendelianas da hereditariedade.

As estatísticas dos traços quantitativos são necessárias para descrever a semelhança familiar. (Uma visão geral é apresentada no Apêndice.) Há mais de cem anos, Francis Galton, o pai da genética comportamental, tentou resolver este

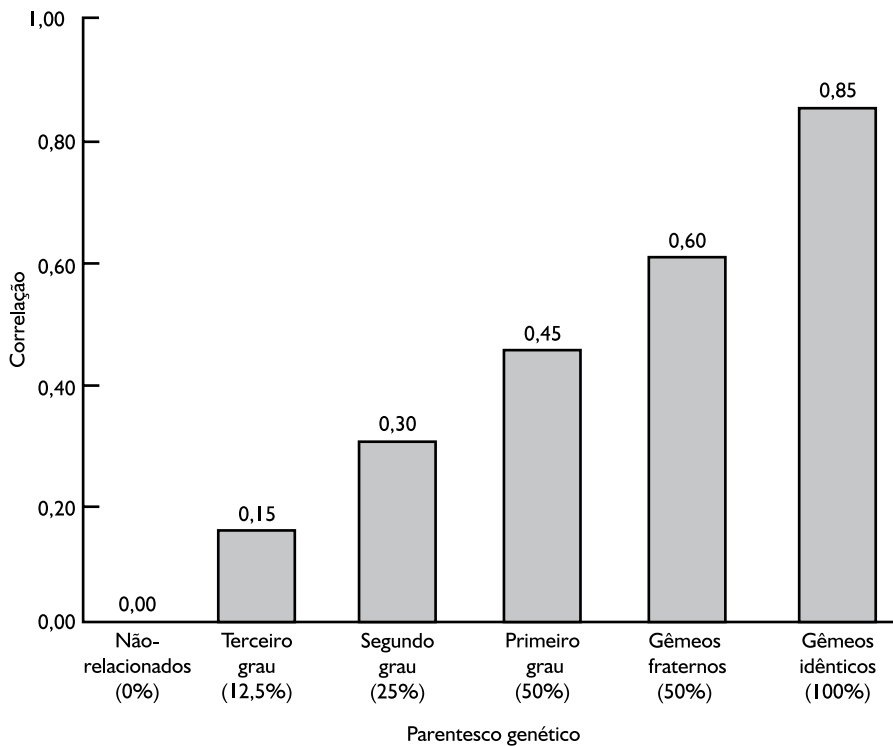
problema da descrição da semelhança familiar para os dados quantitativos. Ele desenvolveu uma estatística que chamou de correlação e que se transformou no amplamente utilizado coeficiente de correlação. Mais formalmente, ele é chamado de correlação produto-momento de Pearson, assim nomeado devido a Karl Pearson, colega de Galton. A *correlação* é um índice de semelhança que varia de 0,00, indicando ausência de semelhança, até 1,0, indicando semelhança perfeita.

As correlações dos escores dos testes de inteligência mostram que a semelhança entre os membros da família depende da proximidade da relação genética (Figura 3.7). A correlação dos escores dos testes de inteligência com pares de indivíduos escolhidos aleatoriamente na população é de 0,00. A correlação para primos encontra-se em torno de 0,15. Para meio-irmãos, que têm apenas um genitor em comum, a correlação é de aproximadamente 0,30. Para irmãos plenos, que têm ambos os pais em comum, a correlação fica em torno de 0,45; essa correlação é similar à que existe entre os pais e seus descendentes. Os escores dos gêmeos fraternos têm a correlação de 0,60, que é mais alta do que a correlação de 0,45 entre irmãos plenos, mas é mais baixa do que a dos gêmeos idênticos, que é de aproximadamente 0,85. Além disso, maridos e esposas se correlacionam em torno de 0,40, um resultado que tem implicações para a interpretação das correlações entre irmãos e gêmeos, conforme discutido no Capítulo 8.

Como as leis da hereditariedade de Mendel se aplicam aos caracteres contínuos como os da habilidade cognitiva geral?

O tamanho da ervilha

Embora os pés de ervilha possam não ser relevantes para a esquizofrenia ou

**FIGURA 3.7**

A semelhança da habilidade cognitiva geral aumenta com o parentesco genético (dados adaptados de Bouchard e McGue, 1981, conforme modificado por Loehlin, 1989).

a habilidade cognitiva, eles apresentam um bom exemplo de traços complexos. Grande parte do sucesso de Mendel no desenvolvimento das leis da hereditariedade veio da escolha de traços simples que são qualitativos do tipo ou/ou. Se Mendel tivesse estudado, por exemplo, o tamanho da semente da ervilha usando como índice o seu diâmetro, ele teria chegado a resultados muito diferentes. Primeiro, o tamanho da semente da ervilha, como a maioria dos traços, é distribuído continuamente. Se ele tivesse tomado plantas com sementes grandes e as tivesse cruzado com plantas com sementes pequenas, o tamanho da semente do cruzamento não seria nem grande nem pequeno; na verdade, as sementes teriam tamanhos

variados, desde o pequeno até o grande, sendo a maioria dos descendentes sementes de tamanho médio.

Somente 10 anos após o relato de Mendel, Francis Galton estudou o tamanho da semente de ervilha e concluiu que ele é herdado. Por exemplo, os pais com sementes grandes provavelmente teriam uma descendência com sementes maiores do que a média. De fato, Galton desenvolveu a estatística fundamental de regressão e correlação mencionadas anteriormente com o objetivo de descrever a relação quantitativa entre o tamanho da semente de ervilha nos pais e nos seus descendentes. Ele colocou em um gráfico os tamanhos das sementes dos pais e dos descendentes e traçou a linha da regres-

são que melhor se encaixava nos dados observados (Figura 3.8). A inclinação da linha de regressão é 0,33. Isso significa que, para toda a população, quando o tamanho parental aumenta em uma unidade, a média de tamanho dos descendentes aumenta um terço de uma unidade.

Galton também demonstrou que a altura humana apresenta o mesmo padrão de herança. A altura dos filhos correlaciona-se com a altura média dos seus pais. Pais altos têm filhos mais altos do que a média. Filhos com um genitor alto e outro baixo têm probabilidade de ter uma altura na média. A herança deste traço é mais quantitativa do que qualitativa. A herança quantitativa é a forma como são herdados quase todos os traços comportamentais complexos, e também os biológicos.

A herança quantitativa não segue as leis de Mendel? Quando as leis de Mendel foram redescobertas, no início dos anos de 1900, muitos cientistas acharam que era este o caso. Eles achavam que a here-

ditariedade devia envolver algum tipo de mistura, porque os descendentes se parecem com a média dos seus pais. As leis de Mendel foram postas de lado como uma peculiaridade dos pés de ervilha ou de condições anormais. Entretanto, o reconhecimento de que a herança quantitativa *não* foge às leis de Mendel é fundamental para uma compreensão da genética comportamental.

Resumindo

A esquizofrenia e a habilidade cognitiva geral são exemplos de traços complexos que determinam o quanto os parentes se parecem uns com os outros por meio do número de genes que eles compartilham. Os gêmeos idênticos são mais parecidos do que os gêmeos fraternos, e os parentes de primeiro grau são mais parecidos do que os parentes de segundo grau. Esses complexos traços quantitativos típicos de transtornos e dimensões comportamentais não fogem às leis de Mendel, conforme explicado na seção a seguir.

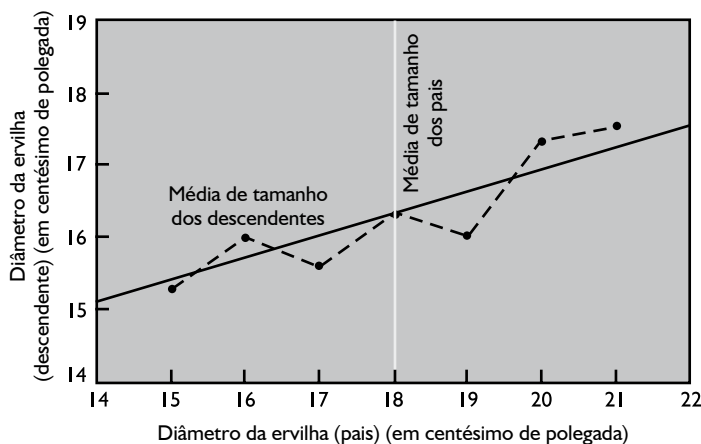


FIGURA 3.8

Primeira linha de regressão (linha reta) traçada por Galton para descrever a relação quantitativa entre o tamanho da semente de ervilha nos pais e nos seus descendentes. A linha pontilhada conecta pontos de dados reais (Cortesia do Galton Laboratory).

HERANÇA DE GENES MÚLTIPLOS

Os traços que Mendel estudou, assim como a DH e a PKU, são exemplos em que um único gene é necessário e suficiente para causar o transtorno. Isto é, você só terá a DH se tiver o alelo H (necessário); se você tiver o alelo H , você terá a DH (suficiente). Outros genes e fatores ambientais têm pouco efeito sobre esta herança. Em tais casos, encontra-se um transtorno dicotômico (ou-ou): ou você tem o alelo específico, ou não; assim, você terá o transtorno, ou não. Mais de 2.000 destes transtornos de único gene são conhecidos de modo definitivo, e outros tantos são considerados prováveis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>).

Em contraste, é provável que mais de um gene cause transtornos complexos como a esquizofrenia e caracteres contínuos como os da habilidade cognitiva geral. Quando as leis de Mendel foram redescobertas no início de 1900, foi travada uma batalha implacável entre os chamados mendelianos e os biometristas. Os mendelianos procuravam os efeitos de um gene único, e os biometristas argumentavam que as leis de Mendel não podiam se aplicar a traços complexos, porque eles não apresentavam um padrão simples de herança. As leis de Mendel pareciam especialmente inaplicáveis às variações quantitativas.

Na verdade, ambos os lados estavam certos e ambos estavam errados. Os mendelianos estavam corretos em argumentar que a hereditariedade funciona da forma como Mendel disse que funcionava, mas estavam errados ao assumir que traços complexos apresentam padrões simples de hereditariedade. Os biometristas estavam certos em argumentar que os traços complexos são distribuídos quantitativamente, e não qualitativamente, mas estavam errados ao argumentar que as leis de Mendel da hereditariedade são específicas

para os pés de ervilhas e não se aplicam a organismos superiores.

A batalha entre os mendelianos e os biometristas foi resolvida quando estes se deram conta de que as leis de Mendel de herança de um gene também se aplicam a traços complexos que são influenciados por vários genes. Este traço complexo é chamado de traço *poligênico*. Cada um dos genes envolvidos é herdado de acordo com as leis de Mendel.

A Figura 3.9 ilustra este ponto importante. O topo da distribuição mostra os três genótipos de um único gene com dois alelos que são igualmente frequentes na população. Conforme foi discutido no Quadro 2.1, 25% dos genótipos são homozigotos para o alelo A_1 (A_1A_1), 50% são heterozigotos (A_1A_2) e 25% são homozigotos para o alelo A_2 (A_2A_2). Se o alelo A_1 fosse dominante, os indivíduos com o genótipo A_1A_2 se pareceriam com os indivíduos com o genótipo A_1A_1 . Nesse caso, 75% dos indivíduos teriam o traço observado (fenótipo) do alelo dominante. Por exemplo, como foi discutido no Quadro 2.1, nos cruzamentos de Mendel dos pés de ervilha com sementes lisas ou rugosas, ele encontrou que, na geração F_2 , 75% dos pés tinham sementes lisas e 25% tinham rugosas.

Contudo, nem todos os alelos operam de uma maneira completamente dominante ou recessiva. Muitos alelos são aditivos, na medida em que cada um deles contribui com alguma coisa para o fenótipo. Na Figura 3.9a, cada alelo A_2 contribui igualmente para o fenótipo; portanto, se você tivesse dois alelos A_2 , você teria um escore mais alto do que se tivesse apenas um alelo A_2 . A Figura 3.9b acrescenta um segundo gene (B) que afeta o traço. Mais uma vez, cada alelo B_2 dá uma contribuição. Agora existem nove genótipos e cinco fenótipos. A Figura 3.9c acrescenta um terceiro gene (C), e existem 27 genótipos. Mesmo se assumirmos que os alelos

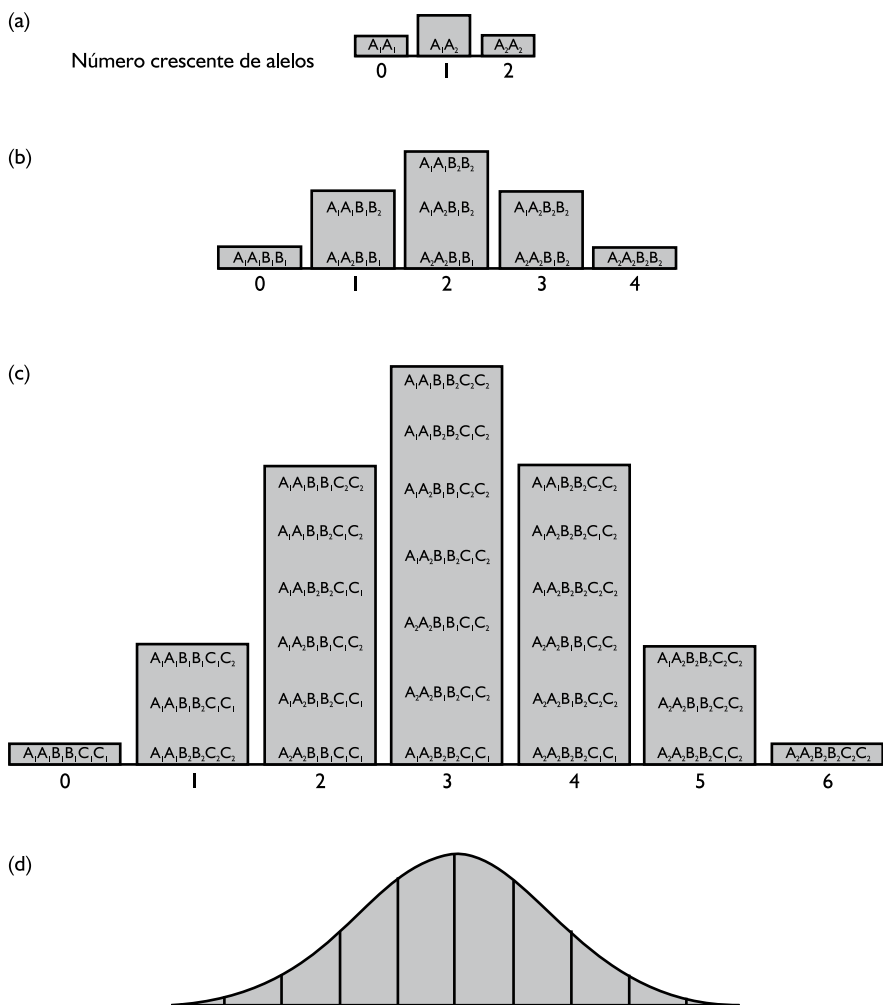


FIGURA 3.9

Distribuições de um gene único e de genes múltiplos para traços com efeitos aditivos de genes. (a) Um gene único com dois alelos produz três genótipos e três fenótipos. (b) Dois genes, cada um com dois alelos, produzem nove genótipos e cinco fenótipos. (c) Três genes, cada um com dois alelos, produzem 27 genótipos e sete fenótipos. (d) Curva normal convexa de variação contínua.

de genes diferentes afetam igualmente o traço e que não existe variação ambiental, existem ainda sete fenótipos diferentes.

Assim, mesmo com apenas três genes e dois alelos para cada gene, os fenótipos começam a se aproximar da distribuição normal na população. Quando considera-

mos as fontes ambientais de variabilidade e o fato de que os efeitos dos alelos não serão provavelmente iguais, é fácil ver que os efeitos de uns poucos genes levarão a uma distribuição quantitativa. Além do mais, os traços complexos que interessam aos geneticistas comportamentais

podem ser influenciados por dezenas ou mesmo centenas de genes. Assim, não causa surpresa encontrar uma variação contínua no nível fenotípico, mesmo que cada gene seja herdado de acordo com as leis de Mendel.

Genética quantitativa

A noção de que os efeitos de genes múltiplos levam a traços quantitativos é a pedra angular de um ramo da genética chamado *genética quantitativa*.

A genética quantitativa foi introduzida nos trabalhos de R. A. Fisher (1918) e Sewal Wright (1921). A sua ampliação do modelo de gene único de Mendel para o de genes múltiplos da genética quantitativa (Falconer e Mackay, 1996) é descrita no Apêndice. Esse modelo de genes múltiplos esclarece adequadamente a semelhança que existe entre parentes. Se os fatores genéticos afetam um traço quantitativo, a semelhança fenotípica dos parentes deve aumentar com o aumento do grau de parentesco genético. Parentes em primeiro grau (pais, filhos, irmãos) são 50% geneticamente semelhantes. A forma mais simples de se pensar sobre isso é que os filhos herdam metade do seu material genético de cada um dos pais (herança ligada ao X à parte). Se um irmão herda um alelo particular de um dos pais, o outro irmão terá uma chance de 50% de herdar este mesmo alelo. Outros parentes diferem no seu grau de parentesco genético.

A Figura 3.10 ilustra os graus de parentesco genético para os tipos mais comuns de parentes, usando parentes do sexo masculino como exemplo. Os parentes estão listados em relação a um indivíduo no centro, o caso índice. A ilustração recua três gerações e avança três. Os parentes de primeiro grau (pais, filhos), que são 50% similares geneticamente, estão

a um degrau de distância do caso índice. Os parentes de segundo grau (tios) estão a dois degraus de distância e são semelhantes geneticamente apenas a metade do que são os parentes em primeiro grau (isto é, 25%). Os parentes de terceiro grau (p. ex., primos) estão a três degraus de distância e têm a metade da semelhança genética que os parentes em segundo grau (isto é, 12,5%). Gêmeos idênticos são um caso especial, porque eles são geneticamente a mesma pessoa.

Na esquizofrenia e na habilidade cognitiva geral, a semelhança fenotípica dos parentes aumenta com a proximidade de parentesco. Na esquizofrenia, conforme observado anteriormente (ver Figura 3.6), a chance de que um indivíduo escolhido aleatoriamente na população desenvolva esquizofrenia é de aproximadamente 1%. Se um parente de segundo grau (avô, tia ou tio) for afetado, o risco será de 4%. Se um parente de primeiro grau (genitor, irmão ou filho) for afetado, o risco sobe para 9%, aproximadamente. Finalmente, o risco dispara para 48% em gêmeos idênticos, cujo risco é muito maior do que os 17% que há entre os gêmeos fraternos. Como pode haver um transtorno dicotômico se muitos genes causam esquizofrenia? Uma explicação possível é que o risco genético tem uma distribuição normal, mas que a esquizofrenia não é vista até que certo limiar seja atingido. Outra explicação é que esses transtornos são na verdade caracteres estabelecidos artificialmente com base em um diagnóstico. Isto é, pode haver um *continuum* entre o que é normal e anormal. Essas alternativas estão descritas no Quadro 3.1.

Na habilidade cognitiva geral, a semelhança fenotípica também aumenta com o parentesco genético, conforme foi apresentado na Figura 3.7. Os primos (parentes de terceiro grau) têm apenas metade da semelhança que os meio-irmãos

(parentes de segundo grau), e estes têm metade da semelhança que os irmãos plenos (parentes de primeiro grau). Os gêmeos idênticos são mais parecidos do que os gêmeos fraternos.

Esses dados para a esquizofrenia e a habilidade cognitiva geral são consistentes com a hipótese de influência genética, mas não *provam* que os fatores genéticos são importantes. É possível que a semelhança familiar aumente com o parentesco genético devido a razões ambientais. Parentes de primeiro grau podem ser mais parecidos porque vivem juntos; os de segundo e terceiro grau podem ser menos parecidos por causa de menos semelhança na sua criação.

Dois experimentos de natureza são os cavalos de batalha da genética comportamental humana que ajudam a desvendar as origens genéticas e comportamentais da semelhança familiar. Um é o

estudo de gêmeos, que compara as semelhanças nos pares de gêmeos idênticos, que são geneticamente idênticos, com as semelhanças nos pares de gêmeos fraternos, que, como os outros irmãos, são 50% similares geneticamente. O segundo é o *estudo de adoção*, que separa as influências genéticas e ambientais. Por exemplo, quando os pais biológicos entregam seus filhos para adoção ao nascerem, qualquer semelhança entre esses pais e seu filho adotado por outros poderá ser atribuída à hereditariedade compartilhada em vez de a um ambiente compartilhado, se não houver uma colocação seletiva. Além disso, quando essas crianças são adotadas, qualquer semelhança entre os pais adotivos e seus filhos adotados poderá ser atribuída ao ambiente compartilhado e não à hereditariedade compartilhada. Os métodos com gêmeos e com adoção serão discutidos no Capítulo 5.

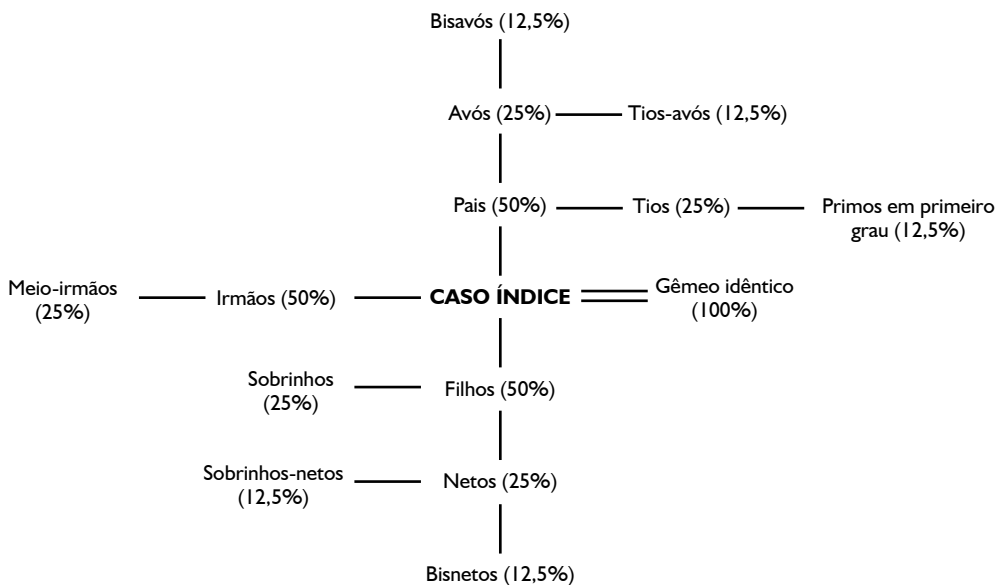


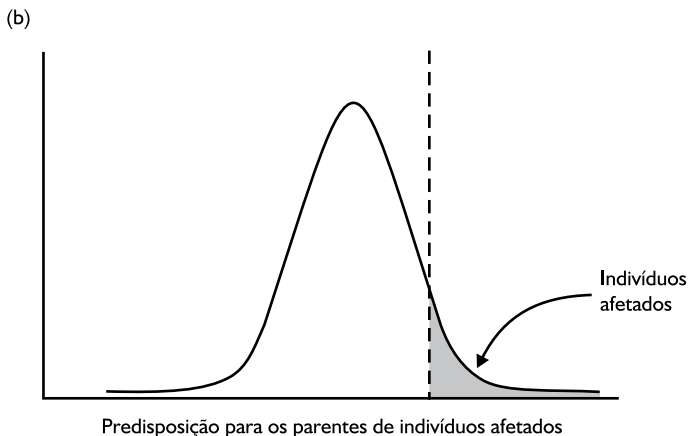
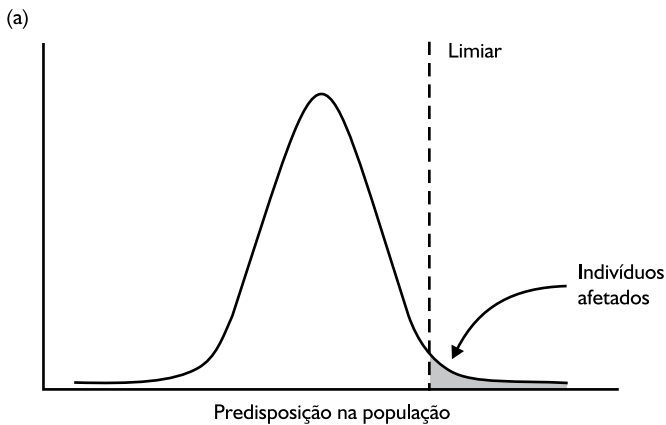
FIGURA 3.10

Parentesco genético: parentes homens do caso índice do sexo masculino (probando), com o grau de parentesco genético entre parênteses.

QUADRO 3.1**MODELO DO LIMIAR DE PREDISPOSIÇÕES DOS TRANSTORNOS**

Se transtornos complexos como a esquizofrenia são influenciados por muitos genes, por que eles são diagnosticados como transtornos qualitativos, em vez de serem avaliados como transtornos quantitativos? Teoricamente, deve haver uma escala contínua (*continuum*) de risco genético, desde aquelas pessoas que não têm nenhum dos alelos que aumentam o risco de esquizofrenia até aquelas que têm a maioria dos alelos que aumentam o risco. A maioria das pessoas deve ficar entre esses extremos, com apenas suscetibilidade moderada para esquizofrenia.

Um modelo assume que o risco, ou a predisposição, segue o padrão de distribuição de uma curva normal, mas que o transtorno ocorre apenas quando certo limiar de predisposição é ultrapassado, conforme é apresentado na figura a seguir pela área sombreada em (a). Os familiares de uma pessoa afetada têm uma predisposição maior, o que significa dizer que a distribuição de predisposição dos familiares é deslocada para a direita, como em (b). Por essa razão, uma proporção maior de familiares dos indivíduos afetados ultrapassa o limiar e manifesta o transtorno. Se existir tal limiar, o risco familiar pode ser alto apenas se houver uma grande influência tanto da genética quanto do ambiente.



(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

Predisposição e limiar são constructos hipotéticos (não observáveis diretamente). Contudo, é possível utilizar o modelo do limiar da predisposição para estimar as correlações a partir de dados sobre o risco familiar (Falconer, 1965; Smith, 1974). Por exemplo, a correlação estimada para esquizofrenia em parentes de primeiro grau é de 0,45, uma estimativa baseada em um índice de 1% com base na população e risco de 9% em parentes de primeiro grau.

Embora as correlações estimadas a partir do modelo de limiar de predisposição sejam amplamente reportadas nos transtornos psicológicos, deve ser enfatizado que esta estatística se refere a constructos hipotéticos de um limiar e a uma predisposição subjacente derivada dos diagnósticos, e não ao risco do real transtorno diagnosticado. No exemplo anterior, o risco real para esquizofrenia nos parentes de primeiro grau é de 9%, apesar da correlação limiar-predisposição ser 0,45.

Alternativamente, um segundo modelo considera que os transtornos são na verdade *continuous* fenotípicos; a doença pode não aparecer logo que o limiar seja alcançado. Já os sintomas podem variar continuamente de normal até alterações graves. Um *continuum* que vai desde o normal até o anormal parece ser o provável nos transtornos comuns, como a depressão e o alcoolismo. Por exemplo, as pessoas variam na frequência e na gravidade da sua depressão. Algumas pessoas raramente ficam de baixo astral; para outras, a depressão desorganiza completamente as suas vidas. Os indivíduos diagnosticados como deprimidos podem ser casos extremos que se diferenciam quantitativamente, não qualitativamente, do resto da população. Em tais casos, pode ser possível avaliar-se o *continuum* diretamente, em vez de presumir um *continuum* a partir de diagnósticos dicotômicos usando o modelo de limiar de predisposição. Mesmo para transtornos menos comuns, como a esquizofrenia, existe um interesse crescente na possibilidade de não haver um limiar nítido que divida o normal do anormal, e sim um *continuum* que se estenda desde os processos normais de pensamento até os anormais. Um método chamado *análise dos extremos de DF* (DeFries, J.C.) pode ser utilizado para investigar as ligações entre o normal e o anormal (veja o Quadro 7.1).

A relação entre as variáveis e os transtornos é um ponto-chave, conforme discutido nos últimos capítulos. A melhor evidência das ligações genéticas entre as variáveis e os transtornos aparecerá quando forem encontrados os genes específicos para o comportamento. Por exemplo, um gene associado ao diagnóstico de depressão também terá relação com as diferenças no humor dentro da distribuição normal?

Resumindo

A batalha entre os mendelianos e os biometristas foi resolvida quando se percebeu que as leis de Mendel da herança de genes únicos também se aplicam aos traços complexos que são influenciados por vários genes. Cada um desses genes é herdado de acordo com as leis de Mendel. Este conceito é a pedra angular do campo da genética quantitativa, que é uma teoria e um conjunto de métodos (como os métodos de gêmeos e adoção) para a investigação da herança de traços complexos e quantitativos.

Conforme descrito no Capítulo 5, os resultados obtidos nos estudos com gêmeos e adoção indicam que os fatores genéticos

desempenham um papel importante na semelhança familiar para a esquizofrenia e habilidade cognitiva. Este capítulo explica como o padrão de herança para transtornos complexos, como a esquizofrenia, e variações contínuas, como a habilidade cognitiva, diferem do que é encontrado em traços de gene único, porque estão envolvidos genes múltiplos. Contudo, cada gene é herdado de acordo com as leis de Mendel.

O Capítulo 4 descreve brevemente a base do DNA para as leis de Mendel da hereditariedade. O Capítulo 5 retorna às pesquisas que utilizam métodos com gêmeos e adoção, que objetivam avaliar a rede de efeitos dos genes múltiplos e as múltiplas experiências sobre os traços

comportamentais complexos de interesse para os psicólogos. Os marcadores de DNA estão sendo usados atualmente para encontrar os genes que influenciam traços complexos, como esquizofrenia e habilidades cognitivas. As técnicas usadas para fazer isso serão descritas no Capítulo 6.

RESUMO

As leis de Mendel da hereditariedade não explicam todos os fenômenos genéticos. Por exemplo, genes no cromossomo X, como o gene para o daltonismo, requerem uma ampliação das leis de Mendel. Outras exceções a essas leis incluem mutações novas, alterações nos cromossomos como a não disjunção do cromossomo que causa a síndrome de Down, repetições expandidas de trinucleotídeos na sequência de DNA responsáveis pela DH e o retardo

mental causado pelo X frágil e o *imprinting* genômico.

A maioria dos caracteres psicológicos e dos transtornos apresenta padrões de herança mais complexos do que os transtornos de único gene, como a DH, a PKU ou o daltonismo. Transtornos complexos como esquizofrenia e caracteres contínuos como a habilidade cognitiva são provavelmente influenciados por genes múltiplos, como também por fatores ambientais múltiplos. A teoria genética quantitativa amplia as regras de um gene único de Mendel para sistemas de genes múltiplos. A essência da teoria é que traços complexos podem ser influenciados por muitos genes, mas cada gene é herdado de acordo com as leis de Mendel. Os métodos genéticos quantitativos, especialmente estudos de adoção e com gêmeos, podem detectar a influência genética nos traços complexos.

4

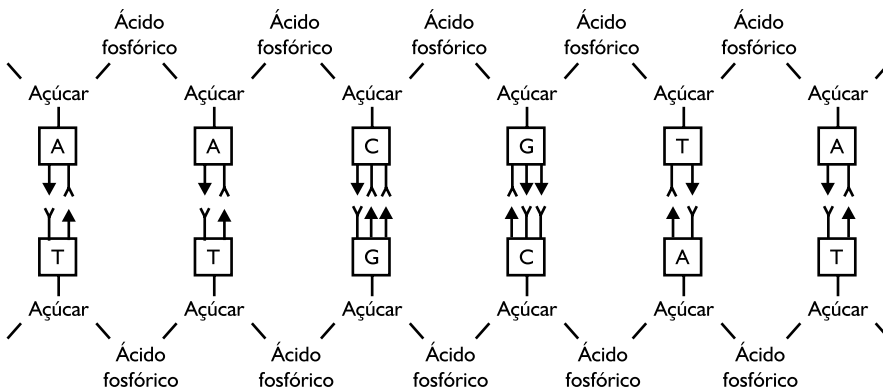
DNA: A BASE DA HEREDITARIEDADE

Mendel foi capaz de deduzir as leis da hereditariedade, embora não tivesse ideia de como ela funcionava em nível químico ou psicológico. A genética quantitativa, como, por exemplo, o estudo de gêmeos e adoção, depende das leis da hereditariedade de Mendel, mas não requer conhecimento da sua base biológica. Entretanto, é importante que se entenda os mecanismos biológicos subjacentes à hereditariedade por duas razões. Primeiro, o entendimento da base biológica da hereditariedade deixa claro que os processos pelos quais os genes afetam o comportamento não são místicos. Segundo, esse entendimento é crucial para a valorização dos avanços empolgantes na tentativa de se identificar os genes associados ao comportamento. Este capítulo descreve a base biológica da hereditariedade, como o processo é regulado, como surgem as variações genéticas e como essa variação genética é detectada, usando as técnicas da genética molecular. Existem muitos textos excelentes de genética que fornecem muitos detalhes sobre essas questões (Lewin, 2004; Watson et al., 2004). A base biológica da hereditariedade inclui o fato de que os genes estão contidos em estruturas chamadas cromossomos. A ligação dos genes que estão muito próximos em um cromossomo possibilitou o mapeamento do genoma humano. Além do mais, as anormalidades nos cromossomos contribuem de forma importante para os transtornos de comportamento, especialmente o retardo mental.

DNA

Quase um século depois que Mendel realizou seu experimento, ficou claro que o DNA (ácido desoxirribonucleico) é a molécula responsável pela hereditariedade. Em 1953, James Watson e Francis Crick propuseram uma estrutura molecular para o DNA que poderia explicar como os genes são replicados e como o DNA codifica as proteínas. Conforme apresentado na Figura 4.1, a molécula de DNA consiste em duas fitas que são mantidas separadas por pares de quatro bases: adenina, timina, guanina e citosina. Como resultado das características estruturais dessas bases, a adenina sempre forma pares com a timina, e a guanina sempre forma pares com a citosina. A espinha dorsal de cada fio consiste em moléculas de açúcar e fosfato. As fitas se enrolam em espiral, uma em torno da outra, para formar a famosa dupla hélice de DNA (Figura 4.2).

O pareamento específico das bases nessas moléculas de duas fitas permite que o DNA realize as suas duas funções: replicar-se e dirigir a síntese das proteínas. A replicação do DNA ocorre durante o processo de divisão celular. A dupla hélice da molécula de DNA se abre, separando as bases pareadas (Figura 4.3). As duas fitas se desenrolam, e cada fita atrai as bases apropriadas para construir o seu complemento. Dessa forma, são criadas duas duplas hélices completas de DNA onde anteriormente havia apenas uma. Esse processo de replicação é a essência da vida que começou há bilhões de anos,

**FIGURA 4.1**

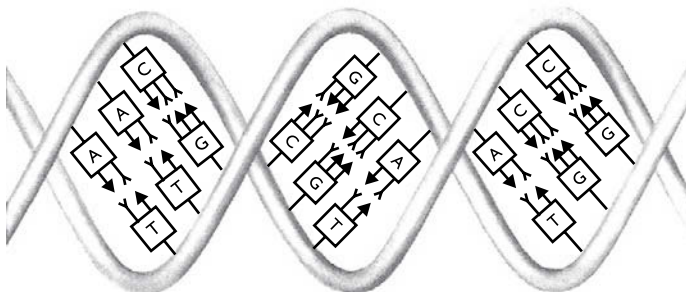
Representação plana das quatro bases do DNA, em que a adenina (A) sempre forma par com a timina (T) e a guanina (G) sempre forma par com a citosina (C) (de: *Heredity, evolution and society*, de I. M. Lerner. W. H. Freeman and Company. © 1968).

quando as primeiras células se replicaram. Ela também é a essência de cada uma de nossas vidas, que inicia com uma única célula e reproduz fielmente o nosso DNA em trilhões de células.

A segunda função principal do DNA é dirigir a síntese de proteínas de acordo com as informações genéticas que residem em uma sequência particular de bases. O DNA codifica as várias sequências dos 20 aminoácidos que compõem as milhares de enzimas e proteínas específicas

que são a essência dos organismos vivos. O Quadro 4.1 descreve esse processo, o assim chamado dogma central da genética molecular.

Qual o código genético contido na sequência das bases de DNA, que é transcrito para o RNA mensageiro (RNAm; veja o Quadro 4.1) e depois transformado em sequências de aminoácidos? O código consiste em várias sequências de três bases, que são chamados de *códons* (Tabela 4.1). Por exemplo, três adeninas seguidas

**FIGURA 4.2**

Uma visão tridimensional de um segmento de DNA (de: *Heredity, evolution and society*, de I. M. Lerner. W. H. Freeman and Company. © 1968).

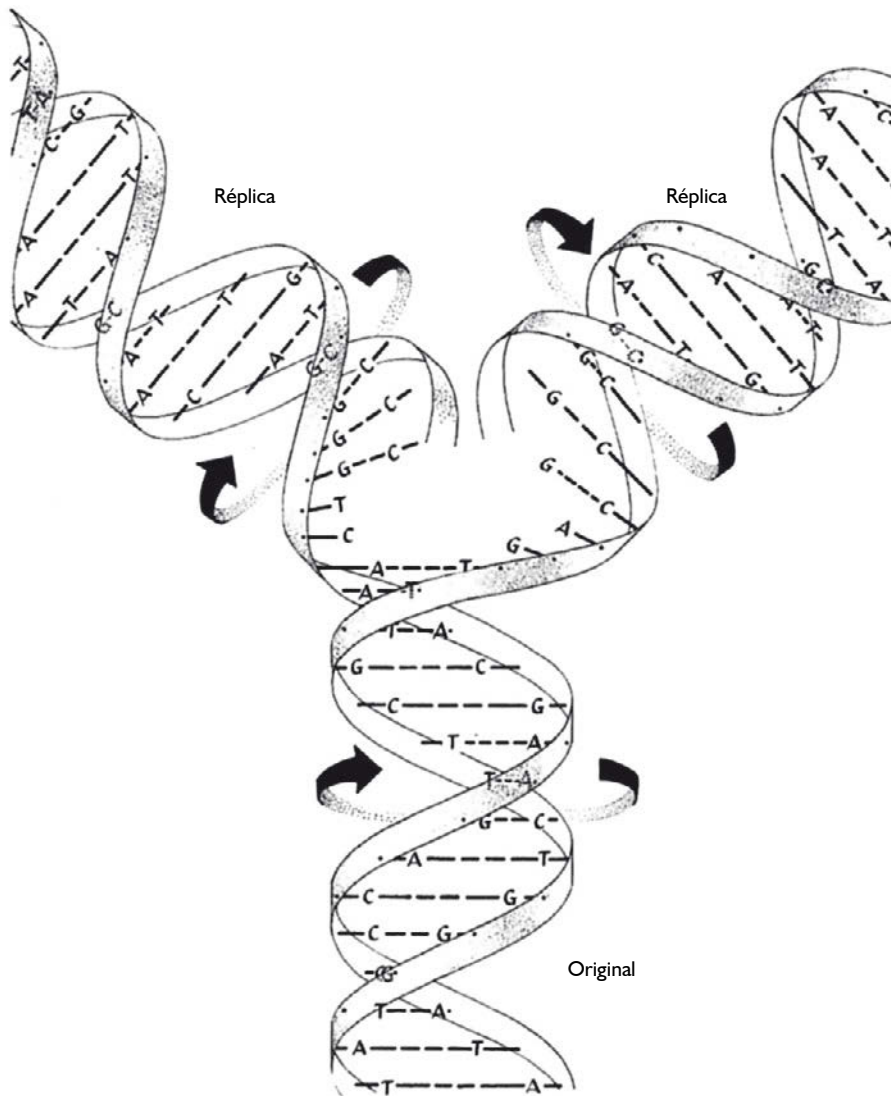


FIGURA 4.3

Replicação do DNA (segundo *Molecular biology of bacterial viruses*, de G. S. Stent. W. H. Freeman and Company. © 1968).

(AAA) na molécula de DNA serão transcritas no RNAm como três uracilas (UUU). Este códon de RNAm codifica para o aminoácido fenilalanina. Embora haja 64 códons trincas possíveis ($4^3 = 64$), existem apenas 20 aminoácidos. Alguns aminoácidos são codificados por seis códons. Ou-

tros três códons particulares sinalizam o fim de uma sequência transcrita.

Esse mesmo código genético se aplica a todos os organismos vivos. A descoberta deste código foi um dos grandes triunfos da biologia molecular. O conjunto de sequências do DNA humano (o ge-

TABELA 4.1
O código genético

AMINOÁCIDO*	CÓDIGO DO DNA
Alanina	CGA, CGG, CGT, CGC
Arginina	GCA, GCG, GCT, GCC, TCT, TCC
Asparagina	TTA, TTG
Ácido aspártico	CTA, CTG
Cisteína	ACA, ACG
Ácido glutâmico	CTT, CTC
Glutamina	GTT, GTC
Glicina	CCA, CCG, CCT, CCC
Histidina	GTA, GTG
Isoleucina	TAA, TAG, TAT
Leucina	AAT, AAC, GAA, GAG, GAT, GAC
Lisina	TTT, TTC
Metionina	TAC
Fenilalanina	AAA, AAG
Prolina	GGA, GGG, GGT, GGC
Serina	AGA, AGG, AGT, AGC, TCA, TCG
Treonina	TGA, TGG, TGT, TGC
Triptofano	ACC
Tirosina	ATA, ATG
Valina	CAA, CAG, CAT, CAC
(Sinais de parada)	ATT, ATC, ACT

*Os 20 aminoácidos são moléculas orgânicas ligadas por ligações peptídicas para formar polipeptídeos, que são elementos básicos das enzimas e outras proteínas. A combinação particular de aminoácidos determina a forma e a função do polipeptídeo.

noma) consiste em aproximadamente 3 bilhões de pares de bases, considerando apenas um cromossomo de cada par de cromossomos. Os 3 bilhões de pares de bases compõem em torno de 25.000 genes que codificam proteínas, que variam no tamanho de aproximadamente 1.000 até 2 milhões de bases. A localização da maioria dos genes nos cromossomos já é conhecida. Em torno de um terço dos nossos genes codificadores de proteínas são expressos apenas no cérebro; estes são provavelmente os mais importantes para o comportamento. A sequência do genoma humano é como uma enciclopédia de genes com 3 bilhões de letras, equivalentes

em tamanho a mais ou menos 3.000 livros de 500 páginas cada. Continuando com a comparação, a enciclopédia de genes está escrita em um alfabeto de 4 letras (A, T, G, C), com palavras de 3 letras (códon) organizadas em 23 volumes (cromossomos). Essa comparação, entretanto, não pode se estender devido ao fato de que cada enciclopédia é diferente; milhões de letras (em torno de 1 em 1.000) são diferentes em quaisquer duas pessoas. Não existe um genoma humano único; cada um de nós tem um genoma diferente, exceto os gêmeos idênticos. A maioria das ciências da vida estão focadas nas generalidades do genoma, mas as causas genéticas das doenças e dos transtornos reside nessas variações no genoma. Essas variações no tema humano são o foco da genética comportamental.

O século XX foi chamado de século do gene. Ele iniciou com a redescoberta das leis da hereditariedade de Mendel. A palavra *genética* foi inicialmente cunhada em 1905. Quase 50 anos depois, Crick e Watson descreveram a dupla hélice do DNA, ícone principal da ciência. O ritmo das descobertas se acelerou muito durante os 50 anos seguintes, culminando na virada do século XXI com o sequenciamento do genoma humano. Mais de 90% do genoma humano foi sequenciado até 2001 (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001; Venter et al., 2001). Publicações posteriores apresentaram a sequência completa para a maioria dos cromossomos (Gregory et al., 2006).

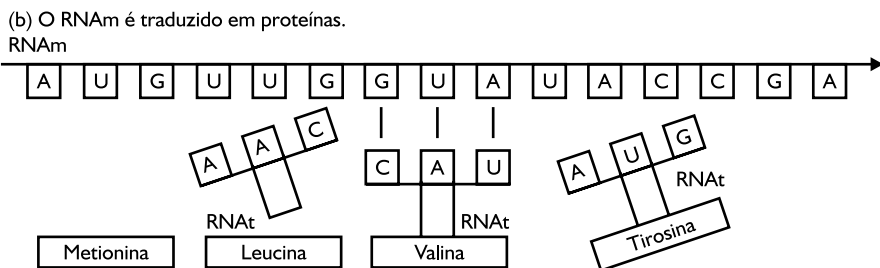
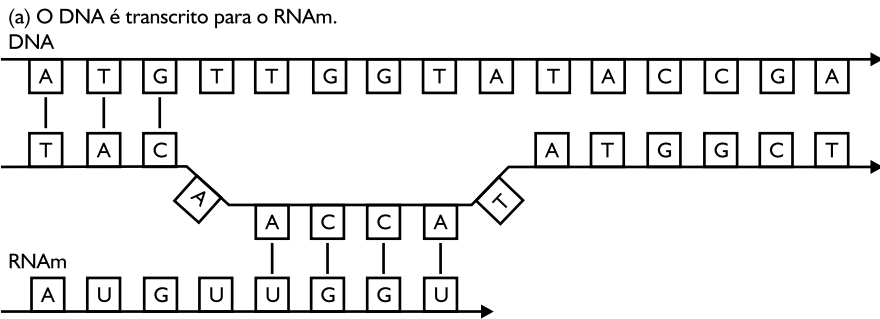
O sequenciamento do genoma humano e as tecnologias associadas a ele levaram a uma explosão de novos achados na genética. Um dos muitos exemplos é **splicing alternativo** (processamento alternativo do RNAm), em que o RNAm é processado para criar moléculas diferentes, que são então transformadas em diferentes proteínas (Brett, Pospisil, Valcarcel,

QUADRO 4.1
O “DOGMA CENTRAL” DA GENÉTICA MOLECULAR

As informações genéticas fluem do DNA para o RNAm e deste para a proteína. Estes genes que codificam proteínas são segmentos de DNA que variam de uns poucos milhares até a extensão de vários milhões de pares de base de DNA. A molécula de DNA contém uma mensagem linear que consiste em quatro bases (adenina, timina, guanina e citosina); nesta molécula de fita dupla, A sempre forma par com T, e G com C. A mensagem é decodificada em duas etapas básicas, mostradas na figura: (a) transcrição do DNA para um tipo de ácido nucleico diferente chamado ácido ribonucleico, ou RNA, e (b) a tradução do RNA em proteínas.

No processo de transcrição, a sequência de bases em uma das fitas da dupla hélice do DNA é copiada para o RNA, especificamente um tipo de RNA chamado de RNA mensageiro (RNAm), porque ele transmite o código do DNA. O RNAm é composto por uma única fita e é formado por um processo de pareamento de bases similar à replicação do DNA, exceto porque a uracila é substituída pela timina (de modo que A é pareado com U em vez do T). Na figura, uma fita do DNA está sendo transcrita – as bases ACCA do DNA foram recém-copiadas como UGGU no RNAm. O RNAm deixa o núcleo da célula e entra no corpo celular (citoplasma), onde se conecta com os ribossomos, que são as fábricas onde as proteínas são formadas.

O segundo passo envolve a tradução do RNAm em sequências de aminoácidos que formam as proteínas. Outra forma de RNA, chamada RNA transportador (RNAt), transporta os aminoácidos para os ribossomos. Cada RNAt é específico para 1 dos 20 aminoácidos. As moléculas do RNAt, com seus aminoácidos específicos ligados, pareiam com o RNAm em uma sequência ditada pela sequência de base do RNAm, quando o ribossomo se move ao longo da molécula do RNAm. Cada um dos 20 aminoácidos encontrados nas proteínas é definido por um códon formado por três bases sequenciais de RNAm. Na figura, o código do RNAm começou a ordenar uma proteína que inclui a sequência de aminoácidos metionina-leucina-valina-tirosina. A valina foi recentemente acrescentada à cadeia que já inclui metionina e leucina. O código da trinca do RNAm GUA atrai o RNAt com o códon complementar CAU. Esse RNAt transfere o seu aminoácido ligado – a valina –, que é então ligado à cadeia de aminoácidos em crescimento. O códon seguinte do RNAm, UAC, está atraindo o RNAt com o códon complementar, AUG, para



(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

tirosina. Embora este processo pareça muito complicado, os aminoácidos são incorporados às cadeias na incrível velocidade de aproximadamente 100 aminoácidos por segundo. As proteínas consistem em sequências particulares de aproximadamente 100 a 1.000 aminoácidos. A sequência de aminoácidos determina a estrutura e a função das proteínas. A estrutura será alterada posteriormente em novas formas chamadas de *modificações pós-traducionais*. Essas alterações afetam a sua função, e não são controladas pelo código genético.

Surpreendentemente, o DNA que é transcrito e traduzido dessa forma representa apenas uns 2% do genoma. O que estão fazendo os outros 98%? Veja o texto para ter uma resposta.

Reich e Bowe, 2002). Mais da metade de todos os genes apresentam formas alternativas de processamento, o que aumenta em mais do que o dobro o número de produtos do gene (Johnson et al., 2003).

A velocidade das descobertas na genética é agora tão grande que seria impossível prever o que vai acontecer nos próximos cinco anos, muito menos nos próximos 50. A maioria dos geneticistas concordaria com Francis Collins (2006), diretor do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano dos Estados Unidos e líder no Projeto Genoma Humano, que tem a expectativa de que cada um de nós vai possuir um *chip* eletrônico contendo a nossa sequência de DNA. Os *chips* individuais de DNA seriam os precursores de uma revolução na medicina personalizada em que o tratamento poderá ser adaptado ao indivíduo, em vez da nossa abordagem atual de um modelo único para todos. O maior valor do DNA reside na sua capacidade de prever riscos genéticos, o que poderia levar a intervenções preventivas. Isto é, em vez de tratar os problemas depois de eles ocorrerem, o DNA nos permitirá prever os problemas e intervir para preveni-los. Isso envolveria uma engenharia genética que alterasse o DNA, embora até o momento a terapia dos genes nas espécies humanas tenha apresentado dificuldades mesmo para transtornos de gene único (Rubanyi, 2001). Para prevenir os problemas comportamentais afetados por muitos genes e também por fatores am-

bientais, será necessária uma engenharia comportamental e ambiental.

Na genética comportamental, a coisa mais importante para se compreender sobre a base de hereditariedade do DNA é que o processo pelo qual os genes afetam o comportamento não é místico. Os genes codificam as sequências de aminoácidos que formam as milhares de proteínas das quais os organismos são formados. As proteínas criam o sistema esquelético, os músculos, o sistema endócrino, o imune, o digestivo e, o mais importante para o comportamento, o sistema nervoso. Os genes não codificam o comportamento diretamente, mas as variações do DNA que criam as diferenças nesses sistemas fisiológicos podem afetar o comportamento.

Resumindo

O DNA é uma dupla hélice que inclui quatro bases diferentes. A sua estrutura permite que o DNA se replique e dirija a síntese das proteínas. O DNA codifica os 20 aminoácidos por meio de sequências de três bases, chamadas de códon. Os códon compõem o código genético. O genoma humano consiste em 3 bilhões de pares de nucleotídeos e tem em torno de 25.000 genes que codificam proteínas, um terço dos quais são expressos somente no cérebro. A sequência do DNA do genoma humano foi identificada recentemente e levou a uma explosão de novos conhecimentos e novas técnicas.

EXPRESSÃO GÊNICA

Os genes não se expressam cegamente em proteínas. Quando o produto do gene é necessário, muitas cópias do seu RNAm estarão presentes, mas muito poucas serão transcritas. Você está alterando a velocidade da transcrição dos genes para os neurotransmissores ao ler esta frase. Como o RNAm existe apenas durante uns poucos minutos e depois não é mais traduzido em proteína, as alterações na velocidade da transcrição do RNAm são usadas para controlar a velocidade com que o gene produz as proteínas. É isso que significa *expressão gênica*.

O RNA não é mais encarado como meramente o mensageiro que traduz o código do DNA em proteínas. Em termos de evolução, o RNA foi o código genético ancestral e ainda é o código genético da maioria dos vírus. O DNA com duas fitas presumivelmente teve uma vantagem seletiva sobre o RNA porque sua fita simples o deixou vulnerável às enzimas degradativas. O DNA se tornou o código genético fiel que é o mesmo em todas as células, em todas as idades, em todas as épocas. Em contraste, o RNA, que se degrada rapidamente, é específico de um tecido, específico para uma idade e específico de uma condição. Por essas razões, o RNA pode responder às mudanças ambientais por meio da regulação da transcrição e da tradução durante a codificação do DNA em proteínas. No Capítulo 15 voltaremos a considerar o RNA e a expressão do gene como um fundamento biológico para a compreensão de como o ambiente age no trajeto entre os genes e o comportamento.

Conforme mencionado no Quadro 4.1, apenas uns 2% do genoma é composto por DNA codificador de proteínas conforme descrito pelo dogma central. O que os outros 98% estão fazendo? Achava-se que era um “lixo”, que simplesmente di-

ficultou o curso evolutivo. Um achado recente com implicações de longo alcance é que a maioria do DNA humano é transcrito em RNA que não é o RNAm traduzido em sequências de aminoácidos. Ele é chamado de *RNA não codificador*. Parece improvável que esse mecanismo complicado tenha evoluído, a menos que ele servisse a alguma função. Em anos recentes, tornou-se claro que este RNA não codificador desempenha um papel importante na regulação da expressão do DNA que codifica as proteínas, especialmente nos humanos.

Um tipo de RNA não codificador já é conhecido há 30 anos. Inseridas nos genes que codificam as proteínas estão as sequências de DNA, chamadas de *íntrons*, que são transcritas no RNA, mas são excisadas antes que o RNA já processado deixe o núcleo. As sequências que sobram no gene são religadas, estas são chamadas de *éxons*. O RNAm já processado (RNAm maduro), contendo os *éxons*, deixa o núcleo e é traduzido em sequências de aminoácidos. Os *éxons* geralmente consistem em apenas cem pares de base, mas os *íntrons* variam muito em extensão, de 50 a 20.000 pares de base. Somente os *éxons* são traduzidos em sequências de aminoácidos que compõem as proteínas. Entretanto, os *íntrons* não são “lixo”. Em muitos casos, regulam a transcrição do gene e, em alguns casos, também regulam outros genes.

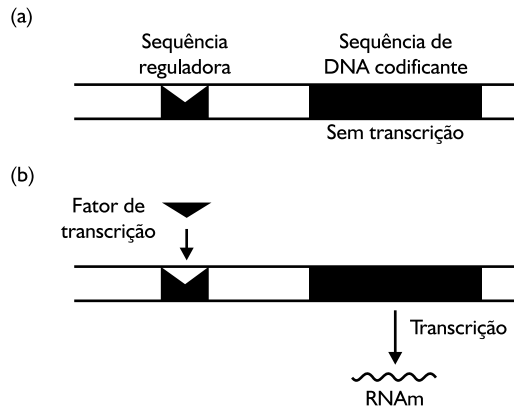
Aproximadamente um quarto do genoma humano é composto por *íntrons*. Um achado recente e empolgante é que outra fração de um quarto do genoma humano é composto por RNA não codificador, além dos *íntrons* (Mattick, 2004). Assim como os *íntrons*, o RNA não codificador pode regular os genes que codificam as proteínas, abrindo caminho para um mundo novo de redes regulatórias ao longo do genoma e em direção a muitos alvos novos como fontes potenciais de variação genética (Mattick, 2005; Mattick e Makunin, 2006).

Uma classe de RNA não codificador é chamada de *microRNA*, porque geralmente tem o tamanho de apenas 21 pares de bases (embora o DNA codificador para eles tenha em torno de 80 pares de bases). Embora seja muito pequeno, o *microRNA* desempenha um grande papel na regulação dos genes, particularmente no desenvolvimento do sistema nervoso (Kosik, 2006), em especial no dos primatas (Berezikov et al., 2006). Já foram identificadas mais de 500 classes de *microRNAs* e foi demonstrado que eles regulam os genes codificadores de proteínas ao se ligarem ao RNAm (silenciamento) (Lim et al., 2005). Surpreendentemente, os 500 *microRNAs* identificados até agora parecem regular a expressão de mais de um terço de toda a codificação do RNAm. Além do mais, os *microRNAs* são provavelmente apenas a ponta do *iceberg* dos efeitos do RNA não codificador na regulação dos genes (Mendes Soares e Valcárcel, 2006). A lista de novos mecanismos por meio dos quais o RNA não codificador pode regular a expressão dos genes está crescendo rapidamente (Costa, 2005; Huttenhofer, Schattner e Polacek, 2005).

Alguns mecanismos de regulação gênica são de curta duração e responsivos ao ambiente. Outros levam a alterações de longa duração no desenvolvimento. A Figura 4.4 mostra como a regulação frequentemente funciona com os genes clássicos de codificação de proteínas. Muitos desses genes incluem sequências reguladoras que normalmente impedem que o gene seja transcrito. Se uma determinada molécula se ligar à sequência reguladora, ela vai liberar o gene para a transcrição. A maior parte da regulação de genes envolve vários mecanismos que agem como um comitê que vota por aumentos ou diminuições na transcrição. Isto é, vários fatores de transcrição agem juntos para regular a velocidade da transcrição específica do RNAm.

Mecanismos similares também podem levar a alterações de longo prazo no desenvolvimento. A questão-chave quanto ao desenvolvimento é como ocorre a diferenciação, como iniciamos a vida com uma única célula e terminamos com trilhões de células, todas as quais têm o mesmo DNA, porém funções diferentes. Alguns aspectos básicos do desenvolvimento são programados nos genes. Por exemplo, temos 38 genes *homeobox* similares aos genes na maioria dos animais, que agem como interruptores-mestres que controlam o momento do desenvolvimento das diferentes partes do corpo, mediante a codificação de uma proteína que liga uma cascata de outros genes. Contudo, em sua maior parte, o desenvolvimento não está conectado aos genes. Por exemplo, milhares de moléculas diferentes precisam ser sintetizadas em uma sequência específica durante meia hora do ciclo de vida das bactérias. Foi presumido anteriormente que essa síntese sequencial era programada geneticamente, com os genes sendo orquestrados para serem ligados (acionados) no momento certo. Entretanto, a sequência de passos não está programada no DNA. Em vez disso, a velocidade da transcrição do DNA depende dos produtos da transcrição anterior do DNA e também das experiências. Considere outro exemplo: quando pássaros cantadores são inicialmente expostos ao canto da sua espécie, a experiência causa mudanças na expressão de um conjunto de genes das células do cérebro, que codificam as proteínas que regulam a transcrição dos genes de outras células cerebrais (Mello, Vicario e Clayton, 1992). Puxar os bigodes de um rato causa alterações na expressão do gene nas células do córtex sensorial (Mack e Mack, 1992).

Em vez de ficarmos examinando a expressão de uns poucos genes, os microarranjos de DNA possibilitaram a avaliação simultânea do grau de expressão de todos os genes no genoma, incluindo os RNAs

**FIGURA 4.4**

Os fatores de transcrição podem regular os genes que codificam as proteínas por meio do controle da transcrição do RNAm. (a) Uma sequência reguladora normalmente impede a transcrição do seu gene; (b) porém, quando um fator de transcrição particular está presente e se liga à sequência reguladora, o gene é liberado para transcrição.

não codificante. Em um paralelo ao genoma, o conjunto de RNAs transcritos é chamado de *transcriptoma*. Embora os microarranjos estejam em uso há apenas 10 anos (Lander, 1999), existem milhares de estudos que comparam perfis da expressão dos genes em indivíduos antes e depois da administração de fármacos e que comparam perfis da expressão dos genes em dois grupos de indivíduos – indivíduos “casos” (afetados, como os esquizofrênicos) *versus* indivíduos-controle (para comparação). A importância dos microarranjos de DNA para que se trace o perfil de expressão dos genes na genética comportamental reside no fato de que o transcriptoma representa o primeiro passo na correlação entre genes e comportamento. Esta grande área de pesquisa está descrita no Capítulo 15.

Por enquanto, o ponto importante é que o RNA regula a transcrição dos genes em resposta tanto ao ambiente interno quanto ao externo. Muitas vezes, uma maior quantidade de DNA está envolvida com genes regulatórios, incluindo os íntrons e outros RNA não codificadores,

do que nos genes que codificam as proteínas.

Resumindo

Muitos genes estão envolvidos na regulação da transcrição de outros genes em vez de na síntese das proteínas. Isso inclui o DNA que é transcrito em RNA, mas que não é traduzido em proteínas, como os íntrons, e o DNA que é transcrito em RNA não codificador, como o microRNA. A regulação dos genes também é responsável por alterações de desenvolvimento de longo prazo.

MUTAÇÕES

A genética do comportamento questiona por que as pessoas são diferentes no comportamento – por exemplo, por que diferem nas capacidades e incapacidades cognitivas, na patologia e na personalidade. Por essa razão, ela coloca seu foco nas diferenças genéticas e ambientais que podem justificar essas diferenças observadas entre as pessoas. Surgem variações no DNA quando ocorrem erros, chamados

de mutações, ao DNA ser copiado. Essas mutações resultam em diferentes alelos (variações chamadas de polimorfismos), tal como, aqueles alelos responsáveis pelas variações que Mendel encontrou nas plantas de ervilhas, para a DH e a PKU e para traços complexos de comportamento, como a esquizofrenia e as habilidades cognitivas. As mutações que ocorrem na formação de óvulos e espermatozoides serão transmitidas fielmente, a menos que a seleção natural intervenha (Capítulo 17). Os efeitos resultantes da ação da seleção natural são sobre a sobrevivência e a reprodução. Como a evolução refinou tanto o sistema genético, a maioria das novas mutações em regiões do DNA que são traduzidas em sequências de aminoácidos tem efeitos deletérios. Contudo, muito eventualmente uma mutação fará com que o sistema funcione um pouco melhor. Em termos de evolução, isso significa que os indivíduos com a mutação têm maior probabilidade de sobreviver e de se reproduzir.

Uma mutação de base única pode resultar na inserção de um aminoácido diferente em uma proteína. Tal mutação pode alterar a função da proteína. Por exemplo, na figura do Quadro 4.1, se o primeiro códon TAC do DNA for copiado erradamente como TCC, o aminoácido arginina será substituído pela metionina. (A Tabela 4.1 indica que TAC codifica para metionina e TCC codifica para arginina.) Essa substituição de um único aminoácido nas centenas de aminoácidos que compõem uma proteína poderá não ter um efeito perceptível no funcionamento da proteína; poderá haver um efeito pequeno; ou ainda poderá haver um efeito importante, até mesmo letal. Uma mutação que leve à perda de uma base provavelmente causará mais danos do que uma mutação que cause uma substituição, porque a perda de uma base altera a estrutura de leitura do código da trinca. Por exemplo, se a segunda base

na figura do quadro fosse deletada, TAC-AAC-CAT torna-se TCA-ACC-AT. Em vez de uma cadeia de aminoácidos que contenha metionina (TAC) e leucina (AAC), a mutação resultaria em uma cadeia que contém serina (TCA) e triptofano (ACC).

As mutações geralmente não são simples. Por exemplo, um gene particular pode ter mutações em vários pontos. Como exemplo extremo, foram encontradas mais de 60 mutações diferentes no gene responsável pela PKU, e algumas dessas mutações diferentes possuem efeitos diferentes (Scriver e Waters, 1999). Outro exemplo envolve as repetições de trinucleotídeos, mencionadas no Capítulo 3. A maioria dos casos da Doença de Huntington é causada por três bases que se repetem (CAG). Os alelos normais têm de 11 a 34 repetições de CAG em um gene que codifica para uma proteína encontrada por todo o cérebro. Para os muitos indivíduos com DH, o número de repetições de CAG varia de 37 a mais de 100. Como a repetição do trinucleotídeo envolve três bases, a presença de qualquer número de repetições não altera a estrutura de leitura da transcrição. Entretanto, a repetição de CAG responsável pela DH é transcrita no RNAm e transformada em proteína, o que significa que as repetições múltiplas de um aminoácido são inseridas na proteína. Qual aminoácido? O CAG é o código do RNAm, portanto o código do DNA é GTC. A Tabela 4.1 mostra que GTC codifica para o aminoácido glutamina. O fato de a proteína ser sobrecarregada com muitas repetições extras de glutamina reduz a atividade normal da proteína; portanto, a proteína ampliada apresentaria perda de função. Entretanto, embora a DH seja um transtorno dominante, o outro alelo deverá estar operando normalmente, produzindo o suficiente de proteína normal para evitar problemas. Essa possibilidade sugere que o alelo de Huntington, que acrescenta dúzias de glutaminas à proteína, pode conferir uma nova propriedade

(ganho de função) que cria os problemas da Doença de Huntington.

Embora muitos milhões dos nossos 3 bilhões de pares de base sejam diferentes entre as pessoas, em torno de 2 milhões de pares de base diferem em pelo menos 1% da população. Conforme descrito na seção a seguir, esses polimorfismos do DNA tornaram possível identificar os genes responsáveis pela hereditariedade dos caracteres, incluindo traços comportamentais complexos.

DETECÇÃO DE POLIMORFISMOS

Muito do sucesso da genética molecular provém da disponibilidade de milhões de polimorfismos do DNA. Anteriormente, os marcadores genéticos estavam limitados aos produtos dos genes únicos, como as proteínas das células vermelhas do sangue que definem os grupos sanguíneos. Em 1980, foram descobertos novos marcadores genéticos que são, na realidade, polimorfismos do DNA. Como milhões de sequências de bases de DNA são polimórficas, esses polimorfismos do DNA podem ser usados em estudos sobre mapas de ligação no genoma de modo a determinar a localização no cromossomo de genes únicos relacionados a doenças, conforme é descrito no Capítulo 6. Como foi mencionado anteriormente, em 1983, esses marcadores de DNA foram usados pela primeira vez para localizar o gene relacionado à Doença de Huntington próximo à extremidade do braço curto do cromossomo 4. O desenvolvimento mais recente é o uso de centenas de milhares de marcadores de DNA para conduzir estudos de associação *genomewide* para identificar os genes associados a transtornos complexos que incluem transtornos comportamentais (Hirschhorn e Daly, 2005).

Em breve chegará a hora em que teremos condições de detectar cada poli-

morfismo do DNA por meio do sequenciamento de todo o genoma de cada indivíduo. Já é possível sequenciar todos os três bilhões de bases do DNA de um indivíduo por menos de US\$1.000 (Service, 2006). Até agora, são usados dois tipos de polimorfismos do DNA que respondem pela maioria dos polimorfismos no genoma: os *marcadores microsatélites*, que possuem muitos alelos, e os *polimorfismos de nucleotídeo único* (SNPs – do inglês: *single nucleotide polymorphisms*), que têm apenas dois alelos (Weir, Anderson e Hepler, 2006). O Quadro 4.2 descreve como os microsatélites e os SNPs são detectados, e explica a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). Isso é fundamental para a detecção de todos os marcadores de DNA, porque a PCR produz milhões de cópias de um pequeno trecho do DNA. As expansões de trincas mencionadas em relação à Doença de Huntington são exemplo de um marcador microsatélite repetido, que pode envolver dois, três ou quatro pares de bases que são repetidos até cem vezes e que foram encontrados em 50.000 *loci* por todo o genoma. O número de repetições em cada *locus* difere entre os indivíduos e é herdado de forma mendeliana. Por exemplo, um marcador microsatélite pode ter três alelos, em que a sequência de duas bases C-G se repete 14, 15 ou 16 vezes.

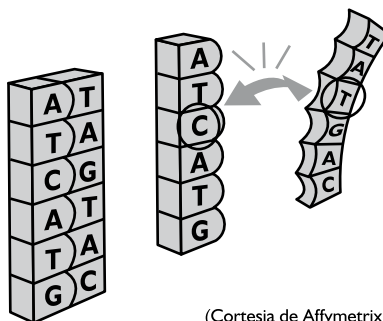
Os SNPs (chamados de “snips”) são de longe o tipo mais comum de polimorfismos do DNA. Como seu nome sugere, um SNP envolve uma mutação em um único nucleotídeo, por exemplo, no Quadro 4.1, uma mutação que altera o primeiro códon de TAC para TCC, substituindo assim a arginina pela metionina quando o gene é transcrito e traduzido em proteína. Os SNPs que envolvem uma mudança na sequência de aminoácidos são chamados de *não sinônimos*, e provavelmente são funcionais: a proteína resultante vai conter um aminoácido diferente. A maio-

QUADRO 4.2**MARCADORES DE DNA**

As repetições dos microssatélites e os SNPs são polimorfismos genéticos no DNA. Eles são chamados de marcadores de DNA em vez de marcadores genéticos porque podem ser identificados no próprio DNA em vez de serem atribuídos a um produto do gene, como as proteínas das células vermelhas do sangue responsáveis pelos tipos sanguíneos. As investigações desses dois marcadores de DNA são possíveis devido a uma técnica chamada *reação em cadeia da polimerase* (PCR). Em poucas horas, podem ser criadas milhões de cópias de uma pequena sequência particular, de algumas centenas a até dois mil pares de bases de comprimento. Para fazer esse processo de cópia, a sequência de DNA que flanqueia o marcador de DNA deve ser conhecida. A partir dessa sequência de DNA, são sintetizadas 20 bases em ambos os lados do polimorfismo. Essas sequências de DNA de 20 bases, chamadas de *primers* ou iniciadores, são únicas no genoma e identificam a localização precisa do polimorfismo.

A polimerase é uma enzima que inicia o processo de cópia do DNA. Ela começa a copiar o DNA em cada fita do DNA na ponta do *primer*. Uma fita é copiada do *primer* à esquerda em direção à direita, e a outra fita é copiada do *primer* da direita em direção à esquerda. Dessa forma, a PCR resulta em uma cópia do DNA entre os dois *primers*. Quando esse processo é repetido muitas vezes, mesmo as cópias são copiadas, e são produzidas milhões de cópias do DNA de duas fitas entre os dois *primers*. (Para uma animação, ver <http://www.maxanim.com/genetics/PCR/PCR.swf>.)

A forma mais simples de se identificar um polimorfismo a partir de um fragmento de DNA amplificado por PCR é sequenciar o fragmento. O sequenciamento indicaria como muitas repetições estão presentes nos marcadores microssatélites e qual alelo está presente nos SNPs. Como nós temos dois alelos para cada *locus*, podemos ter dois alelos diferentes (heterozigóticos) ou duas cópias do mesmo alelo (homozigóticos). Um método com o melhor custo-benefício é usado para marcadores microssatélites que separam por tamanho os fragmentos de DNA, indicando diferenças no número de repetições. Para os SNPs, fragmentos de DNA de fita simples podem parear (hibridar) com os alelos de SNPs funcionando como sondas. Por exemplo, na figura ao lado, a sonda-alvo é ATCATG com um SNP na terceira base nucleotídica. O produto de DNA amplificado por PCR, TAGTAC, hibrida eficientemente com a sonda. Em métodos sofisticados, a sonda é marcada com uma molécula fluorescente que acende caso haja hibridação eficiente. (O alelo TATGAC é incapaz de hibridar com a sonda.)



(Cortesia de Affymetrix.)

ria dos SNPs nas regiões codificadoras é *sinônimo*: eles não alteram a sequência de aminoácidos porque o SNP envolve um dos códigos de DNA alternativos para o mesmo aminoácido (ver Tabela 4.1). Embora os efeitos funcionais sejam mais prováveis em SNPs não sinônimos, pois alteram a sequência de aminoácidos da proteína, é possível que os SNPs sinônimos tenham algum efeito ao mudarem a velocidade com que o RNAm é traduzido em proteína. Essa especialidade vem cres-

cendo com a descrição de efeitos funcionais de outros SNPs do genoma, como os SNPs em regiões de RNA não codificante do genoma. Mais de 10 milhões de SNPs foram validados (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), e aproximadamente 2 milhões satisfazem os critérios de ocorrência em pelo menos 1% da população. Este trabalho está sendo sistematizado pelo International HapMap Project (<http://www.hapmap.org/index.html.en>), que já genotipou mais de um milhão de SNPs em 269

indivíduos de quatro grupos étnicos (International HapMap Consortium, 2005). O projeto é chamado HapMap porque o seu objetivo era criar um mapa de SNPs correlacionados ao longo do genoma. É improvável que os SNPs que estão próximos em um cromossomo sejam separados por recombinação, porém esta não ocorre uniformemente por todo o genoma. Existem blocos de SNPs que são altamente correlacionados um com o outro, e são separados pelas assim chamadas *regiões de alta frequência de recombinação (hotspots de recombinação)*. Esses blocos são chamados de *blocos haplótipos*. (Em contraste com o *genótipo* que se refere a um par de cromossomos, a sequência do DNA em um cromossomo é chamada de *genótipo haploide*, que foi simplificado para *haplótipo*.) Ao se identificar alguns SNPs marcadores de um bloco haplótipo, poderá ser necessário genotipar apenas meio milhão de SNPs, em vez de muitos milhões, para que se consiga rastrear todo o genoma em busca de associações com fenótipos.

Recentemente, um novo tipo de polimorfismo atraiu atenção considerável: as *variações no número de cópias*, que envolvem a duplicação de longos segmentos de DNA, frequentemente abrangendo genes que codificam proteínas e também genes não codificadores (Redon et al., 2006). Uma pesquisa recente do genoma humano identificou mais de 3.000 variações no número de cópias em autossomos, 800 das quais apareciam em uma frequência de pelo menos 3% (Wong et al., 2007). O notável é que as variações no número de cópias resultam em indivíduos cujo genoma difere em 10 milhões de pares de base dos 3 bilhões de pares de base que compõem a média do genoma humano. Dada a velocidade das descobertas em genética molecular após o Projeto Genoma Humano, é provável que muitas outras surpresas estejam nos esperando.

Resumindo

As mutações são a origem da variabilidade genética. Em torno de 3 milhões dos nossos 3 bilhões de pares de bases diferem de um indivíduo para outro. A detecção desses polimorfismos do DNA constituiu-se na chave para o sucesso em genética molecular. Os polimorfismos no DNA incluem os marcadores microsatélites de repetição multialélica, os polimorfismos de nucleotídeo único bialélico (SNPs) e as variações no número de cópias. O sequenciamento do DNA é a forma fundamental de detectar todos os polimorfismos.

CROMOSSOMOS

Conforme discutido no Capítulo 2, Mendel não sabia que os genes estavam agrupados nos cromossomos, portanto ele presumiu que todos os genes são herdados de forma independente. Entretanto, a segunda lei de Mendel da variação independente não é seguida quando dois genes estão muito próximos no mesmo cromossomo. Neste caso, os dois genes não são herdados independentemente; e, com base nessa segregação não independente, os *linkages* entre os marcadores de DNA foram identificados e usados para produzir um mapa do genoma. Com a mesma técnica, os marcadores mapeados no DNA são usados para identificar sua relação com transtornos e variáveis, incluindo o comportamento, conforme descrito no Capítulo 6.

A nossa espécie possui 23 pares de cromossomos, em um total de 46 cromossomos. O número de pares cromossômicos varia amplamente de espécie para espécie. As moscas das frutas têm 4, os ratos 20, os cães 39 e as borboletas 190. Nossos cromossomos são muito similares aos dos grandes macacos (chimpanzé, gorila e orangotango). Embora os grandes macacos tenham 24 pares, dois dos seus

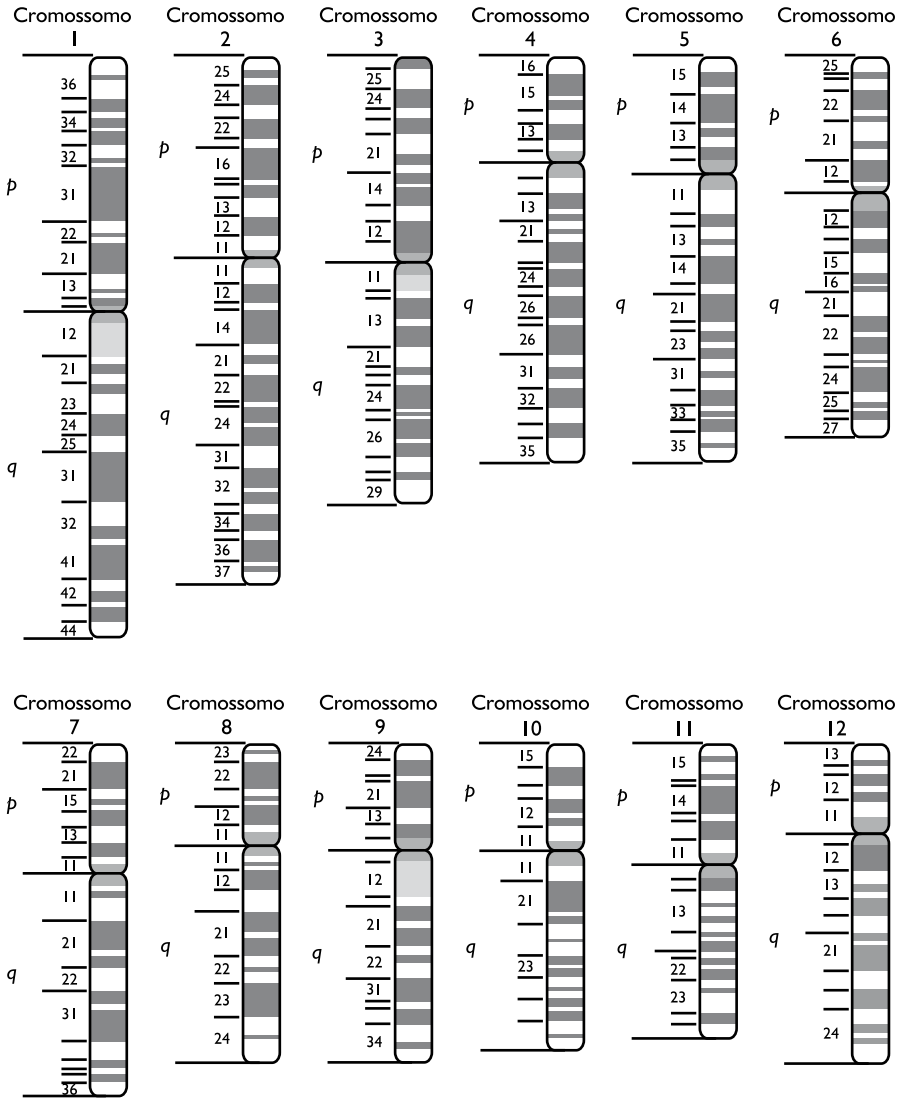
cromossomos pequenos foram fundidos para formar um dos nossos cromossomos grandes.

Conforme observado anteriormente, um dos pares dos nossos cromossomos é o dos *cromossomos sexuais* X e Y. As mulheres são XX e os homens são XY. Todos os outros cromossomos são chamados de *autossomos*. Conforme apresentado na Figura 4.5, os cromossomos possuem padrões de bandeamento característicos quando são corados com uma substância química particular. As *bandas*, cuja função não é conhecida, são usadas para identificar os cromossomos. Em algum ponto de cada cromossomo, existe um *centrômero*, uma região do cromossomo sem genes, onde o cromossomo está ligado à sua nova cópia quando as células se reproduzem. O braço curto do cromossomo acima do centrômero é chamado de *p*, e o braço longo abaixo do centrômero é chamado de *q*. A localização dos genes é descrita em relação às bandas. Por exemplo, o gene da Doença de Huntington está em 4p16, o que significa que está no braço curto do cromossomo 4 em uma banda particular, número 6 na região 1.

Além de fornecer a base para o mapeamento dos genes, os cromossomos são importantes na genética comportamental porque os erros na separação dos cromossomos durante a divisão celular afetam o comportamento. Existem dois tipos de divisão celular. A divisão celular normal, chamada de *mitose*, ocorre em todas as células que não estão envolvidas na produção dos gametas. Elas são chamadas de *células somáticas*. As células sexuais produzem óvulos e espermatozoides, os *gametas*. Na mitose, cada cromossomo das células somáticas se duplica e se divide para produzir duas células idênticas. Um tipo especial de divisão celular, chamado *meiose*, ocorre nas células sexuais dos ovários e testículos para produzir óvulos

e espermatozoides, ambos os quais têm apenas um membro de cada par de cromossomos. Cada óvulo e cada espermatozoide tem 1 em mais de 8 milhões (2^{23}) de combinações possíveis dos 23 pares de cromossomos. Além do mais, a troca entre os membros de cada par do cromossomo (recombinação) (veja a Figura 2.7) ocorre aproximadamente uma vez por meiose e cria ainda mais variabilidade genética. Quando um espermatozoide fertiliza um óvulo para produzir um zigoto, um cromossomo de cada par provém do óvulo da mãe e o outro do espermatozoide do pai, reconstituindo dessa forma o complementar integral dos 23 pares de cromossomos.

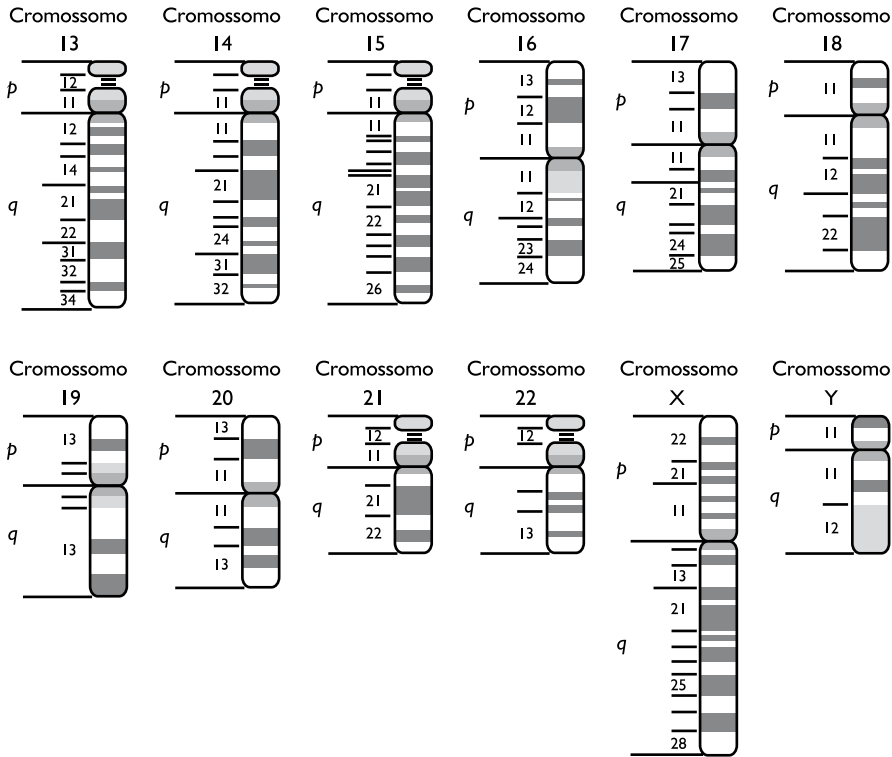
Conforme indicado no Capítulo 3, um erro comum que ocorre na separação dos cromossomos é uma divisão desigual dos pares de cromossomos durante a meiose, chamada de não disjunção (veja a Figura 3.4). A forma mais comum de retardo mental, a síndrome de Down, é causada pela não disjunção de um dos cromossomos menores, o cromossomo 21. Também ocorrem muitos outros problemas cromossômicos, como as quebras cromossômicas que levam à inversão, à deleção, à duplicação e à translocação (Figura 4.6). Aproximadamente metade de todos os óvulos humanos fertilizados tem uma anormalidade cromossômica. A maioria dessas anormalidades resulta em aborto espontâneo precoce. No nascimento, em torno de 1 em 250 bebês tem uma anormalidade cromossômica evidente. (As anormalidades pequenas, como deleção, eram difíceis de ser detectadas, mas estão ficando muito mais fáceis por meio dos microarranjos de DNA, que são descritos no Capítulo 6.) Embora as anormalidades cromossômicas ocorram em todos os cromossomos, somente os fetos com anormalidades menos graves sobrevivem ao nascimento. Alguns desses



bebês morrem logo após o nascimento. A maioria dos bebês com três cromossomos (trissomia) do cromossomo 13, por exemplo, morre durante o primeiro mês de vida, e a maioria dos que têm trissomia do cromossomo 18 morre no primeiro ano. Outras anormalidades cromossômicas são menos letais, mas resultam em problemas comportamentais e físicos. Quase todas as

anormalidades cromossômicas influenciam a habilidade cognitiva, como é de se esperar se a habilidade cognitiva for afetada por muitos genes. Como os efeitos comportamentais das anormalidades cromossômicas frequentemente envolvem retardo mental, elas são discutidas no Capítulo 7.

A perda de um cromossomo inteiro é letal, exceto no caso dos cromossomos

**FIGURA 4.5**

Os 23 pares de cromossomos humanos. O braço curto acima do centrômero é chamado de *p*, e o braço longo abaixo do centrômero é chamado de *q*. As bandas, criadas pela coloração, são usadas para identificar os cromossomos e para descrever a localização dos genes. As regiões cromossômicas são citadas de acordo com o número do cromossomo, com o braço do cromossomo e com a banda. Dessa forma, 1p36 refere-se à banda 6 na região 3 do braço *p* do cromossomo 1. Para mais detalhes sobre cada cromossomo e o *locus* dos principais transtornos genéticos, ver http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/chooser.shtml.

X e Y. Ter um cromossomo extra também é letal, exceto no caso dos cromossomos menores e do cromossomo X, que é um dos maiores. A razão para que o cromossomo X seja exceção é também a razão por que metade de todas as anormalidades cromossômicas que existem nos recém-nascidos envolve os cromossomos sexuais. Nas mulheres, um dos dois cromossomos X está inativo, visto que a maioria dos seus genes não é transcrito. Nos homens e nas mulheres com cromossomo X extra,

estes também estão inativos. Por essa razão, embora X seja um cromossomo grande com muitos genes, o fato de ter um X extra em homens ou mulheres, ou apenas um X nas mulheres, não é letal. As anormalidades mais comuns dos cromossomos sexuais são XXY (homens com um X extra), XXX (mulheres com um X extra) e XYY (homens com um Y extra), cada uma delas com uma incidência em torno de 1 em 1.000. A incidência de XO (mulheres com apenas um X) é mais baixa do que

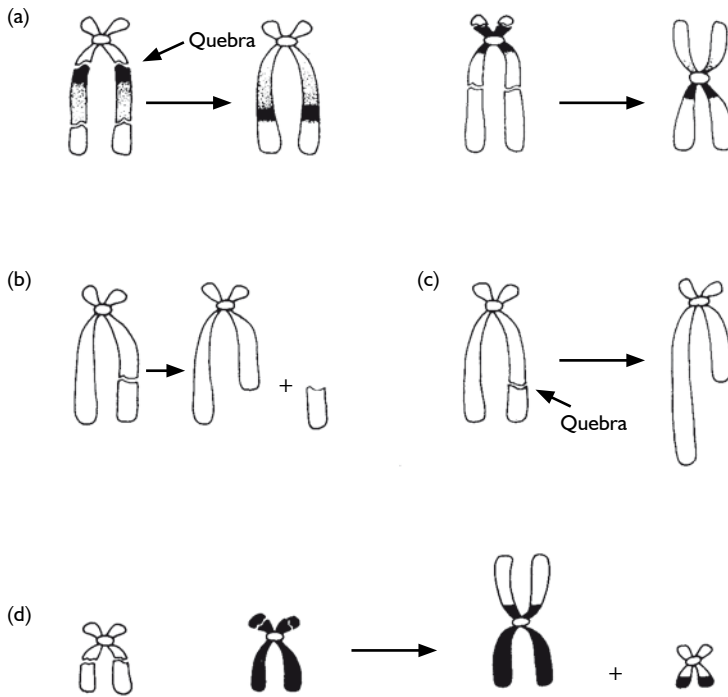


FIGURA 4.6

Tipos comuns de anormalidades cromossômicas: (a) inversão; (b) deleção; (c) duplicação; (d) translocação entre cromossomos diferentes.

o esperado, 1 em 2.500 dos nascimentos, porque 98% dessas concepções são abortadas espontaneamente.

Resumindo

A nossa espécie possui 23 pares de cromossomos, incluindo o par de cromossomos sexuais X e Y. Durante a meiose, quando os óvulos e os espermatozoides são produzidos, ocasionalmente, ocorrem erros na divisão celular que levam a uma separação desigual dos pares de cromossomos, denominada não disjunção, além de outros erros. Essas anormalidades cromossômicas contribuem de forma importante para transtornos comportamentais, especialmente os cognitivos.

Os efeitos da maioria das anormalidades cromossômicas são múltiplos, frequentemente envolvendo diversos traços comportamentais e físicos, o que não é de causar surpresa, já que muitos genes estão envolvidos.

RESUMO

Um dos avanços mais empolgantes na biologia foi a compreensão dos “elementos” da hereditariedade de Mendel. A estrutura de dupla hélice do DNA relaciona-se à sua dupla função da autorreplacação e síntese de proteínas. O código genético consiste em uma sequência de três bases

de DNA que codifica os aminoácidos. O DNA é transcrito em um RNAm, que é traduzido em sequências de aminoácidos. Muitos genes – especialmente o DNA que é transcrito em RNA, mas não traduzido em proteína – estão envolvidos na regulação da transcrição de outros genes. A regulação dos genes é responsável pelas alterações no desenvolvimento a longo prazo, como também pelas respostas de curto prazo às condições ambientais.

As mutações são a origem da variabilidade genética. Muito do sucesso da genética molecular provém da disponibilidade de milhões de polimorfismos no DNA. Os polimorfismos de repetição do microsatélite e os polimorfismos do microsatélite e os polimorfismos de base única (SNPs) são os marcadores de DNA mais amplamente usados. Uma origem

dos polimorfismos do DNA recentemente descoberta é a variação no número de cópias de segmentos duplicados.

Os genes são herdados nos cromossomos. A relação entre os marcadores de DNA e o comportamento pode ser detectada quando procuramos as exceções à lei da segregação independente de Mendel, porque um marcador de DNA e um gene do comportamento não serão herdados de forma independente se estiverem muito próximos no mesmo cromossomo. A nossa espécie tem 23 pares de cromossomos. Os erros na duplicação dos cromossomos com frequência afetam diretamente o comportamento. Aproximadamente 1 em cada 250 recém-nascidos tem uma anormalidade cromossômica importante, e algo em torno da metade dessas anormalidades envolve os cromossomos sexuais.

5

NATUREZA, CRIAÇÃO E COMPORTAMENTO

A maioria dos traços comportamentais é muito mais complexa do que os transtornos causados por único gene como a Doença de Huntington e a PKU (ver Capítulo 2). As dimensões e os transtornos complexos são influenciados pela hereditariedade, mas não por um único gene apenas. Geralmente estão envolvidos múltiplos genes, assim como influências ambientais múltiplas. O propósito deste capítulo é descrever as formas como podemos estudar os efeitos genéticos nos traços comportamentais complexos. As palavras *natureza* (*nature*) e *criação* (*nurture*) apresentam um rico histórico de controvérsias, mas são utilizadas aqui simplesmente como categorias amplas que representam as influências genéticas e ambientais, respectivamente. Elas não são categorias distintas – o Capítulo 16 discute a interação entre elas.

A primeira pergunta que precisa ser feita a respeito dos traços comportamentais é se a hereditariedade é absolutamente importante. Nos transtornos monogênicos, essa não é a questão, porque, de modo geral, é óbvio que a hereditariedade é importante, quanto aos genes dominantes, como o gene da Doença de Huntington, você não precisa ser um geneticista para perceber que todo indivíduo afetado tem um genitor afetado. A transmissão do gene recessivo não é tão fácil de observar, mas o padrão de herança esperado está claro. Em relação aos traços comportamentais complexos na espécie humana, estudos de natureza – com gêmeos – e estudos de criação – com adoção – são amplamente usados para avaliar o efeito dos genes e

do ambiente. Experimentos genéticos mais diretos estão disponíveis para investigar o comportamento animal. A teoria subjacente a esses métodos é chamada de *genética quantitativa*. Ela estima a extensão em que as diferenças observadas entre os indivíduos se devem a algum tipo de diferença genética ou ambiental sem especificar quais são os genes ou fatores ambientais específicos. Quando a hereditariedade é importante – e ela quase sempre é no caso de traços complexos como o comportamento – já é possível identificar genes específicos por meio do uso de métodos da genética molecular, que é o assunto do Capítulo 6. A genética do comportamento usa os métodos da genética quantitativa e da genética molecular para estudar o comportamento. A utilização de protocolos experimentais geneticamente sensíveis também facilita a identificação de fatores ambientais específicos, que é o tema do Capítulo 16.

EXPERIMENTOS GENÉTICOS PARA INVESTIGAR O COMPORTAMENTO ANIMAL

Os cães oferecem um exemplo marcante, porém familiar, da variabilidade genética dentro da espécie (Figura 5.1). Apesar da sua grande variabilidade em tamanho e aparência física – de uma altura de 15cm do Chihuahua até os 91cm do Wolfhound Irlandês – todos eles são membros da mesma espécie. Pesquisas recentes em genética molecular sugerem que os cães, que se originaram dos lobos

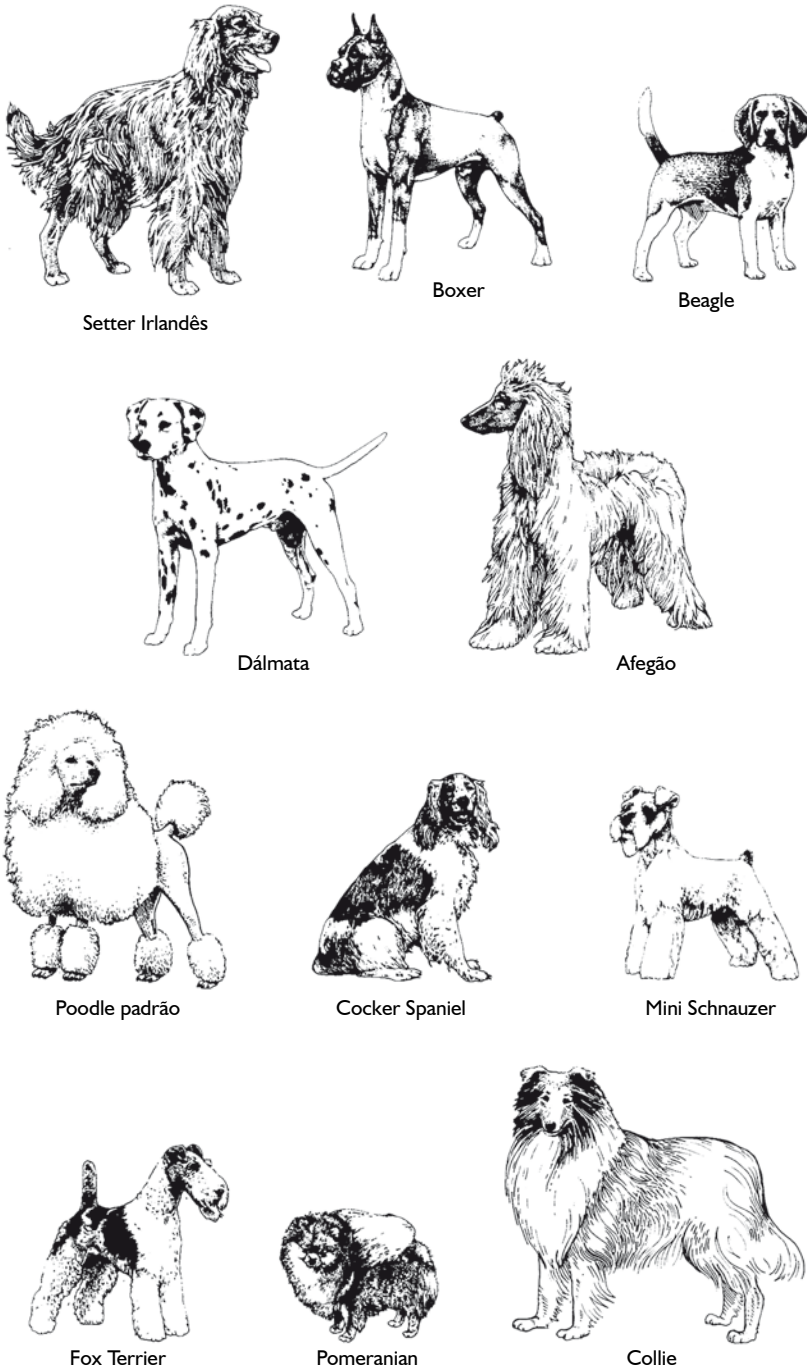


FIGURA 5.1
As raças dos cães ilustram a diversidade genética dentro da espécie quanto ao comportamento e à aparência física.

há mais de 100.000 anos quando foram domesticados pelos humanos, podem ter adquirido uma maior variabilidade genética por cruzamentos repetidos com os lobos (Ostrander e Wayne, 2005). O genoma do cão doméstico já foi sequenciado (Lindblad-Toh et al., 2005; Ostrander, Giger e Lindblad-Toh, 2006), e a análise das bases genéticas das raças sugere que hoje existem quatro grupos básicos: lobos e cães asiáticos (os primeiros cães domesticados, como o *Akita* e o *Lahsa apso*), cães do tipo mastim (*Mastim* e *Boxer*), cães de trabalho (*Collies* e Pastores) e cães de caça (*Hounds* e *Terriers*) (Parker et al., 2004).

Os cães também ilustram a extensão dos efeitos genéticos sobre o comportamento. Embora as diferenças físicas sejam mais óbvias, os cães foram selecionados durante séculos tanto pelo seu comportamento quanto pela sua aparência. Em 1576, o primeiro livro em língua inglesa sobre cães classificava as raças primariamente com base no comportamento. Por exemplo, os *Terriers* (que em latim significa “terra”) foram selecionados para rastejar à procura de pássaros e depois pular para fazer com que os pássaros caíssem na rede do caçador, que é a origem do *Springer Spaniel*. Com o advento da espingarda, foram produzidos *Spaniels* diferentes, para apontar em vez de pular. O autor do trabalho de 1686 estava especialmente interessado no temperamento: “Os *Spaniels* são por natureza muito amorosos, ultrapassando todas as outras Criaturas, pois no calor e no frio, no úmido e no seco, dia e noite eles não irão abandonar o seu Dono” (citado por Scott e Fuller, 1965, p. 47). Essas características de temperamento levaram à criação de raças de *Spaniel* selecionadas especificamente para serem animais de estimação, como, por exemplo, o *Cavalier King Charles Spaniel*, que é conhecido pelo seu temperamento amoroso e gentil.

A classificação dos cães baseada no comportamento é ainda usada atualmente. Pastores, cães de caça, farejadores, perdigueiros e cães de guarda vigiam e guardam com um mínimo de treinamento. As raças também diferem de forma impressionante tanto na inteligência como nos traços de temperamento, como emotividade, atividade e agressividade, embora também exista uma variação substancial nesses traços dentro de cada raça (Coren, 2005). O processo de seleção pode ser muito apurado. Por exemplo, na França, onde os cães são usados principalmente para trabalho nas fazendas, existem 17 raças de cães pastores especializados para este trabalho. Na Inglaterra, os cães foram produzidos principalmente para caça e existem 26 raças reconhecidas de cães de caça. Os cães não são singulares na sua diversidade genética, embora sejam singulares na medida em que as diferentes raças foram selecionadas intencionalmente para acentuar as diferenças genéticas no comportamento.

Um extenso programa de pesquisa em genética comportamental sobre raças de cães foi conduzido durante duas décadas por J. Paul Scott e John Fuller (1965). Eles estudaram o desenvolvimento das raças puras e híbridas das cinco raças apresentadas na Figura 5.2: *Fox Terrier* de pelo duro, *Cocker Spaniel*, *Basenji*, *Pastor de Shetland* e *Beagle*. Todas essas raças têm mais ou menos o mesmo tamanho, mas diferem de forma marcante no seu comportamento. Embora haja uma considerável variabilidade genética dentro de cada raça, as diferenças comportamentais entre as raças refletem a história da sua criação. Por exemplo, como o histórico de cada raça poderia sugerir, os *Terriers* são lutadores agressivos e os *Spaniels* não são agressivos e voltados para os humanos. Ao contrário de outras raças, os Pastores de Shetland foram criados não para caça, mas para reali-



FIGURA 5.2

J. P. Scott com as cinco raças de cães usadas em seus experimentos com J. L. Fuller. Da esquerda para a direita: *Fox Terrier* pelo duro, *Cocker Spaniel* americano, *Basenji* africano, *Pastor de Shetland* e *Beagle*. (Extraído de *Genetics and the Social Behavior of the Dog*, de J. P. Scott e J. L. Fuller. © 1965, University of Chicago Press. Todos os direitos reservados.)

zar tarefas complexas sob a supervisão de perto dos seus donos. Eles são muito responsivos ao treinamento. Em resumo, Scott e Fuller encontraram diferenças comportamentais nas raças em todos os aspectos que examinaram – desenvolvimento das relações sociais, emotividade e treinabilidade, assim como em muitos outros comportamentos. Também encontraram evidências de interações entre raças e treinamento. Por exemplo, uma repreensão à qual um *terrier* não reagiria poderia traumatizar um *sheepdog*.

Estudos de seleção

Experimentos laboratoriais que selecionam o comportamento fornecem evidências mais claras da influência genética sobre o comportamento. Como os criadores de cães e outros animais já sabem há séculos, se um traço for herdado, você pode criá-lo de forma seletiva. Uma pesquisa na Rússia objetivou entender como nossos ancestrais humanos domesticaram os cães a partir dos lobos, selecionando raposas para domesticar, as quais são

notoriamente precavidas em relação aos humanos. As raposas que eram as mais dóceis quando alimentadas ou tratadas foram reproduzidas por mais de 40 gerações. O resultado deste estudo de seleção foi uma nova raça de raposas que são como cães na sua amizade e necessidade de contato com os humanos (Figura 5.3), tanto que se tornaram mascotes populares na Rússia (Trut, 1999).

Experimentos de laboratório tipicamente selecionam linhagens altas e baixas, além de manterem uma linhagem controle não selecionada. Por exemplo, em um dos maiores e mais longos estudos de seleção por comportamento (DeFries, Gervais e Thomas, 1978), ratos foram se-

leccionados por atividade em uma caixa intensamente iluminada denominada campo aberto, um indicador de medo que foi estabelecido há mais de 60 anos (Figura 5.4). No campo aberto, alguns animais ficam imóveis, defecam e urinam, enquanto outros o exploram ativamente. Escores de atividade mais baixos são considerados indicadores de medo.

Os ratos mais ativos foram selecionados e cruzados uns com os outros. Os menos ativos também foram cruzados uns com os outros. Da descendência dos mais ativos e dos menos ativos, os ratos mais e menos ativos foram selecionados novamente e cruzados de maneira similar. Esse processo de seleção foi repetido por



FIGURA 5.3

As raposas são normalmente desconfiadas dos humanos e tendem a morder. Depois da seleção por domesticação durante 40 anos, um programa que envolveu 45.000 raposas desenvolveu animais que são não apenas dóceis como também amistosos. Este filhote de raposa de um mês de idade não apenas tolera ser pego, como também está lambendo o rosto da mulher (Trut, 1999. Reproduzido com autorização).

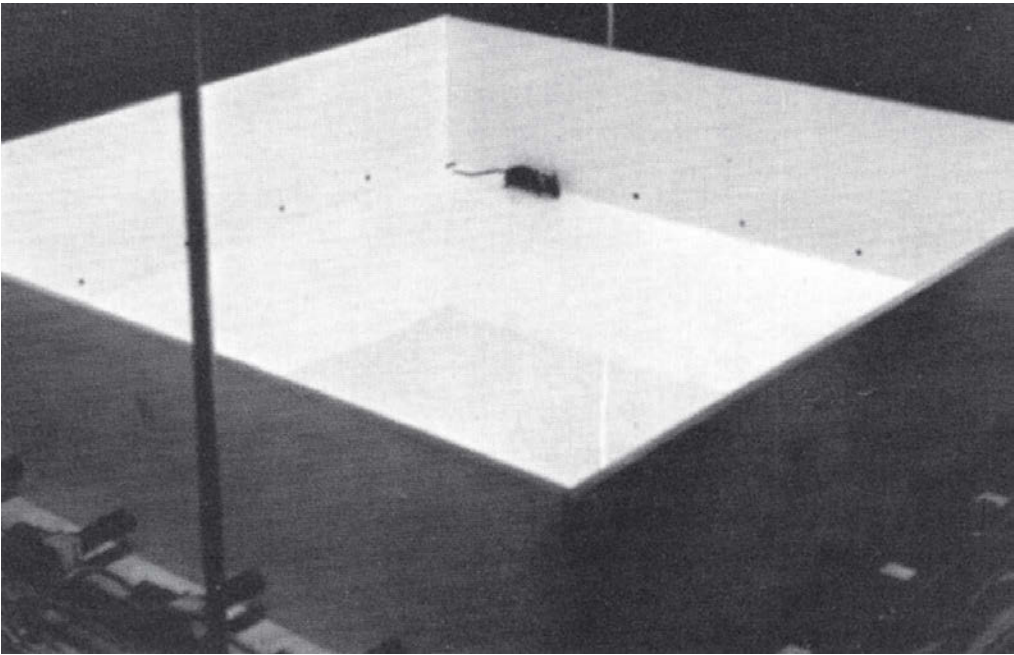


FIGURA 5.4

Rato em um campo aberto. Os orifícios perto do piso transmitem feixes de luz que registram eletronicamente a atividade do rato.

30 gerações. (Nos ratos, uma geração leva apenas três meses.)

Os resultados são apresentados nas Figuras 5.5 e 5.6 para as linhagens de alta e baixa atividade e o controle. Ao longo das gerações, a seleção teve sucesso: as linhagens de alta atividade tornaram-se cada vez mais ativas, e as linhagens de baixa atividade, menos ativas (ver Figura 5.5). Uma seleção de sucesso somente pode ocorrer se a hereditariedade for importante. Após 30 gerações desta criação seletiva, foi atingida uma diferença média de 30 vezes na atividade. Não existe sobreposição entre as linhagens de alta e baixa atividade (ver Figura 5.6). Os ratos da linhagem de alta atividade agora percorrem com confiança a distância total equivalente a um campo de futebol durante um período de teste de seis minutos, enquanto os ratos com baixa atividade tremem pelos cantos.

Outro achado importante é que a diferença entre as linhagens de alta e baixa atividade aumenta de forma constante a cada geração. Esse resultado é um achado típico dos estudos de seleção por traços comportamentais, e sugere fortemente que muitos genes contribuem para a variação no comportamento. Se apenas um ou dois genes fossem responsáveis pela atividade no campo aberto, as duas linhagens se separariam após algumas gerações e não divergiriam em nenhuma das gerações seguintes.

Apesar do grande investimento necessário para conduzir um estudo de seleção, o método continua a ser usado em genética do comportamento, em parte devido às evidências convincentes que ele proporciona a respeito da influência genética sobre o comportamento, e também porque produz linhagem de animais que

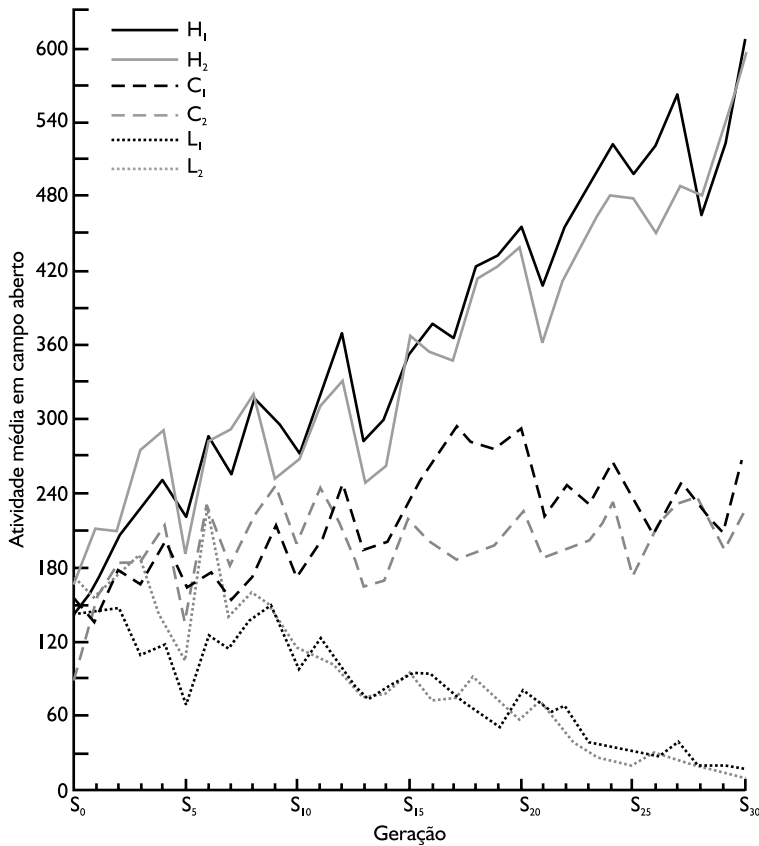


FIGURA 5.5

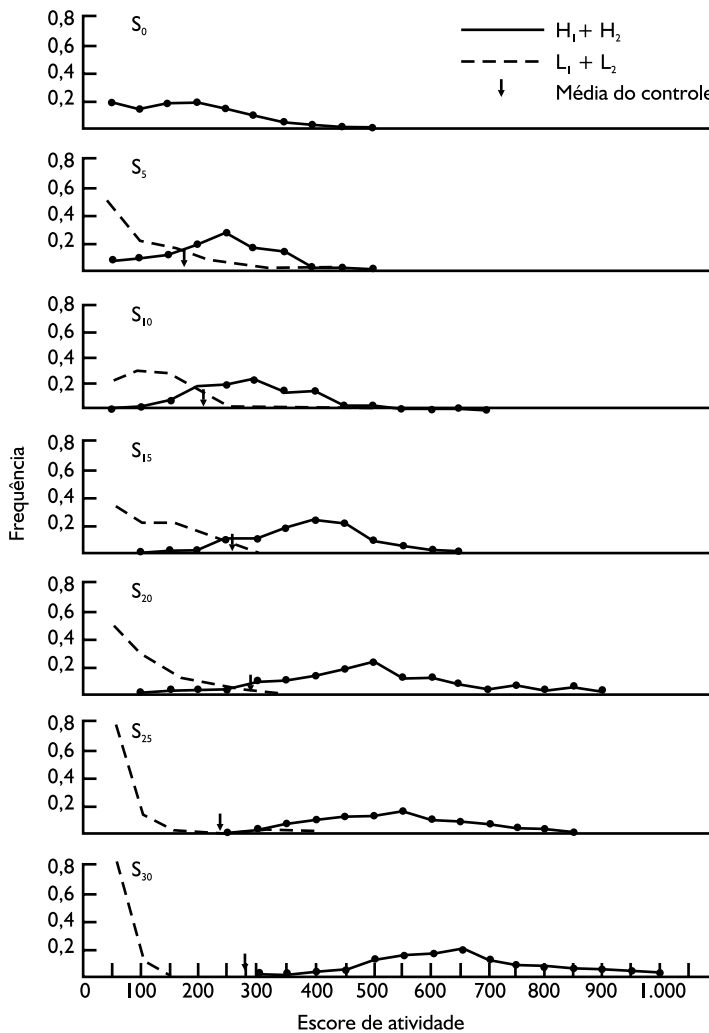
Resultados de um estudo de seleção da atividade em campo aberto. Duas linhagens foram selecionadas para alta atividade no campo aberto (H_1 e H_2), duas foram selecionadas para baixa atividade (L_1 e L_2), e duas foram cruzadas aleatoriamente em cada linhagem para servir de controle (C_1 e C_2). (Extraído de “Response to 30 generations of selection for open-field activity in laboratory mice”, de J. C. DeFries, M. C. Gervais e E. A. Thomas. *Behavior Genetics*, 8, 3-13. © 1978, Plenum Publishing Corporation. Todos os direitos reservados.)

diferem geneticamente tanto quanto é possível em relação a um comportamento particular (Gammie, Garland e Stevenson, 2006; Stead et al., 2006).

Estudos com linhagens isogênicas

O outro protocolo genético quantitativo importante para o comportamento animal compara as *linhagens puras* ou *isogênicas*, em que irmãos foram cruzados

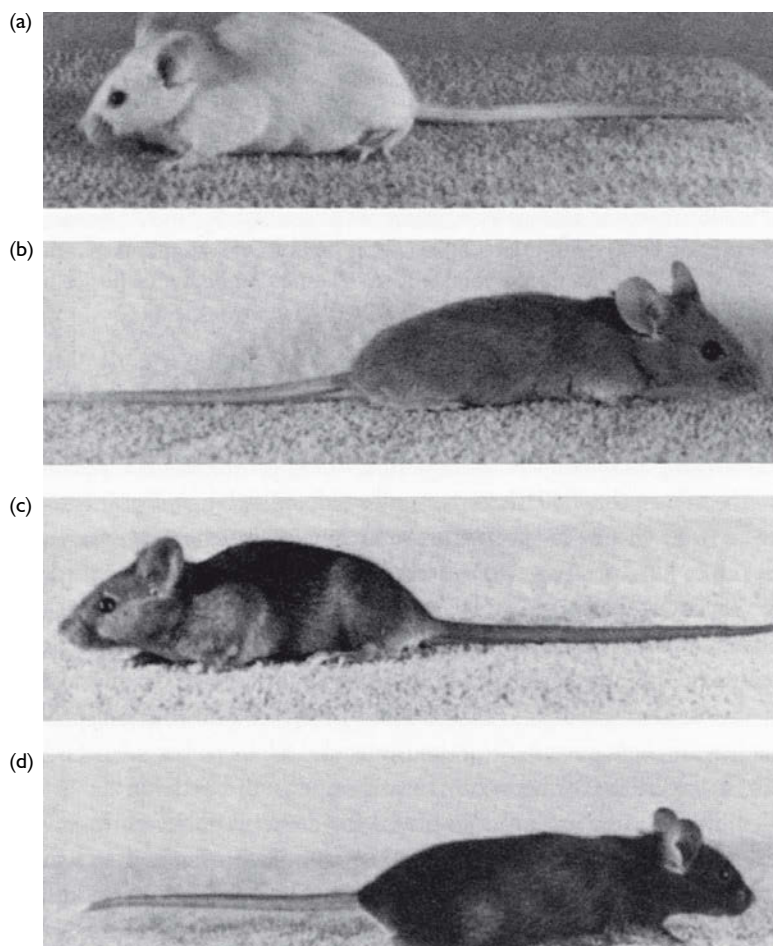
com irmãs por pelo menos 20 gerações. Esse cruzamento sucessivo faz com que cada um desses animais seja virtualmente um clone de todos os outros membros da prole. Como as linhagens isogênicas distintas diferem geneticamente uma da outra, os traços influenciados geneticamente serão diferentes entre as diferentes linhagens isogênicas criadas no mesmo ambiente de laboratório. As diferenças dentro da mesma linhagem são devidas a influências ambientais. Na pesquisa ge-

**FIGURA 5.6**

Distribuições dos escores de linhagens selecionadas por alta e baixa atividades em campo aberto durante 30 gerações (de S_0 a S_{30}). A atividade média das linhagens controle em cada geração está indicada por uma seta. (Extraído de "Response to 30 generations of selection for open-field activity in laboratory mice". De J. C. DeFries, M. C. Gervais e E. A. Thomas. *Behavior Genetics*, 8, 3, 13 © 1978, Plenum Publishing Corporation. Todos os direitos reservados.)

nética do comportamento animal, os camundongos são os mais frequentemente estudados; mais de 100 linhagens isogênicas de ratos estão disponíveis. Algumas das mais frequentemente estudadas são apresentadas na Figura 5.7.

Estudos com linhagens puras sugerem que a maioria dos comportamentos de camundongo apresenta influência genética. Por exemplo, a Figura 5.8 mostra os escores médios de atividade no campo aberto de duas linhagens isogênicas deno-

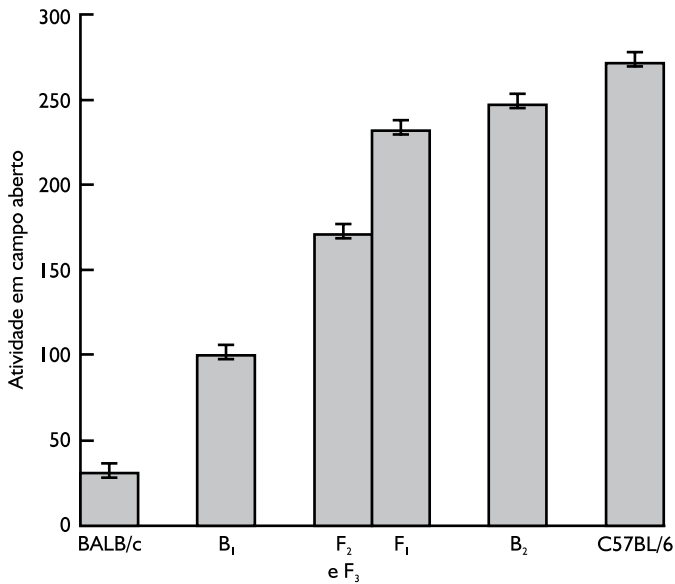
**FIGURA 5.7**

Quatro linhagens puras comuns de camundongos: (a) BALB/c; (b) DBA/2; (c) C3H/2; (d) C57BL/6.

minadas BALB/c e C57BL/6. Os camundongos C57BL/6 são muito mais ativos do que os BALB/c, uma observação que sugere que a genética contribui para a atividade no campo aberto. Os escores médios de atividade de vários cruzamentos também são apresentados: cruzamentos F_1 , F_2 e F_3 (explicados no Quadro 2.1) entre linhagens isogênicas, o cruzamento entre a linhagem F_1 e BALB/c (B_1 na Figura 5.8) e entre a linhagem F_1 e o C57BL/6 (B_2 na Figura 5.8). Existe uma forte relação en-

tre os escores médios em campo aberto e a porcentagem de genes obtidos da linhagem parental C57BL/6, que novamente aponta para a influência genética.

Mais do que apenas cruzar duas linhagens isogênicas, o *modelo do estudo de cruzamento de dialelos* compara várias linhagens isogênicas e todos os cruzamentos possíveis entre F_1 . A Figura 5.9 mostra os resultados no campo aberto de um cruzamento dialelo entre BALB/c, C57BL/6 e duas outras linhagens isogênicas (C3H/2 e

**FIGURA 5.8**

Atividade média em campo aberto (\pm duas vezes o desvio padrão) de camundongos BALB/c e C57BL/6 e seus derivados F₁, cruzamentos (B₁ e B₂), gerações F₂ e F₃. (Extraído de “Response to 30 generations of selection for open-field activity in laboratory mice”, de J. C. DeFries, M. C. Gervais e E. A. Thomas. *Behavior Genetics*, 8, 3-13. © 1978, Plenum Publishing Corporation. Todos os direitos reservados.)

DBA/2). C3H/2 é ainda menos ativa do que BALB/c, e DBA/2 é quase tão ativa quanto C57BL/6. Os cruzamentos F₁ tendem a corresponder aos escores médios dos seus pais. Por exemplo, o cruzamento F₁ entre C3H/2 e BALB/c é intermediário entre os dois pais na atividade em campo aberto.

Os estudos de linhagens isogênicas também são úteis na detecção dos efeitos ambientais. Primeiramente, como os membros de uma linhagem isogênica são geneticamente idênticos, as diferenças individuais dentro de uma linhagem devem ser devidas aos fatores ambientais. São encontradas diferenças grandes dentro de linhagens isogênicas quanto à atividade no campo aberto e muitos outros comportamentos estudados, fazendo com que nos lembremos da importância da criação (*nurture*) pré-natal e pós-natal, como também da natureza (*nature*). Em segundo lugar, as linhagens isogênicas

podem ser usadas para avaliar o efeito da maternidade por meio da comparação dos cruzamentos de F₁ em que a mãe é proveniente de uma linhagem ou da outra. Por exemplo, o cruzamento F₁ entre mães BALB/c e pais C57BL/6 pode ser comparado ao cruzamento F₁ geneticamente equivalente entre mães C57BL/6 e pais BALB/c. Em um estudo de dialelo como o mostrado na Figura 5.9, esses dois híbridos tiveram escores quase idênticos, como foi também o caso das comparações entre outros cruzamentos. Esse resultado sugere que os efeitos pré-natal e pós-natal maternos não afetam de forma importante a atividade em campo aberto. Se forem encontrados efeitos maternos, será possível separar os efeitos pré-natal e pós-natal por meio da adoção cruzada de filhos de uma linhagem com mães da outra linhagem. Em terceiro lugar, o ambiente de linhagens puras pode ser manipulado em

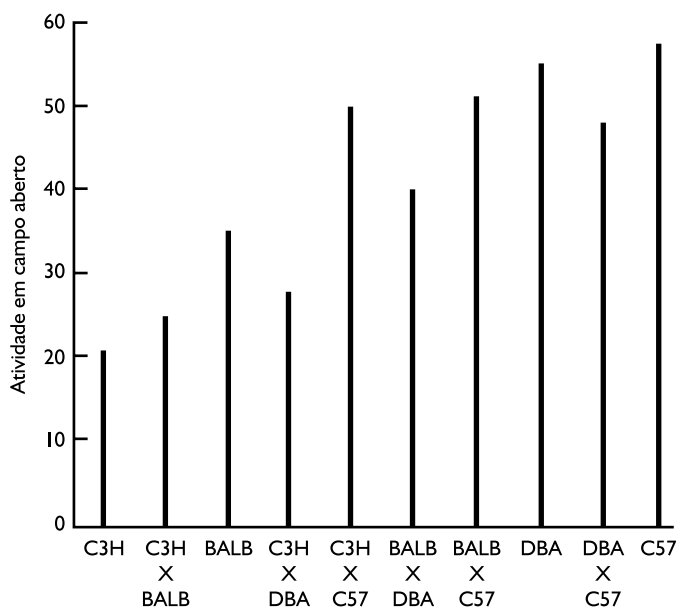


FIGURA 5.9

Análise do dialeto de quatro linhagens consanguíneas de camundongos quanto à atividade no campo aberto. As linhagens F_1 são ordenadas de acordo com o escore médio de atividade no campo aberto dos seus descendentes consanguíneos (segundo Henderson, 1967).

laboratório para investigar as interações entre o genótipo e o ambiente, conforme será discutido no Capítulo 16. Um tipo de interação genótipo-ambiente foi relatado em um trabalho de prestígio em que a influência genética diferiu quando linhagens isogênicas foram avaliadas por laboratórios distintos quanto à resposta a diferentes testes comportamentais, apesar de os resultados das atividades em campo aberto serem robustos entre os laboratórios (Crabbe, Wahlsten e Dudek, 1999). Estudos posteriores indicaram que a magnitude das diferenças comportamentais entre duas linhagens isogênicas é estável entre os laboratórios (Wahlsten et al., 2003). Por exemplo, comparações entre dados recentes com experimento conduzidos por mais de 50 anos revelam uma correlação que varia na ordem de 0,85 a 0,98 na atividade locomotora e preferência por etanol de linhagens isogênicas (Wahlsten,

Bachmanov, Finn e Crable, 2006). Outro estudo com 2.000 camundongos consanguíneos também mostrou pouca relação entre a atividade no campo aberto e as variáveis experimentais, de modo a testar os camundongos e as variações experimentais (Valdar, Soldberg, Gauguier, Cookson et al., 2006b). Contudo, estudos multilaboratoriais são importantes para a padronização dos resultados com linhagens isogênicas (Kafkafi, Benjamini, Sakov, Elmer e Golani, 2005).

Foram publicadas mais de 1.000 investigações sobre comportamento, envolvendo linhagens de camundongos geneticamente modificados entre 1922 e 1973 (Sprott e Staats, 1975), e o ritmo acelerou nos anos de 1980. Estudos como esses desempenharam um papel importante na demonstração de que a genética contribui para a maioria dos comportamentos. Embora os estudos de linhagens isogê-

nicas tenham atualmente a tendência a serem ofuscados por análises genéticas mais sofisticadas, as linhagens consanguíneas ainda possibilitam um teste simples e altamente eficiente quanto à presença de influência genética. Por exemplo, as linhagens isogênicas foram usadas recentemente na busca por associações entre o perfil de expressão de genes do genoma e o comportamento (Letwin et al., 2006; Nadler et al., 2006), um tópico ao qual retornaremos no Capítulo 15.

Resumindo

As diferenças entre as raças de cães e os estudos de seleção de camundongos em laboratório fornecem evidências da importância da influência genética no comportamento. As diferenças de comportamento entre as linhagens isogênicas de camundongos, criadas por meio de cruzamentos irmão-irmã por pelo menos 20 gerações, demonstram a ampla contribuição dos genes para o comportamento. As diferenças dentro de uma linhagem isogênica indicam a importância dos fatores ambientais.

INVESTIGAÇÃO DA GENÉTICA DO COMPORTAMENTO HUMANO

Os métodos da genética quantitativa para estudar o comportamento humano não são tão efetivos ou diretos quanto os estudos de seleção ou os estudos com as linhagens isogênicas. Em vez de usar populações geneticamente definidas, como as linhagens isogênicas de camundongos, ou a manipulação experimental dos ambientes, a pesquisa humana está limitada a estudar as variações genética e ambiental que ocorrem naturalmente. Entretanto, a adoção e os gêmeos possibilitam situações experimentais que podem ser usadas para testar a influência relativa da natureza e

da criação. Conforme mencionado no Capítulo 1, o reconhecimento crescente da importância da genética durante as duas últimas décadas é uma das mudanças mais marcantes nas ciências comportamentais. Essa mudança se deve, em grande parte, ao acúmulo de pesquisas sobre adoção e gêmeos que apontam de forma consistente para o importante papel desempenhado pela genética, mesmo em relação aos traços psicológicos complexos.

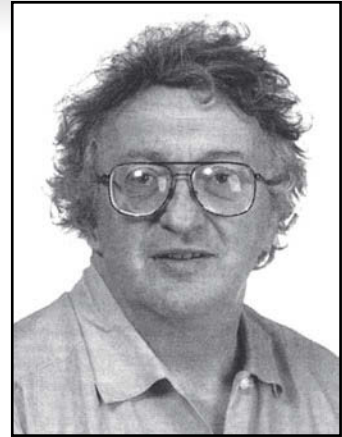
Estudos de adoção

Muitos comportamentos “circulam pelas famílias”, mas a semelhança familiar pode se dever à natureza ou à criação. A forma mais direta de desvendar as origens genéticas e ambientais da semelhança familiar envolve a adoção. Ela cria pares de indivíduos geneticamente aparentados que não compartilham o mesmo ambiente familiar. A semelhança entre eles sugere a contribuição da genética para a semelhança familiar. A adoção também produz familiares que compartilham o mesmo ambiente, mas que não têm parentesco genético. A semelhança entre os familiares fornece uma estimativa da contribuição do ambiente familiar para a semelhança observada. Dessa forma, os efeitos da natureza e da criação podem ser inferidos a partir de experimentos como estudos de adoção. Conforme mencionado anteriormente, a pesquisa genética quantitativa não identifica em si os genes ou ambientes específicos. Uma direção importante para futuras pesquisas genéticas comportamentais é incorporar os parâmetros direto dos genes (Capítulo 6) e do ambiente (Capítulo 16) aos estudos genéticos quantitativos.

Por exemplo, considere os pais e seus filhos. Os pais em um estudo familiar representam os genitores “genéticos-

GENERALIDADES

Lindon Eaves especializou-se em genética na Universidade de Birmingham (University of Birmingham), Inglaterra. Obteve seu título de Doutor em genética do comportamento humano em 1970. Ensinou na Universidade de Oxford (Oxford University) por dois anos antes de se mudar para os Estados Unidos, em 1981, onde é atualmente professor Emérito de Genética Humana e professor de psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade Comunitária da Virgínia (Virginia Commonwealth University), em Richmond. Juntamente a Kenneth Kendler, dirige o Instituto de Psiquiatria e Genética do Comportamento da Virgínia (Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics). Suas pesquisas incluem o estudo dos efeitos genéticos e ambientais na personalidade e em atitudes sociais, a análise genética de variáveis múltiplas, seleção de pares, interação genótipo-ambiente, segregação e análise de mapa de ligação, bem como análise genética da alteração no desenvolvimento. Com Hans Eysenck e Nick Martin, ele escreveu *Genes, culture and personality: an empirical approach*. Eaves recebeu o prêmio James Shields pela pesquisa com gêmeos e o prêmio Dobzhansky, da Associação de Genética do Comportamento (Behavior Genetics Association). Ele é ex-presidente da Associação de Genética do Comportamento e ex-presidente da Sociedade Internacional para Estudos com Gêmeos (International Society for Twin Studies). Atualmente, dirige o Estudo com Gêmeos sobre Desenvolvimento do Comportamento do Adolescente da Virgínia (Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development), que está analisando a interação dos efeitos genéticos e ambientais no desenvolvimento de problemas do comportamento em adolescentes.



-mais-ambientais”, visto que compartilham tanto a hereditariedade quanto o ambiente com a sua prole. O processo de adoção resulta em pais “genéticos” e pais “ambientais” (Figura 5.10). Os pais “genéticos” são os pais biológicos que abrem mão do filho para adoção logo após o nascimento. A semelhança entre os pais biológicos e seus filhos que foram adotados informa diretamente a contribuição

genética para a semelhança pai-filho. Os pais “ambientais” são pais adotivos que adotam filhos sem parentesco genético com eles. Quando as crianças são colocadas aleatoriamente em famílias adotivas, a semelhança entre os pais e seus filhos adotados avalia diretamente a contribuição ambiental pós-natal para a semelhança pai-filho. São raros os dados sobre os pais biológicos, mas a influência genéti-

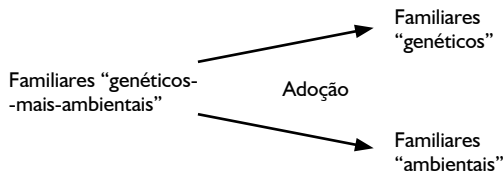


FIGURA 5.10

A adoção é um experimento de criação (*nurture*) que gera familiares “genéticos” (pais biológicos e seus filhos que foram adotados; irmãos adotados separadamente) e familiares “ambientais” (pais e seus filhos adotivos; filhos adotivos sem parentesco entre si que fazem parte da mesma família adotiva). A semelhança desses familiares “genéticos” e “ambientais” pode ser usada para avaliar até que ponto a semelhança entre os familiares “genéticos-mais-ambientais” usuais se deve à natureza (*nature*) ou à criação (*nurture*).

ca também pode ser avaliada por meio da comparação das famílias “genéticas-mais-ambientais” com as famílias adotivas que compartilham apenas o ambiente familiar.

Os “genéticos” e os irmãos “ambientais” também podem ser estudados. Os “genéticos” são irmãos consanguíneos que foram adotados separadamente no início da vida e foram criados em lares diferentes. Os “ambientais” são pares de filhos adotados no início da vida, que não têm parentesco genético e que vivem no mesmo lar adotivo. Conforme descrito no Apêndice, esses estudos de adoção podem representar mais precisamente instrumentos de análise de adequação de modelos de estudo, de comparação entre modelos

alternativos e estimar as influências genéticas e ambientais (ver Apêndice; Neale, 2004; Neale e Maes, 2003).

Para a maioria dos traços psicológicos que foram avaliados em estudos de adoção, os fatores genéticos parecem ser importantes. Por exemplo, a Figura 5.11 resume os resultados das adoções quanto à habilidade cognitiva geral (ver Capítulo 8 para detalhes). Os pais “genéticos”, seus filhos e os irmãos “genéticos” se parecem significativamente uns com os outros, mesmo que eles sejam adotados separadamente e não compartilhem o ambiente familiar. Você pode ver que a genética responde por metade da semelhança entre pais e filhos “genéticos-mais-ambientais”. A outra metade da semelhança familiar

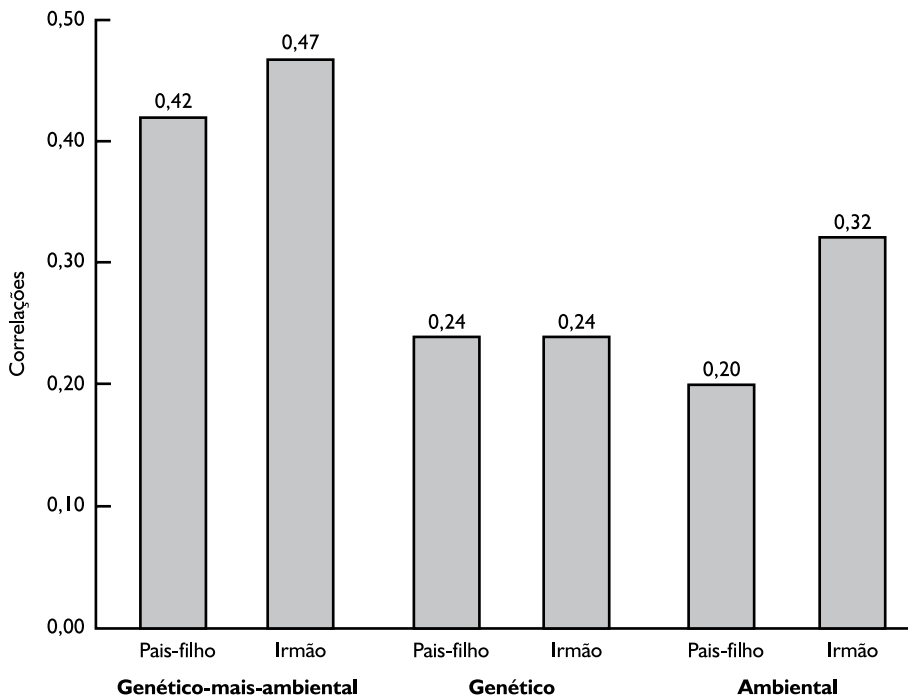


FIGURA 5.11

Os dados sobre adoção indicam que a semelhança familiar quanto à habilidade cognitiva deve-se tanto à semelhança genética quanto à ambiental. Familiares “genéticos” são aqueles com parentesco genético que foram adotados separados. Familiares “ambientais” são os indivíduos sem parentesco que foram adotados juntos (dados adaptados de Loehlin, 1989).

parece ser explicada pelo ambiente compartilhado pela família, avaliado diretamente por meio da semelhança entre os pais e os filhos adotivos e entre os irmãos adotivos. O Capítulo 8 descreve um achado recente importante de que a influência do ambiente compartilhado sobre a habilidade cognitiva decresce drasticamente da infância para a adolescência.

Um dos resultados mais surpreendentes da pesquisa genética é que, na maioria dos traços psicológicos além da habilidade cognitiva, a semelhança entre os familiares é justificada mais pela hereditariedade do que pelo ambiente compartilhado. Por exemplo, o risco de esquizofrenia será igual para os descendentes de pais esquizofrênicos se eles forem criados ou por seus pais biológicos ou adotados no nascimento e criados por pais adotivos. Esse achado implica que compartilhar um ambiente familiar não contribui de forma importante para a semelhança familiar. Isso não significa que o ambiente ou mesmo o ambiente familiar não tenham importância. Conforme discutiremos no Capítulo 16, a pesquisa genética quantitativa, como os estudos sobre adoção, proporciona a melhor evidência disponível da importância da influência ambiental. O risco dos familiares em primeiro grau de um probando esquizofrênico, que são 50% similares geneticamente a ele, é de apenas 10%, e não 50%. Além do mais, embora o ambiente familiar não contribua para a semelhança entre os membros da família, tais fatores podem contribuir para as *diferenças* entre eles, o *ambiente não compartilhado* (Capítulo 16).

O primeiro estudo de adoção sobre a esquizofrenia, relatado por Leonard Heston em 1966, é um estudo clássico que influenciou a mudança de visão da esquizofrenia como sendo totalmente causada pelas experiências familiares precoces, para o reconhecimento da importância da genética (Quadro 5.1). O Quadro 5.2 con-

sidera algumas questões metodológicas nos estudos de adoção.

Estudos de gêmeos

O outro método principal utilizado para diferenciar as semelhanças de origens genéticas dos ambientes entre os familiares envolve gêmeos (Segal, 1999). Os gêmeos idênticos, também chamados *monozigóticos* (MZ) porque derivam de um óvulo fertilizado (zigoto), são idênticos geneticamente (Figura 5.12). Se os fatores genéticos forem importantes para um traço, esses pares de indivíduos geneticamente idênticos deverão ser mais parecidos do que os familiares de primeiro grau, que são apenas 50% similares geneticamente. Em vez de comparar os gêmeos idênticos com irmãos não gêmeos ou outros parentes, a natureza forneceu um grupo melhor para comparação: gêmeos fraternos (*dizigóticos* ou DZ). Diferentemente dos gêmeos idênticos, os fraternos se desenvolvem a partir de óvulos fertilizados separadamente. Eles são parentes em primeiro grau, 50% aparentados geneticamente com os outros irmãos. Metade dos pares de gêmeos fraternos é do mesmo sexo e metade é de sexos opostos. Os estudos com gêmeos geralmente colocam seu foco nos pares de gêmeos fraternos do mesmo sexo, porque eles formam um grupo melhor para comparação com pares de gêmeos idênticos, que são sempre do mesmo sexo. Se os fatores genéticos forem importantes para um traço, os gêmeos idênticos deverão ser mais parecidos do que os gêmeos fraternos. (Ver Quadro 5.3 para mais detalhes sobre o método com gêmeos.)

Como você pode dizer se gêmeos do mesmo sexo são idênticos ou fraternos? Os marcadores de DNA podem. Se um par de gêmeos difere quanto a algum marcador de DNA (excluindo o erro de laboratório),

QUADRO 5.1**O PRIMEIRO ESTUDO SOBRE ESQUIZOFRENIA EM CASOS DE ADOÇÃO**

O ambientalismo, que considera que somos o que aprendemos, dominou as ciências comportamentais até a década de 1960, quando surgiu uma visão mais equilibrada, que reconhecia a importância da natureza tanto quanto da criação. Uma razão para essa mudança importante foi um estudo sobre esquizofrenia em casos de adoção relatado por Leonard Heston, em 1966. Embora os estudos com gêmeos sugerissem há décadas a influência genética, a esquizofrenia era geralmente considerada como ambiental na origem, causada pelas interações com os pais no início da vida. Heston entrevistou 47 adultos adotados que eram filhos biológicos de mulheres esquizofrênicas. Ele comparou a incidência de esquizofrenia deste grupo com a de outros irmãos adotados cujos pais biológicos não tinham doença mental conhecida. Dos 47 adotados, cujas mães biológicas eram esquizofrênicas, cinco tinham sido hospitalizados por esquizofrenia. Três eram esquizofrênicos crônicos hospitalizados durante vários anos. Nenhum dos adotados do grupo-controle era esquizofrênico.

A incidência de esquizofrenia nesses adotados, filhos de mães biológicas esquizofrênicas, foi de 10%. Esse risco é igual ao encontrado quando os filhos são criados pelos seus pais biológicos esquizofrênicos. Esses achados não somente indicam que a hereditariedade tem uma contribuição importante para a esquizofrenia, como também sugerem que o ambiente de criação compartilhado tem pouco efeito. Quando um genitor biológico é esquizofrênico, o risco de esquizofrenia para a prole é o mesmo, tanto quando são adotados no nascimento, quanto quando são criados pelos seus pais esquizofrênicos.

Vários outros estudos de adoção confirmaram os resultados do estudo de Heston. Seu estudo é um exemplo do chamado *método de estudo de adotados* porque a incidência da esquizofrenia foi investigada nos descendentes de mães biológicas esquizofrênicas que foram adotados. Uma segunda estratégia importante é chamada *método das famílias dos adotados*. Em vez de começar pelos pais, esse método começa pelos adotados que são afetados (probandos) e os adotados não afetados. É avaliada a incidência do transtorno nas famílias biológicas e adotivas dos adotados. É sugerida uma influência genética se a incidência do transtorno for maior nos familiares biológicos dos adotados afetados do que nos familiares biológicos dos adotados não afetados do grupo-controle. É indicada uma influência ambiental se a incidência for maior nos familiares adotivos dos adotados afetados do que nos familiares adotivos dos adotados do grupo-controle.

Estes métodos de adoção e seus resultados para a esquizofrenia serão descritos no Capítulo 10.

eles devem ser fraternos, porque os gêmeos idênticos são idênticos geneticamente. Se forem examinados muitos marcadores e não forem encontradas diferenças, o par de gêmeos tem uma probabilidade alta de ser idêntico. Traços físicos como cor dos olhos e cor e textura dos cabelos podem ser usados para diagnosticar se os gêmeos são idênticos ou fraternos. Esses traços são altamente herdáveis e são afetados por muitos genes. Se um par de gêmeos difere em um desses traços, é provável que seja fraterno; se eles forem iguais em muitos desses traços, provavelmente são idênticos. Na verdade, uma única pergunta funciona muito bem porque resume muitos desses traços típicos: quando os gêmeos eram pequenos, era muito difícil

diferenciá-los? Para ser confundido com outra pessoa é preciso que muitas características físicas herdáveis sejam idênticas. A utilização da semelhança física para determinar se os gêmeos são idênticos ou fraternos geralmente fornece uma precisão de mais de 95% quando comparada aos resultados dos marcadores de DNA (Christiansen et al., 2003; Gao et al., 2006). Os marcadores de DNA podem ser usados para determinar a zigoticidade antes do nascimento (Levy, Mirlesse, Jaquemard e Daffos, 2002). Na maioria dos casos, não é difícil saber se os gêmeos são idênticos ou fraternos (ver a Figura 5.12).

Se um traço for influenciado geneticamente, os gêmeos idênticos deverão ser mais parecidos do que os gêmeos frater-

nos. Entretanto, quando é encontrada uma semelhança maior ainda entre gêmeos MZ, é possível que a maior semelhança seja causada pelo ambiente, mais do que pela genética. O *pressuposto de ambientes iguais* do método de gêmeos assume que a semelhança influenciada pelo ambiente é aproximadamente a mesma entre am-

bos os tipos de gêmeos quando criados pela mesma família. No caso de gêmeos idênticos compartilharem ambientes mais semelhantes do que gêmeos fraternos, a influência ambiental será mascarada e influenciará a superestimativa da influência genética. A suposição de ambientes iguais vem sendo testada de várias formas e pa-

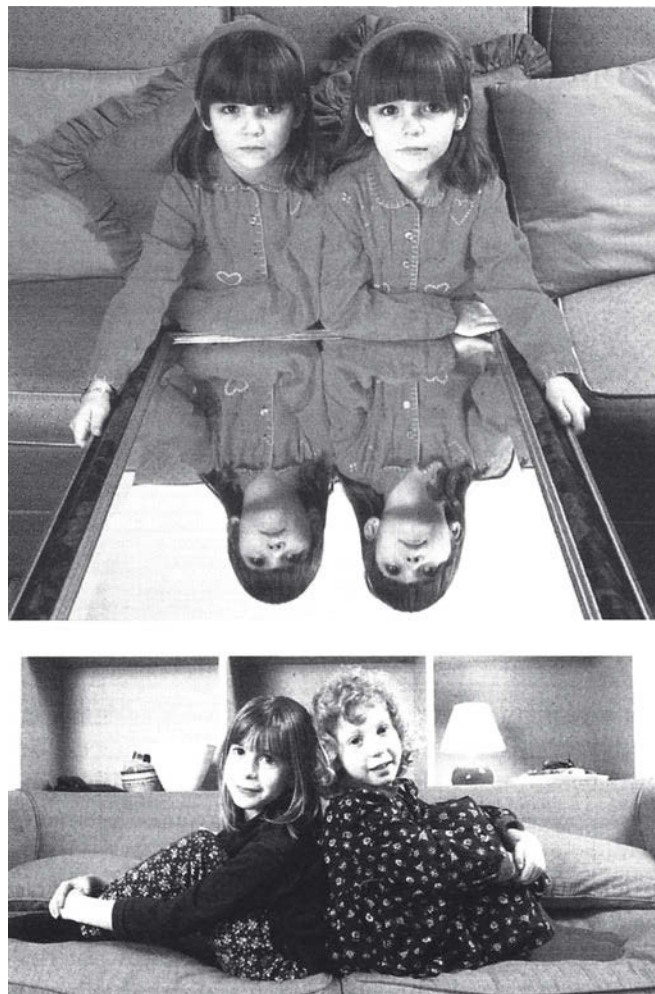


FIGURA 5.12

A formação de gêmeos é um experimento de natureza (*nature*) que produz gêmeos idênticos, que são idênticos geneticamente, e gêmeos fraternos, que são apenas 50% geneticamente similares. Se os fatores genéticos forem importantes para um traço, os gêmeos idênticos deverão ser mais parecidos do que os fraternos. Podem ser usados marcadores de DNA para testar se os gêmeos são idênticos ou fraternos, embora na maioria dos pares seja fácil diferenciar-se, porque os gêmeos idênticos (foto de cima) são geralmente muito mais parecidos fisicamente do que os fraternos (foto de baixo).

rece ser razoável para a maioria dos traços (Bouchard e Propping, 1993; Derks, Dolan e Boomsma, 2006).

Antes de nascer, os gêmeos idênticos podem experimentar mais *diferenças* ambientais do que os gêmeos fraternos. Por exemplo, os gêmeos idênticos apresentam maiores diferenças de peso ao nascerem do que os gêmeos fraternos. A diferença

pode ser devida a uma maior competição pré-natal, especialmente com a maioria dos gêmeos idênticos que compartilham do mesmo córion. Na medida em que os gêmeos idênticos experimentam menos ambientes similares, o método de gêmeos irá subestimar a herdabilidade. No pós-natal, o efeito de se rotular um par de gêmeos como idênticos ou fraternos foi estudado

QUADRO 5.2

QUESTÕES EM ESTUDOS DE ADOÇÃO

Estudos de adoção são como um experimento que desvenda a natureza e a criação como causas da semelhança familiar. O primeiro estudo de adoção, que investigou o QI, foi relatado em 1924 (Theis, 1924). O primeiro estudo de adoção para esquizofrenia foi relatado em 1966 (veja o Quadro 5.1). Os estudos de adoção ficaram mais difíceis de conduzir quando o número de adoções declinou. Na década de 1960, 1% de todas as crianças eram adotadas. A adoção se tornou menos frequente quando aumentou a contracepção e o aborto, e mais mulheres solteiras ficaram com seus bebês.

Uma questão a respeito dos estudos de adoção é a representatividade. Se os pais biológicos, os pais adotivos ou as crianças adotadas não forem representativos do resto da população, a generalização dos resultados de adoção pode ser afetada. Contudo, as médias são mais prováveis de serem afetadas do que as variâncias, e as estimativas genéticas baseiam-se principalmente na variância. No Projeto de Adoção baseado na população do Colorado (EUA) (Petrill et al., 2003), por exemplo, os pais biológicos e adotivos parecem estar bem representados em relação aos pais não adotivos, e as crianças adotadas parecem ser razoavelmente representativas das crianças não adotadas. Entretanto, outros estudos de adoção mostraram por vezes menos representatividade. A restrição de abrangência também limita as generalizações a partir dos estudos de adoção (Stoolmiller, 1999).

Outra questão refere-se ao ambiente pré-natal. Como as mães biológicas fornecem o ambiente pré-natal para seus filhos que serão adotados, a semelhança entre eles pode refletir as influências ambientais pré-natais. Um ponto forte nos estudos de adoção é que os efeitos pré-natais podem ser testados independentemente do ambiente pós-natal por meio da comparação das correlações das mães e dos pais biológicos. Embora seja mais difícil estudar os pais biológicos, os resultados de uma amostra pequena de pais mostram resultados similares aos das mães biológicas para QI e esquizofrenia. Outra abordagem a essa questão é comparar os meio-irmãos biológicos dos adotados com parentesco por parte de mãe (meio-irmãos maternos) com os que são parentes por parte de pai (meio-irmãos paternos). Para a esquizofrenia, os meio-irmãos paternos dos adotados esquizofrênicos apresentam o mesmo risco de esquizofrenia que os meio-irmãos maternos, uma observação que sugere que os fatores pré-natais podem não ser de grande importância (Kety, 1987).

Finalmente, a colocação seletiva* poderia encobrir a separação entre a natureza e a criação ao colocar parentes "genéticos" adotados separadamente em ambientes correlacionados. Por exemplo, a colocação seletiva ocorreria se as crianças adotadas, filhas dos pais biológicos mais brilhantes, fossem colocadas com os pais adotivos também brilhantes. Se a colocação seletiva combinar com os pais biológicos e adotivos, a influência genética poderá aumentar a correlação entre os pais e seus filhos adotados, e a influência ambiental pode aumentar a correlação entre os pais biológicos e seus filhos que foram adotados. Se os dados sobre os pais biológicos e dos pais adotivos estiverem disponíveis, a colocação seletiva poderá ser avaliada diretamente. Se for observada colocação seletiva em estudo de adoção, os seus efeitos deverão ser considerados ao se interpretarem os resultados genéticos e ambientais. Embora alguns estudos de adoção mostrem colocação seletiva para QI, as outras características e os transtornos psicológicos apresentam pouca evidência disso.

* N. de R.T.: Colocação seletiva se refere à adoção não casual, quando a escolha do lar adotivo está baseada nas similaridades ambientais entre lar adotivo e o familiar.

por meio do uso de gêmeos que foram classificados erroneamente por seus pais ou por si mesmos (Gunderson et al., 2006; Kendler, Neale, Kessler, Heath e Eaves, 1993a; Scarr e Carter-Saltzman, 1979). Quando os pais acham que os gêmeos são fraternos, mas na realidade são idênticos, esses gêmeos mal rotulados são tão parecidos no comportamento quanto os gêmeos idênticos rotulados corretamente.

Outro aspecto em que a hipótese dos ambientes iguais tem sido testada tem a vantagem de que as diferenças dentro dos

pares de gêmeos idênticos somente podem ser devidas às influências ambientais. Essa hipótese será verdadeira se os gêmeos idênticos, que são tratados de forma mais individual que outros, não se comportarem de forma diferente. Isso é o que tem sido encontrado na maioria dos testes de hipótese em pesquisas sobre transtornos e caracteres comportamentais (Cronk et al., 2002; Kendler, Neale, Kessler, Heath e Eaves 1994; Loehlin e Nichols, 1976; Morris-Yates, Andrews, Howie e Henderson, 1990).

QUADRO 5.3

MÉTODO DE GÊMEOS

Francis Galton (1876) estudou as mudanças de desenvolvimento com base na semelhança entre os gêmeos, mas, na verdade, um dos primeiros estudos de gêmeos foi realizado em 1924, quando gêmeos idênticos e fraternos foram comparados com a finalidade de avaliar a influência genética (Merriman, 1924). Esse estudo de gêmeos avaliou o QI e encontrou que os gêmeos idênticos eram marcadamente mais parecidos do que os fraternos, um resultado que sugeria influência genética. Inúmeros estudos baseados no QI de gêmeos realizados posteriormente confirmaram esse achado. Também foram relatados estudos de gêmeos para muitas outras características e transtornos psicológicos; eles fornecem a maior parte das evidências sobre a ampla influência da genética nos traços comportamentais. Embora a maioria dos mamíferos tenha ninhadas grandes, os primatas, incluindo a nossa espécie, tendem a ter um filho. Entretanto, os primatas ocasionalmente têm nascimentos múltiplos. Os gêmeos humanos são mais comuns do que as pessoas geralmente se dão conta – em torno de 1 em 85 nascimentos são de gêmeos. Surpreendentemente, 20% dos fetos são gêmeos, mas, devido aos riscos associados à gravidez de gêmeos, frequentemente um dos membros do par morre muito precocemente na gravidez. Dentre os nascimentos vivos, os números de gêmeos idênticos e de gêmeos fraternos do mesmo sexo são aproximadamente iguais. Isto é, de todos os pares de gêmeos, em torno de um terço são idênticos, um terço são fraternos do mesmo sexo e um terço são fraternos de sexos opostos.

Os gêmeos idênticos resultam de um único óvulo fertilizado (chamado de zigoto) que se divide devido a razões desconhecidas, produzindo dois (ou às vezes mais) indivíduos geneticamente idênticos. No caso de mais ou menos um terço dos gêmeos idênticos, o zigoto se divide durante os primeiros cinco dias após a fertilização, quando está a caminho do útero. Neste caso, os gêmeos idênticos têm bolsas diferentes (chamadas de córions) dentro da placenta. Em dois terços das vezes, o zigoto se divide depois que se implanta na placenta, e os gêmeos compartilham o mesmo córion. Nestes casos, os gêmeos podem ser mais parecidos em alguns traços psicológicos do que os gêmeos idênticos que não compartilham o mesmo córion, embora as evidências sobre esta hipótese sejam confusas (Fagard, Loos, Beunem, Derom e Vlietinck, 2003; Gutknecht, Spitz e Carlier, 1999; Jacobs et al., 2001; Phelps, Davis e Schwartz, 1997; Riese, 1999; Sokol et al., 1995). Quando o zigoto se divide depois de mais ou menos duas semanas, os corpos dos gêmeos podem ser parcialmente fundidos – os assim chamados gêmeos siameses. Gêmeos fraternos ocorrem quando dois óvulos são fertilizados separadamente; eles têm córions diferentes. Como em relação aos seus outros irmãos, eles têm 50% de semelhança genética.

O índice de gêmeos fraternos difere em diferentes países, aumenta com a idade da mãe e pode ser herdado em algumas famílias. O uso crescente de fármacos para fertilidade resulta em um grande número de gêmeos fraternos, porque esses medicamentos aumentam a probabilidade de mais de um óvulo amadurecer. Os números de gêmeos fraternos também têm aumentado desde o início da década de 1980 devido à fertilização *in vitro*, em que vários óvulos fertilizados são implantados e dois sobrevivem. O índice de gêmeos idênticos não é afetado por nenhum desses fatores.

Uma questão sutil, mas importante, é que os gêmeos idênticos têm experiências mais parecidas do que os fraternos porque são mais parecidos geneticamente. Isto é, algumas experiências podem ser impulsionadas geneticamente. Essas diferenças entre a experiência de gêmeos idênticos e fraternos não são uma violação da hipótese dos ambientes iguais, porque as diferenças não são causadas pelo ambiente (Eaves, Foley e Sillberg, 2003). Esse assunto será discutido no Capítulo 16.

Como em qualquer experimento, a adequação da generalização é questionada para o método de gêmeos. Os gêmeos são representativos da população geral? Dois aspectos em que os gêmeos são diferentes são que eles frequentemente nascem de três a quatro semanas prematuramente e o ambiente intrauterino pode ser adverso quando compartilham a mesma bolsa (Phillips, 1993). Os gêmeos recém-nascidos também pesam 30% menos no nascimento do que a média dos recém-nascidos sozinhos, uma diferença que desaparece na metade da infância (MacGillivray, Campbell e Thompson, 1988). Na infância, a linguagem se desenvolve mais lentamente nos gêmeos, e eles também têm pior desempenho em testes de habilidade verbal e QI (Deary, Pattie, Wilson e Whalley, 2005; Ronalds, De Stavola e Leon, 2005). Esses atrasos são similares nos gêmeos MZ e DZ e parecem ser devidos mais ao ambiente pós-natal do que à pré-maturidade (Rutter e Redshaw, 1991). A maior parte desse déficit cognitivo é recuperada nos primeiros anos escolares (Christensen et al., 2006). Os gêmeos não parecem ser significativamente diferentes dos que nascem sozinhos no que tange à personalidade (Johnson, Krueger, Bouchard e McGue, 2002), à psicopatologia (Christensen, Vaupel, Holm e Yashlin, 1995) ou ao desenvolvimento motor (Brouwer, van Beijsterveldt, Bartels, Hudziak e Boomsma, 2006).

Em síntese, o método de gêmeos é uma ferramenta valiosa para a avaliação das características e dos transtornos comportamentais de influência genética (Boomsma, Busjahn e Peltonen, 2002; Martin, Boomsma e Machin, 1997). Mais de 5.000 trabalhos sobre gêmeos foram publicados durante os cinco anos entre 2001 e 2006, e mais de 500 destes envolvem o comportamento. O valor do método de gêmeos explica por que a maior parte dos países desenvolvidos tem registros dos gêmeos (Bartels, 2007; Busjahn, 2002). As hipóteses subjacentes ao método de gêmeos são diferentes das do método de adoção, embora ambos convirjam para a conclusão de que a genética é importante nas ciências comportamentais. Lembre-se de que, na esquizofrenia, o risco de que um gêmeo fraterno tenha um gêmeo esquizofrênico é de aproximadamente 17%; esse risco é de 48% com gêmeos idênticos (veja a Figura 3.6). Para a habilidade geral cognitiva, a correlação é de aproximadamente 0,60 para gêmeos fraternos e de 0,85 para gêmeos idênticos (veja a Figura 3.7). O fato de os gêmeos idênticos serem muito mais parecidos do que os fraternos sugere fortemente uma influência genética. Tanto na esquizofrenia quanto na habilidade cognitiva geral, os gêmeos fraternos são mais parecidos do que os irmãos não gêmeos, talvez porque os gêmeos compartilharam o mesmo útero ao mesmo tempo e têm exatamente a mesma idade (Koeppen-Schomerus, Spinath e Plomin, 2003).

Combinação

Durante as duas últimas décadas, os geneticistas comportamentais começaram a utilizar novos métodos que combinam os métodos de família, de adoção e de gêmeos com o objetivo de fortalecer o embasamento dessas análises. Por exemplo,

é útil que se incluam irmãos não gêmeos em estudos de gêmeos para testar se eles diferem estatisticamente dos que nascem sozinhos, e se os gêmeos fraternos são mais parecidos do que os irmãos não gêmeos.

Dois principais modelos de combinação reúnem o modelo de adoção e os modelos de estudo familiares e de gêmeos. O modelo de adoção, que compara os parentes “genéticos” com os “ambientais”, torna-se muito mais eficiente ao incluírem-se os parentes “genéticos-mais-ambientais” do modelo familiar. Este é o modelo de um dos maiores e mais longos estudos genéticos em andamento sobre o desenvolvimento do comportamento, o Projeto de Adoção do Colorado (Petrill, Plomin, DeFries e Hewitt, 2003). Este projeto tem mostrado, por exemplo, que a influência genética sobre a habilidade cognitiva geral aumenta durante a 1ª e a 2ª infâncias (Plomin, Fulker, Corley e DeFries, 1997b).

A combinação adoção-gêmeos envolve gêmeos adotados separados e os compara com gêmeos criados juntos. Foram realizados dois estudos principais desse tipo, um em Minnesota (EUA) (Bouchard, Lykken, McGue, Segal e Tellegen, 1990; Lykken, 2006) e um na Suécia (Kato e Pedersen, 2005; Pedersen, McClearn, Plomin e Nesselroade, 1992a). Esses estudos encontraram, por exemplo, que os gêmeos idênticos criados separados desde o início da vida são quase tão parecidos em termos de habilidade cognitiva geral quanto aqueles criados juntos. Esse resultado sugere forte influência genética e pouca influência ambiental proveniente do desenvolvimento dentro da mesma família (influência ambiental da família compartilhada).

Uma combinação interessante dos métodos com gêmeos e familiares surge a partir do estudo de famílias de gêmeos idênticos, que veio a ser conhecido como método das famílias de gêmeos

GENERALIDADES

Nancy Pedersen, professora de epidemiologia e psicologia genética, é chefe do Departamento de Epidemiologia Médica e Bioestatística e, até recentemente, diretora do Registro de Gêmeos Suecos (Swedish Twin Registry). Natural de Minnesota, esteve no Instituto Karolinska por mais de 25 anos, onde chegou como estudante de graduação para trabalhar no Registro de Gêmeos Suecos (Swedish Twin Registry). Como investigadora principal do Estudo sobre Envelhecimento de Gêmeos Adotivos Suecos (Swedish Adoption Twin Study of Aging), onde está há mais de 20 anos, e investigadora copríncipal em outros estudos sobre envelhecimento e no Estudo da Demência em Gêmeos Suecos (Study of Dementia in Swedish Twins), ela demonstrou como as influências genéticas diminuem em importância no final da vida quanto às habilidades cognitivas, enquanto as influências genéticas para a doença de Alzheimer permanecem sendo importantes. Os atuais esforços de pesquisa de Pedersen estão focalizados na etiologia de doenças crônicas dos idosos, incluindo demência, doença de Parkinson e depressão com início tardio, como também outras doenças com componentes neuropsiquiátricos na meia-idade, como a fadiga crônica. Um ponto-chave da sua pesquisa é o estudo da comorbidade e até que ponto existem efeitos pleiotrópicos e epistáticos que expliquem essas comorbidades e associações. Mediante seus esforços, o Registro de Gêmeos Suecos foi renovado e ampliado para incluir essencialmente todos os gêmeos nascidos na Suécia desde 1886 e com informações prospectivas, que continuará sendo uma fundação para inúmeros esforços de pesquisa no campo da epidemiologia genética.



(D'Onofrio et al., 2003; Mendle et al., 2006). Quando gêmeos idênticos se tornam adultos e têm seus próprios filhos, surgem relações familiares interessantes. Por exemplo, em famílias de gêmeos idênticos do sexo masculino, os sobrinhos são tão aparentados geneticamente com seu tio gêmeo quanto são com seu próprio pai. Isto é, em termos de parentesco genético, é como se os primos em primeiro grau tivessem o mesmo pai. Além do mais, os primos têm um parentesco tão próximo um com o outro quanto os meio-irmãos têm. Este método produz resultados similares em relação à habilidade cognitiva.

Embora não seja tão eficiente quanto os métodos padrões de estudo de adoção ou de gêmeos, um novo modelo que vem surgindo de forma crescente é o modelo de novas famílias que surgem em consequência do divórcio seguido por um novo casamento (Reiss, Neiderhiser, Hetherington e Plomin, 2000). Nessas novas famílias é típica a existência de meio-irmãos, como quando uma mulher traz para o novo casamento um filho do seu casamento anterior e depois tem outro filho com seu novo marido. Esses filhos têm apenas um genitor em comum (a mãe) e são 25% similares geneticamente, diferentes dos irmãos plenos, que têm os dois genitores em comum e são 50% similares geneticamente. Os meio-irmãos podem ser comparados aos irmãos plenos nessas novas famílias para se avaliar a influência genética. Os irmãos plenos nas novas famílias ocorrem quando a mãe traz irmãos plenos do seu casamento anterior ou quando ela ou seu novo marido têm mais de um filho juntos. Um teste útil quanto à diferença ou não das novas famílias em relação às famílias não divorciadas é a comparação entre os irmãos plenos nos dois tipos de famílias. Este modelo de estudo ainda não foi aplicado à habilidade cognitiva geral.

Resumindo

A adoção e os gêmeos são como experimentos que podem ser usados para avaliar as contribuições relativas da natureza (*nature*) e da criação (*nurture*) para a semelhança familiar. Na esquizofrenia e na habilidade cognitiva, os membros da família se parecem uns com os outros mesmo quando são adotados separadamente. Os estudos de gêmeos mostram que os gêmeos idênticos são mais parecidos do que os fraternos. Os resultados dos estudos familiares, de adoção, de gêmeos e de combinações convergem para a conclusão de que os fatores genéticos contribuem substancialmente para a esquizofrenia e a habilidade cognitiva.

HERDABILIDADE

Em relação aos traços complexos que interessam aos cientistas do comportamento, é possível perguntar não apenas se a influência genética é importante, como também *o quanto* a genética contribui para o traço. A questão de a influência genética ser importante ou não envolve *significância estatística*, a fidedignidade do efeito. Por exemplo, podemos perguntar se é significativa a semelhança entre os pais “genéticos” e seus filhos que foram adotados, ou se os gêmeos idênticos são significativamente mais parecidos do que os fraternos. A significância estatística depende do tamanho do efeito e do tamanho da amostra. Por exemplo, uma correlação pais-filhos “genéticos” de 0,25 será estatisticamente significativa se o estudo de adoção incluir pelo menos 45 pares de pais-filhos. Esse resultado indicaria que é altamente provável (95% de probabilidade) que a verdadeira correlação seja maior do que zero.

A questão sobre como a genética contribui para um traço refere-se ao *tamanho do efeito*, a extensão em que as diferenças individuais para o traço na população podem ser justificadas pelas diferenças genéticas entre os indivíduos. O tamanho do efeito, nesse sentido, refere-

-se às diferenças individuais para um traço em toda a população, não para certos indivíduos. Por exemplo, se a PKU fosse deixada sem tratamento, ela teria um efeito muito grande no desenvolvimento cognitivo de indivíduos homozigóticos para o alelo recessivo. Contudo, como esses indivíduos representam apenas 1 em 10.000 na população, esse grande efeito nesses poucos indivíduos teria pouco efeito global na variação da habilidade cognitiva na população inteira. Assim sendo, o tamanho do efeito da PKU na população é muito pequeno.

Muitos efeitos ambientais estatisticamente significativos nas ciências do comportamento envolvem efeitos muito pequenos na população. Por exemplo, a ordem de nascimento está significativamente relacionada aos escores no teste de inteligência (QI) – os filhos que nascem primeiro têm QI mais alto. Esse é um efeito pequeno, na medida em que a diferença entre o irmão que nasce primeiro e o que nasce em segundo lugar é menos do que dois pontos no QI, e suas distribuições de QI se sobrepõem quase completamente. A ordem de nascimento responde por 1% da variância dos escores de QI quando outros fatores estão controlados. Em outras palavras, se tudo que você sabe sobre dois irmãos é a sua ordem de nascimento, então você não sabe praticamente nada sobre seus QIs.

Em contraste, o tamanho do efeito genético é geralmente muito grande entre os maiores efeitos encontrados nas ciências do comportamento, respondendo por metade da variância. A estatística que estima o tamanho do efeito genético é chamada de *herdabilidade*. A herdabilidade é a proporção da variância fenotípica que pode ser justificada pelas diferenças genéticas entre os indivíduos. Conforme explicado no Apêndice, a herdabilidade pode ser estimada a partir das correlações entre os familiares. Por exemplo, se a correlação entre os parentes “genéticos” (ado-

tados separadamente) for zero, então a herdabilidade será zero. Para os parentes “genéticos” em primeiro grau, a sua correlação refletirá metade do efeito dos genes, porque eles são apenas 50% similares geneticamente. Isto é, se a herdabilidade for 100%, a correlação entre eles seria de 0,50. Na Figura 5.11, a correlação entre os irmãos “genéticos” (adotados separadamente) é de 0,24 para os escores de QI. A duplicação dessa correlação produz uma estimativa de herdabilidade de 48%, sugerindo que aproximadamente metade da variância nos escores de QI pode ser explicada pelas diferenças genéticas entre os indivíduos.

As estimativas de herdabilidade, como todas as estatísticas, incluem erro de estimativa, que é uma função do tamanho do efeito e do tamanho da amostra. No caso da correlação do QI de 0,24 para os irmãos adotados separados, o número de pares de irmãos é 203. Há uma chance de 95% de que a correlação esteja entre 0,10 e 0,38, o que significa que a verdadeira herdabilidade provavelmente está entre 20 e 76%, uma variação muito ampla. Por essa razão, as estimativas de herdabilidade baseadas em um único estudo precisam ser tomadas como estimativas muito *grosseiras* cercadas de um grande intervalo de confiança, a menos que o estudo seja muito grande. Por exemplo, se a correlação de 0,24 estivesse baseada em uma amostra de 2.000 em vez de 200, haveria uma chance de 95% de que a verdadeira habilidade estivesse entre 40 e 56%. A replicação feita nos estudos e nos modelos também permite estimativas mais precisas.

Se as correlações dos gêmeos idênticos e fraternos forem as mesmas, a herdabilidade estimada será zero. Se a correlação entre gêmeos idênticos for 1,0 e a entre fraternos for 0,50, a herdabilidade será de 100%. Em outras palavras, as diferenças genéticas entre os indivíduos respondem completamente pelas suas

diferenças fenotípicas. Uma estimativa aproximada da herdabilidade em um estudo de gêmeos pode ser feita por meio da duplicação da diferença entre as correlações dos gêmeos idênticos e fraternos. Conforme explicado no Apêndice, como os gêmeos idênticos são geneticamente iguais e os fraternos são 50% similares, a diferença entre as respectivas correlações reflete a metade do efeito genético e é dobrada para estimar a herdabilidade. Por exemplo, na Figura 3.7, as correlações dos QIs dos gêmeos idênticos e fraternos são 0,85 e 0,60, respectivamente. Dobrando a diferença entre essas correlações, resulta em uma estimativa de herdabilidade de 50%, o que também sugere que aproximadamente metade da variância dos escores de QI devem responder pelos fatores genéticos. Como esses estudos incluem mais de 10.000 pares de gêmeos, o erro de estimativa é pequeno. Existe uma chance de 95% de que a verdadeira herdabilidade esteja entre 0,48 e 0,52.

Como os transtornos são diagnosticados como dicotomias (ou/ou), a semelhança familiar é avaliada mais por concordâncias do que por correlações. Conforme explicado no Apêndice, *concordância* é um índice de risco. Por exemplo, se a concordância dos irmãos for 10% para um transtorno, dizemos que os irmãos dos probandos têm um risco de 10% para o transtorno.

Se as concordâncias dos gêmeos idênticos e fraternos forem iguais, a herdabilidade deverá ser zero. Na medida em que as concordâncias dos gêmeos idênticos são maiores do que as dos fraternos, fica implícita a influência genética. Na esquizofrenia (veja a Figura 3.6), a concordância de 0,48 dos gêmeos idênticos é muito maior do que a concordância de 0,17 dos gêmeos fraternos, uma diferença que sugere uma herdabilidade importante. O fato de que em 52% dos casos os gêmeos idênticos são *discordantes* para

esquizofrenia, mesmo que sejam idênticos geneticamente, implica que a herdabilidade é muito menor do que 100%.

Uma forma de se estimar a herdabilidade nos transtornos é usar o modelo do limiar de predisposição (veja o Quadro 3.1) para converter concordância em correlação, supondo que um *continuum* de risco genético seja a base do diagnóstico dicotômico. Na esquizofrenia, as concordâncias de 0,48 e 0,17 dos gêmeos idênticos e fraternos se traduzem em correlações de predisposição de 0,86 e 0,57, respectivamente. A duplicação da diferença entre essas correlações de predisposição sugere uma herdabilidade de aproximadamente 60%. Os cinco estudos mais recentes de gêmeos produziram estimativas de probabilidade da herdabilidade de aproximadamente 80% (Cardno e Gottesman, 2000). Conforme explicado no Quadro 3.1, essa estatística se refere a um constructo hipotético de uma predisposição contínua derivada de um diagnóstico dicotômico de esquizofrenia, em vez simplesmente de um diagnóstico de esquizofrenia.

Em modelos de combinação que comparam vários grupos, e mesmo em modelos simples de adoção e de gêmeos, os estudos genéticos modernos são tipicamente avaliados por meio da utilização de uma abordagem chamada *adequação do modelo*. Ela testa a significância do ajuste entre um modelo de relação genética e ambiental em contraste com os dados observados. Diferentes modelos podem ser comparados, e o modelo que se ajustar melhor é usado para estimar o tamanho do efeito das contribuições genéticas e ambientais. A adequação do modelo é descrita no Apêndice.

Interpretação da herdabilidade

A herdabilidade se refere à contribuição genética para as diferenças individuais

(variância), e não ao fenótipo de um indivíduo específico. Para um determinado indivíduo, tanto o genótipo quanto o ambiente são indispensáveis – uma pessoa não existiria sem os genes e o ambiente. Theodosius Dobzhansky (1964, p. 55), o primeiro presidente da Associação de Genética do Comportamento, observou que

o problema natureza-criação está longe de não ter significado. Em ciência, fazer as perguntas certas geralmente é um grande passo em direção à obtenção das respostas certas. A pergunta a respeito dos papéis do genótipo e do ambiente no desenvolvimento humano deve ser colocada assim: até que ponto as diferenças observadas entre as pessoas estão condicionadas às diferenças dos seus genótipos e às diferenças entre os ambientes em que elas nasceram, cresceram e foram criadas?

Essa questão é crítica para a interpretação da herdabilidade (Sesardic, 2005). Você pode ler em livros introdutórios que os efeitos genéticos e ambientais no comportamento não podem ser desvinculados, porque o comportamento é produto dos genes e do ambiente. Um exemplo dado por vezes é o da área de um retângulo. Não faz sentido perguntar-se sobre as contribuições separadas do comprimento e da largura para a área de um retângulo específico, porque a área é o produto do comprimento e da largura. A área não existe sem os dois. Contudo, se perguntarmos não a respeito de um retângulo em especial, mas sobre uma população de retângulos (Figura 5.13), a variância nas áreas pode se dever inteiramente ao comprimento (b), inteiramente à largura (c) ou a ambas (d). Obviamente, não pode haver comportamento sem um organismo

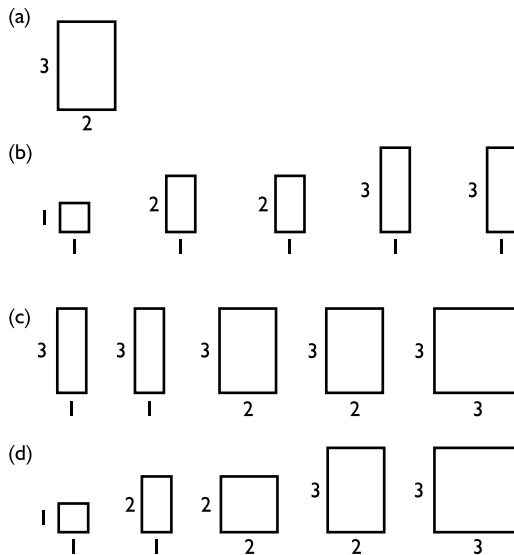


FIGURA 5.13

Os indivíduos e as diferenças individuais. As contribuições genéticas e ambientais para o comportamento não se referem a um único indivíduo, assim como a área de um único retângulo (a) não pode ser atribuída aos valores relativos do comprimento e à largura, porque ela é produto do comprimento e da largura. Entretanto, em uma população de retângulos, a contribuição relativa do comprimento e da largura para as diferenças de área pode ser investigada. É possível que apenas o comprimento (b), apenas a largura (c) ou ambos (d) sejam responsáveis pelas diferenças de área entre os retângulos.

e um ambiente. A questão cientificamente valiosa é a origem das diferenças entre os indivíduos.

Por exemplo, a herdabilidade para a altura é de aproximadamente 90%, mas isso não significa que você cresceu até 90% da sua altura por razões de herdabilidade e que os outros centímetros foram acrescentados pelo ambiente. O que isso significa é que a maior parte das diferenças de altura entre os indivíduos é devida às diferenças genéticas. A herdabilidade é uma estatística que descreve a contribuição das diferenças genéticas para as diferenças observadas entre os indivíduos de uma população em um momento particular. Em diferentes populações ou em momentos diferentes, as influências genéticas ou ambientais podem diferir, e as estimativas de herdabilidade em tais populações também.

Um exemplo contrário ao que o senso comum sugeriria refere-se aos efeitos dos ambientes equalizadores. Se os ambientes fossem iguais para todos em uma população particular, a herdabilidade seria alta naquela população porque as diferenças individuais que permanecessem na população se deveriam exclusivamente às diferenças genéticas.

Deve ser enfatizado que a herdabilidade se refere às contribuições das diferenças genéticas para as diferenças observadas entre os indivíduos em relação a um traço particular em uma população particular em um momento particular. Conforme observado no capítulo anterior, 99,9% do nosso DNA não varia de pessoa para pessoa. Como esses genes são os mesmos ou altamente parecidos em todos, eles podem não contribuir para as diferenças entre os indivíduos. Entretanto, se esses genes que não variam fossem modificados por uma mutação, eles poderiam ter um efeito devastador, até mesmo letal, sobre o desenvolvimento, muito embora normalmente possam não contribuir

para a variação na população. Igualmente, muitos fatores ambientais não variam substancialmente; por exemplo, o ar que respiramos e os nutrientes essenciais que ingerimos. Embora nesse nível de análise tais fatores ambientais invariáveis não contribuam para as diferenças entre os indivíduos, a perturbação desses ambientes essenciais pode ter efeitos devastadores.

Um tema relacionado refere-se às diferenças médias entre os grupos, como aquelas entre os homens e as mulheres, entre as classes sociais ou entre os grupos étnicos. Deve ser enfatizado que as causas das diferenças individuais dentro dos grupos não têm implicações nas causas das diferenças médias entre os grupos. Especificamente, a herdabilidade se refere à contribuição genética para as diferenças entre os indivíduos dentro de um grupo. A herdabilidade alta dentro de um grupo não implica necessariamente que as diferenças médias entre os grupos sejam devidas às diferenças genéticas entre eles. As diferenças médias podem ser devidas unicamente às diferenças ambientais, mesmo quando a herdabilidade dentro dos grupos for muito alta.

A questão vai além dos temas politicamente delicados como as diferenças entre sexos, classe social e etnia. Conforme discutido no Capítulo 11, uma questão-chave na psicopatologia refere-se às ligações entre o normal e o anormal. Encontrar a herdabilidade das diferenças individuais dentro do âmbito da variação normal não implica necessariamente que a diferença média entre um grupo extremo e o resto da população também se deva aos fatores genéticos. Por exemplo, se as diferenças individuais nos sintomas depressivos em uma amostra aleatória forem herdáveis, não implica necessariamente que a depressão severa também se deva aos fatores genéticos. Em outras palavras: as causas das diferenças médias entre os grupos não estão necessariamente

te relacionadas às causas das diferenças individuais dentro dos grupos.

Um aspecto relacionado é que a herdabilidade descreve *o que é* em uma população particular em um momento particular, em vez de *o que poderia ser*. Isto é, se as influências genéticas mudarem (digamos, mudanças devido à migração) ou se as influências ambientais mudarem (mudanças nas oportunidades educacionais), então o impacto relativo dos genes e do ambiente vai mudar. Mesmo em um traço com alta herdabilidade, como a altura, as mudanças no ambiente *podem* fazer uma grande diferença, por exemplo, se ocorrer um surto epidêmico ou se a dieta da criança for alterada. De fato, o grande aumento na altura das crianças durante o século passado é quase certamente uma consequência da dieta melhorada. Inversamente, um traço que é altamente influenciado pelos fatores ambientais *pode* apresentar um grande efeito genético. Por exemplo, a engenharia genética pode remover parte de um gene ou inserir um novo gene que altere muito o desenvolvimento dos traços, algo que agora pode ser feito em animais de laboratório, conforme será discutido no Capítulo 15.

Embora seja útil pensar sobre *o que poderia ser*, é importante começar por *o que é*, quais as fontes genéticas e ambientais da variância nas populações existentes. O conhecimento sobre *o que é* pode às vezes ajudar a orientar a pesquisa referente ao *que poderia ser*, como no exemplo da PKU. Mais importante, a herdabilidade não tem nada a dizer a respeito *do que deveria ser*. A evidência da influência genética sobre um comportamento é compatível com uma ampla gama de atitudes sociais e políticas, a maioria das quais depende de valores, e não de fatos. Por exemplo, nenhuma atitude política necessariamente surge da descoberta da influência genética ou mesmo de genes específicos sobre habilidades cognitivas. Isso não significa,

por exemplo, que tenhamos que colocar todos os recursos na educação das crianças mais brilhantes. Dependendo dos nossos valores, podemos nos preocupar mais com as crianças que estão na extremidade inferior da curva em forma de sino em uma sociedade cada vez mais tecnológica e decidir dedicar mais recursos públicos para aqueles que estão correndo o risco de serem deixados para trás. Ou podemos então decidir que todos os cidadãos precisam ter conhecimento de computação para que não sejam deixados à margem enquanto os outros estão navegando na internet.

Outro ponto é que a herdabilidade não implica determinismo genético. Só porque um traço apresenta influência genética não significa que nada possa ser feito para alterá-lo. A mudança ambiental é possível mesmo para transtornos monogênicos. Por exemplo, quando se descobriu na PKU que um único gene era a causa do retardo mental, a doença não foi tratada por se considerar uma intervenção eugênica (*breeding*) ou engenharia genética. Uma intervenção ambiental de sucesso foi realizada, solucionando o problema genético dos altos níveis de ácido fenilpirúvico: a administração de uma dieta com níveis baixos de fenilalanina. Essa intervenção ambiental importante foi possível a partir do reconhecimento da base genética desse tipo de retardo mental.

Nos transtornos e nas características comportamentais, as relações entre genes específicos e o comportamento são menos evidentes, porque os traços comportamentais são em geral influenciados por múltiplos genes e múltiplos fatores ambientais. Por essa razão, a influência genética no comportamento refere-se mais a tendências probabilísticas do que a uma programação predeterminada. Em outras palavras, a complexidade da maioria dos sistemas comportamentais mostra que os genes não são o destino. Embora estejam

começando a ser identificados genes específicos que contribuem para transtornos complexos como o início tardio da doença de Alzheimer, esses genes representam apenas fatores de risco genético, aumentando a probabilidade de ocorrência do transtorno, mas não garantem que ele vai ocorrer. Uma consequência importante da questão de que a herdabilidade não implica determinismo genético é que ela favorece intervenções ambientais como a psicoterapia.

Apressamo-nos em salientar que encontrar um gene que esteja associado a um transtorno não significa que o gene seja “ruim” e que deva ser eliminado. Por exemplo, um gene associado à busca de coisas novas (Capítulo 13) pode ser um fator de risco para um comportamento antissocial, mas também pode predispor à criatividade científica. O gene que causa a resposta de ruborização ao álcool nos indivíduos asiáticos protege-os de se tornarem alcoolistas (Capítulo 14). O exemplo evolutivo clássico é um gene que causa anemia falciforme na condição recessiva, mas que protege os portadores contra a malária em heterozigotos (Capítulo 17). Como veremos, os traços mais complexos são influenciados por múltiplos genes, portanto todos temos probabilidade de sermos portadores de genes que contribuem para o risco de alguns transtornos.

Finalmente, encontrar influência genética nos traços complexos não significa que o ambiente não seja importante. Nos transtornos simples de gene único, os fatores ambientais podem ter pouco efeito. Em contraste, nos traços complexos, as influências ambientais são em geral tão importantes quanto as genéticas. Quando um membro de um par de gêmeos idênticos é esquizofrênico, por exemplo, o outro gêmeo não é esquizofrênico em quase metade dos casos, mesmo que sejam geneticamente idênticos. Tais diferenças dentro dos pares de gêmeos idênticos po-

dem unicamente ser causadas por fatores não genéticos. Apesar desse nome, a genética do comportamento é tão útil no estudo do ambiente quanto no da genética. Ao fornecer uma estimativa do “limite inferior” de toda a influência genética sobre o comportamento, a pesquisa genética também fornece uma estimativa do “limite inferior” da influência ambiental. De fato, a pesquisa genética fornece a melhor evidência disponível para a avaliação da importância ambiental. Além do mais, em anos recentes a pesquisa genética fez algumas das descobertas mais importantes sobre como o ambiente age sobre o desenvolvimento psicológico (Capítulo 16).

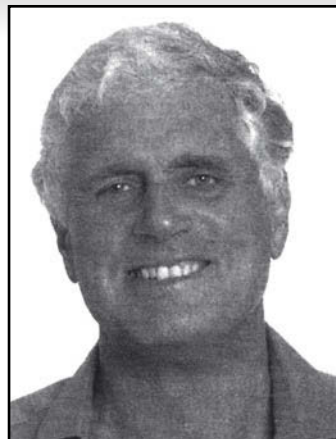
No campo da genética quantitativa, a palavra *ambiente* inclui todas as influências que não são os fatores herdados. Esse uso da palavra *ambiente* é muito mais amplo do que o usual nas ciências do comportamento. Além das influências ambientais tradicionalmente estudadas nas ciências comportamentais, como a parentalidade, o ambiente inclui eventos pré-natais e eventos biológicos não genéticos após o nascimento, como doenças e nutrição. Conforme mencionado no Capítulo 3, o ambiente inclui ainda alterações no DNA que não são herdadas porque ocorrem em outras células que não as dos testículos ou dos ovários, onde os espermatozoides e os óvulos são formados. Por exemplo, gêmeos idênticos não são idênticos nessas mudanças induzidas no DNA pelo ambiente.

Além da herdabilidade

Conforme mencionado no Capítulo 1, uma das mudanças mais marcantes nas ciências do comportamento durante as últimas décadas foi em direção a uma visão balanceada que reconhece a importância tanto da natureza quanto da criação no desenvolvimento das diferenças indivi-

GENERALIDADES

Nick Martin planejou uma carreira na política e começou a estudar artes antes de se interessar pela tensa relação entre os ideais políticos de igualdade perante a lei e a realidade biológica das diferenças individuais. Como estudante em Adelaide, sul da Austrália, começou seu primeiro estudo de gêmeos (sobre o desempenho nos exames escolares) com o incentivo do seu pai, que também era geneticista. Enquanto desenvolvia este estudo, tomou conhecimento da nova abordagem radical de análise da genética do comportamento que estava sendo usada pelos geneticistas biométricos em Birmingham, Inglaterra. Ele foi para lá para obter seu doutorado e trabalhou com Lindon Eaves e John Jinks durante cinco anos. Hans Eysenck e David Fulker, do Instituto de Psiquiatria de Londres (Institute of Psychiatry in London), também foram grandes influências. As principais conquistas dessa época ao lado de Eaves foram: o desenvolvimento da análise genética da estrutura de covariância, na qual a análise genética multivariada está baseada, e os primeiros cálculos sobre a eficiência dos estudos de gêmeos. Esses cálculos demonstraram que os estudos de gêmeos precisavam ser ampliados, o que fez com que ele voltasse para a Austrália e investigasse o Registro Australiano de Gêmeos (Australian Twin Registry). Grande parte do trabalho posterior de Martin sobre genética da personalidade, alcoolismo e outros sintomas psiquiátricos foi baseada em resultados obtidos desses registros. Seu interesse atual é utilizar essas grandes amostras de gêmeos fenotipados em estudos de associações ao longo do genoma para descobrir a maioria dos genes associados aos traços comportamentais.



duais do comportamento. A pesquisa em genética do comportamento encontrou influências genéticas em quase tudo o que examinou. De fato, é difícil encontrar alguma característica ou transtorno de comportamento que realmente não apresente alguma influência genética. Por outro lado, a pesquisa em genética do comportamento também fornece algumas das evidências mais fortes da importância das influências ambientais, pela simples razão de que as herdabilidades raramente são maiores do que 50%. Isso significa que os fatores ambientais também são importantes. Essa mensagem quanto à importância tanto da natureza quanto da criação é repetida ao longo de todos os capítulos que vêm a seguir. É uma mensagem que tem sido transmitida ao público e também aos acadêmicos. Por exemplo, uma pesquisa recente com pais e professores de crianças pequenas encontrou que mais de 90% dos casos indicaram que a genética é pelo menos tão importante quanto o ambien-

te na doença mental, nas dificuldades de aprendizagem, na inteligência e na personalidade (Walker e Plomin, 2005).

Em consequência da crescente aceitação da influência genética sobre o comportamento, a maior parte da pesquisa genética comportamental que é revisada no resto do livro vai além da mera estimativa da herdabilidade. Estimar se e o quanto a genética influencia o comportamento é um primeiro passo importante na compreensão das origens das diferenças individuais. Mas esses são apenas os primeiros passos. Conforme ilustrado ao longo deste livro, a pesquisa genética quantitativa vai além da herdabilidade em três casos. Primeiro, em vez de estimar a influência genética e ambiental na variância de um comportamento em um determinado momento, a análise genética multivariada. O segundo caso na qual a investiga as origens da covariância entre os comportamentos. Alguns dos avanços mais importantes na genética do comportamento em

anos recentes são provenientes da análise genética multivariada. Um segundo caso no qual a pesquisa em genética do comportamento vai além da herdabilidade é a investigação das origens da continuidade e da mudança no comportamento. É por isso que boa parte da pesquisa genética comportamental recente é desenvolvimental, o que se reflete em um novo capítulo (Capítulo 12) sobre a psicopatologia do desenvolvimento. No terceiro caso, a genética do comportamento considera a interface entre a natureza e a criação, o que é discutido no Capítulo 16. Além do mais, as ciências do comportamento estão no alvorecer de uma área nova em que a genética molecular irá revolucionar a pesquisa genética por meio da identificação de genes específicos responsáveis pela herdabilidade de traços comportamentais. A identificação dos genes tornará possível abordar as questões multivariadas, desenvolvimentais e da interface genes-ambiente com uma precisão muito maior. Ela também irá facilitar a compreensão definitiva dos caminhos entre os genes e o comportamento (Capítulo 15). A identificação dos genes é o tópico do próximo capítulo.

Resumindo

O tamanho do efeito genético pode ser quantificado por uma estatística chamada herdabilidade. Ela estima a proporção das diferenças (fenotípicas) observadas entre os indivíduos, diferenças essas que podem ser atribuídas estatisticamente a diferenças genéticas. Na esquizofrenia e na habilidade cognitiva, a influência genética não é apenas significativa, mas também substancial. A herdabilidade descreve *o que é* em uma população particular em um determinado momento, e não *o que poderia ser* ou *o que deveria ser*. As diferenças fenotípicas não explicadas pelas diferenças genéticas podem ser atribuídas ao ambiente. Dessa forma, os estudos genéticos oferecem as melhores evidências disponíveis sobre a importância do ambiente. O reconhecimento da

importância da natureza e da criação levou a pesquisa em genética do comportamento a ir além do questionamento se e quanto os genes influenciam o comportamento. Agora fazemos perguntas sobre a relação multivariada entre os comportamentos, sobre a mudança e a continuidade do desenvolvimento e sobre as interações entre genes e ambientais.

IGUALDADE

Era uma verdade autoevidente para os signatários da Declaração de Independência Americana que todos os homens são iguais. Isso significa que a democracia reside na ausência de diferenças genéticas entre as pessoas? Absolutamente não. Os pais fundadores da América não eram tão ingênuos para pensar que todas as pessoas são *idênticas*. A essência de uma democracia é que todas as pessoas devem ter igualdade legal *apesar* das diferenças genéticas.

A mensagem central da genética do comportamento envolve a individualidade genética. Com exceção dos gêmeos idênticos, cada um de nós é um experimento genético único, que nunca será repetido. Aqui se encontra a conceitualização sobre a qual se constrói uma filosofia da dignidade do indivíduo! A variabilidade humana não é simplesmente a imprecisão de um processo que, se fosse perfeito, geraria representantes invariáveis de uma pessoa ideal. A diversidade genética é a essência da vida.

RESUMO

Os métodos genéticos quantitativos podem detectar a influência genética em traços complexos. No comportamento dos animais, os estudos de seleção e de linhagens consanguíneas possibilitam testes eficientes da influência genética. Os estudos de adoção e de gêmeos são os cavalos

de batalha da genética quantitativa humana. Eles capitalizam as situações quase experimentais causadas pela adoção e pelos gêmeos para avaliar as contribuições relativas da natureza e da criação. Na esquizofrenia e na habilidade cognitiva, por exemplo, a semelhança dos parentes aumenta com o parentesco genético, uma observação que sugere influência genética. Os estudos de adoção mostram semelhança familiar mesmo quando os membros são adotados separadamente. Os estudos de gêmeos mostram que os gêmeos idênticos são mais parecidos do que os fraternos. Os resultados desses estudos de família, de adoção e de gêmeos convergem para a conclusão de que os fatores genéticos contribuem substancialmente para os traços complexos do comportamento humano, dentre outros traços.

O tamanho do efeito genético é quantificado pela herdabilidade, uma estatística que descreve a contribuição das diferenças genéticas para as diferenças observadas em uma população particular em um momen-

to particular. Na maioria das características e dos transtornos comportamentais, incluindo a habilidade cognitiva e a esquizofrenia, a influência genética não é apenas detectável como também substancial, frequentemente respondendo por metade da variância na população. A influência genética nas ciências do comportamento tem sido controversa em parte devido aos mal-entendidos sobre a herdabilidade.

A influência genética no comportamento é apenas isto: uma influência ou um fator contribuinte, não programada nem determinista. As influências ambientais são geralmente tão importantes quanto as genéticas. A genética do comportamento coloca seu foco no porquê de as pessoas diferirem, isto é, as origens genéticas e ambientais das diferenças individuais, existentes em um momento particular em uma população particular. O reconhecimento das diferenças individuais, independentemente das suas origens ambientais ou genéticas, não diminui os méritos do conceito de igualdade.

6

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES

É necessário que haja muito mais pesquisa sobre genética quantitativa do tipo descrito no Capítulo 5 para que se identifiquem os componentes e o conjunto de componentes herdáveis do comportamento e para que se explorem as inter-relações entre natureza e criação. Contudo, uma das direções mais empolgantes da pesquisa em genética comportamental é a união da genética quantitativa com a molecular na tentativa de identificar os genes responsáveis pela influência genética no comportamento, mesmo em comportamentos mais complexos sobre os quais muitos genes e também muitos fatores ambientais estão atuando.

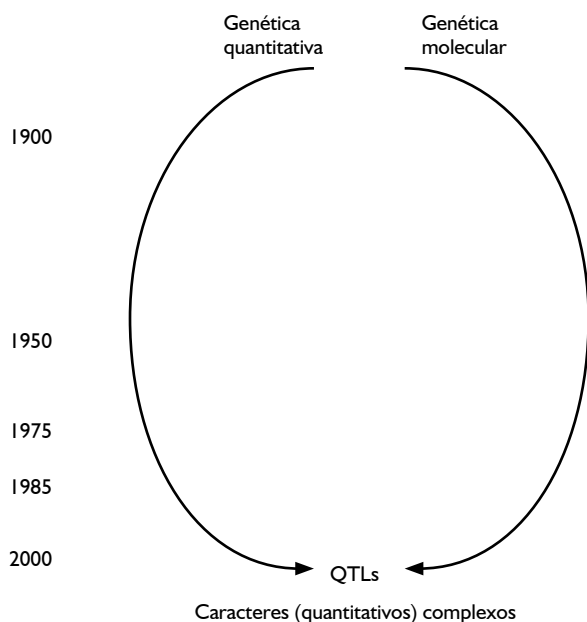
Conforme ilustrado na Figura 6.1, a genética quantitativa e a genética molecular iniciaram ambas por volta do início do século XX. Os dois grupos, biometristas (galtonianos) e mendelianos, rapidamente entraram em discordância, conforme descrito no Capítulo 3. Suas ideias e pesquisas evoluíram independentemente, com os geneticistas quantitativos focados nas variações genéticas naturais e nos traços quantitativos complexos; e com os geneticistas moleculares analisando as mutações de genes únicos com frequência criadas artificialmente por substâncias químicas ou irradiação X. Durante a última década, contudo, a genética quantitativa e a molecular começaram a se aproximar para identificar genes de traços quantitativos complexos. Semelhante aos sistemas poligênicos, são chamados de *loci de caracteres quantitativos* (QTL; quantitative trait loci). Diferente dos efeitos monogênicos, que são necessários e suficientes para o

desenvolvimento de um transtorno, os QTLs contribuem como fatores de risco probabilístico. Os QTLs são herdados da mesma maneira mendeliana que os efeitos monogênicos. Porém, se houver muitos genes que afetam um traço, então cada gene individualmente terá provavelmente um efeito relativamente pequeno.

Além de fornecer evidências irrefutáveis da influência genética, a identificação de genes específicos vai revolucionar a genética do comportamento ao revelar genótipos capazes de serem avaliados com maior precisão quanto a questões de multivariabilidade, do desenvolvimento e da interação gene-ambiente, que se tornaram o foco da pesquisa genética quantitativa. Além do mais, quando um gene é identificado, é possível começar a explorar os caminhos entre os genes e o comportamento, que é o tópico do Capítulo 15. Este novo conhecimento a respeito dos genes específicos associados ao comportamento também vai levantar novas questões éticas, conforme discutido no final deste capítulo e também no Capítulo 18.

COMPORTAMENTO ANIMAL

O Capítulo 5 mostrou que estudos de linhagens consanguíneas e de seleção de animais proporcionam experimentos diretos para a investigação da influência genética. Em contraste, a pesquisa em genética quantitativa sobre o comportamento humano está limitada à adoção (o experimento de criação) e aos gêmeos (o experimento de natureza). Similar limita-

**FIGURA 6.1**

A genética quantitativa e a genética molecular estão se unindo no estudo dos caracteres quantitativos complexos e dos *loci* de caracteres quantitativos (QTLs).

ção está no uso de modelos animais que nos permite identificar eficientemente mais genes do que os disponíveis para a nossa espécie, porque os genes e os genótipos podem ser manipulados experimentalmente nos animais.

Muito antes de os marcadores de DNA se tornarem disponíveis na década de 1980, foram encontradas associações entre genes isolados e o comportamento. O primeiro exemplo foi descoberto em 1915 por A. H. Sturtevant, inventor do mapa cromossômico. Ele descobriu que uma mutação em um único gene que altera a cor dos olhos na mosca da fruta, a *Drosophila*, também afeta seu comportamento de acasalamento. Outro exemplo envolve o gene recessivo que causa albinismo e que também afeta a atividade dos camundongos em campo aberto – os camundongos albinos são menos ativos no campo aberto. Acontece que esse efeito se deve, em gran-

de parte, ao fato de que os albinos são mais sensíveis à luz brilhante presente no campo aberto. Com uma luz vermelha que reduz a estimulação visual, os camundongos albinos são quase tão ativos quanto os pigmentados. Essas interações são exemplos do que é chamado de *associação alélica*, a associação entre um alelo particular e um fenótipo. Mais do que se usar genes como os relacionados à cor dos olhos e ao albinismo, que são conhecidos pelo seu efeito fenotípico, agora é possível utilizar centenas de milhares de polimorfismos no próprio DNA, sejam eles originados naturalmente, como os que determinam a cor dos olhos ou o albinismo, ou originados por mutações.

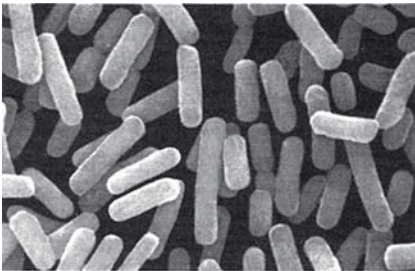
Criando mutações

Além de estudar a variação genética que ocorre naturalmente, os geneticistas

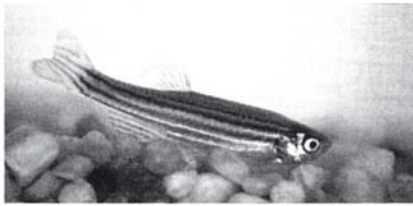
já utilizam há tempo substâncias químicas ou irradiações ionizantes, raio X, para criar mutações, de modo que eles possam identificar os genes que afetam traços complexos, incluindo o comportamento. Esta seção enfoca a busca por mutações de modo a identificar genes que afetam o comportamento.

Durante os últimos 40 anos, centenas de mutantes comportamentais foram criados em diversos organismos, como bactérias, vermes, moscas da fruta, *zebrafish* e camundongos (ver Figura 6.2). As

informações sobre esses e outros modelos animais usados pela pesquisa genética estão disponíveis no site www.nih.gov/science/models. Este trabalho ilustra o aspecto de que a maior parte do comportamento normal é influenciada por muitos genes. Embora uma das muitas mutações monogênicas possa alterar seriamente o comportamento, o funcionamento normal é orquestrado por muitos genes que trabalham em conjunto. Podemos fazer uma analogia com um automóvel, que precisa de milhares de partes para o seu funcio-



Bactérias (© Dr. Richard Kessel e Dr. Gene Shih/Visuals Unlimited.)



Zebrafish (© Inga Spence/Visuals Unlimited.)



Nematoide (© Wim van Egmond/Visuals Unlimited.)



Camundongo (© Redmond Durrell/Alamy.)



Mosca da fruta (© BIOS Borrell Bartomeu/Peter Arnold, Inc.)

FIGURA 6.2

Foram criados mutantes comportamentais em bactérias (aumento de 25.000 vezes), nematoides (em torno de 1mm de comprimento), moscas da fruta (em torno de 2-4mm), *zebrafish* (em torno de 4cm) e camundongos (em torno de 9cm sem o rabo).

namento normal. Se alguma das partes enguiça, o automóvel pode não andar adequadamente. Da mesma forma, se a função de algum gene entrar em colapso por meio da mutação, é provável que isso afete muitos comportamentos. Em outras palavras, as mutações em um único gene podem afetar drasticamente o comportamento que é normalmente influenciado por muitos genes. Um princípio importante é a *pleiotropia*, o efeito causado por um gene sozinho em muitos caracteres. O corolário é que qualquer traço complexo tem probabilidade de ser *poligênico*, isto é, influenciado por muitos genes. E também não existe necessariamente uma relação entre a variação genética natural e a criada experimentalmente. Ou seja, criar uma mutação em um gene que cause alteração comportamental não significa que, se houvesse uma mutação natural nesse mesmo gene, ela estaria associada a uma variação natural do comportamento.

Bactérias

Embora o comportamento das bactérias de maneira alguma chame a atenção, elas na verdade têm um comportamento. Elas se movimentam em direção a ou se afastam de muitos tipos de substâncias químicas por meio da rotação dos seus flagelos propulsores. Desde que foi isolado o primeiro mutante comportamental nas bactérias, em 1966, as dúzias de mutantes que foram criados enfatizam a complexidade genética de um comportamento aparentemente simples em um organismo simples. Por exemplo, muitos genes estão envolvidos na rotação dos flagelos e no controle da duração da rotação.

Nematódeos

Dentre as 20.000 espécies de nematoides (*roundworm*), a *Caenorhabditis*

elegans tem mais ou menos 1mm de comprimento e passa as suas três semanas de vida no solo, especialmente na vegetação podre, onde se alimenta de micróbios como as bactérias. Convenientemente, ela também se desenvolve em placas de petri de laboratório. Outrora vista como um cilindro de células desinteressante e descharacterizado, o *C. elegans* é agora estudado por milhares de pesquisadores. Ele tem 959 células, das quais 302 são células nervosas, incluindo neurônios em um sistema cerebral primitivo chamado de anel nervoso. Um aspecto valioso do *C. elegans* é que todas as suas células são visíveis ao microscópio através do seu corpo transparente. O desenvolvimento das células pode ser observado, e ele se desenvolve rapidamente devido ao seu curto período de vida.

Seu comportamento é mais complexo do que o dos organismos unicelulares como as bactérias, e foram identificados muitos mutantes comportamentais (Hobert, 2003). Por exemplo, os investigadores identificaram mutações que afetam a locomoção, o comportamento de busca de alimento e a aprendizagem (Rankin, 2002). O *C. elegans* é especialmente importante para a análise genética funcional porque o destino comportamental de cada uma das suas células e o diagrama das conexões das suas 302 células nervosas já é conhecido. Além disso, a maioria dos seus 20.000 genes é conhecida, embora não tenhamos ideia do que a metade deles faz. Sabe-se que aproximadamente metade dos genes são correspondentes aos genes humanos. O *C. elegans* foi o primeiro animal a ter o seu genoma de 100 milhões de pares de base (3% do tamanho do genoma humano) completamente sequenciado (Wilson, 1999). Apesar dessas grandes vantagens para a análise experimental do comportamento, foi difícil ligar os pontos entre os genes, o cérebro e o comportamento

(Schafer, 2005), cujo tema retornaremos no Capítulo 15.

Moscas da fruta

A mosca da fruta, a *Drosophila*, com aproximadamente 2.000 espécies, é a estrela entre os organismos em termos de mutantes comportamentais, pois têm sido identificadas centenas de mutantes comportamentais desde o trabalho pioneiro de Seymour Benzer (Weiner, 1999). As vantagens do uso da *Drosophila* como modelo incluem seu tamanho pequeno (2-4mm), a facilidade de crescimento em laboratório, o seu tempo curto de geração (em torno de duas semanas) e a sua alta produtividade (as fêmeas podem colocar 500 ovos em 10 dias). O seu genoma foi sequenciado em 1998.

A primeira pesquisa comportamental envolveu respostas à luz (fototaxia) e à gravidade (geotaxia). A *Drosophila* normal se movimenta em direção à luz (fototaxia positiva) e se afasta da gravidade (geotaxia negativa). Foram criados muitos mutantes que eram negativamente fototáticos ou positivamente geotáticos. Os esforços para se identificar os genes específicos envolvidos nesses comportamentos continuaram (Toma, White, Hirsch e Greenspan, 2002).

Centenas de outros mutantes comportamentais incluíram *morosos* (geralmente lentos), *hipercinéticos* (geralmente rápidos), *facilmente abalados* (o choque produz convulsão) e *paralisados* (entram em colapso quando a temperatura ultrapassa os 28°C). Um mutante *cai morto* anda e voa normalmente por alguns dias e então repentinamente cai para trás e morre. Também foram estudados comportamentos mais complexos, especialmente a corte e o aprendizado. Foram encontrados vários mutantes comportamentais para vários aspectos de corte e cópula. Um

mutante macho, chamado de *infrutífero*, corteja tanto os machos quanto as fêmeas e não copula. Outro mutante macho não consegue se desprender da fêmea depois da cópula e recebe o título dúbio de *empacado*. O primeiro mutante do comportamento de aprendizado foi chamado de *burro* e não conseguia aprender a evitar um odor associado ao choque, muito embora tivesse um comportamento sensorial e motor normal.

A *Drosophila* também possibilita a criação de *mosaicos* genéticos, indivíduos que apresentam o alelo mutante em algumas células do corpo, mas não em outras (Hotta e Benzer, 1970). Quando os indivíduos se desenvolvem, a proporção e a distribuição das células com o gene mutante variam entre os indivíduos. Por meio da comparação dos indivíduos com o gene mutante em uma parte particular do corpo, é possível identificar o local onde o gene mutante exerce seu efeito sobre o comportamento.

Os primeiros estudos de mutantes em mosaico envolveram o comportamento sexual e o cromossomo X (Benzer, 1973). Em *Drosophila* com mosaico para o cromossomo X, algumas partes do corpo têm dois cromossomos X e são fêmeas, e outras partes do corpo têm apenas um cromossomo X e são machos. Sendo uma pequena região na parte posterior do cérebro masculina, o comportamento de corte será masculino. É claro que o comportamento sexual não depende só dessa região da cabeça. Partes diferentes do sistema nervoso estão envolvidas em aspectos do comportamento de corte, como o bater das asas, “cantar” e lambar. Uma cópula de sucesso requer um tórax de macho, contendo a medula espinhal entre a cabeça e o abdômen, e, é claro, genitais de macho (Greenspan, 1995).

Foi demonstrado que muitas outras mutações de genes na *Drosophila* afetam os comportamentos (Sokolowski, 2001). A importância futura da *Drosophila* para

pesquisa do comportamento é assegurada pelos seus recursos genômicos sem paralelo – frequentemente chamados de *bioinformática* (Mathews, Kaufman e Gelbart, 2005).

Zebrafish

Embora os invertebrados, como o *C. elegans* e a *Drosófila* sejam úteis na genética do comportamento, muitas formas e funções são incomuns para os vertebrados. O *zebrafish*, assim chamado devido às suas listras horizontais, é comum em muitos aquários, cresce até 4cm e pode viver por cinco anos. Ele se tornou um vertebrado importante para o estudo do desenvolvimento embrionário porque o embrião em desenvolvimento pode ser observado diretamente, pois não fica escondido no interior da mãe como os embriões dos mamíferos. Além disso, os embriões são translúcidos. Foram identificadas aproximadamente 1.000 mutações de genes que afetam o desenvolvimento embrionário. O comportamento se tornou recentemente um foco da pesquisa com *zebrafish* (Sison, Cawher, Buske e Gerlai 2006), incluindo o desenvolvimento sensorial e motor (Guo, 2004), as preferências alimentares e narcóticas (Lau, Bretaud, Huang, Lin e Guo 2006), a procura por novidade e a agressão (Blaser e Gerlai, 2006).

Camundongos e ratos

O camundongo é a principal espécie de mamífero para a triagem mutacional (Kile e Hilton, 2005). Foram criadas centenas de linhagens de camundongos com mutações que afetam o comportamento (Godinho e Nolan, 2006). Muitas delas são preservadas em embriões congelados que podem ser “recuperados” quando necessário. Encontram-se à disposição recursos que descrevem os efeitos comportamentais e biológicos das mutações (www.informatics.jax.org/).

Estão em andamento iniciativas importantes de triagem por mutações induzidas por mutagênese química relacionadas a uma ampla bateria de caracteres complexos de camundongos (Brown, Hancock e Gates, 2006; Vitaterna, Pinto e Takahashi, 2006). A triagem comportamental é parte importante dessas iniciativas porque o comportamento pode ser um indicador especialmente sensível dos efeitos das mutações (Crowley, 2003; 2007).

Depois dos humanos, o camundongo foi o próximo mamífero a ter todo o genoma sequenciado, o que foi conseguido em 2001 (Venter et al., 2001). O rato, cujo tamanho maior faz com que ele seja o roedor favorito para pesquisa fisiológica e farmacológica, também está começando a se firmar nas pesquisas genômicas (Jacob e Kwitek, 2002; Smits e Cuppen, 2006). O genoma do rato foi sequenciado em 2004 (Gibbs et al., 2004). Os recursos de bioinformática para os roedores estão crescendo rapidamente (DiPetrillo, Wang, Stylianou e Paigen, 2005).

Mutações dirigidas em camundongos

Além da triagem mutacional, o camundongo também é a espécie principal de mamífero usada para criar *mutações dirigidas* que interrompem a expressão de genes específicos. Uma mutação dirigida é um processo por meio do qual um gene é modificado de forma a impedir sua função (Capecchi, 1994). Mais frequentemente, os genes são interrompidos pela deleção de sequências importantes de DNA que impedem que o gene seja transcrito. Técnicas mais recentes produzem mudanças mais sutis que alteram a regulação do gene. Essas mudanças levam à subexpressão ou à superexpressão do gene, em vez de interrompê-lo totalmente. Em camundongos, o gene alterado é trans-

ferido para embriões (uma técnica chamada de *transgênese* quando o gene alterado é de outra espécie). Depois que forem obtidos os camundongos homocigotos para o gene interrompido, o efeito desse gene no comportamento pode ser investigado.

Foram criadas mais de mil linhagens nocaute (mutantes) de camundongos, muitas das quais afetam o comportamento. Por exemplo, desde 1996, quase 100 genes foram construídos geneticamente (engenharia genética) em função do efeito sobre as respostas ao álcool (Crabbe, Phillips, Harris, Arends e Koob, 2006). Outro exemplo é o comportamento agressivo no camundongo macho, no qual 36 genes construídos geneticamente mostram influenciar o comportamento (Maxson e Canastar, 2003). Um projeto em andamento, chamado de Knockout Mouse Project, objetiva criar mutantes de em 8.500 genes (www.nih.gov/science/models/mouse/knockout).

As estratégias gene dirigidas também têm as suas limitações. Um problema com os ratos nocaute é que o gene alvo é desativado durante a vida do animal. Durante o desenvolvimento, o organismo lida com a perda da função do gene por meio de compensações, sempre que possível. Por exemplo, a deleção de um gene codificador de uma proteína que transporta dopamina (que é responsável pela desativação dos neurônios dopaminérgicos pela transferência do neurotransmissor de volta para o terminal pré-sináptico) resulta em um camundongo hiperativo em ambientes novos (Giros, Jaber, Jones, Wightman e Caron, 1996). Esses mutantes apresentam compensações complexas no sistema dopaminérgico que não se devem ao transportador de dopamina propriamente dito (Jones et al., 1998). Entretanto, em muitos casos, as compensações pela perda da função do gene são invisíveis para o pesquisador, e deve-se ter cuidado para evitar atribuir ao gene mutado

as alterações compensatórias do animal. Esses processos compensatórios podem ser superados pela criação de mutantes condicionais de elementos reguladores. Tais mutações condicionais possibilitam acionar ou desligar a expressão do gene quando se desejar, em qualquer momento durante a vida do animal ou em áreas específicas do cérebro.

Para alcançar os resultados máximos, a tecnologia de ruptura gênica deve superar um obstáculo importante. Atualmente, não existe como controlar a localização da inserção do gene no genoma do camundongo, pois os genes alterados são absorvidos pelas células do embrião que vão se desenvolver como um mutante nocaute. Nem o número de cópias inseridas do gene pode ser controlado. Como pouco se sabe se a função de um gene pode ser influenciada pela sua localização ou pelo número de cópias deste gene no genoma, as tecnologias atuais produzem inúmeros mutantes que são testados em laboratório quanto à expressão da construção inserida no genoma, permitindo assim a escolha do melhor modelo a partir de um leque de opções. Aprender a controlar o local de inserção e o número de cópias vai melhorar muito a eficiência da tecnologia de ruptura gênica.

Silenciamento do gene

Em contraste aos estudos com genes rompidos, que alteram o DNA, outro método usa um RNA de fita dupla para “nocautear” a expressão do gene de sequência complementar a ele (Hannon, 2002). A técnica de silenciamento gênico, que foi descoberta em 1997 e ganhou o Prêmio Nobel em 2006 (Bernards, 2006), é chamada de *RNA de interferência* (RNAi, de *RNA interference*) ou *RNA de interferência pequeno* (siRNA, de *small interfering RNA*), porque degrada as transcrições complementares

do RNA. Os protocolos de siRNA que agora estão disponíveis comercialmente podem ser usados para quase todos os genes nos genomas humano e do camundongo. Só em 2006 foram publicados mais de mil trabalhos com siRNA, inicialmente com culturas de células pela vantagem de se inserir o siRNA direto na célula. Há iniciativas de pesquisas com modelos animais *in vivo* necessárias para a análise do comportamento, embora o acesso às células do cérebro com essa técnica ainda seja um problema (Thakker, Hoyer e Cryan, 2006). Por exemplo, a injeção de siRNA no cérebro do camundongo produziu resultados de comportamento similares aos resultados esperados dos estudos de ruptura gênica (Salaphour, Medvedev, Beaulieu, Gainetdinov e Caron, 2007). Espera-se que em breve o siRNA tenha aplicações terapêuticas (Kim e Rossi, 2007).

Resumindo

Muitos mutantes comportamentais foram identificados em organismos tão diferentes quanto bactérias unicelulares, nematoides, moscas de fruta e roedores. Este trabalho mostra que mutações em um único gene podem afetar drasticamente um comportamento que normalmente é influenciado por muitos genes. Mais de mil genes alterados pela engenharia genética foram nocauteados em camundongos, muitos dos quais têm efeitos no comportamento. O silenciamento do gene usando o siRNA encerra uma grande promessa de impedir a expressão do gene em vez de interromper totalmente a sua função.

Loci de traços quantitativos

Criar uma mutação que tenha um efeito importante no comportamento não significa que o gene seja especificamente responsável pelo comportamento. Lembre da analogia com o automóvel em que qualquer uma das muitas partes pode estragar e impedir que o automóvel funcione adequadamente. Embora a parte que estraga

produza um grande efeito, ela é apenas uma das muitas partes necessárias para o funcionamento normal. Além do mais, os genes alterados pelas mutações criadas artificialmente não são necessariamente responsáveis pela ocorrência natural da variação genética detectada na pesquisa genética quantitativa. A identificação dos genes responsáveis pela ocorrência natural da variação genética que afeta o comportamento apenas se tornou possível em anos recentes. A dificuldade é que, em vez de procurar por um único gene com um efeito importante, nós estamos procurando por muitos genes, cada um tendo uma amplitude de efeito relativamente pequena – QTLs.

Os modelos com animais têm sido particularmente úteis na busca pelos QTLs porque tanto a genética quanto o ambiente podem ser, e são, manipulados e controlados em laboratório, enquanto para a nossa espécie nem a genética nem o ambiente podem ser manipulados. O trabalho com o modelo animal sobre a variação genética natural e o comportamento tem estudado principalmente os camundongos e a mosca da fruta – a *Drosophila* (Kendler e Greenspan, 2006). Embora esta seção enfatize a pesquisa com camundongos, métodos similares foram usados com *Drosophila* (Mackay e Anholt, 2006) e foram aplicados a muitos comportamentos (Anholt e Mackay, 2004), incluindo o comportamento de acasalamento (Moehring e Mackay, 2004), o comportamento guiado pelo odor (Sambandan, Yamamoto, Fanara, Mackay e Anholt, 2006) e o comportamento motor (Jordan, Morgan e Mackay, 2006). Além disso, conforme mencionado na seção anterior, a pesquisa em genética comportamental nos ratos também está crescendo rapidamente quanto aos traços complexos que incluem o comportamento (Smits e Cuppen, 2006).

Em modelos animais, a ligação gênica pode ser identificada pelo uso de cruzamentos mendelianos para acompanhar

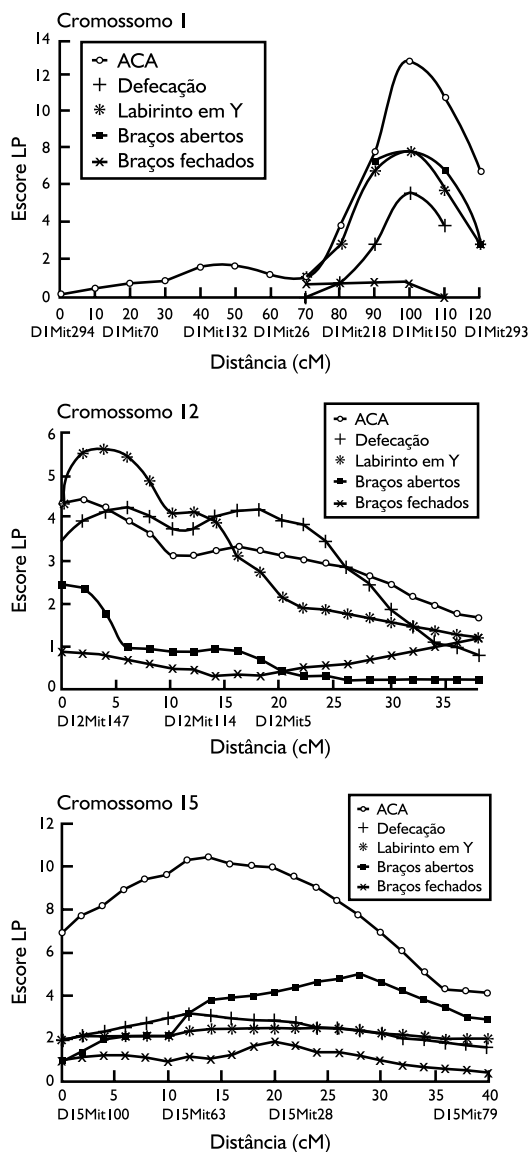
a cotransmissão de um marcador cuja localização é conhecida e de um traço de único gene, conforme ilustrado na Figura 2.6. A ligação gênica é sugerida quando os resultados não estão de acordo com a segunda lei de Mendel da segregação independente. Entretanto, como foi enfatizado em capítulos anteriores, as características e o transtorno de comportamento provavelmente são influenciados por muitos genes; conseqüentemente, qualquer gene provavelmente terá apenas um efeito pequeno. Se muitos genes contribuírem para o comportamento, os traços comportamentais serão distribuídos quantitativamente. O objetivo é encontrar alguns dos muitos genes (QTLs) que afetam esses traços quantitativos.

Cruzamentos F_2

Embora as técnicas de mapeamento de ligação gênica (*linkage*) possam ser estendidas à investigação de traços quantitativos, a maioria das análises de QTL com modelos animais utiliza a associação, que pode ser mais eficaz para a detecção dos pequenos efeitos esperados para os QTLs. A associação alélica refere-se à correlação ou associação entre um alelo e um traço. Por exemplo, a frequência alélica de marcadores de DNA pode ser comparada por grupos de animais que tenham um traço quantitativo de alta ou baixa atividade. Essa abordagem foi aplicada à atividade dos camundongos no campo aberto (Flint et al., 1995). Os camundongos F_2 eram derivados do cruzamento entre linhagens de alta ou baixa atividade, selecionadas pela sua atividade em campo aberto e posteriormente cruzados consanguineamente pelo uso de acasalamentos irmão-irmã por mais de 30 gerações. Cada camundongo F_2 tem uma única combinação de alelos resultantes da combinação dos alelos dos cromossomos herdados das li-

nhagens parentais originais F_1 (ver Figura 2.7). Os camundongos mais ativos e os menos ativos foram examinados quanto a 84 marcadores de DNA espalhados por todos os seus cromossomos, em um esforço para se identificarem as regiões cromossômicas que estão associadas à atividade em campo aberto (Flint et al., 1995b). A análise compara simplesmente as frequências dos alelos marcadores nos grupos mais ativos com os dos menos ativos.

A Figura 6.3 mostra que as regiões de cromossomos 1, 12 e 15 abrigam QTLs para atividade em campo aberto. Um QTL no cromossomo 15 está relacionado principalmente à atividade no campo aberto, e não a outras medidas de medo, sugerindo a possibilidade de um gene específico para a atividade em campo aberto. Por outro lado, as regiões de QTL nos cromossomos 1 e 12 estão relacionadas a outras medidas do medo, associações estas que sugerem que esses QTLs afetam essas diversas medidas de medo. Os QTLs foram posteriormente mapeados em dois grandes cruzamentos ($N = 815$ e 821) a partir da replicação de linhagens consanguíneas de camundongos inicialmente selecionados pela atividade em campo aberto (Turri et al., 2001). Os resultados deste estudo confirmaram e ampliaram os achados anteriores relatados por Flint e colaboradores (1995b). Os QTLs de atividade em campo aberto estavam repetidos nos cromossomos 1, 4, 12 e 15, e também foram obtidas novas evidências de QTLs adicionais no cromossomo 7 e no cromossomo X. Uma exceção é a exploração em um braço fechado de um labirinto (ver Figura 6.3), estudo como controle, porque outra pesquisa sugere que essa medida não está correlacionada geneticamente às medidas de medo. Vários estudos também relataram associações entre marcadores localizados na extremidade do cromossomo 1 e medidas quantitativas de comportamento emocional, embora tenha sido difícil iden-

**FIGURA 6.3**

QTLs para atividade em campo aberto e outras medidas de medo em um cruzamento F_2 entre linhagens selecionadas em um campo aberto pela alta ou baixa atividade. As cinco medidas são (1) atividade em campo aberto (ACA), (2) defecação no campo aberto, (3) atividade no labirinto em Y, (4) entrada nos braços abertos do labirinto em cruz elevada e (5) entrada nos braços fechados do labirinto em cruz elevada, a qual não é uma medida de medo. Os escores do LP (logaritmo da base 10 das probabilidades) indicam a força do efeito; e um escore do LP de 3 ou mais é geralmente aceito como significativo. A distância em centimorgans (cM) indica a posição no cromossomo, com cada centimorgan correspondendo a aproximadamente 1 milhão de pares de base. Abaixo da escala de distância estão listados os marcadores específicos de seqüências curtas de repetição para os quais os camundongos foram examinados e mapeados. (Reproduzido com permissão de "A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice", J. Flint et al. *Science*, 269, 1432-1435. © 1995 Associação Americana pelo Avanço da Ciência. Todos os direitos reservados.)

tificar o gene específico responsável pela associação (Fullerton, 2006).

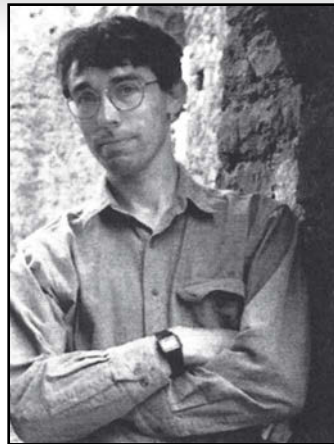
Cruzamentos LH

Como os cromossomos dos ratos F_2 têm apenas a combinação entre os cromossomos maternos e paternos, o método oferece baixa capacidade de resolução para definir um *locus* com precisão, embora possibilite identificar o cromossomo no qual o QTL está localizado. Isto é, as associações de QTL encontradas por meio do uso de camundongos F_2 referem-se apenas às “vizinhanças” gerais, e não a “endereços” específicos. A vizinhança do QTL é geralmente muito grande, aproximadamente de 10 a 20 milhões de pares de base de DNA, e milhares de genes podem estar ali localizados. Uma forma de se aumentar a capacidade de resolução é usar animais cujos cromossomos sejam combinados em uma amplitude maior, seja pelo cruzamento de gerações além de F_2

(Darvasi, 1998), seja pelo cruzamento de mais de duas linhagens (Valdar, Soldberg, Gauguier, Burnett et al., 2006a). Esta última abordagem foi usada para aumentar em 30 vezes a capacidade de resolução do estudo de QTL relacionado ao medo (Talbot et al., 1999). Vinte por cento dos camundongos que apresentavam os escores mais altos e 20% dos que apresentaram os escores mais baixos foram selecionados entre os 751 descendentes de cruzamentos consanguíneos entre oito diferentes linhagens consanguíneas (chamadas de linhagem heterogênea, LH). Os resultados confirmaram a associação entre emotividade e os marcadores no cromossomo 1, embora a associação tenha sido mais evidente com a região 70-cM do que com a região 100-cM, evidências apoiam a existência de QTL (ver Figura 6.3). Também foram encontradas algumas evidências que apoiam a existência de QTL no cromossomo 12, mas nada foi encontrado no cromossomo 15. O trabalho continua direcionado para a identificação do gene

GENERALIDADES

Jonathan Flint está no Wellcome Trust Center for Human Genetics, na Universidade de Oxford (University of Oxford). Depois de estudar história na Universidade de Oxford, ingressou na escola médica no Hospital de St. Mary's (St. Mary's Hospital), Londres, de onde, devido em grande parte ao entusiasmo pelo ensino de genética molecular, ele se ausentou por um ano para trabalhar com experimentação em um laboratório de Oxford. Testemunhou em primeira mão um dos primeiros experimentos de mapeamento genético envolvendo a doença do rim policístico em adultos. O entusiasmo pelo ambiente científico, o aparente poder das técnicas moleculares para fazer incursões a problemas médicos anteriormente inexpugnáveis, levaram Flint a se perguntar se a genética molecular poderia ser útil nos transtornos de comportamento. Depois do treinamento em psiquiatria no Hospital Maudsley, em Londres, voltou para Oxford, onde demonstrou a importância dos pequenos rearranjos cromossômicos como a nova causa do retardo mental. Nesta época, as inconsistências dos resultados nas tentativas de mapear as doenças psiquiátricas levaram Flint a questionar se o comportamento não seria complexo demais para ser dissecado geneticamente com as ferramentas disponíveis naquele momento. Argumentou que somente os experimentos com animais poderiam responder a essa pergunta, colaborando posteriormente com o trabalho que mapeou a base genética do comportamento emocional em ratos.



específico associado ao cromossomo 1 usando uma nova linhagem LH disponível comercialmente que facilita um mapeamento de QTL mais refinado (Yalcin et al., 2004) e outras estratégias de análise (Willis-Owen e Flint, 2006).

Boa parte das pesquisas com QTLs em camundongos tem sido desenvolvida na área da farmacogenética, um campo em que os investigadores estudam os efeitos genéticos em respostas a fármacos. Pelo menos 24 QTLs envolvidos com a resposta a drogas têm sido mapeados, tais como a ingestão de álcool, a perda de reflexos induzida pelo álcool, o retraimento agudo causado pelo álcool e pelo pentobarbital, as convulsões por cocaína e a preferência e analgesia por morfina (Crabbe, Phillips, Buck, Cunningham e Belknap, 1999). Esse efeito é representativo das tentativas de se resumir os QTLs associados a drogas, iniciadas há alguns anos (Crabbe, Belknap e Buck, 1994) e que vêm tendo um progresso considerável desde então (Bennett, Downing, Parker e Johnson, 2006). Em alguns casos, a existência de QTLs próximos a genes de função conhecida pode auxiliar os estudos sobre este gene. Por exemplo, vários grupos mapearam os QTLs para a preferência de ingestão de álcool no cromossomo 9 dos camundongos (Phillips, Brown et al., 1998b), em uma região que inclui o gene codificador do subtipo D_2 do receptor de dopamina. Os estudos sobre camundongos receptores D_2 de nocautes revelaram que eles apresentavam preferência reduzida pela ingestão de álcool (Phillips, Belknap, Buck e Cunningham, 1998).

Linhagens consanguíneas recombinantes

Outro método utilizado para identificar QTLs para o comportamento envolve linhagens consanguíneas especiais chamadas linhagens consanguíneas recombinantes (CR). As linhagens CR são derivadas

de um cruzamento entre duas linhagens consanguíneas F_2 ; esse processo leva à recombinação entre partes dos cromossomos das linhagens parentais (ver Figura 6.4). Milhares de marcadores de DNA têm sido mapeados em linhagens CR, possibilitando assim que os investigadores utilizem esses marcadores para identificar QTLs associados ao comportamento sem qualquer genotipagem adicional (Plomin e McClearn, 1993b). O valor especial da abordagem do QTL-CR é que ela possibilita que todos os investigadores estudem essencialmente os mesmos animais, porque as linhagens são amplamente consanguíneas. Essa característica da análise do QTL-CR faz com que cada linhagem CR precise ser genotipada apenas uma vez e que as correlações genéticas possam ser usadas com outros parâmetros, estudos e laboratórios. A própria análise de QTL é muito parecida com a análise de QTL dos cruzamentos F_2 , discutida anteriormente, exceto porque, em vez de comparar indivíduos com genótipo recombinado, o método QTL-CR compara o modo das linhagens consanguíneas recombinantes. O trabalho com QTL-CR também tem sido focado na farmacogenética. Por exemplo, a pesquisa do QTL-CR confirmou algumas das associações com as respostas ao álcool encontradas utilizando cruzamentos F_2 (Buck, Rademacher, Metten e Crable, 2002). Embora ainda nenhum dos genes específicos tenha sido identificado, a pesquisa está se aproximando dos QTLs referentes ao retraimento causado pelo álcool (Rhodes e Crabbe, 2003). As pesquisas que combinam as abordagens de QTL de CR e F_2 também estão fazendo progressos em relação à identificação de genes para comportamentos relacionados com o álcool (Bennett, Carosone-Link, Zahniser e Johnson, 2006).

Um problema com o método do QTL-CR foi que apenas uma dúzia de linhagens CR estavam disponíveis, o que significa que apenas associações com efeitos de grande

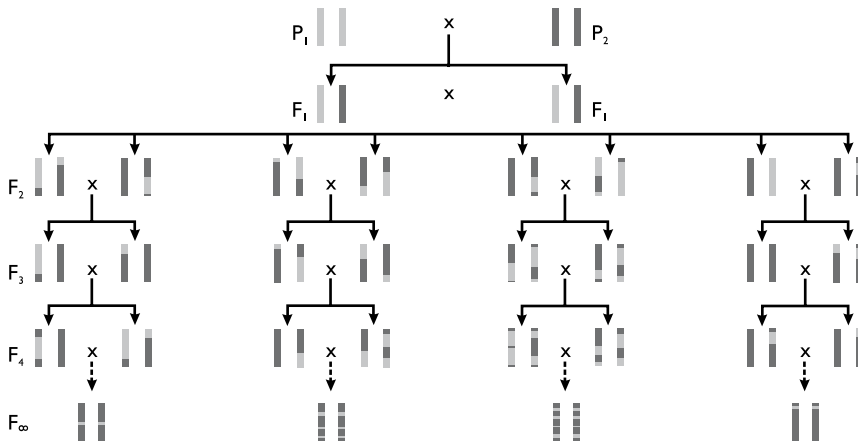


FIGURA 6.4

Construção de um grupo de linhagens consanguíneas recombinantes a partir do cruzamento de duas linhagens parentais consanguíneas. A linhagem F_1 é heterocigota em todos os loci, o que difere das linhagens parentais. O cruzamento de camundongos F_1 produz uma geração F_2 em que os alelos das linhagens parentais foram tão recombinados que cada indivíduo é geneticamente único. A comparação entre os escores dos traços quantitativos de camundongos que diferem genotipicamente quanto a um marcador de DNA particular indica a associação QTL, que é o cruzamento F_2 discutido no texto. Cruzando F_2 a partir de casais irmão-irmã durante algumas gerações, a recombinação continua até que cada linhagem CR seja fixada homocigoticamente para cada gene como alelo único herdado de uma das linhagens progenitoras consanguíneas. Diferentemente dos cruzamentos F_2 , as linhagens CR são estáveis geneticamente, visto que cada linhagem dos cruzamentos sequenciais é consanguínea. Isso significa que para grupos de linhagens CR é necessário se fazer genotipagem de marcadores de DNA ou a fenotipagem de um comportamento uma única vez e os dados podem ser usados por qualquer outro experimento que use o mesmo grupo de linhagem CR. Similar ao cruzamento F_2 , a associação de QTLs pode ser identificada por meio da comparação dos escores dos traços quantitativos das linhagens CR que diferem genotipicamente em um marcador de DNA particular.

amplitude podiam ser detectadas. Também foi difícil localizar os genes específicos responsáveis pelas associações. Por exemplo, durante os últimos 15 anos, mais de 2.000 associações de QTL foram relatadas usando cruzamentos entre linhagens consanguíneas, mas menos de 1% foi localizado (Flint, Valdar, Shifman e Slott, 2005). Um novo e importante desenvolvimento é a criação de uma série de CRs que inclui 1.000 linhagens CR provenientes de cruzamentos entre oito linhagens consanguíneas (Churchill et al., 2004). Cruzando-se oito linhagens consanguíneas, as linhagens CR resultantes apresentarão uma recombinação maior do que aquelas observadas no exemplo de CR a partir de duas linhagens apresentado na Figura 6.4. A criação de 1.000 linha-

gens CR também propiciará mais condições para detectar associações de QTL com efeito de amplitude menor. O “Cruzamento Colaborativo”, como é conhecido o projeto, fornecerá um recurso valioso não só para a identificação dos genes associados a traços complexos, mas também para a análise integrativa dos sistemas complexos que incluem expressão gênica, além dos dados neurais, farmacológicos e comportamentais (Chesler et al., 2005), conforme será descrito no Capítulo 15.

Homologia e sintenia

Os QTLs encontrados nos camundongos podem ser usados como QTLs candi-

dados para a pesquisa com humanos porque quase todos os genes do camundongo são similares aos genes humanos. Além do mais, as regiões cromossômicas vinculadas ao comportamento em camundongos podem ser usadas como regiões candidatas em estudos com humanos porque partes dos cromossomos dos camundongos têm os mesmos genes na mesma ordem que partes dos cromossomos humanos, uma relação chamada de *sintenia*. É como se aproximadamente 200 regiões cromossômicas do camundongo tivessem sido distribuídas pelos diferentes cromossomos humano (ver www.informatics.jax.org/ para detalhes sobre sintenia). Por exemplo, a região do cromossomo 1 no camundongo mostrada na Figura 6.3 que está relacionada à atividade em campo aberto tem a mesma ordem de genes que fazem parte do braço longo do cromossomo 1 humano, embora as regiões sintênicas estejam geralmente em cromossomos diferentes nos camundongos e nos humanos. Em consequência desses achados, essa região do cromossoma 1 humano foi considerada como uma região de QTL candidata a estar relacionada à ansiedade humana e à ligação deste QTL com a região sintênica do cromossoma 1 humano foi relatada em dois grandes estudos (Fullerton et al., 2003; Nash et al., 2004).

Resumindo

O genoma do camundongo pode ser escaneado para os *loci* dos traços quantitativos (QTLs) associados ao comportamento, mesmo quando muitos genes estão envolvidos com os traços quantitativos complexos. Os QTLs dos camundongos podem apontar os QTLs candidatos para o comportamento humano por causa da extensa sintenia entre os cromossomos dos camundongos e dos humanos.

COMPORTAMENTO HUMANO

Em nossa espécie, não podemos manipular genes ou genótipos como nos estudos de intervenção gênica nem minimizar a variação ambiental em laboratório. Embora essa impossibilidade torne mais difícil a identificação dos genes associados ao comportamento, por outro lado ela nos força a lidar com as variações genéticas e ambientais que ocorrem naturalmente. A vantagem é que os resultados das pesquisas com humanos vão se generalizar para além do mundo do laboratório e terão maior probabilidade de se traduzirem em avanços clinicamente relevantes para diagnóstico e tratamento.

Conforme descrito no Capítulo 2, o mapa de ligação tem sido usado com sucesso na localização das vizinhanças de genes relacionados a transtornos monogênicos. Durante muitas décadas, a verdadeira localização de tais genes pôde ser obtida com precisão quando um marcador físico do transtorno estava disponível, como foi o caso da PKU (níveis altos de fenilalanina), o que levou à identificação do gene responsável pelo transtorno em 1984. Com a descoberta dos marcadores de DNA na década de 1980, tornou-se possível a busca no genoma por grupos de ligação relacionados a qualquer transtorno monogênico, o que em 1993 levou à identificação do gene que causa a Doença de Huntington (Bates, 2005).

Na última década, as tentativas de identificação dos genes responsáveis pela herdabilidade de traços complexos migraram rapidamente dos estudos tradicionais de mapeamento de ligação para o mapeamento de ligação de QTLs e destes para os estudos de associação com genes candidatos e, muito recentemente, para os estudos de associação de amplitude genômica, quando ficou evidente que a influência genética sobre os traços complexos é causada por mais genes com amplitude

de efeito muito menor do que se previa. Essa jornada de avanços rápidos é descrita nesta seção.

Ligação gênica: transtornos monogênicos

Nos transtornos monogênicos, a ligação gênica (*linkage*) pode ser identificada pela utilização de alguns heredogramas de famílias grandes, em que a cotransmissão de um alelo marcador de DNA e um transtorno pode ser rastreada. Como a recombinação ocorre em média uma vez por cromossomo durante a formação dos gametas que são transmitidos de pai para filho, um alelo marcador e um alelo relacionado a um transtorno quando localizados no mesmo cromossomo serão herdados juntos dentro de uma família. Em 1983, foi encontrada a primeira ligação de marcador de DNA da doença de Huntington em um heredograma único de cinco gerações, apresentado na Figura 6.5. Nesta família, o alelo da Doença de Huntington está em ligação com o alelo nomeado de C. Todas as pessoas com a doença de Huntington, com exceção de uma, herdaram um cromossomo que apresenta o alelo C. Este marcador não é propriamente o gene de Huntington, porque foi encontrada uma recombinação entre o alelo marcador e o alelo da doença de Huntington em um dos indivíduos; a mulher mais à esquerda com uma seta na geração IV que tinha a Doença de Huntington, mas não herdou o alelo C do marcador. Ou seja, esta mulher recebeu da sua mãe aquela parte afetada do cromossomo que portava o gene da DH, que normalmente está vinculado nesta família ao alelo C, mas nela está recombinado com o alelo A de outro cromossomo da mãe. Quanto mais distante o marcador estiver do gene da doença, mais recombinações serão encontradas dentro de uma família. Marcadores ainda mais próximos do gene de Hunting-

ton foram encontrados posteriormente. Finalmente, em 1993, um defeito genético foi identificado como a sequência de repetição CAG associada à maioria dos casos de DH, conforme descrito no Capítulo 3. Uma abordagem similar foi usada para localizar os genes responsáveis por outros transtornos monogênicos, como a PKU no cromossomo 12 e o retardo mental do X frágil.

Embora a análise da *linkage* em grandes heredogramas tenha sido muito efetiva na localização de genes dos transtornos monogênicos, ela é menos eficaz quando estão envolvidos vários genes. As tentativas iniciais de usar essa abordagem para investigar a ligação gênica em transtornos psiquiátricos importantes levou, no final da década de 1980, a relatos publicados sobre ligação gênica, mas posteriormente houve retratação desses relatos. Mesmo em transtornos complexos como a esquizofrenia, em que muitos genes estão envolvidos na população, a abordagem tradicional de análise de grandes heredogramas pode ajudar na identificação de algumas famílias.

Ligação gênica: transtornos complexos

Outra abordagem da análise da *linkage* tem um poder maior de detectar genes com efeitos menores e pode ser ampliada para os traços quantitativos. Em vez de estudar umas poucas famílias com muitos membros, como no método tradicional, este método estuda muitas famílias com um número pequeno de membros, geralmente irmãos. O método mais simples examina o *compartilhamento de alelos* em pares de irmãos afetados de muitas famílias diferentes, conforme explicado no Quadro 6.1. Como foi mencionado nos capítulos anteriores, o método de análise de ligação gênica em pares de irmãos afetados é o mais amplamente utilizado no estudo de traços complexos, como o comportamento.

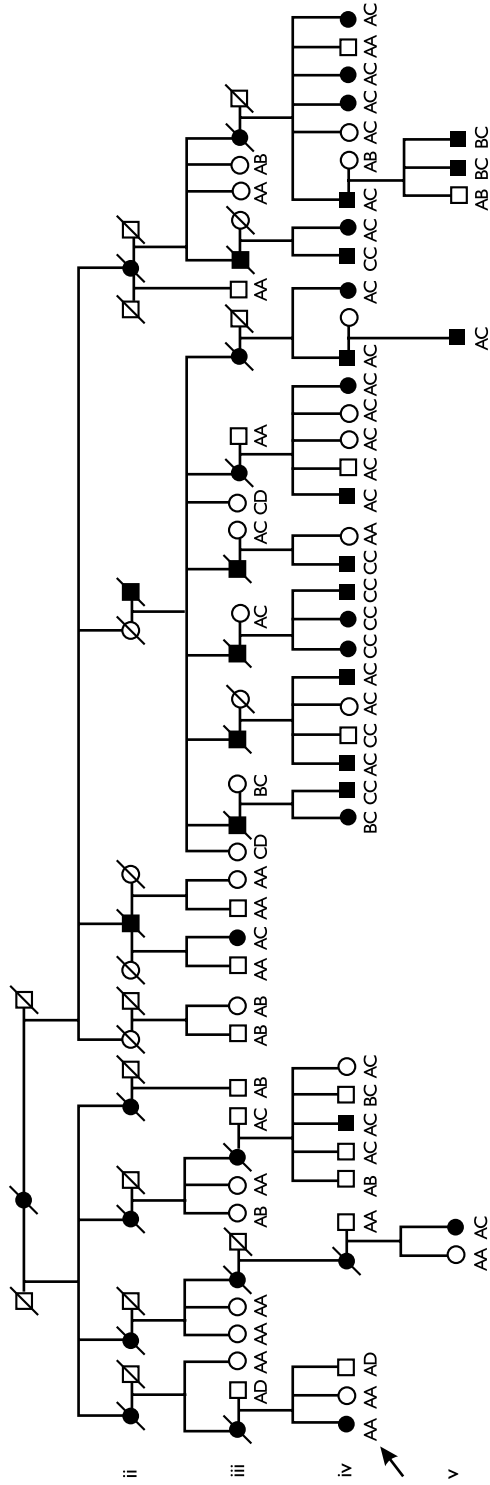


FIGURA 6.5 Ligação entre o gene da doença de Huntington e um DNA marcador na ponta do braço pequeno do cromossomo 4. Neste heredograma, a doença de Huntington ocorre em indivíduos que herdam um cromossomo que possui o alelo C do DNA marcador. Um indivíduo apresenta uma recombinação (marcada com uma seta) em que a Doença de Huntington ocorreu na ausência do alelo C. (Extraído de "DNA markers for nervous system diseases", de J. F. Gusella et al. *Science*, 225, 1320-1326. © 1984. Usado com a permissão da Associação Americana para o Avanço da Ciência.)

A ligação gênica baseada no compartilhamento de alelos também pode ser investigada quanto aos traços quantitativos correlacionando o compartilhamento de alelos dos DNA marcadores com as diferenças entre os irmãos quanto a um traço quantitativo. Isto é, um marcador em ligação com um traço quantitativo mostrará um compartilhamento do alelo maior do que o esperado para irmãos que sejam mais similares quanto ao traço. O método de ligação de QTL aplicado a pares de irmãos foi usado inicialmente para identificar e reproduzir a ligação entre um QTL e a incapacidade de leitura no cromossomo 6 (6p21; Cardon et al., 1994), que foi reproduzido por vários estudos posteriores (ver Capítulo 7). Conforme será visto nos próximos capítulos, foram relatados muitos estudos de ligação ao longo do genoma. Entretanto, a reprodução dos resultados em geral não tem sido tão clara quanto para a incapacidade de leitura como mostrado por uma revisão de 101 estudos de grupo de ligação relacionados a 31 doenças humanas (Altmüller, Palmer, Fischer, Scherb e Wjst, 2001).

Associação: genes candidatos

Um ponto forte das abordagens de ligação é que elas examinam sistematicamente o genoma com apenas umas poucas centenas de marcadores de DNA à procura de desvios às leis de Mendel de segregação independente entre um transtorno e um marcador. No entanto, um ponto fraco é que elas não podem detectar ligação de genes com efeitos de pequena dimensão na maioria dos transtornos complexos (Risch, 2000). A análise de ligação é como utilizar um telescópio para examinar o horizonte sistematicamente em busca de montanhas distantes (grandes efeitos de QTL). Contudo, o telescópio sai de foco quando tenta detec-

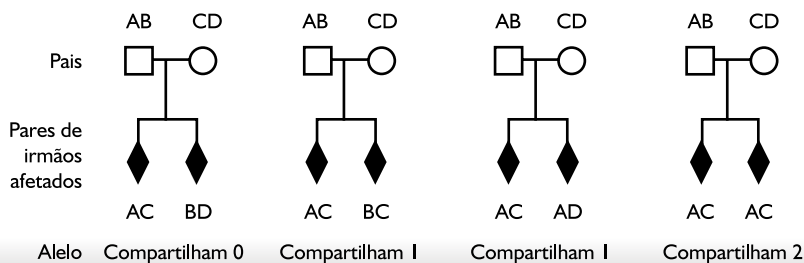
tar colinas que estão próximas (pequenos efeitos de QTL).

Em contraste com a análise de ligação, que é abrangente, mas não poderosa, a associação alélica é poderosa, porém, até recentemente, não era abrangente. A associação é poderosa porque, em vez de se basear na recombinação dentro das famílias, como na análise de ligação, ela simplesmente compara as frequências alélicas entre grandes grupos tais como o de indivíduos com transtorno (casos) *versus* o grupo-controle ou indivíduos com escores baixos *versus* indivíduos com escores altos para algum traço quantitativo (Sham, Cherny, Purcell e Hewitt, 2000). Por exemplo, conforme mencionado no Capítulo 1, um alelo particular do gene da apolipoproteína E localizado no cromossomo 19 envolvido no transporte do colesterol está associado ao início tardio da doença de Alzheimer (Corder et al., 1993). Em inúmeros estudos de associação, encontrou-se uma frequência de aproximadamente 40% do alelo 4 em indivíduos com a doença de Alzheimer e em torno de 15% em indivíduos-controle. Em anos recentes, as associações alélicas foram relatadas em todos os domínios do comportamento, conforme discutido em capítulos posteriores, embora nenhuma tenha um efeito tão grande quanto a associação entre a apolipoproteína E e a doença de Alzheimer.

A fragilidade da análise por associação alélica vem do fato de que uma associação só pode ser detectada se um marcador de DNA for o gene funcional (chamada de *associação direta*) ou se estiver muito perto dele (chamada de *associação indireta* ou *desequilíbrio de ligação*). Se a análise de ligação é um telescópio, a associação é um microscópio. Em consequência, centenas de milhares de marcadores de DNA precisam ser genotipados para examinar o genoma inteiramente. Por essa razão, até muito recentemente,

QUADRO 6.1**MODELO DE LINKAGE EM PARES DE IRMÃOS AFETADOS**

O modelo de *linkage* mais amplamente utilizado inclui famílias em que dois irmãos são afetados. “Afetado” pode significar que os dois irmãos satisfazem os critérios para um diagnóstico ou que ambos têm escores extremos em uma medida de um traço quantitativo. O modelo de *linkage* em pares de irmãos afetados está baseado no compartilhamento de alelos, se os pares de irmãos afetados compartilham 0, 1 ou 2 alelos de um DNA marcador (ver figura). Para simplificar, consideramos que podemos distinguir todos os quatro alelos parentais de um marcador particular. As análises de *linkage* requerem o uso de marcadores com muitos alelos para que, idealmente, todos os quatro alelos parentais possam ser distinguidos. O pai é apresentado como tendo alelos A e B e a mãe, os alelos C e D. Existem quatro possibilidades de compartilhamento de alelos entre os pares de irmãos: eles podem não compartilhar alelos parentais, podem compartilhar um alelo do pai e um da mãe ou podem compartilhar dois alelos parentais. Quando um marcador não está em ligação com o gene do transtorno, cada uma dessas possibilidades tem uma probabilidade de 25%. Em outras palavras, a probabilidade é de 25% de que os pares de irmãos não compartilhem alelos, 50% de que compartilhem um alelo e 25% de que compartilhem dois alelos. Desvios desse padrão esperado no compartilhamento dos alelos indicam *linkage*. Ou seja, se um marcador estiver ligação com um gene que influencia o transtorno, mais de 25% dos pares de irmãos afetados vão compartilhar os alelos do marcador. Muitos exemplos de análises de *linkage* em pares de irmãos afetados serão mencionados em capítulos posteriores. Um exemplo recente produziu evidências de *linkage* no cromossomo 4 para dependência de álcool, especialmente quanto aos sintomas de tolerância ao álcool e ao descontrole no beber (Prescott, Sullivan et al., 2006b).



a associação alélica foi usada primariamente para investigar associações com genes que eram considerados candidatos à associação. Por exemplo, uma vez que o fármaco usado mais comumente para tratar hiperatividade, o metilfenidato, age no sistema dopaminérgico, os genes relacionados à dopamina, como o transmissor da dopamina e os receptores de dopamina, foram alvo dos estudos de associação de genes candidatos. Crescem as evidências de associações entre os QTLs com a hiperatividade envolvendo o receptor de dopamina D_4 (DRD4) e outros genes de dopamina (Bobb, Castellanos, Addington e Rappoport, 2006). Por exemplo, a frequência do alelo DRD4 associado à hipe-

ratividade está em frequência aproximada de 15% entre as crianças com hiperatividade e em torno de 15% nos controles. O problema da análise de gene candidato é que frequentemente não temos hipóteses fortes em relação a quais genes são os genes candidatos. Na verdade, conforme discutido anteriormente, a pleiotropia possibilita que qualquer um dos milhares de genes expressos no cérebro possam ser considerados como gene candidato.

Outro problema menos sério é que as comparações caso-controle podem levar a falsas associações se os casos e os controles não forem combinados. Por esta razão, modelos de associações intrafamiliares têm sido desenvolvidos, visto que os

familiares combinam perfeitamente. Por exemplo, irmãos podem ser usados para avaliar associações e também ligações. As associações com traços quantitativos podem ser avaliadas *entre* as famílias usando as somas dos irmãos, assim como *dentro* das famílias usando as diferenças entre os irmãos (Fulker, Cherny, Sham e Hewitt, 1999). Por exemplo, pares de irmãos com uma ou duas cópias do alelo *DRD4* associado à hiperatividade devem ter escores mais altos de hiperatividade do que pares de irmãos que não têm esse alelo, associação entre famílias. Mesmo entre pares de irmãos, um irmão com o alelo da hiperatividade deve ter um escore de atividade mais alto do que o irmão que não tem – associação dentro da família (Abecasis, Cardon e Cookson, 2000).

O problema maior é que associações de genes candidatos já relatados não têm sido reproduzidas (Tabor, Risch e Myers, 2002). Esse é um problema geral com os traços complexos, não apenas em relação ao comportamento (Ioannidis, Nitzani, Irikalinos e Contopolous-Iomrandis, 2001). Por exemplo, em uma revisão de 600 associações com doenças médicas comuns previamente estabelecidas, apenas seis foram reproduzidas de forma consistente (Hirschhorn, Lohmueller, Byrne e Hirschhorn, 2002), embora uma metanálise tenha mostrado uma reprodução maior entre grandes estudos (Lohmueller, Pearce, Pike, Lander e Hirschhorn, 2003).

É necessário que haja estudos muito maiores, porque muitos genes com magnitude de pouco efeito parecem estar subjacentes à herdabilidade de traços complexos (Cardon e Bell, 2001). Nos estudos de associação caso-controle, a dimensão do efeito é geralmente descrita pelo *risco relativo* (*odds ratio*), em que o risco do alelo no grupo caso é dividido pelo risco do mesmo alelo no grupo controle. Um risco relativo de 1,0 significa que não há diferença na frequência de

alelos entre casos e controles. Um risco de 3,0 é considerado um efeito grande, do qual até agora somente a doença de Alzheimer se aproximou. Conforme mencionado recentemente, a frequência do alelo 4 do gene da apolipoproteína E é de aproximadamente 40% nos casos e de 15% nos controles, o que significa um risco relativo de 2,7. Considera-se que pelo menos alguns riscos relativos de 2 seriam encontrados nos traços complexos, o que exigiria amostras de aproximadamente 500 indivíduos casos e 500 controles. Contudo, foram encontradas poucas dessas associações com um risco relativo de 2 nos estudos caso-controle de transtornos comuns. Contudo, em uma revisão de 752 estudos de caso-controle, o risco relativo foi de apenas 1,2 para os estudos reproduzidos com amostras grandes (Ioannidis, Trikalinos e Khoury, 2006). Em anos recentes, para conseguir detectar um risco relativo tão pequeno como o de 1,2, os pesquisadores têm aumentado em 10 vezes o tamanho das amostras (Zondervan e Cardon, 2004). Se não forem encontradas associações de genes candidatos nessas amostras grandes, é bem possível que os pesquisadores estejam examinando os genes candidatos errados. Por exemplo, apenas os genes tradicionais codificadores de proteína foram considerados como genes candidatos, mas, conforme discutido no Capítulo 4, os genes não codificadores podem ser importantes.

Associação: escala genômica

Em resumo, a ligação gênica (*linkage*) é abrangente, mas não poderosa, e a associação alélica é poderosa, mas não abrangente. A associação alélica pode se tornar mais abrangente pelo uso de um mapa denso em marcadores. O problema oriundo do uso de um mapa rico em marcadores para análise genômica tem sido a

quantidade de genotipagem necessária e o seu custo. Seriam necessários 500.000 SNPs para examinar inteiramente o genoma quanto à associação, embora a seleção criteriosa de SNPs com base nos haplótipos pudesse reduzir esse número para aproximadamente 350.000 SNPs (ver Capítulo 4; Cardon e Abecasis, 2003). Além do mais, essas centenas de milhares de marcadores de DNA precisam ser genotipadas em amostras muito grandes para que se detectem associações de pequeno efeito. Mesmo genotipando-se 1.000 indivíduos (por exemplo, 500 casos e 500 controles) nos 350.000 SNPs, chega-se a 350 milhões de genotipagens, o que, até recentemente, teria custado dezenas de milhões de dólares. É por isso que a maioria dos estudos de associações tem estado limitada à consideração de poucos genes candidatos.

Muito recentemente, um avanço revolucionário tornou possível a busca por associações em escala genômica (Hirschhorn e Daly, 2005). Os microarranjos relacionados à expressão gênica, mencionados no Capítulo 4, também podem ser usados para genotipar centenas de milhares de SNPs em um “chip” do tamanho de um selo de carta (ver o Quadro 6.2). Com os microarranjos, o custo do experimento descrito é menos do que meio milhão de dólares, em vez das dezenas de milhões. Em consequência dos microarranjos, as análises de associações em escala genômica vieram dominar as tentativas de identificar genes para traços complexos em apenas dois anos. Embora este seja um avanço empolgante, ainda se avalia se a atual busca genômica por 500.000 SNPs em grandes amostras poderá identificar associações reproduzíveis (Collins, 2006b). Em caso negativo, poderão ser necessárias amostras ainda maiores para identificar a variação no DNA que é responsável pela herdabilidade onipresente encontrada nos traços com-

plexos. O reconhecimento da necessidade de amostras muito grandes levou a projetos ambiciosos, como o DeCode Genetics (www.decode.com), que está estudando a maior parte da população da Islândia, e o U.K.BioBank (www.ukbiobank.ac.uk), que vai acompanhar 500.000 indivíduos.

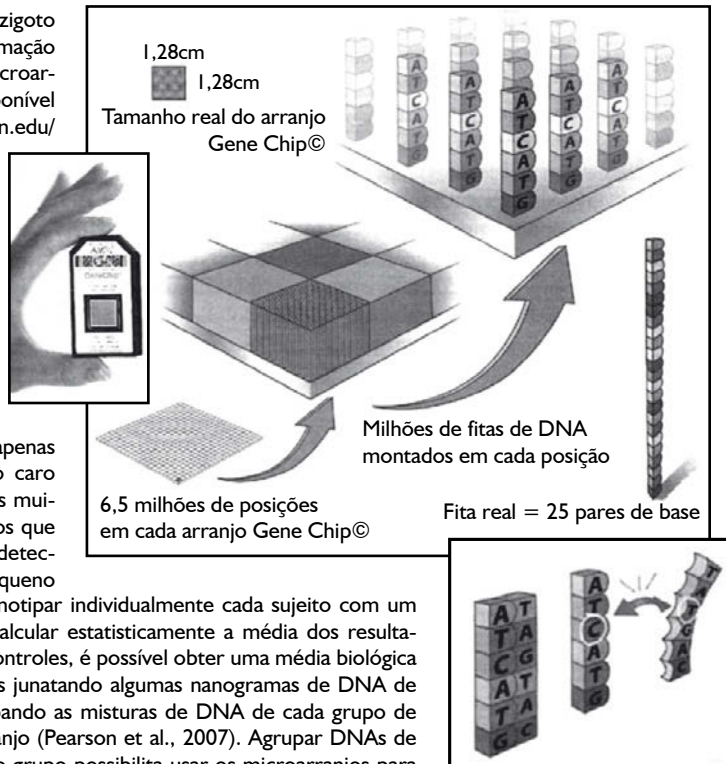
Quais as vantagens de se identificar genes responsáveis por pequenas variações? Uma resposta é que poderemos estudar as vias entre cada gene e o comportamento. Mesmo para os genes de pequeno efeito sobre o comportamento, as informações são claramente indicadas por uma análise que se inicia da base e se ramifica para níveis superiores, como, por exemplo, a análise iniciada pela avaliação da expressão gênica e derivada para níveis superiores de avaliação, como o cérebro ou o comportamento, embora a dificuldade de análise aumente em direção aos níveis superiores da via. Contudo, mesmo se houver centenas de genes que tenham pequenos efeitos sobre um comportamento particular, esse grupo de genes será útil em análises inversas, que começam com o comportamento e investigam questões multivariadas, de desenvolvimento e da interface genótipo-ambiente, e traduzem esses achados em diagnóstico e tratamento baseados nos genes, como também na previsão e prevenção de transtornos. Essas questões sobre as vias entre os genes e o comportamento são o tópico do Capítulo 15. Com os microarranjos, para a análise iniciada pelos níveis superiores, não importaria se houvesse centenas de genes predizendo um traço particular. Na verdade, para cada traço podemos imaginar microarranjos com milhares de genes, incluindo todos os genes relevantes para a heterogeneidade e comorbidade dos traços multivariados, assim como para as variações do desenvolvimento e interações e correlações com o ambiente relacionadas a eles (Harlaar, Butcher, Meaburn, Craig e Plomin, 2005a).

QUADRO 6.2**MICROARRANJOS DE SNP**

Os microarranjos tornaram possível o estudo de todo o genoma (DNA) e de todo o transcriptoma (RNA) (Plomin e Schalkwyk, 2007). Um microarranjo é uma pequena lâmina de vidro salpicada com pequenas seqüências de DNA chamadas de sondas. Os microarranjos começaram a ser usados há aproximadamente 10 anos para avaliar a expressão dos genes, conforme foi mencionado no Capítulo 4 e será discutido novamente no Capítulo 15. Recentemente, os microarranjos foram desenvolvidos para genotipar os SNPs. Eles detectam SNPs usando o mesmo método de hibridização descrito no Quadro 4.2 e repetido na figura a seguir. A diferença é que os microarranjos investigam centenas de milhares de SNPs em uma plataforma do tamanho de um selo de carta. Essa miniaturização requer pouco DNA e torna o método rápido e barato.

Vários tipos de microarranjos estão disponíveis comercialmente (Syvanen, 2005); a figura mostra o microarranjo fabricado pela Affymetrix, chamado de GeneChip. Como mostrado na figura, muitas cópias de uma seqüência de base de 25 nucleotídeos contendo um SNP são usadas como sonda fiel de cada alelo do SNP. O DNA de um indivíduo é cortado com enzimas de restrição em pequenos fragmentos que são amplificados por meio da reação da Polimerase (PCR, *polimerase chain reaction*; veja o Quadro 4.2). A utilização de uma única PCR para cortar em pedaços e amplificar todo o genoma, chamada de *amplificação do genoma completo*, foi o truque crucial que tornou possível os microarranjos. Os fragmentos de DNA amplificados por PCR são transformados em fita simples e jogados sobre os microarranjos que contêm a sonda de modo que os fragmentos de DNA do indivíduo irão parear (hibridar) com a sonda se ambos forem complementares exatos. Os fragmentos de DNA são marcados por fluorescência, o que faz com que floresçam caso haja hibridação com a sonda, como é mostrado na figura. O microarranjo inclui sondas para os dois alelos SNP para indicar se um indivíduo é homocigoto ou heterocigoto. Uma animação da metodologia do microarranjo de DNA está disponível em www.bio.davidson.edu/courses/genomics/chip/chip.html.

Os microarranjos possibilitam realizar estudos de associação de escala genômica com centenas de milhares de SNPs. Entretanto, como cada microarranjo custa várias centenas de dólares e pode ser usado apenas uma vez, ainda é muito caro conduzir estudos com os muitos milhares de indivíduos que são necessários para se detectarem associações de pequeno efeito. Em vez de se genotipar individualmente cada sujeito com um microarranjo e depois calcular estatisticamente a média dos resultados para os casos e os controles, é possível obter uma média biológica por grupos de indivíduos juntando algumas nanogramas de DNA de cada indivíduo e genotipando as misturas de DNA de cada grupo de indivíduos por microarranjo (Pearson et al., 2007). Agrupar DNAs de indivíduos de um mesmo grupo possibilita usar os microarranjos para examinar grupos muito grandes de casos e controles por algumas centenas de dólares em vez de algumas centenas de milhares de dólares.



(Imagens cortesia de Affymetrix)

Resumindo

Os estudos de ligação em heredogramas de famílias grandes podem localizar genes para transtornos monogênicos. Outros estudos de ligação, como o do par de irmãos afetados, podem identificar ligações para transtornos mais complexos. Também existem técnicas disponíveis para detectar a ligação de QTL para traços

quantitativos, e já foram utilizadas para mostrar a ligação com o transtorno de leitura. Até recentemente, a associação alélica, que pode detectar QTLs de menor efeito, estava limitada a genes candidatos, como aqueles relacionados à dopamina na hiperatividade. Com microarranjos SNP, agora é possível realizar exames em escala genômica sistemáticos para a associação alélica com centenas de milhares de SNPs.

QUADRO 6.3

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético é uma interface importante entre as ciências do comportamento e a genética. Uma grande área de pesquisa já publicou perto de 2.000 trabalhos desde o ano 2000. O aconselhamento genético vai muito além de simplesmente produzir informações sobre riscos genéticos e responsabilidades. Ele auxilia os indivíduos a se conscientizarem dos fatos, eliminando crenças errôneas e apaziguando a ansiedade de uma forma não diretiva que objetiva mais informar do que aconselhar. Nos Estados Unidos, mais de 3.000 profissionais da saúde foram certificados como conselheiros genéticos, e quase metade deles foi treinada em programas de mestrado de dois anos (Mahowald, Verp e Anderson, 1998). Para mais informações a respeito do aconselhamento genético como profissão, incluindo orientações e perspectivas práticas, veja a National Society of Genetic Counselors (www.nsgc.org/), que patrocina o *Journal of Genetic Counseling* e tem um link muito útil chamado *Como se tornar um conselheiro genético*. Para informações mais gerais sobre a educação profissional em aconselhamento genético, veja a National Coalition for Health Professional Education in Genetics (www.nchpeg.org/).

Até recentemente, a maior parte do aconselhamento genético era solicitada por pais que tinham um filho afetado e estavam preocupados quanto ao risco para outros filhos. Atualmente o risco genético é com frequência avaliado diretamente por meio da testagem do DNA. À medida que mais genes são identificados para transtornos, o aconselhamento genético fica cada vez mais envolvido em questões relacionadas ao diagnóstico pré-natal, à previsão e à prevenção. Essas novas informações vão criar novos dilemas éticos. A doença de Huntington é um bom exemplo. Se você tivesse um genitor com a doença, você teria 50% de chance de desenvolvê-la. Entretanto, com a descoberta do gene responsável pela doença de Huntington, agora é possível diagnosticar em quase todos os casos se um feto ou um adulto vai desenvolver a doença. Você iria querer se submeter a esse teste? O que acontece é que a maior parte das pessoas em risco opta por não fazer o teste, em grande parte porque ainda não existe uma cura (Maat-Kievit et al., 2000). Se você se submetesse ao teste, os resultados provavelmente afetariam o conhecimento do risco dos seus parentes. Os seus parentes têm o direito de saber, ou é mais importante o direito deles de não saber? Uma regra geralmente aceita é que é necessário o consentimento para a realização de testes, além do fato de que crianças não devem ser avaliadas antes de se tornarem adultos, a menos que um tratamento torne-se disponível.

Outro problema cada vez mais importante refere-se à disponibilidade de informações genéticas aos empregadores e companhias de seguros. Essas questões são mais urgentes em relação aos transtornos monogênicos, como a doença de Huntington, em que um único gene é necessário como a doença de Huntington, em que um único gene é necessário e suficiente para desenvolver o transtorno. No entanto, na maioria dos transtornos de comportamento, os riscos genéticos envolverão QTLs, que são fatores de risco mais probabilísticos do que causas certas do transtorno. Um novo e importante dilema refere-se à indústria em crescimento do *marketing* de testes genéticos direto ao consumidor (Biesecker e Marteau, 1999; Wase e Wilfond, 2006). Embora o aconselhamento genético tenha tradicionalmente colocado seu foco nos transtornos monogênicos e cromossômicos, cada vez mais o campo está abrangendo transtornos complexos que incluem os transtornos de comportamento (Finn e Smoller, 2006). Apesar dos dilemas éticos que surgem com as novas informações genéticas, também deve ser enfatizado que esses achados têm potencial para melhorias profundas na previsão, prevenção e tratamento de doenças.

ÉTICA E O FUTURO

Está evidente que estamos no início de uma nova era, em que a pesquisa em genética do comportamento está caminhando para além da demonstração da importância da hereditariedade em direção à identificação de genes específicos. Na clínica e em laboratórios de pesquisa, os cientistas comportamentais do futuro vão coletar rotineiramente células da parte interna da bochecha e enviá-las a um laboratório para a extração do DNA (isso se ainda não tivermos uma chave de memória com nossa sequência de DNA completa). Grupos de centenas de genes de traços específicos estarão disponíveis em microarranjos que poderão genotipar amostras ainda maiores por um custo modesto; esses dados sobre o “grupo de genes” serão incorporados à pesquisa do comportamento como indicadores do risco genético. Isso já está acontecendo com os transtornos monogênicos, como o retardo mental do X frágil, e também com a associação entre o QTL entre a apolipoproteína E e o início tardio da demência.

Como ocorre na maioria dos grandes avanços, a identificação de genes para o comportamento levantará questões éticas. Essas questões já estão começando a afetar o aconselhamento genético (Quadro 6.3). O aconselhamento genético está se expandindo para além do diagnóstico e da predição de condições raras intratáveis monogênicas em direção à predição de condições comuns, frequentemente tratáveis ou evitáveis (Karanjawala e Collins, 1998). Embora existam muitas incógnitas neste terreno inexplorado, os benefícios da identificação de genes para a compreensão da etiologia dos transtornos e caracteres do comportamento provavelmente terão maior importância do que o potencial abuso (Quadro 6.4). Prevenidos quanto aos problemas e soluções que já surgiram com os transtornos mo-

nogênicos, também devemos nos prevenir para evitar abusos quando forem descobertos os genes que influenciam os traços comportamentais complexos (Rothstein, 2005). O Conselho Nuffield de Bioética (Nuffield Council on Bioethics), em Londres, produziu dois relatos importantes sobre a genética do comportamento que estão disponíveis *on-line*. Um relato é sobre genética e transtornos mentais graves (www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/mentaldisorders/introduction) e o outro é mais geral sobre a genética do comportamento (www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/behavioralgenetics/introduction). Veja também uma declaração da Sociedade Americana de Genética Humana (American Society for Human Genetics) sobre a genética do comportamento (Sherman et al., 1997).

RESUMO

Embora sejam necessárias muito mais pesquisas quantitativas, uma das direções mais empolgantes da pesquisa genética nas ciências do comportamento envolve o aproveitamento da capacidade genética molecular de identificar os genes específicos responsáveis pela ampla influência da genética sobre o comportamento. Os estudos com animais oferecem métodos eficientes para a identificação de genes. Muitos mutantes comportamentais foram identificados a partir de mutações induzidas quimicamente em organismos tão diversos quanto os organismos unicelulares, os nematoides, as moscas de frutas e os camundongos. As associações entre as mutações em único gene e o comportamento sublinham de uma forma geral o aspecto de que a alteração em um único gene pode afetar drasticamente um comportamento que é normalmente influenciado por muitos genes. Os cruzamentos experimentais com linhagens consangüí-

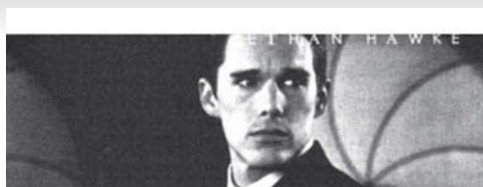
QUADRO 6.4**GATTACA?**

Os *chips* de DNA do filme de ficção científica *GATTACA* vão se tornar realidade? Nesta história, os indivíduos são selecionados como “válidos” e “inválidos” para educação e emprego com base no seu DNA. Os microarranjos de DNA também poderiam ser usados para “bebês artistas” por meio da seleção de embriões para fertilização *in vitro*. E quanto aos pais que desejam usar *chips* de DNA para selecionar doadores de óvulos ou esperma?

Que tal usar os chips de DNA para exame pós-natal com o propósito de intervenções que evitem riscos ou melhorem os pontos fortes? Durante décadas, temos avaliado recém-nascidos para PKU porque existe uma intervenção dietética relativamente simples que evita que a mutação prejudique o desenvolvimento do cérebro. Se intervenções similares baratas e de baixa tecnologia, como as alterações de dieta, pudessem fazer diferença em alguns genótipos de comportamento, os pais poderiam querer aproveitá-los mesmo que o QTL tenha pequeno efeito. É improvável que a engenharia genética cara e de alta tecnologia seja empregada em seguida, porque ela já está se mostrando muito difícil no caso dos transtornos simples monogênicos (Gonçalves, 2005) e será muitíssimo mais difícil e menos efetiva para os traços complexos influenciados por muitos genes.

O temor mais geral é de que a descoberta dos genes associados ao comportamento vá minar o apoio a programas sociais, porque isso legitimará a desigualdade social como “natural”. Conforme está indicado no final do Capítulo 5, a verdade que não é bem-vinda é que as oportunidades iguais não produzirão igualdade de renda, porque as pessoas diferem em parte por razões genéticas. É preciso que haja democracia para assegurar que todas as pessoas sejam tratadas igualmente *apesar* das suas diferenças. Por outro lado, a descoberta dos genes da herdabilidade ou mesmo de genes específicos associados ao comportamento não implica que o comportamento seja imutável. Na verdade, a pesquisa genética apresenta as melhores evidências disponíveis de que fatores não genéticos são importantes. A PKU é um exemplo de que mesmo um único gene que causa retardo mental pode ser melhorado ambientalmente.

“Não existe um gene para o espírito humano” é o subtítulo do filme *GATTACA*. Ele denota o medo que está à espreita nas sombras de que a descoberta dos genes associados ao comportamento possa limitar a nossa liberdade e nossa livre vontade. Em grande parte, tais temores envolvem interpretações errôneas sobre como os genes afetam os traços complexos (Rutter e Plomin, 1997). A descoberta dos genes associados ao comportamento não abrirá uma porta para o admirável mundo novo de Huxley, em que os bebês passavam pela engenharia genética para serem alfas, betas e gamas. O equilíbrio entre riscos e benefícios à sociedade dos *chips* de DNA ainda não está claro – cada um dos problemas identificados anteriormente também pode ser encarado como um benefício potencial, dependendo dos valores de cada um. Precisamos ser cautelosos e pensar nas implicações sociais e questões éticas. Mas aqui também há muito a comemorar em termos de crescimento do potencial para a compreensão do comportamento na nossa espécie.



neas são ferramentas poderosas para a identificação de ligações gênicas, mesmo para traços complexos quantitativos nos quais muitos genes estão envolvidos. Esses *loci* dos traços quantitativos foram identificados para vários comportamentos nos camundongos como, por exemplo, o medo e as respostas a drogas.

As duas estratégias principais para identificação de genes para traços comportamentais humanos são a associação alélica e a ligação gênica. A associação alélica é simplesmente uma correlação entre um alelo e um traço para os indivíduos em uma população. A ligação gênica é como uma associação dentro da família, investigando a cossegregação de um marcador de DNA e um transtorno dentro da família. A ligação gênica é abrangente, mas não é poderosa para detectar genes de pequeno efeito; a associação é mais eficaz, mas até recente-

mente não era abrangente e se restringia aos genes candidatos. Os microarranjos de SNP tornaram possíveis os estudos de associação em escala genômica que usam centenas de milhares de SNPs.

Para os comportamentos humanos complexos, foram relatadas várias associações e ligações gênicas. O avanço nos estudos de associação genômica identificará definitivamente os genes de efeito modesto associados ao comportamento. Durante a próxima década, muitos genes responsáveis pela ampla influência genética no comportamento serão identificados e utilizados na pesquisa e na clínica para avaliar o risco genético.

Os próximos capítulos apresentam uma visão geral do que se sabe a respeito da genética quantitativa e molecular nos principais domínios do comportamento, começando pelas habilidades e pelos transtornos na área cognitiva.

Em um mundo cada vez mais tecnológico, os transtornos cognitivos são desvantagens importantes. Sabe-se mais sobre as causas genéticas dos transtornos cognitivos do que sobre qualquer outra área da genética do comportamento. São conhecidas muitas anormalidades cromossômicas e gênicas que contribuem para os transtornos cognitivos em geral. Embora muitas delas sejam raras, em conjunto elas respondem por uma quantidade substancial de transtornos cognitivos, especialmente transtornos graves, que são frequentemente definidos como escores de quociente de inteligência (QI) abaixo de 50. (O QI médio na população é 100, com um desvio padrão de 15, o que significa que aproximadamente 95% da população têm QI entre 70 e 130.) Sabe-se menos sobre os transtornos cognitivos leves (QIs de 50 a 70), muito embora sejam muito mais comuns. Tipos específicos de transtornos cognitivos, especialmente transtorno de leitura e demência, são focos das pesquisas atuais, porque os genes ligados a eles já foram identificados.

O *Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais-IV* (DSM-IV), da Associação Psiquiátrica Americana, que é coerente com a *Classificação internacional de doenças-10* (CID-10), refere-se ao transtorno cognitivo geral como *retardo mental*. Por exemplo, o DSM-IV define o retardo mental em termos de funcionamento intelectual abaixo da média, com início antes dos 18 anos e relacionado a limitações nas habilidades adaptativas. Entretanto, o termo *retardo mental* é considerado pejorativo, assim como muitos outros termos, como *atraso no desenvol-*

vimento, transtorno de desenvolvimento e transtorno de aprendizagem. Usaremos o termo *transtorno cognitivo geral* quando nos referirmos a QI baixo e *transtorno cognitivo específico* quando nos referirmos a transtornos específicos de aprendizagem, como de leitura ou de matemática. São considerados quatro níveis de transtorno cognitivo geral: leve (QI de 50 a 70), moderado (QI de 35 a 50), grave (QI de 20 a 35) e profundo (QI abaixo de 20). Em torno de 85% de todos os indivíduos com QI abaixo de 70 são classificados como leves, a maioria dos quais pode viver de forma independente e ter um emprego. Os indivíduos com QIs entre 35 e 50 geralmente têm boas condições de cuidar de si e conseguem manter conversas simples. Embora no passado fossem frequentemente institucionalizados por não viverem de modo independente, hoje eles geralmente vivem em comunidades, em lares especiais ou com suas famílias. As pessoas com QIs entre 20 e 35 conseguem aprender alguns procedimentos de cuidados pessoais e compreender a linguagem, mas têm problemas para falar e precisam de supervisão considerável. Os indivíduos com QIs abaixo de 20 podem entender uma comunicação simples, mas geralmente não sabem falar; esses permanecem institucionalizados.

TRANSTORNO COGNITIVO GERAL: GENÉTICA QUANTITATIVA

Nas ciências do comportamento, agora é amplamente aceito que a genética influencia substancialmente a habilidade

cognitiva geral; com base em evidências apresentadas no Capítulo 8. Embora se espere que baixos escores de QI também se devam a fatores genéticos, essa conclusão não é necessariamente verdadeira. Por exemplo, um transtorno cognitivo pode ser causado por trauma ambiental, como problemas no nascimento, deficiências nutricionais ou danos cerebrais. Dada a importância do transtorno cognitivo, é de causar surpresa que não tenha sido relatado nenhum estudo de gêmeos ou adoção sobre transtorno cognitivo moderado ou grave. No entanto, um estudo com irmãos de crianças com transtornos cognitivos sugere que os transtornos cognitivos moderado ou grave podem ser devidos em grande parte a fatores não herdáveis. Nesse estudo com mais de 17.000 crianças brancas, 0,5% tinham transtornos que variavam de moderado a grave (Nichols, 1984). Conforme mostrado na Figura 7.1 (linha pontilhada), os irmãos dessas crianças não apresentavam transtornos cognitivos. A média de QI entre os irmãos foi 103, com uma variação entre 85 e 125. Em outras palavras, o transtorno

cognitivo moderado ou grave não apresentou semelhança familiar, o que sugere não ser herdável. Embora a maioria dos transtornos cognitivos moderado e grave possa não ser herdada de geração para geração, eles são frequentemente causados por alterações não herdáveis no DNA, tais como novas mutações gênicas e novas anormalidades cromossômicas, conforme discutido nas seções seguintes.

Em contraste, os irmãos das crianças com transtornos leves tenderam a ter QIs mais baixos (Figura 7.1, linha contínua). A média de QI entre os irmãos de crianças com transtornos leves foi de apenas 85 (entre as 17.000 crianças brancas avaliadas, 1,2% apresentavam transtornos cognitivos leves). Esse achado importante, de que o transtorno cognitivo leve é de origem familiar e que os transtornos moderados e graves não o são, também foi observado em outro estudo com famílias maiores, ao considerar 80.000 parentes de 289 indivíduos com deficiência mental leve (Reed e Reed, 1965). Esse estudo mostrou que o transtorno mental leve é fortemente familiar. Se um genitor tem transtorno leve, o

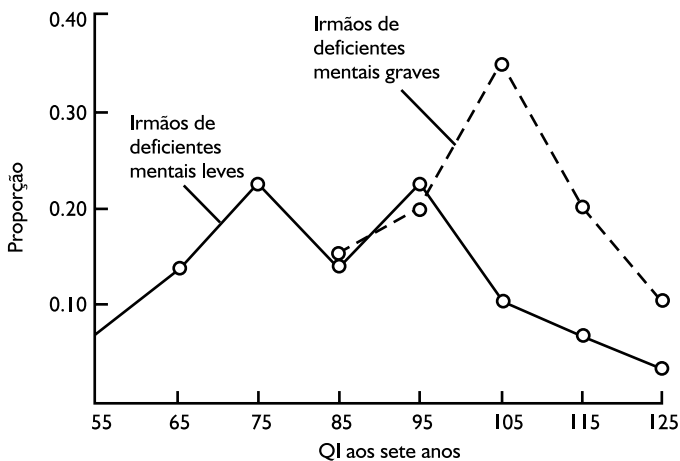


FIGURA 7.1

Irmãos de crianças com transtorno cognitivo leve tendem a ter QIs mais abaixo da média. Em contraste, irmãos de crianças com transtorno cognitivo grave tendem a ter QIs normais. Essas tendências sugerem que o transtorno leve seja familiar, porém o transtorno grave não (De Nichols, 1984).

risco de transtorno cognitivo nos filhos é de aproximadamente 20%. Se ambos os genitores tiverem transtorno leve, o risco é de aproximadamente 50%.

Embora o transtorno cognitivo esteja presente nas famílias, é possível que ele seja decorrente da criação (*nurture*) e não da natureza (*nature*). É preciso que se realizem estudos baseados nos modelos de gêmeos e adoção para desvendar os papéis relativos à natureza e à criação sobre os transtornos cognitivos leves. Três pequenos estudos com gêmeos sugerem a influência genética no transtorno cognitivo leve (Nichols, 1984; Rosanoff, Handy e Plesset, 1937; Wilson e Matheny, 1976). Destes, o estudo maior consistiu em uma população americana de 15 pares de gêmeos idênticos e 23 pares de gêmeos fraternos em que pelo menos um dos membros do par de gêmeos tinha um transtorno leve (Nichols, 1984). As taxas de concordância foram de 75% para os gêmeos idênticos e 46% para os gêmeos fraternos, sugerindo uma influência genética moderada.

Dois estudos com amostras não selecionadas de gêmeos investigaram as origens do baixo QI na infância (Petrill et al., 1997) e em adultos de meia-idade (Saudino, Plomin, Pedersen e McClearn, 1994). Os dois estudos mostraram que o baixo QI é tão herdável quanto os QIs normais, sugerindo que fatores de herança possam contribuir para a semelhança familiar encontrada no transtorno cognitivo leve. Entretanto, poucos indivíduos tinham QI abaixo de 70 nesses estudos. Já um estudo com mais de 3.000 pares de gêmeos fez avaliações aos 2, 3 e 4 anos de idade com o foco em 5% dos gêmeos com os escores mais baixos da distribuição de QI e encontraram que o QI baixo é pelo menos tão herdável quanto o QI na faixa normal (Spinath, Harlaar, Ronald e Plomin, 2004). Similares ao estudo anterior, as taxas de concordância entre os gêmeos foram de 74% para os gêmeos idênticos

e 45% para os gêmeos fraternos. Embora estes não sejam estudos definitivos sobre o transtorno cognitivo leve, eles são concordantes ao apontarem para uma função moderada dos fatores genéticos. Em contraste com os transtornos moderado e grave, parece ser provável que o transtorno leve esteja na extremidade inferior da distribuição dos fatores genéticos e ambientais que são responsáveis pela variação na habilidade cognitiva geral (Plomin, 1999a), que é o assunto do Capítulo 8.

Em estudos que consideram transtornos, a ocorrência simultânea de diferentes distúrbios em uma mesma pessoa é um achado comum. Por exemplo, o transtorno cognitivo coocorre em paralelo com problemas médicos e problemas de comportamento. Em torno de um terço das crianças com transtorno cognitivo leve tem problemas médicos. Embora se considere que os problemas médicos causam transtorno cognitivo, há a possibilidade de que os fatores genéticos respondam tanto por problemas médicos quanto pelos transtornos cognitivos. Essa possibilidade é sugerida por estudos que mostram que as crianças com transtorno cognitivo leve e problemas médicos têm maior probabilidade de ter pais que têm transtornos cognitivos (Dykens e Hodapp, 2001). Igualmente, cerca de metade das crianças com transtorno cognitivo leve também tem problemas de comportamento. Nada se sabe até agora se os problemas de comportamento decorrem do transtorno ou se existem fatores genéticos em ação que afetam tanto o transtorno quanto os problemas de comportamento.

TRANSTORNO COGNITIVO GERAL: TRANSTORNOS MONOGÊNICOS

Mais de 250 transtornos genéticos, em sua maioria extremamente raros, incluem o baixo QI entre seus sintomas (Inlow e Restifo, 2004) e provavelmente mui-

tos outros serão descobertos (Raymond e Tarpey, 2006). O transtorno clássico é a PKU, discutida no Capítulo 2; e mais recentemente o X frágil, mencionado no Capítulo 3. Discutiremos primeiro esses dois transtornos monogênicos conhecidos pela influência que exercem sobre os transtornos cognitivos, assim como a síndrome de Rett, uma causa comum de transtorno cognitivo no sexo feminino. Em seguida mencionaremos três outros transtornos que também contribuem para o transtorno cognitivo, embora a alteração principal não seja a capacidade cognitiva.

Até recentemente, muito do que se sabia sobre esses transtornos e sobre os transtornos cromossômicos que serão descritos na próxima seção, se originava de estudos com pacientes em instituições. Esses estudos iniciais pintavam um quadro sombrio. Porém, levantamentos mais recentes feitos em populações inteiras mostram uma ampla gama de diferenças individuais, incluindo indivíduos cujas capacidades cognitivas estavam dentro da faixa de normalidade. Esses transtornos genéticos deslocam a distribuição do QI para baixo, mas conservam a ampla gama de diferenças individuais.

Fenilcetonúria

A forma herdada mais conhecida do transtorno cognitivo moderado é a fenilcetonúria (PKU), que ocorre em aproximadamente 1 a cada 10.000 nascimentos, embora sejam observadas grandes variações de frequência que vão desde um índice alto de 1 a cada 5.000 na Irlanda até um índice baixo de 1 a cada 100.000 na Finlândia. Na condição de ausência de tratamento, os escores de QI estão geralmente abaixo de 50, embora a abrangência inclua alguns QIs perto do normal. Conforme mencionado no Capítulo 2, a PKU é um transtorno recessivo que anteriormente contabilizava cerca

de 1% dos indivíduos com transtorno leve mantidos em instituições. A PKU é o melhor exemplo da importância de se conhecer o gene relacionado ao comportamento. O conhecimento de que a PKU é causada por um único gene levou ao entendimento de como o defeito genético influencia o transtorno cognitivo. As mutações no gene (*PAH*) que codificam a enzima fenilalanina hidroxilase resultam na síntese de uma enzima que não funciona adequadamente, isto é, que é menos eficiente em destruir a fenilalanina. A fenilalanina provém da comida, especialmente das carnes vermelhas; se não puder ser processada adequadamente, ela se acumula e prejudica o cérebro em desenvolvimento.

Embora a PKU seja herdada como um transtorno recessivo simples, a sua genética molecular não é tão simples (Scriver e Waters, 1999). O gene *PAH*, que se encontra no cromossomo 12, apresenta mais de 400 mutações diferentes, algumas das quais causam formas mais leves de transtorno cognitivo (Zschocke, 2003). Achados semelhantes têm emergido para várias desordens monogênicas clássicas. Mutações diferentes podem levar a alterações diferentes no produto do gene, e essa variabilidade faz com que a compreensão do processo da doença se torne mais difícil (Waers, 2003). O diagnóstico molecular fica também mais difícil, pois são necessários marcadores de DNA que identifiquem todas as mutações. Um modelo de traço quantitativo que foi proposto recentemente considera os efeitos das mutações *PAH* em um contexto de variações normais dos níveis de fenilalanina (Kaufmann, 1996). Um camundongo mutante para o gene *PAH* mostra efeitos fenotípicos similares (Zagreda, Goodman, Druin, McDonald e Diamond, 1999) e tem sido amplamente utilizado como modelo em pesquisas de terapia gênica (Chen e Woo, 2005).

Para acalmar os temores sobre como serão usadas as informações genéticas, é

importante ressaltar que o conhecimento sobre o gene relacionado à PKU não levou a programas de esterilização ou à engenharia genética. Ao contrário, uma intervenção ambiental baseada na dieta pobre em fenilalanina evitou com sucesso o desenvolvimento do transtorno cognitivo. A investigação em massa por esse efeito genético em recém-nascidos começou em 1961, um programa que demonstrou que a investigação genética ampla pode ser aplicada quando se tem à disposição uma estratégia de intervenção relativamente simples (Guthrie, 1996). Entretanto, mesmo com as ações de triagem e intervenção alimentar, os indivíduos com PKU ainda tendem a ter um QI um pouco mais baixo, especialmente quando a dieta pobre em fenilalanina não é seguida à risca (Smith, Beasley, Wolff e Ades, 1991). Em geral é recomendado que a dieta seja mantida pelo tempo máximo possível, pelo menos durante toda a adolescência. As mulheres com PKU devem retornar a uma dieta rígida e pobre em fenilalanina antes de engravidarem para evitar que seus níveis altos de fenilalanina prejudiquem o feto (Lee, Ridout, Walter e Cockburn, 2005).

Síndrome do X frágil

Como mencionado nos capítulos 1 e 3, o X frágil é a segunda causa mais comum de transtorno cognitivo depois da síndrome de Down e é a forma herdada mais comum. Ela é duas vezes mais comum entre homens do que entre mulheres. A frequência do X frágil é geralmente de 1 a cada 5.000 homens e 1 a cada 10.000 mulheres (Crawford, Acuna e Sherman, 2001). Pelo menos 2% dos alunos do sexo masculino de escolas para pessoas com transtornos cognitivos têm a síndrome do X frágil. A maioria dos casos de X frágil no sexo masculino tem um transtorno moderado, mas muitos têm apenas um transtorno leve e

alguns têm inteligência normal. Somente metade das meninas com X frágil é afetada, porque um dos dois cromossomos X das meninas é inativado, conforme mencionado no Capítulo 4. Embora o X frágil seja uma causa importante da maior incidência de transtorno cognitivo entre os meninos, outros genes no cromossomo X têm sido envolvidos no transtorno cognitivo (Ropers e Hamel, 2005).

Para os homens com X frágil, o QI diminui após a infância. Além do QI geralmente mais baixo, em torno de três quartos dos homens com X frágil apresentam orelhas grandes, geralmente salientes, rosto alongado com o maxilar proeminente e, após a adolescência, testículos aumentados. Eles também apresentam frequentemente comportamentos incomuns tais como alteração da fala, contato visual pobre (aversão ao olhar fixo) e movimentos de agitação das mãos. As dificuldades de linguagem variam desde uma ausência de fala até dificuldades leves de comunicação. É frequentemente observado um padrão de fala chamado de “desordenado” em que o discurso é rápido, com distorções ocasionais e fala repetitiva e desorganizada. A habilidade espacial tende a ser mais afetada do que a habilidade verbal. A compreensão da linguagem é geralmente melhor do que a expressão e melhor do que o esperado com base no escore do QI (Dykens, Hodapp e Leckman, 1994; Hagerman, 1995). Os pais frequentemente relatam hiperatividade, impulsividade e desatenção.

Até ter sido encontrado o gene associado ao X frágil, em 1991, a sua herança não era entendida (Verkerk et al., 1991). Ela não se ajustava a um padrão simples de ligação gênica relacionada ao cromossomo X porque o risco de síndrome aumentava a cada geração. A síndrome do X frágil é causada por uma repetição expandida de uma trinca de nucleotídeos (CGG) no cromossomo X ($Xq27.3$). O transtorno

é chamado de X frágil porque as muitas repetições fazem com que o cromossomo fique frágil naquele ponto e se rompa durante a preparação laboratorial dos cromossomos. O transtorno é atualmente diagnosticado com base na sequência do DNA. Conforme mencionado no Capítulo 3, os pais que herdaram cromossomos X com um número normal de repetições (de 6 a 40 repetições) podem produzir óvulos e espermatozoides com um número aumentado de repetições (até 200 repetições), chamadas de *pré-mutação*. Essa pré-mutação não causa transtorno cognitivo nos seus filhos, mas é instável e frequentemente leva a expansões muito maiores (mais de 200 repetições) nas gerações seguintes, especialmente quando o cromossomo X pré-mutado é herdado da mãe. Em quatro gerações, o risco de que uma pré-mutação se expanda até uma mutação completa aumenta de 5 para 50%, embora ainda não seja possível prever quando uma mutação irá se expandir até uma mutação completa. O mecanismo pelo qual a expansão ocorre não é conhecido. A mutação completa torna o cromossomo X frágil em quase todos os homens, mas em apenas metade das mulheres. As mulheres são mosaicos para o X frágil no sentido de que um dos cromossomos X é inativado, portanto algumas células terão a mutação completa e outras serão normais (Kaufmann e Reiss, 1999). Em consequência, as mulheres com mutação completa têm sintomas muito mais variados.

A repetição da trinca de bases CGG está na região promotora não traduzida no começo do gene *FMR1* (do inglês *Fragile X Mental Retardation*) que, quando expandida a uma mutação completa impede que o gene seja transcrito. O mecanismo pelo qual a mutação completa impede a transcrição gênica é a *metilação do DNA*, o mecanismo de regulação genética mais bem entendido, conforme discutido

no Capítulo 15. A metilação do DNA impede sua transcrição pela adição de um grupo metil ao DNA, geralmente nos pontos de repetição CG. A mutação completa que leva ao X frágil, com suas centenas de repetições CGG, causa hipermetilação interrompendo a transcrição do gene *FMR1*. A proteína codificada pelo gene *FMR1* (FMRP1, do inglês *RNA-binding protein*) controla o processamento dos RNAs mensageiros, o que significa que o produto do gene regula a expressão de outros genes. A proteína FMRP facilita a tradução de centenas de RNAs neuronais; assim, a ausência de FMRP causa diversos problemas (Khandijian, Bechara, Davidovic e Bardoni, 2005). O gene *FMR1* é encontrado em espécies tão diversas quanto leveduras e os roedores, e é expresso na maioria dos tecidos, com os níveis mais altos no cérebro e testículos. No cérebro do camundongo, o gene é expresso principalmente no hipocampo, cerebelo e córtex cerebral. Estudos com camundongos mutantes para esse gene têm mostrado resultados de déficits de aprendizagem e problemas de comportamento como esperado para o transtorno humano (Koukoui e Chaudhuri, 2007). Descobertas neurogenéticas recentes sobre a mutação *FMR1* em *Drosophila* têm aumentado o ritmo das pesquisas nessa área (Zhang e Broadie, 2005), incluindo um possível tratamento com fármacos (Ropers, 2006). A pesquisa sobre o X frágil está mudando rapidamente da genética molecular para a neurobiologia (Garber et al., 2006). Os pesquisadores esperam que, uma vez entendidas as funções da FMRP, ela possa ser repostada artificialmente. Além disso, os métodos para a identificação de portadores de pré-mutações têm evoluído para o desenvolvimento de testes de triagem que poderão auxiliar pessoas portadoras de pré-mutação a prevenir filhos que tenham uma expansão maior e, portanto, sofram da síndrome do X frágil.

Síndrome de Rett

A síndrome de Rett é a causa monogênica mais comum de transtorno cognitivo geral em mulheres (1 em 10.000). O transtorno causa poucos efeitos na infância, embora cabeça, mãos e pés demorem para crescer. O desenvolvimento cognitivo é normal durante a infância, mas na idade escolar as meninas com síndrome de Rett não sabem falar e aproximadamente metade delas não consegue caminhar (Weaving, Ellaway, Geez e Christodoulou, 2005). Embora propensas a convulsões e transtornos gastrointestinais, as mulheres com síndrome de Rett podem viver até 60 anos. O gene *MECP2*, responsável pelo transtorno, foi mapeado no braço longo do cromossomo X (*Xq28*) (Amir et al., 1999). O *MECP2* que codifica a proteína *MECP2* (do inglês *methyl-CpG-binding protein-2*) é um gene envolvido no processo de metilação que silencia outros genes durante o desenvolvimento e assim causa efeitos difusos por todo o cérebro (Bienvenu e Chelly, 2006). Os efeitos são variáveis nas mulheres devido à desativação aleatória de um dos cromossomos X (ver Capítulo 4). Os homens com mutações *MECP2* geralmente morrem antes ou logo após o nascimento.

Mais de 150 outros transtornos monogênicos, cuja falha primária não é o transtorno cognitivo, também apresentam efeitos no QI (Inlow e Restifo, 2004). Três dos transtornos mais comuns são a distrofia muscular de Duchenne, a síndrome de Lesch-Nyhan e a neurofibromatose.

Distrofia muscular de Duchenne

Esta síndrome é um transtorno recessivo ligado ao cromossomo X (*Xp21*) que ocorre em 1 a cada 3.500 homens. É um transtorno neuromuscular que causa perda progressiva do tecido muscular que inicia na infância e que geralmente leva à morte

por volta dos 20 anos, em consequência de parada respiratória ou cardíaca. O QI médio dos homens com a distrofia muscular de Duchenne (DMD) é 85. As habilidades verbais são mais severamente prejudicadas do que as habilidades não verbais, embora os efeitos na capacidade cognitiva sejam altamente variáveis.

O produto do gene (a distrofina) é uma proteína de membrana das células musculares. Embora não se saiba como ela afeta a função cognitiva, ela é encontrada no cérebro e também no tecido muscular. O gene da DMD é tão grande (2,3 milhões de pares de base com 79 exons) que ela leva muitas horas para ser transcrita (Tennyson, Klamut e Worton, 1995). Foram encontradas inúmeras mutações diferentes no gene da DMD, e pelo menos um terço dos casos se deve a novas mutações. Uma mutação no gene ligado ao X na distrofia muscular em camundongos surgiu espontaneamente na linhagem C57BL (Bulfield, Siller, Wight e Moore, 1984). Embora a mutação reduza muito a distrofina nos músculos e no cérebro, poucos sinais clínicos podem ser encontrados nesses camundongos, apesar de a mutação ser devastadora na espécie humana. Essa diferença nas espécies sugere que os camundongos possuem algum mecanismo compensatório que pode ser usado para melhorar a condição humana (Deconinck e Dan, 2007). Ainda não há cura disponível, embora exista esperança em relação à terapia genética (Foster, Foster e Dickson, 2006).

Síndrome de Lesch-Nyhan

A síndrome de Lesch-Nyhan é outro transtorno recessivo ligado ao cromossomo X (*Xq26-27*), com uma incidência de aproximadamente 1 a cada 20.000 nascimentos do sexo masculino. A característica mais impressionante desse transtorno

é o comportamento impulsivo de automutilação, relatados em mais de 85% dos casos (Anderson e Ernst, 1994). O mais típico é morder os lábios e os dedos, o que com frequência é tão grave que leva a extensa perda de tecido (Jinnah et al., 2006). Esse comportamento de automutilação pode começar na infância ou na adolescência e, apesar de doloroso para o indivíduo, ele é incontrolável. Em termos de transtorno cognitivo, a maioria dos indivíduos tem dificuldades de aprendizagem de moderada a grave e a fala é geralmente prejudicada. A memória para eventos recentes e passados parece não ser afetada. Muitos problemas médicos também estão envolvidos, o que leva à morte antes dos 30 anos.

O gene *HPRT1* codifica uma enzima (hipoxantina fosforibosiltransferase, HPRT) envolvida na produção de ácidos nucleicos. Como na PKU e DMD, centenas de mutações diferentes estão envolvidas (Jinnah, Harris, Nyhan e O'Neill, 2004). Entretanto, o transtorno pode ser diagnosticado geneticamente por meio da análise do processamento do RNA mensageiro sintetizado pelo gene *HPRT1*. O RNAm é convertido em DNA (DNAcópia ou cDNA) e analisado quanto a presença de exons. A doença é diagnosticada pela ausência de um dos 8 exons do RNAm processado. As mutações em *HPRT1* causam diferentes efeitos estruturais nos sistemas de dopamina, incluindo a redução de terminais nervosos e de corpos celulares dopaminérgicos (Nyhan e Wong, 1996). Um estudo interessante com seis pares de gêmeos idênticos mostrou que eles eram altamente similares quanto às mutações em *HPRT1* (Curry et al., 1997). Esse achado sugere que os fatores genéticos podem governar a variação na frequência das mutações, embora não se possa excluir a influência dos fatores ambientais até que sejam feitas comparações com gêmeos fraternos.

Uma das primeiras linhagens transgênicas de camundongos nocautes criadas envolvia o gene *HPRT1* responsável pela síndrome de Lesch-Nyhan (Kuehn, Bradley, Robertson e Evans, 1987). Os investigadores encontraram nos camundongos uma resposta similar àquela causada pela mutação de DMD, isto é, interromper o gene *HPRT1* parecia não ter efeito sobre o cérebro ou o comportamento dos camundongos (Engle et al., 1996). As comparações entre espécies sugerem uma razão evolutiva para as disparidades fenotípicas entre humanos e camundongos deficientes no *HPRT* (Keebaugh, Sullivan e Thomas, 2007).

Neurofibromatose Tipo 1

Descrita pela primeira vez há mais de um século, a neurofibromatose tipo 1 envolve tumores de pele e tumores no tecido nervoso (Ward e Gotmann, 2005). Seus sintomas são muito variados, começando com manchas cor de chocolate que aparecem no início da infância. Os tumores não são malignos, mas causam primariamente desfiguração estética e podem causar problemas mais sérios se comprimirem nervos. A maioria dos indivíduos afetados tem dificuldades de aprendizagem (Coude et al., 2006; Hyman, Shores e North, 2005) e essas dificuldades são generalizadas (Hyman, Arthur e North, 2006). A maioria dos indivíduos com neurofibromatose sobrevive até a meia-idade.

A neurofibromatose tipo 1 é causada por um alelo dominante do gene neurofibromina (*NF1*) localizado no cromossomo 17 (17q11.2) e é surpreendentemente comum (aproximadamente 1 a cada 3.000 nascimentos) para um alelo dominante (Ferner, 2007). O gene da *NF1* é um gene grande, embora não tão grande quanto o da *DMD*. Ele apresenta 59 exons distribuídos por mais de 350 kilobases (1 kilobase

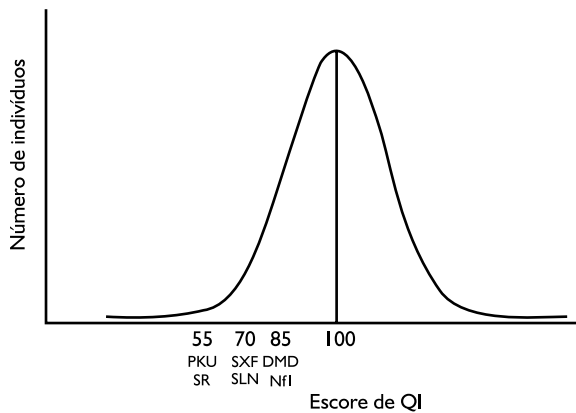
= 1.000 nucleotídeos). O produto do gene *NF1*, neurofibromina, é expresso em uma ampla variedade de tecidos, incluindo os neurônios, levando assim a uma ampla variedade de efeitos (Trovo-Marqui e Tajara, 2006). O alelo que causa a neurofibromatose está envolvido com a supressão de tumores, e a herança paterna ocorre em mais de 90% dos indivíduos afetados. Entretanto, como os outros genes envolvidos com transtornos cognitivos, o gene *NF1* tem uma velocidade de mutação muito alta; aproximadamente metade de todos os casos são mutações novas. O mecanismo pelo qual as mutações levam a tumores não é conhecido, porém a maioria das mutações leva a um encurtamento da proteína neurofibromina.

O primeiro modelo de camundongo nocaute para o estudo da neurofibromatose apresenta o gene *NF1* mutado. Camundongos heterozigotos para essa mutação apresentam déficits de aprendizagem e de memória. Os mutantes homozigotos não sobrevivem (Silva, Smith e Giese, 1997). Embora esses camundongos heterozigotos não apresentem tumores, camundongos quiméricos com algumas células homozigotas para a mutação têm tumores (Cichowski et al., 1999). Outro modelo apresenta não só o gene *NF1* mutado, mas também o gene *p53* responsável pela supressão de tumores malignos (Vogel et al., 1999). Os camundongos heterozigotos para o gene *NF1* e mutantes para o gene *p53* desenvolvem tumores e apresentam déficits de aprendizagem e memória. Outros mutantes vêm sendo construídos com *Drosophila* e camundongos (Dasgupta e Gutmann, 2003), incluindo um mutante condicional que possibilita ligar e desligar a expressão do gene durante o desenvolvimento (Zhu, Ghosh, Charnay, Burns e Parada, 2002; veja o Capítulo 6). Os camundongos mutantes para *NF1* estão sendo usados como modelo de estudo de tumores do sistema nervoso (Rubin e

Gutmann, 2005). Com a análise dos perfis de expressão gênica (ver Capítulo 15) em camundongos, começa-se a traçar as vias entre o gene *NF1*, o cérebro e o comportamento em camundongos (Donarium, Halperin, Stephan e Narayanan, 2006).

Resumindo

Embora se saiba pouco a respeito da genética quantitativa do transtorno cognitivo geral, mais de 250 transtornos monogênicos, a maioria extremamente rara, incluem alterações cognitivas entre seus sintomas e provavelmente muitos outros estão por ser descobertos. O transtorno clássico é a PKU, causada por um gene no cromossomo 12. Uma descoberta mais recente é o gene responsável pela maior parte dos transtornos cognitivos do sexo masculino. A síndrome do X frágil é causada pela repetição de uma trinca de nucleotídeos no cromossomo X que se expande durante várias gerações e impede que o gene próximo seja transcrito. Uma causa importante do transtorno cognitivo geral em mulheres é a síndrome de Rett. Outros transtornos monogênicos que contribuem para o transtorno cognitivo incluem a distrofia muscular de Duchenne, síndrome de Lesch-Nyhan e a neurofibromatose tipo 1. Esses são genes tipicamente grandes com dúzias de mutações diferentes. Os modelos com camundongos têm sido úteis para a compreensão da função desses genes. A Figura 7.2 mostra a média do QI de indivíduos com as causas mais comuns de transtorno cognitivo. Deve ser lembrado, contudo, que a variação do funcionamento cognitivo é muito ampla para esses transtornos. O alelo defeituoso altera a distribuição para esquerda da curva, mas permanece uma ampla variação de QIs individuais. Além disso, embora haja centenas desses transtornos raros monogênicos, juntos eles respondem por apenas uma pequena parte dos transtornos cognitivos. A maior parte dos transtornos cognitivos é leve e pode estar no extremo inferior da distribuição normal da habilidade cognitiva geral e ser causada por muitos QTLs de pequeno efeito e também por fatores ambientais. A pesquisa em genética molecular sobre a habilidade cognitiva geral será discutida no próximo capítulo.

**FIGURA 7.2**

Causas do transtorno cognitivo geral: fenilcetonúria (PKU), síndrome de Rett (SR), síndrome do X frágil (SXF), síndrome de Lesch-Nyhan (SLN), distrofia muscular de Duchenne (DMD) e neurofibromatose tipo I (NFI). Apesar da média mais baixa dos QIs, encontra-se uma grande variação no funcionamento cognitivo.

TRANSTORNO COGNITIVO GERAL: ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS

Muito mais comuns do que as causas monogênicas do transtorno cognitivo geral são as anormalidades cromossômicas que levam a alterações cognitivas. As mais comuns são as anormalidades que envolvem um cromossomo extra inteiro, mas deleções de partes dos cromossomos também podem contribuir para o transtorno cognitivo. À medida que a resolução da análise cromossômica se torna mais apurada, aumenta-se a probabilidade de identificação de se encontrem muitas deleções ainda menores. Em um estudo com crianças apresentando transtornos de causas desconhecidas, que variavam de moderado a grave, foram encontradas anormalidades cromossômicas sutis em 7% dessas crianças, enquanto que essas mesmas alterações cromossômicas foram encontradas em apenas 0,5% das crianças com transtornos cognitivos leves (Knight et al., 1999). A aplicação recente de microarranjos (ver Capítulo 6) tem levado a uma explosão de investigações sobre

pequenas deleções e rearranjos cromossômicos (de Vries et al., 2005; Knight e Regan, 2006; Mao e Pevsner, 2005; Ming et al., 2006; Rooms, Reyniers e Kooy, 2005). Tem sido observado que aproximadamente 5% dos indivíduos com transtornos cognitivos têm anormalidades cromossômicas leves (Moog et al., 2005). Como no estudo de Knight e colaboradores (1999), essas anormalidades sutis são encontradas em transtornos que variam de moderados a graves, mas não em transtornos leves, que estão no extremo inferior da distribuição normal da habilidade cognitiva geral, conforme discutido no próximo capítulo.

A *síndrome de Angelman (SA)*, mencionada no Capítulo 3 como exemplo de *imprinting* genômico, envolve uma pequena deleção no cromossomo 15q11 que geralmente ocorre de forma espontânea durante a formação dos gametas, não se caracterizando como uma anormalidade herdada geração após geração (Cassidy e Schwartz, 1998). Quando a deleção é proveniente do óvulo da mãe (1 em cada 25.000 nascimentos), ela causa transtorno cognitivo moderado, deambulação anor-

mal, incapacidade de fala, convulsões e um comportamento alegre permanente que inclui risos frequentes e excitabilidade (Williams et al., 2006). Quando herdada do pai (1 em cada 15.000 nascimentos), a mesma deleção cromossômica causa a *síndrome de Prader-Willi* (SPW ou PWS, do inglês *Prader-Willi syndrome*), que mais notadamente envolve hiperfagia (hábito de comer excessivo) e explosões de humor, mas também leva a múltiplas dificuldades de aprendizagem e redução de QI para índices abaixo da média. Em um quarto dos casos, contudo, a SPW ocorre porque são herdadas duas cópias maternas do cromossomo 15, mas nenhuma cópia paterna (Whittington, Butler e Holland, 2007). Na maioria das vezes, essa anormalidade cromossômica ocorre espontaneamente. O risco dos irmãos de afetados apresentarem a doença é baixo, menor que 1%. Ambas as síndromes, SA e SPW, podem ser provocadas por genes diferentes na região do 15q11 (Cassidy e Schwartz, 1998). A SA geralmente envolve o gene que codifica a proteína ubiquitina ligase, *UBE3A*. A ubiquitina ligase é uma enzima importante do sistema celular de degradação proteica e é crucial para o desenvolvimento cerebral (Kishino, Lalande e Wagstaff, 1997). Assim como os genes discutidos acima, o *UBE3A* apresenta muitas mutações diferentes, a maioria espontânea (Fang et al., 1999). A SPW envolve um grupo de sete genes incluindo o gene *SNRPN*, que afeta o processamento do RNAm (Schweizer, Zynger e Francke, 1999).

A *síndrome de Williams*, com uma incidência de aproximadamente 1 em cada 10.000 nascimentos, é causada por uma deleção de uma pequena região do cromossomo 7 (7q11.2), que inclui mais de 20 genes. A maioria dos casos é espontânea. A síndrome de Williams envolve transtornos do tecido conjuntivo que leva ao retardo do crescimento e a problemas médicos múltiplos. O transtorno cognitivo geral é

comum, e os indivíduos mais afetados têm dificuldades de aprendizagem e necessitam de educação especial. Quando adultos, os indivíduos mais afetados não são capazes de viver de forma independente. Um dos sintomas comportamentais mais comuns é a hipersensibilidade ao barulho. Quando a síndrome de Williams começou a ser estudada, os pesquisadores achavam que as habilidades de linguagem expressiva dos indivíduos afetados eram superiores às suas outras habilidades cognitivas. Entretanto, pesquisas posteriores indicaram que a linguagem está tão afetada quanto as outras habilidades cognitivas, embora os efeitos sejam altamente variáveis (Greer, Brown, Pai, Choudry e Klein, 1997; Karmiloff-Smith et al., 1997). Como é típico das anormalidades cromossômicas que incluem vários genes, não é encontrada nenhuma patologia consistente (Cherniske et al., 2004). Entre os 20 genes deletados estão o gene da elastina (*ELN*) e o gene de uma enzima chamada LIM-quinase (*LIMK*). Nas células normais, a elastina é um componente chave do tecido conjuntivo, conferindo suas propriedades elásticas. A mutação ou deleção da *ELN* leva à doença vascular observada na síndrome de Williams. A *LIMK* é expressa em altos níveis no cérebro, e acredita-se que a ausência da LIM-quinase responda pelo transtorno cognitivo na síndrome de Williams.

As próximas seções incluem as descrições das anormalidades cromossômicas clássicas que envolvem transtorno cognitivo. Os cromossomos e as anormalidades cromossômicas, tais como as não disjunções e o caso especial das anormalidades que envolvem o cromossomo X, já foram apresentados nos Capítulos 3 e 4.

Síndrome de Down

Conforme descrito no Capítulo 3, a síndrome de Down é causada por uma

trissomia do cromossomo 21 (Roizen e Patterson, 2003). Ela foi um dos primeiros transtornos genéticos identificados e a sua história de 150 anos caminha junto com a história da pesquisa genética (Patterson e Costa, 2005). Ela é a causa mais importante de transtorno cognitivo geral e ocorre em aproximadamente 1 em 1.000 nascimentos. Ela é tão comum que as suas características gerais são provavelmente familiares a todas as pessoas (Figura 7.3). Mais de 300 características anormais têm sido relatadas para as crianças com síndrome de Down, e muitos transtornos físicos compõem o diagnóstico. Essas características incluem tecido aumentado do pescoço, fraqueza muscular, íris manchada, boca aberta e língua projetada. Alguns sintomas, como o tecido aumentado do pescoço, ficam menos proeminentes quando a criança cresce. Outros sintomas,



FIGURA 7.3
Criança com síndrome de Down (Laura Dwight/
Peter Arnold).

como o transtorno cognitivo e a estatura baixa, são notados apenas posteriormente. Aproximadamente dois terços dos indivíduos afetados têm déficits auditivos e um terço tem defeitos cardíacos, levando a uma expectativa média de vida de 50 anos. Segundo observado por Langdon Down, que identificou o transtorno em 1866, as crianças com síndrome de Down parecem ser teimosas, porém em geral amáveis. Embora se possa atribuir esses diversos efeitos à expressão aumentada de genes específicos do cromossomo 21 (porque existem três cópias do cromossomo), é possível que ter tanto material genético extra crie uma instabilidade geral no desenvolvimento. Os modelos de estudos com animais desempenharam um papel importante no entendimento do desbalanço gênico na síndrome de Down em geral (Antonarakis, Lyle, Dermitzakis, Reymond e Deutch, 2004) e em particular nos transtornos cognitivos (Seregaza, Roubertoux, Jamon e Soumireu-Mourat, 2006). Os avanços da genética estimularam a retomada das pesquisas sobre a síndrome de Down na esperança de melhorar pelo menos alguns dos seus sintomas (Antonarakis e Epstein, 2006).

A característica mais impressionante da síndrome de Down é a deficiência cognitiva geral. Como em todos os casos em que as alterações cromossômicas ou monogênicas influenciam a capacidade cognitiva geral, os indivíduos afetados apresentam uma ampla variação de QI. O QI médio entre as crianças com síndrome de Down é 55, no máximo 10% dos indivíduos se localizam no extremo inferior da curva normal de distribuição de QI. Na adolescência, as capacidades de linguagem estão em geral próximas ao nível de uma criança de três anos. A maioria dos indivíduos com síndrome de Down que chega aos 45 anos sofre de declínio cognitivo de demência, tendo sido esta a primeira pista a sugerir que um gene rela-

cionado à demência poderia estar no cromossomo 21 (ver mais adiante).

No Capítulo 3, a síndrome de Down foi usada como um exemplo de exceção à lei de Mendel porque ela não permanece nas famílias. Como os indivíduos com síndrome de Down não se reproduzem, a maioria dos novos casos surgem a partir de novos eventos de não disjunção do cromossomo 21 a cada geração. Outra característica importante da síndrome de Down é que ela ocorre com muito maior frequência em mulheres que dão à luz com mais idade, pelas razões explicadas no Capítulo 3.

Anormalidades nos cromossomos sexuais

Os cromossomos X extras também causam transtornos cognitivos, embora o efeito seja muito variável, e este é o motivo pelo qual muitos casos permanecem não diagnosticados (Lanfranco, Kamischke, Zitzmann e Nieschlag, 2004). Em homens, um cromossomo X extra causa a *síndrome masculina de XXY*. Ela é muito comum, ocorrendo em aproximadamente 1 para 500 nascimentos do sexo masculino. Os principais problemas envolvem níveis baixos de testosterona após a adolescência, levando à infertilidade, testículos pequenos e desenvolvimento de mamas. A detecção precoce e a terapia hormonal são importantes para minimizar os efeitos, embora a infertilidade permaneça (Simm e Zacharin, 2006). Os homens com síndrome masculina de XXY também têm um QI um pouco mais baixo do que a média, e a maioria tem problemas de fala e linguagem e baixo desempenho escolar (Mandoki, Sumner, Hoffman e Riconda, 1991). Nas mulheres, os cromossomos X extras (chamados de *síndrome do triplo X*) ocorrem em aproximadamente 1 em cada 1.000 nascimentos do sexo feminino. As mulheres com triplo X apresentam um QI

médio de 85, mais baixo do que para os homens XXY (Bender, Linden e Robinson, 1993). Ao contrário dos homens XXY, as mulheres XXX têm desenvolvimento sexual normal e são capazes de conceber filhos; elas têm tão poucos problemas que estes são raramente detectados clinicamente. As capacidades verbais são mais baixas do que as não verbais e muitas precisam de terapia da fala. Tanto para os indivíduos XXY quanto para os XXX, a circunferência da cabeça ao nascimento é menor do que a média, uma característica que sugere que os déficits cognitivos possam ser de origem pré-natal (Ratcliffe, 1994). Como geralmente ocorre com as anormalidades cromossômicas, as imagens estruturais do cérebro indicam efeitos difusos (Giedd et al., 2007).

Além de um cromossomo X extra, é possível que os homens tenham um cromossomo Y extra (XYY) e que as mulheres tenham apenas um cromossomo X (XO, chamado de *síndrome de Turner*). Não existe síndrome equivalente de homens com um cromossomo Y e sem cromossomo X porque isso é fatal. Os homens XYY, em torno de 1 em cada 1.000 nascimentos masculinos, após a adolescência são mais altos do que a média e têm desenvolvimento sexual normal. Mais de 95% dos homens XYY nem mesmo sabem que têm um cromossomo Y extra. Embora tenham menos problemas cognitivos do que os homens XXY, aproximadamente a metade dos indivíduos XYY tem dificuldades de fala e problemas de linguagem e leitura (Geerts, Steyaert e Fryns, 2003). O QI médio desses indivíduos é aproximadamente 10 pontos mais baixo do que o dos seus irmãos com cromossomos sexuais normais. A delinquência juvenil também está associada ao XYY. A síndrome XYY foi o centro das atenções na década de 1970, quando foi sugerido que esses homens seriam mais violentos, uma sugestão possivelmente baseada na suposição de um

“supermacho” com características masculinas exageradas em decorrência do cromossomo Y extra, embora isso não tenha sido confirmado pelas pesquisas.

A síndrome de Turner (XO) ocorre em aproximadamente 1 a cada 2.500 nascimentos do sexo feminino, embora 98% dos fetos XO sejam abortados, respondendo por 10% do número total de abortos espontâneos. As alterações principais são a baixa estatura e o desenvolvimento sexual anormal; a infertilidade é comum. A puberdade raramente ocorre sem que seja feito um tratamento hormonal; e, mesmo com terapia, o indivíduo é infértil porque não ovula. O tratamento hormonal é atualmente um procedimento padrão e muitas mulheres com XO já são capazes de gerar filhos após fertilização *in vitro* (Stratakis e Rennert, 2005). Embora o QI verbal esteja em torno do normal, o QI de desempenho é mais baixo, em torno de 90, após a adolescência (Smith, Kimberling e Pennington, 1991).

Resumindo

Pequenas deleções nos cromossomos podem resultar em transtorno cognitivo, como o das síndromes de Angelman, de Prader-Willi e de Williams. A causa mais comum do transtorno cognitivo é a síndrome de Down, que se deve à presença de três cópias do cromossomo 21. O transtorno cognitivo leve geralmente ocorre em indivíduos com cromossomos X extras: homens XXY e mulheres XXX. Algumas alterações cognitivas aparecem em homens com um cromossomo Y extra e em mulheres com síndrome de Turner quando falta um cromossomo X. Embora a habilidade cognitiva média desses grupos seja geralmente mais baixa do que a média de toda a população, os indivíduos nesses grupos apresentam uma ampla variação de funcionamento cognitivo. Uma área interessante da pesquisa aplica técnicas de microarranjos para detectar anormalidades cromossômicas discretas, as quais respondem por aproximadamente 5% dos indivíduos com transtorno cognitivo de moderado a grave.

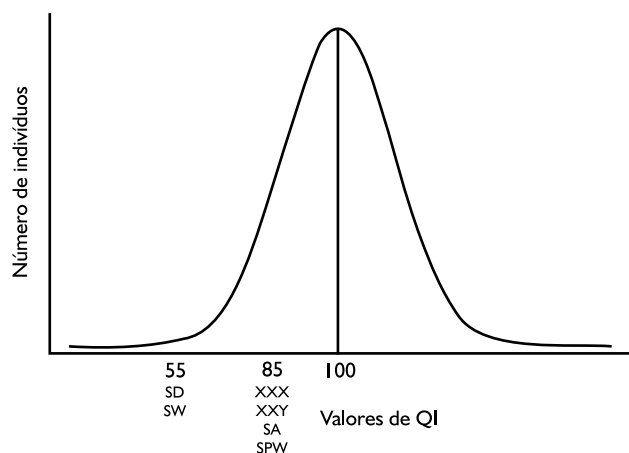
A Figura 7.4 ilustra as causas cromossômicas mais comuns de transtorno cognitivo geral. Mais uma vez, deve ser enfatizado que existe uma grande variação do funcionamento cognitivo em torno dos escores médios de QI apresentados na figura.

TRANSTORNOS DE APRENDIZAGEM

Os transtornos de aprendizagem envolvem processos cognitivos relacionados às aquisições escolares, especialmente a leitura, mas também comunicação e matemática. A pesquisa em genética do comportamento traz a genética para o campo da psicologia educacional, a qual demorou a reconhecer a importância da influência genética (Plomin e Walker, 2003; Wooldridge, 1994), apesar dos professores reconhecerem isso na sala de aula (Walker e Plomin, 2005). Esta seção se detém ao baixo desempenho nos processos cognitivos relacionados às aquisições acadêmicas, enquanto o Capítulo 9 enfocará a variação normal nesses processos. Iniciamos pelo transtorno de leitura porque a leitura é o problema principal em aproximadamente 80% das crianças com transtorno de aprendizagem diagnosticado. Consideramos depois os transtornos de comunicação e das habilidades matemáticas e por fim as suas inter-relações.

Transtorno de leitura

Aproximadamente 10% das crianças possuem dificuldades para aprender a ler. As crianças com transtorno de leitura (também conhecido como *dislexia*) leem devagar e frequentemente com pouca compreensão. Quando leem em voz alta, seu desempenho é fraco. Algumas crianças podem apresentar causas específicas, como um transtorno cognitivo, dano cere-

**FIGURA 7.4**

As causas cromossômicas mais comuns do transtorno cognitivo geral são a síndrome de Down (SD) e as anormalidades dos cromossomos sexuais XXX e XXY. Os QIs médios dos indivíduos com XYY e XO são apenas um pouco mais baixos do que o normal e, portanto, não estão listados. As deleções de partes muito pequenas dos cromossomos contribuem de forma importante para o transtorno cognitivo geral, mas a maioria é rara, como a síndrome de Angelman (SA), síndrome de Prader-Willi (SPW) e a síndrome de Williams (SW). Para todas essas anormalidades cromossômicas, encontra-se uma grande variação das funções cognitivas.

bral, problemas sensoriais e privações. Entretanto, muitas outras sem tais problemas também encontram dificuldade para ler.

Estudos com famílias mostraram que o transtorno de leitura está presente entre os membros das famílias. O maior estudo familiar envolveu 1044 indivíduos de 125 famílias que apresentavam uma criança com déficit de leitura e mais outras 125 famílias sem transtorno que foram usadas como controle (DeFries, Vogler e LaBuda, 1986). Os irmãos e pais das crianças com transtornos de leitura tiveram desempenho significativamente menor em testes de leitura do que os irmãos e pais das crianças do controle. Os primeiros estudos com gêmeos realizados com pequenas amostras sugeriram que fatores genéticos estavam envolvidos com as semelhanças familiares em relação ao transtorno de leitura (Bakwin, 1973; Decker e Vandenberg, 1985), embora outro estudo tenha mostrado pouca evidência disso (Stevenson, Graham, Fredman e McLoughlin,

1987). Posteriormente, um estudo com uma amostra maior de gêmeos confirmou a participação genética nesse transtorno (De Fries, Knopik e Wadsworth, 1999). Entre os mais de 250 pares de gêmeos em que pelo menos um membro do par tinha transtorno de leitura, observou-se uma concordância de 66% para os gêmeos idênticos e de 36% para os fraternos, um resultado que sugere influência genética substancial. Outro estudo grande com gêmeos realizado no Reino Unido encontrou resultados similares em relação ao transtorno da leitura e habilidade de leitura durante os primeiros anos escolares (Harlar, Spinath, Dale e Plomin, 2005c; Kovas, Haworth, Dale e Plomin, 2007). Em todos esses estudos, a influência do ambiente foi pequena, respondendo por menos de 20% da variância (Olson, 2007).

Como parte do estudo de gêmeos de DeFries e colaboradores, foi desenvolvido um novo método para estimar a contribuição da genética para a diferença entre a

GENERALIDADES

Stephen A. Petrill é um psicólogo do desenvolvimento interessado nos processos de interação gene-ambiente que influenciam o desenvolvimento das habilidades para a leitura e matemática. Recebeu seu treinamento de graduação em psicologia pela Universidade de Notre Dame (University of Notre Dame) e se graduou na Universidade Case Western Reserve (Case Western Reserve University); fez sua pesquisa de pós-graduação em Londres e na Universidade Penn State (Penn State University). Petrill é atualmente professor de desenvolvimento humano e ciências da família na Universidade do Estado de Ohio (Ohio State University). Desde os tempos da graduação, vem se interessando pela genética do comportamento devido à sua natureza interdisciplinar. Ele está convencido de que com a integração das visões genética, neuropsicológica, cognitiva e psicométrica será possível construir melhores teorias do desenvolvimento. Seu interesse especial reside na identificação das influências ambientais e genéticas que afetam o desenvolvimento das habilidades para a leitura e matemática. Existem algumas influências ambientais que são consistentes com o desenvolvimento da leitura e da matemática? Como o ambiente varia durante o desenvolvimento e como essa variação está relacionada às diferenças individuais na melhoria ou declínio do desempenho acadêmico ao longo do tempo? Qual o impacto que as correlações e interações gene-ambiente causam no desenvolvimento das habilidades para a leitura e matemática? Apesar das implicações sobre a aplicação teórica e a prática, surpreendentemente ainda se dispõe de poucas respostas para essas importantes perguntas.



dificuldade de leitura dos probandos e a habilidade média da população. Esse tipo de análise é chamado de *análise dos extremos de DF*, devido ao nome dos seus criadores (De Fries e Fulker, 1985), e está descrita no Quadro 7.1. Em uma metanálise de todos os estudos sobre a dificuldade da leitura, a análise dos extremos de DF para esse transtorno estima que aproximadamente 60% das diferenças das médias dos probandos e das médias da população sejam herdadas (Plomin e Kovas, 2005). A análise também sugere ligações genéticas entre o transtorno de leitura e a variação normal nas habilidades para a leitura.

Conforme descrito no início deste capítulo, os transtornos cognitivos moderado e profundo são causados por mutações gênicas e anormalidades cromossômicas que não contribuem de forma importante para a variação observada dentro dos limites de normalidade da capacidade cognitiva. Em contraste, o transtorno cognitivo leve parece diferir quantitativamente,

e não qualitativamente, da variação normal na habilidade cognitiva. Ou seja, o transtorno cognitivo leve está na extremidade inferior da curva normal de distribuição das habilidades cognitivas, assim como as influências genéticas ambientais. Os resultados para o transtorno de leitura e outros transtornos comuns são mais similares aos do transtorno cognitivo leve do que aos do transtorno cognitivo mais grave. Dito de uma forma mais provocativa, esses achados a partir da análise dos extremos de DF sugerem que transtornos comuns como o de leitura não são realmente transtornos, eles simplesmente representam a extremidade inferior da distribuição normal. Essa importante conclusão foi resumida na expressão “o anormal é normal” (Plomin e Kovas, 2005). Essa visão se encaixa na hipótese do *locus* de traços quantitativos (QTL) (ver Capítulo 6). A hipótese do QTL considera que a influência genética se deve a muitos genes de pequeno efeito que contribuem para

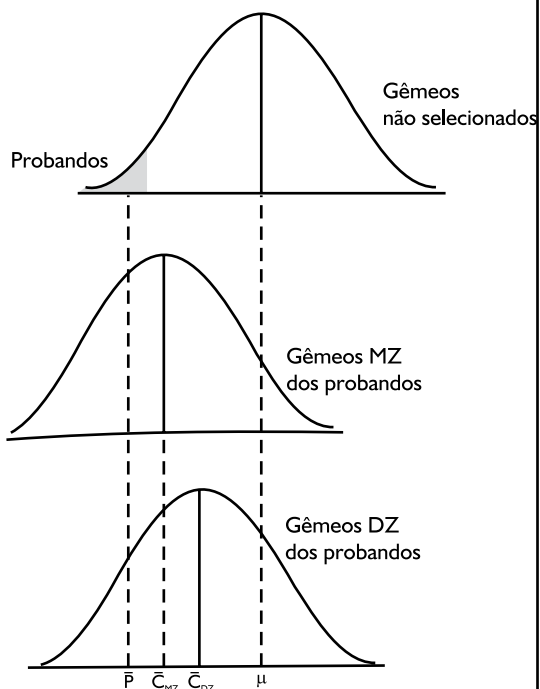
QUADRO 7.1**ANÁLISE DOS EXTREMOS DE DF**

As causas genéticas e ambientais das diferenças individuais observadas dentro dos limites normais de variabilidade em uma população podem diferir daquelas responsáveis pela diferença entre as médias de um grupo extremo e a do resto da população. Por exemplo, identificar a influência genética nas diferenças individuais da habilidade para a leitura em uma amostra não selecionada (Capítulo 9) não significa que a diferença média na habilidade para a leitura observada entre indivíduos com transtorno de leitura e o resto da população também seja influenciada por fatores genéticos. Por outro lado, é possível que o transtorno de leitura represente o extremo de um *continuum* da habilidade para a leitura, mais do que um transtorno distinto. Ou seja, o transtorno de leitura pode ser quantitativo e não qualitativamente diferente da variação normal da habilidade para a leitura. A análise dos extremos de DF, assim chamada devido ao nome dos seus criadores (De Fries e Fulker, 1985, 1988), aborda essas questões importantes referentes às relações entre o normal e o anormal.

A análise dos extremos de DF considera os escores quantitativos dos familiares dos probandos ao invés de simplesmente formular um diagnóstico dicotômico para os familiares e definir a concordância com o transtorno. A próxima figura apresenta as distribuições hipotéticas do desempenho na leitura de uma amostra não selecionada de gêmeos e de gêmeos de probandos (P) com transtorno de leitura (MZ, gêmeos idênticos monozigóticos; DZ, gêmeos fraternos dizigóticos) (De Fries, Fulker e LaBuda, 1987). O escore médio dos probandos é (\bar{P}). A regressão diferencial entre as médias dos gêmeos dos probandos MZ e DZ (\bar{C}_{MZ} e \bar{C}_{DZ}) e a média da população (μ) fornece uma estimativa da influência genética. Ou seja, sendo o déficit da leitura dos probandos herdável, os escores quantitativos dos gêmeos idênticos serão mais parecidos aos escores dos probandos do que serão os escores dos seus gêmeos fraternos. Em outras palavras, a média dos escores de leitura para os gêmeos idênticos dos probandos irá se deslocar (regredir) menos em direção à média da população do que as médias dos escores dos seus gêmeos fraternos.

Os resultados para o transtorno de leitura são similares aos ilustrados na figura. Os escores dos irmãos gêmeos idênticos dos probandos se aproximam menos em relação à média da população do que os dos cogêmeos fraternos. Esse achado sugere que a genética contribui para a diferença média entre os probandos com transtorno de leitura e a população. As *correlações de grupo* de gêmeos oferecem um índice de quanto os gêmeos dos probandos regredem em direção à média da população. Para o transtorno de leitura, as correlações de grupo de gêmeos são: 0,90 para os gêmeos idênticos e 0,65 para os gêmeos fraternos. O dobro da diferença entre as correlações desses grupos sugere uma *herdabilidade de grupo* de 50%, similar aos resultados das análises dos extremos de DF mais sofisticadas (DeFries e Gillis, 1993). Em outras palavras, metade da diferença média entre os probandos e a população é herdável. Isto é chamado de “herdabilidade do grupo”, para diferenciá-la da estimativa usual de herdabilidade, a qual se refere às diferenças entre os indivíduos e não às diferenças médias entre os grupos.

A análise dos extremos de DF é conceitualmente similar ao modelo do limiar de predisposição descrito no Quadro 3.1. A diferença principal é que o modelo do limiar pressupõe uma característica contínua, muito embora ele avalie



(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

um transtorno dicotômico. A análise de limiar de predisposição converte os dados do diagnóstico dicotômico em um constructo hipotético de limiar contínuo de predisposição subjacente. Em contraste, a análise dos extremos de DF avalia ao invés de pressupor um *continuum*. Se todas as suposições do modelo do limiar de predisposições forem corretas para um transtorno particular, ele irá produzir resultados similares à análise dos extremos de DF até o ponto em que a característica quantitativa avaliada esteja subjacente ao transtorno qualitativo (Plomin, 1991). No caso do transtorno de leitura, uma análise do limiar de probabilidade dos dados desses gêmeos produz uma estimativa de herdabilidade do grupo similar à da análise dos extremos de DF.

Além disso, a análise dos extremos de DF pode ser usada para determinar as origens genéticas e ambientais da co-ocorrência entre os transtornos. Por exemplo, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (ver Capítulo 12) é frequentemente encontrado entre crianças com transtorno de leitura. A análise multivariada dos extremos de DF sugere que os fatores genéticos sejam fortemente responsáveis por essa sobreposição dos dois transtornos, especialmente quanto ao componente da desatenção (Willcutt, Pennington e DeFries, 2000). Em outras palavras, os dois transtornos parecem compartilhar as mesmas influências genéticas.

uma distribuição normal dos traços quantitativos. O que chamamos de transtornos e incapacidades é o extremo inferior dessas distribuições dos traços quantitativos. A hipótese do QTL prediz que quando forem identificados os genes associados ao transtorno de leitura, os mesmos genes serão associados à variação normal na habilidade de leitura.

A pesquisa inicial sobre a genética molecular do transtorno de leitura considerava que o alvo fosse um gene único principal, em vez de QTLs. Vários tipos de herança foram propostos, especialmente a transmissão dominante autossômica e a transmissão recessiva ligada ao X. A hipótese de herança autossômica dominante leva em conta o alto índice de semelhança familiar, porém não consegue justificar o fato de que quase um quinto dos indivíduos com transtorno de leitura não têm parentes afetados. A hipótese de herança recessiva ligada ao X é sugerida quando um transtorno ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres, como é o caso do transtorno de leitura. Contudo, esta hipótese não explica a herança do transtorno de leitura. Conforme descrito no Capítulo 3, uma das características típicas da herança recessiva ligada ao X

é a ausência da transmissão do pai para o filho, porque os filhos herdaram seu cromossomo X apenas da mãe. Ao contrário da herança recessiva ligada ao X, o transtorno de leitura é transmitido do pai para o filho com a mesma frequência com que é transmitido da mãe para o filho. Atualmente é aceito que, assim como a maioria dos transtornos complexos, o transtorno da leitura é causado por múltiplos genes, como também por múltiplos fatores ambientais (Fischer e DeFries, 2002).

Um dos achados mais marcantes da genética comportamental na década passada foi a descoberta do primeiro *locus* quantitativo relacionado a um traço de transtorno comportamental humano, tendo este sido para o transtorno de leitura a partir da *análise da linkage de QTL* em pares de irmãos (Cardon et al., 1994). Conforme explicado no Capítulo 6, irmãos podem compartilhar 0, 1 ou 2 alelos de um marcador particular de DNA. Se aqueles que compartilham mais alelos também são mais similares quanto ao traço quantitativo como o transtorno de leitura, então é provável que seja o caso da *linkage de QTL*. No trabalho de Cardon e colaboradores (1994), o compartilhamento de alelos de QTL ficou muito mais evidente

quando um dos irmãos apresentava um escore extremo para o traço quantitativo. Quando um irmão apresentava o transtorno da leitura, o escore na habilidade para a leitura do outro irmão também era mais baixo quando os irmãos compartilhavam os alelos de marcadores de DNA localizados no braço curto do cromossomo 6 (6p21). Esses resultados estão representados pela linha pontilhada no gráfico da Figura 7.5, que ilustra a análise de ligação de QTL para quatro marcadores de DNA localizados nessa região cromossômica, 6p21. Pode-se observar que a presença de ligação gênica no marcador D6S105 foi estatisticamente significativa tanto entre irmãos ($p=0,05$, linha pontilhada) quanto entre irmãos fraternos de outra amostra independente ($p=0,01$, linha contínua da Figura 7.5). Ligações gênicas foram também encontradas em outros três marcadores dessa mesma região (Figura 7.5) e em regiões vizinhas (6p23-21.3), relatados por vários outros estudos (Fischer et

al., 1999, 2002; Gayán et al., 1999; Grigorenko et al., 1997; Grigorenko, Wood, Meyer e Pauls, 2000; Kaplan et al., 2002; Turic et al., 2003). Mais recentemente, a ligação gênica na região cromossômica 6p foi relatada em famílias que falam Swahili, na Tanzânia (Grigorenko, Naples e Chang, 2007). Apesar dos resultados consistentes sobre a ocorrência de ligação gênica, tem sido difícil identificar, entre as centenas de genes presentes nessa rica região do cromossomo 6, genes específicos envolvidos com a ligação de QTL. Contudo, as investigações têm se direcionado para dois genes muito próximos localizados na região 6p22: *KIAA0319* e *DCDC2* (Fischer e Francks, 2006; McGrath, Smith e Pennington, 2006; Williams e O'Donovan, 2006). Ambos sugerem uma via plausível entre os genes, cérebro e comportamento (Galaburda, LoTurco, Ramus, Fitch e Rosen, 2006).

Em 1983, foram realizadas análises tradicionais de genealogias para mostrar

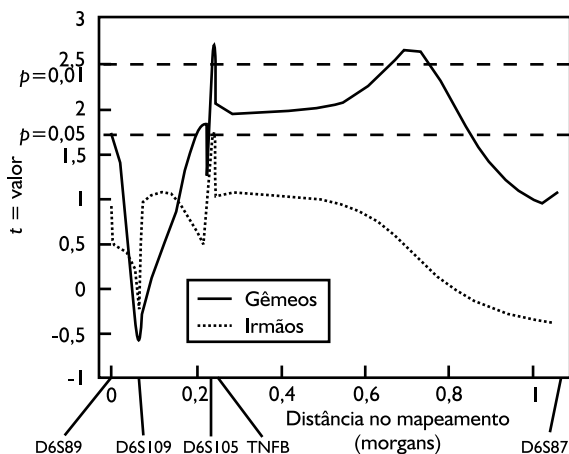


FIGURA 7.5

Ligação de QTL para transtorno de leitura em duas amostras independentes, em que pelo menos um membro do par tem transtorno de leitura: irmãos (linha pontilhada) e gêmeos fraternos (linha contínua). D6S89, D6S109, D6S105 e TNFB são marcadores de DNA na região 6p21 do cromossomo 6. Os valores t são índices de significância estatística. A presença de ligação no marcador D6S105 é significativa no nível $p = 0,05$ para irmãos e no $p = 0,01$ para gêmeos fraternos. (Segundo Cardon et al., 1994; modificado a partir de DeFries e Alarcón, 1996; cortesia de Javier Gayán.)

a existência de ligação gênica no cromossomo 15 (15q21) (Smith, Kimberling, Pennington e Lubs, 1983). Embora dois estudos anteriores tenham sido realizados sem sucesso, vários estudos têm relatado a ocorrência de ligação gênica na região 15q15-21, da qual fazem parte aproximadamente 10 milhões de bases de nucleotídeos (Chapman et al., 2004; Fulker et al., 1991; Grigorenko et al., 1997; Marino et al., 2004; Morris et al., 2004; Schulte-Körne et al., 1998; Smith, Kimberling e Pennington, 1991). Esse achado importante foi seguido de inúmeras tentativas fracassadas de se identificar o gene específico responsável pela ligação de QTL presente nessa região cromossômica (Taipale et al., 2003), e essa busca ainda continua (Fischer e Francks, 2006). Outras ligações gênicas associadas ao transtorno de leitura localizadas em 1p34-p36, 2p16-p15 e 18p11 se mostram mais consistentes do que as ligações associadas a outros transtornos com-

plexos (Schumacher, Hoffmann, Schmael, Shulte-Körne e Nothen, 2007).

Transtornos de comunicação

O DSM-IV inclui quatro tipos de transtornos de comunicação: transtorno de linguagem expressiva (colocar os pensamentos em ordem), transtorno misto da linguagem receptiva (compreender a linguagem dos outros) e da linguagem expressiva, transtorno fonológico (articulação) e tartamudez (fala interrompida por palavras, sílabas ou sons prolongados ou repetidos). Estão excluídos a perda da audição, o transtorno cognitivo e os transtornos neurológicos. A pesquisa genética sugere que todos esses problemas cognitivos estão associados geneticamente aos problemas de linguagem diagnosticados clinicamente (Bishop, 2006).

GENERALIDADES

Shelley Smith é professora de pediatria e diretora do Centro de Genética Molecular Hattie B. Munroe (Hattie B. Munroe Molecular Genetics Center) na Universidade de Nebraska (University of Nebraska Medical Center, Omaha) nos Estados Unidos.

A Dra. Smith formou-se como médica geneticista na Universidade de Indiana (Indiana University). Seu interesse específico pelo transtorno de leitura (a dislexia) começou com a análise de grandes heredogramas feita pelo Dr. Herbert Lubs, em que o transtorno parecia ser herdado de forma autossômica dominante. Estudos similares posteriores de análise de segregação em multigerções familiares e em outras populações indicaram que a dislexia é um traço quantitativo complexo influenciado por vários genes principais. Isso levou a uma colaboração duradoura com o Dr. John DeFries, do Instituto de Genética do Comportamento (Institute for Behavioral Genetics), que reuniu um excelente grupo de pesquisadores que investigava as características fenotípicas e os parâmetros genéticos da dislexia em um grande estudo com gêmeos. Essa população bem caracterizada foi fundamental para os estudos iniciais de ligação gênica, o que levou à localização de ligações nos cromossomos 6 e 15 (6p e 15q), cujos resultados vêm sendo reproduzidos por inúmeros grupos independentes de pesquisa. Enquanto a avaliação cuidadosa do fenótipo da dislexia foi de importância crítica para o sucesso dos estudos de ligação e de associação por reduzirem a heterogeneidade amostral, estudos adicionais têm mostrado que pelo menos alguns desses *loci* podem ter efeitos mais abrangentes influenciando outros traços relacionados. As pesquisas com o Dr. Bruce Pennington e o Dr. Erik Willcutt indicaram que esses *loci* podem estar envolvidos com uma condição relacionada, o transtorno fonológico, e também no TDAH.



Vários estudos com famílias que avaliaram os transtornos de comunicação de forma ampla indicam que esses transtornos são familiares (Stromswold, 2001). Para crianças com transtornos de comunicação, em torno de um quarto dos seus parentes de primeiro grau relatam transtornos similares; enquanto que esses transtornos de comunicação aparecem em aproximadamente 5% dos parentes dos controles (Felsenfeld, 1994). Estudos de gêmeos sugerem que essa semelhança familiar seja genética em sua origem. Uma revisão sobre os estudos de gêmeos com transtorno da linguagem mostrou concordâncias entre os gêmeos de 75% para os gêmeos MZ e 43% para os DZ (Stromswold, 2001). Utilizando-se a *análise dos extremos de DF*, a herdabilidade média do grupo considerado foi 43% para os transtornos de linguagem (Plomin e Kovas, 2005). Um amplo estudo com gêmeos abordou o atraso da linguagem na infância e encontrou uma herdabilidade alta, mesmo aos 2 anos (Dale et al., 1998). O único estudo de adoção sobre transtornos de comunicação confirma os resultados com gêmeos, sugerindo uma influência genética substancial (Felsenfeld e Plomin, 1997).

A alta herdabilidade dos transtornos de comunicação atraiu a atenção da genética molecular. Um importante trabalho relatou em uma família uma mutação em um gene (*FOXP2*) responsável por um tipo incomum de limitação de fala e de linguagem que inclui déficits no controle motor oral-facial (Lai, Fisher, Hurst, Vargha-Khadem e Monaco, 2001). Inapropriadamente esse gene foi considerado pelos meios de comunicação como “o” gene para a linguagem. Contudo, na verdade, a mutação não foi encontrada fora da família original (Meaburn, Dale, Craig e Plomin, 2002; Newbury et al., 2002). Estudos de ligação do QTL também apontaram para ligações gênicas em 16q e 19q (SLI Consortium, 2004).

Os estudos de família sobre tartamudez realizados nos últimos 50 anos demonstraram que aproximadamente um terço dos gogos tem outros gogos na sua família. A maior parte do nosso conhecimento é proveniente do estudo familiar sobre gagueira de Yale (Yale Family Study of Stuttering), nos Estados Unidos, que inclui quase 600 gogos e mais de 2.000 dos seus parentes de primeiro grau (Kidd, 1983). Estudos de gêmeos indicam que a gagueira é altamente herdável (Andrews, Morris-Yates, Howie e Martin, 1991; Felsenfeld et al., 2000; Howie, 1981; Ooki, 2005). Embora ainda tenhamos muito a aprender sobre a genética da tartamudez, as evidências atuais sugerem uma influência genética substancial (Yairi, Ambrose e Cox, 1996). A pesquisa em genética molecular baseada na análise de ligação de QTL é recente (Suresh et al., 2006).

Transtorno de matemática

Em relação ao desempenho fraco nos testes de matemática, o primeiro estudo de gêmeos sugeriu influência genética moderada (Alarcón, DeFries, Light e Pennington, 1997). Um estudo com crianças de 7 anos, que utilizou os escores do Currículo Nacional do Reino Unido para matemática, relatou concordâncias de aproximadamente 70% para gêmeos MZ e 50% para os DZ (Oliver et al., 2004). Utilizando-se a análise dos extremos de DF, a média da herdabilidade do grupo estudado foi 0,61 para o transtorno de matemática (Plomin e Kovas, 2005). Um estudo recente usou testes de matemática administrados pela internet para selecionar gêmeos de 10 anos com baixo desempenho e relatou uma herdabilidade do grupo de 0,47 para o baixo desempenho em matemática (Kovas, Haworth, Petrill e Plomin, em produção). Não foi relatada

nenhuma pesquisa de genética molecular sobre as dificuldades em matemática.

Comorbidade entre os transtornos de aprendizagem

Os transtornos de aprendizagem se distinguem do transtorno cognitivo, visto que focam aspectos específicos que diferem do transtorno cognitivo geral. No entanto, duas análises genéticas multivariadas (ver o Apêndice) sugerem que existe uma sobreposição genética importante entre as habilidades de leitura e a aprendizagem de matemática (Knopik, Alarcón e DeFries, 1997; Kovas et al., 2007). Estendendo-se a análise dos extremos de DF para a análise bivariada, são relatadas correlações de 0,53 e 0,67 entre o transtorno de leitura e as dificuldades para matemática. Em outras palavras, muitos dos genes que estão envolvidos com o transtorno de leitura também influenciam o transtorno de matemática. A pesquisa genética multivariada foi central para a análise das habilidades cognitivas; essa pesquisa também sugere sobreposição genética substancial entre as diversas habilidades cognitivas, conforme discutido no Capítulo 9.

Resumindo

Dois estudos de gêmeos sugerem a influência genética sobre as dificuldades de aprendizagem, especialmente a de leitura. A influência genética foi também observada sobre as habilidades da leitura e sobre o aprendizado de matemática. As análises multivariadas sugerem que o mesmo fator genético influencia tanto os traços de déficit de leitura com os de aprendizagem da matemática. O primeiro grupo de ligação gênica de QTL relacionado ao comportamento humano foi descrito para o transtorno de leitura.

DEMÊNCIA

Embora o envelhecimento seja um processo altamente variável, em torno de 15% dos indivíduos acima dos 80 anos sofrem de um declínio cognitivo grave conhecido como demência; as mulheres são afetadas duas vezes mais do que os homens (Skoog, Nilsson, Palmertz, Andreasson e Svanborg, 1993). Antes dos 65 anos, a incidência é de menos de 1%. Entre os idosos, a demência é responsável por mais dias de hospitalização do que qualquer outro transtorno psiquiátrico (Cumings e Benson, 1992). Ela é a quarta causa que leva à morte em adultos.

Pelo menos metade de todos os casos de demência envolve a doença de Alzheimer (DA), a qual vem sendo estudada por mais de um século (Goedert e Spillantini, 2006). A DA ocorre muito gradualmente ao longo de muitos anos, começando com a perda da memória para eventos recentes. A leve perda de memória afeta muitos indivíduos idosos, porém é muito mais grave em indivíduos com DA. Também são observadas irritabilidade e dificuldade de concentração. A memória piora gradualmente até atingir comportamentos simples, como se esquecer de desligar o fogão ou o chuveiro e sair perambulando e se perder. Por fim, os indivíduos com DA ficam acamados, às vezes depois de 3 anos, outras vezes depois de 15 anos. Biologicamente, a DA envolve mudanças extensas nas células nervosas do cérebro, incluindo a formação de placas e massas fibrosas (descritas posteriormente) que levam à morte das células nervosas. Embora essas placas e massas fibrosas ocorram até certo ponto na maioria das pessoas idosas, nos idosos, elas geralmente estão restritas ao hipocampo. Em indivíduos com DA, elas são muito mais numerosas e disseminadas.

Outro tipo de demência é o resultado do efeito cumulativo de pequenos derames cerebrais em que o fluxo de sangue

é bloqueado, danificando o cérebro. Esse tipo de demência é chamado de demência multi-infarto (DMI). Considera-se infarto uma área danificada em consequência de um derrame cerebral. Diferente da DA, o DMI é geralmente mais abrupto e envolve sintomas focais como a perda da fala, ao invés de um declínio cognitivo geral. A coocorrência de DA e DMI é encontrada em aproximadamente um terço de todos os casos. O DSM-IV reconhece nove outros tipos de demência, tais como as demências devido à AIDS, a traumatismo cerebral e à doença de Huntington.

Em comparação com a situação do transtorno cognitivo, surpreendentemente sabe-se pouco a respeito da genética quantitativa tanto da DA quanto da DMI. Estudos de família de probandos com DA estimam que o risco da doença para os parentes em primeiro grau é de aproximadamente 50% aos 85 anos, quando os dados são ajustados pela idade dos parentes (McGuffin, Owen, O'Donovan, Thapar e Gottesman, 1994). Até recentemente, o único estudo sobre demência em gêmeos foi realizado há mais de 40 anos. Nesse estudo, que não diferenciava DA de DMI, foram observadas concordâncias de 43% entre os gêmeos idênticos e 8% entre os gêmeos fraternos, resultados que sugerem influência genética moderada (Kallmann e Kaplan, 1955). Estudos mais recentes de gêmeos com DA, também encontraram evidências de influência genética, com concordâncias duas vezes maiores para os gêmeos idênticos do que para os fraternos tanto na Finlândia (Raiha, Kaprio, Koskenvo, Rajal e Sourander, 1996), Noruega (Bergeman, 1997), Suécia (Gatz et al., 1997) quanto nos Estados Unidos (Breitner et al., 1995). No maior estudo de gêmeos até o momento, a predisposição para DA foi estimada pela herdabilidade de 0,58 (Gatz et al., 2006).

Alguns dos achados mais importantes da genética molecular para os

transtornos de comportamento são provenientes da pesquisa sobre a demência (Pollen, 1993). As pesquisas têm focado um tipo raro de doença de Alzheimer (1 em 10.000) que aparece antes dos 65 anos e apresenta evidências de herança autossômica dominante. A maioria desses casos com início precoce se deve a um gene (*PS1*, de presenilina-1) no cromossomo 14 (St. George-Hyslop et al., 1992). Em 1995, quando o gene do *PS1* foi identificado (Sherrington et al., 1995), observou-se também um segundo gene similar ao *SP1*, localizado no cromossomo 1 (*PS2*, de presenilina-2) (Hardy e Hutton, 1995). Acredita-se que esses genes levam a lesões cerebrais de fragmentos de proteína chamados de β -amiloide (Hardy e Selkoe, 2002). Quando a β -amiloide se acumula, ela mata as células nervosas. Esses genes também estão envolvidos com outra característica importante do cérebro de indivíduos com DA chamada de massas neurofibrilares, que são feixes densos de fibras anormais que aparecem no citoplasma de certas células nervosas. Como em muitos casos, têm sido encontradas inúmeras mutações diferentes no gene *PS1* (mas não em *PS2*), o que torna mais difícil a triagem (Cruts, van Duijin, Backhovens, van den Broek e Wehnert, 1998). Uma pequena porcentagem dos casos de demência precoce está ligada ao gene que codifica a proteína precursora da proteína amiloide (*APP*, do inglês *amyloid precursor protein*) localizado no cromossomo 21.

A grande maioria dos casos de Alzheimer ocorre após os 65 anos, tipicamente em pessoas com idade em torno dos 70 ou 80 anos. Um avanço importante em direção ao entendimento da doença de Alzheimer de acometimento tardio foi a descoberta de uma forte associação alélica com um gene para a apolipoproteína E (ApoE) localizado no cromossomo 19 (Corder et al., 1993). Esse gene tem três alelos chamados de alelos 2, 3 e 4. A fre-

quência do alelo 4 é de aproximadamente 40% entre os indivíduos com a doença de Alzheimer e 15% entre as amostras do controle. Esse resultado se traduz em um risco aproximadamente seis vezes maior para a DA de acometimento tardio em indivíduos que tenham um ou dois desses alelos. Existem algumas evidências de que o alelo 2, o menos comum, possa desempenhar um papel protetor (Corder et al., 1994). Encontrar QTLs que protejam em vez de aumentar o risco de um transtorno é um rumo importante para a pesquisa genética. Existem também algumas evidências de que a apolipoproteína E esteja fracamente associada ao envelhecimento cognitivo em indivíduos sem demência aparente (Deary et al., 2004; Small, Rosnick, Fratiglioni e Backman, 2004), embora haja o argumento de que a associação seja o resultado da DA incipiente (Savitz, Solms e Ramesar, 2006).

A apolipoproteína E é um QTL no sentido de que o alelo 4, embora seja considerado um fator de risco, o desenvolvimento da demência não depende de sua expressão. Por exemplo, quase metade dos pacientes com doença de Alzheimer de acometimento tardio não tem esse alelo. Considerando-se o modelo de limiar de predisposição, o alelo 4 responde por aproximadamente 15% da variação na probabilidade (Owen, Liddell e McGuffin, 1994). Como se sabia que a apolipoproteína E desempenhava a função de transporte de lipídios através do corpo, a sua associação com a DA de acometimento tardio foi inicialmente uma questão intrigante. Contudo, hoje se sabe que o produto do alelo 4 da proteína apolipoproteína E apresenta uma afinidade maior à proteína β -amiloide em relação às demais isoformas alélicas da ApoE, o que contribui para o rápido depósito de proteínas β -amiloide, com a consequente formação de placas senis e eventualmente à morte das células nervosas (Tanzi e Bertram,

2005). O produto do alelo 2 pode bloquear esse aumento de β -amiloide. O produto do alelo 3 parece proteger as células nervosas contra outros efeitos da DA, os emaranhados neurofibrilares. Apesar das proteínas ApoE desempenharem o principal papel sobre a formação das placas, amiloides, sabe-se também que tais proteínas apresentam sua síntese aumentada após lesões do sistema nervoso, como traumatismo craniano. (Hardy, 1997).

Como o gene da apolipoproteína E não justifica todas as evidências de influência genética sobre a DA, as pesquisas buscam continuamente outros QTLs. Como é o caso de outros transtornos complexos, inúmeras associações com diferentes genes candidatos vêm sendo relatadas todos os anos, mas poucas delas são reproduzíveis (Bertram e Tanzi, 2004). Uma metanálise recente das centenas de relatos de associações com a DA apresenta evidências de associações significativas com mais de uma dúzia de QTLs (Bertram, McQueen, Mullin, Bkacker e Tanzi, 2007). Além do mais, um gene (*SORL1*) envolvido na reciclagem da proteína precursora amiloide apresentou associações significativas em várias amostras de caso-controle (Rogaeva et al., 2007).

Foi gerada mais de uma dúzia de modelos de camundongos nocaute para os genes relacionados à DA, e vários dos mutantes apresentam depósitos de proteínas β -amiloide e placas senis (Price, Sisodia e Borchelt, 1998). Entretanto, ainda não se tem um modelo que manifeste todos os fenótipos esperados da DA, incluindo os efeitos críticos sobre a memória (McGowan, Eriksen e Hutton, 2006).

RESUMO

Sabe-se mais a respeito das causas genéticas específicas dos transtornos cognitivos do que em qualquer outra área

da genética do comportamento, embora pouco se saiba sobre as questões básicas da genética quantitativa. Surpreendentemente, não foi relatado nenhum estudo de gêmeos ou de adoção para o transtorno cognitivo moderado ou grave.

A PKU é conhecida há décadas como um transtorno monogênico recessivo que, apesar de rara (1 em 10.000), causa déficit cognitivo grave se não for tratada. A descoberta mais recente da síndrome do X frágil é especialmente importante. Ela é a causa mais comum de transtorno cognitivo hereditário (1 em vários milhares de homens, sendo a metade da frequência mais comum em mulheres). É causada por repetições de uma trinca de nucleotídeos (CGG) no cromossomo X que se expande por várias gerações até atingir mais de 200 repetições, quando então causa um transtorno cognitivo moderado em homens. A síndrome de Rett também envolve um gene no cromossomo X que causa principalmente transtorno cognitivo em mulheres, porque os homens com a mutação morrem antes ou logo após o nascimento. Outros genes únicos conhecidos inicialmente por outros efeitos também contribuem para transtornos cognitivos como, por exemplo, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de Lesch-Nyhan e neurofibromatose.

As anormalidades cromossômicas desempenham um papel importante no transtorno cognitivo. Pequenas deleções de cromossomos podem resultar em transtorno cognitivo, como na síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi e síndrome de Williams. A causa mais comum de déficit cognitivo é a síndrome de Down, causada pela presença de três cópias do cromossomo 21. A síndrome de Down ocorre em aproximadamente 1 em cada 1.000 nascimentos e é responsável por mais ou menos 10% dos indivíduos com transtorno cognitivo acompanha-

dos por instituições de saúde. O risco de transtorno cognitivo também é aumentado pela existência de um cromossomo X extra (homens XXY, mulheres XXX). Um cromossomo Y extra (homens XYY) e a falta de um cromossomo X (mulheres com Turner) causam déficits menores. Os homens XYY têm problemas de fala e linguagem; as mulheres com Turner têm desempenho mais baixo nas habilidades não verbais como a habilidade espacial.

Também têm sido localizados genes específicos relacionados ao transtorno de leitura e à demência. Para o transtorno de leitura, foi no cromossomo 6 o primeiro grupo de ligação de QTL para transtornos de comportamento humano. A pesquisa em genética quantitativa indica influência genética substancial sobre o transtorno de leitura. A análise dos extremos de DF avalia as relações genéticas entre o normal e o anormal. Sabe-se pouco sobre a genética dos outros transtornos de aprendizagem. Também foi encontrada influência genética substancial sobre o déficit de comunicação e sobre as dificuldades com a matemática.

No caso da demência, foram encontrados vários genes, especialmente o da presenilina-1 no cromossomo 14, os quais respondem pela maioria dos casos de doença de Alzheimer com início precoce, uma forma rara da doença (1 em 10.000) que ocorre antes dos 65 anos e frequentemente apresenta histórico familiar consistente com a herança autossômica dominante. A doença de Alzheimer com início tardio é muito comum, atingindo 15% dos indivíduos com mais de 85 anos. O gene para a apolipoproteína E está associado a essa doença. O alelo 4 desse gene aumenta o risco em mais ou menos seis vezes. O gene da apolipoproteína E é um QTL no sentido de que é um fator probabilístico de risco, e não um gene único necessário e suficiente para desenvolver o transtorno.

8

HABILIDADE COGNITIVA GERAL

A habilidade cognitiva geral é um dos domínios mais bem estudados na genética do comportamento. Quase toda a pesquisa genética envolvendo esse tema está baseada em um modelo em que as habilidades cognitivas estão organizadas hierarquicamente (Carroll, 1993; 1997), dos testes específicos para fatores amplos até a habilidade cognitiva geral (frequentemente chamada de *g*; Figura 8.1). Existem centenas de testes para diversas habilidades cognitivas. Eles medem vários fatores amplos (habilidades cognitivas específicas), tais como habilidade verbal, habilidade espacial, memória e velocidade de processamento. Tais testes são amplamente utilizados em escolas, na indústria, no exército e na prática clínica.

Esses fatores gerais, até certo ponto, se inter-relacionam. Em geral, as pessoas que se saem bem nos testes de habilidade verbal tendem a se sair bem nos

de habilidade espacial. O fator *g*, que é comum entre esses três fatores amplos, foi descoberto por Charles Spearman há mais de um século, mais ou menos na mesma época em que as leis da herança de Mendel foram descobertas (Spearman, 1904). A expressão *habilidade cognitiva geral* para descrever *g* é preferível à palavra *inteligência*, porque esta última tem muitos significados diferentes em psicologia e na linguagem geral (Jensen, 1998). Encontram-se à disposição textos gerais sobre *g* (Brody, 1992; Deary, 2000; Mackintosh, 1998).

A maioria das pessoas está familiarizada com os testes de inteligência, frequentemente chamados de testes de QI (testes de quociente de inteligência). Eles avaliam tipicamente várias habilidades cognitivas e geram escores totais que são índices de *g*. Por exemplo, os testes de inteligência de Wechsler, amplamente

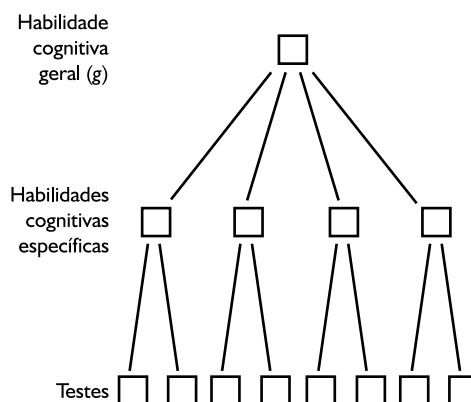


FIGURA 8.1
Modelo hierárquico das habilidades cognitivas.

utilizados na clínica, incluem 10 subtestes como, por exemplo, vocabulário, figuras (indicar o que está faltando em uma figura), analogias e desenho com blocos (usar blocos coloridos para produzir um desenho que combine com uma figura). Em contextos de pesquisa, *g* é geralmente encontrado por meio de uma técnica chamada de *análise de fatores*, que pondera os testes de formas diferentes, de acordo com o quanto eles contribuem para *g*. Essa avaliação pode ser considerada como a média das correlações de um teste com cada um dos outros testes. Essa não é meramente uma abstração estatística. Podemos simplesmente examinar uma matriz de correlações entre tais medidas e ver que todos os testes têm entre si uma correlação positiva e que algumas medidas (como a habilidade espacial e verbal) têm uma correlação ainda maior do que outras medidas (como os testes de memória não verbal). Uma contribuição do teste para *g* está relacionada à complexidade das operações cognitivas que ele avalia. Processos cognitivos mais complexos, como o raciocínio abstrato, são índices melhores de *g* do que processos cognitivos menos complexos, como discriminações sensoriais simples.

Embora *g* explique em torno de 40% da variância entre esses testes, a maioria da variância dos testes específicos é independente de *g*. Obviamente existe mais variância na cognição do que *g*. As habilidades cognitivas específicas avaliadas pela psicometria tradicional são o foco do próximo capítulo. À medida que são desenvolvidos novos testes de habilidades cognitivas e que a confiabilidade e a validade desses testes são estabelecidas, a relação das habilidades cognitivas com *g* e suas origens, genéticas e ambientais, podem ser investigadas. Por exemplo, novas medidas da função cognitiva estão surgindo das pesquisas sobre o processamento das informações e da psicologia cognitiva experimental (Deary, 2001; Ramus, 2006),

como também medidas da estrutura e da função cerebral (de Geus, Wright, Martin e Boomsma 2001; Gray e Thompson, 2004; Toga e Thompson, 2005). Além disso, assim como existe mais do que *g* na cognição, existe obviamente muito mais do que cognição no aprendizado. Personalidade, motivação e criatividade também desempenham um papel na forma como a pessoa se sai na vida. Entretanto, não faz muito sentido ampliar-se uma palavra como *inteligência* para incluir todos os aspectos do aprendizado, como, por exemplo, sensibilidade emocional (Goleman, 2005) e habilidade para a música e para a dança (Gardner, 2006), que não se correlacionam com os testes de habilidade cognitiva (Visser, Ashton e Vernon, 2006).

Apesar dos dados consistentes que apontam para a veracidade de *g*, continua a existir uma controvérsia considerável em torno de *g* e os testes de QI, especialmente na mídia. Existe uma grande lacuna entre aquilo em que os leigos (incluindo cientistas de outros campos) acreditam e em que os especialistas acreditam. Mais notadamente, os leigos frequentemente ouvem na imprensa popular que a avaliação da inteligência é circular – a inteligência é o que os testes de inteligência avaliam. Ao contrário, *g* é uma das medidas mais confiáveis e válidas no domínio do comportamento. A sua estabilidade a longo prazo após a infância é maior do que a de qualquer outro traço comportamental (Deary, Whiteman, Starr, Whalley e Fox, 2004). Ela prediz resultados sociais importantes, tais como níveis educacionais e ocupacionais, com muito mais precisão do que qualquer outro traço (Gottfredson, 1997; Neisser et al., 1996; Schmidt e Hunter, 2004). Embora continuem existindo alguns críticos (Gould, 1996), o fator *g* é amplamente aceito pelos especialistas como um conceito valioso (Carroll, 1997). O que não está tão claro é o que é *g*, se *g* é devido a um processo geral único como

uma função executiva ou velocidade no processamento das informações, ou se representa uma concatenação de processos cognitivos mais específicos (Deary, 2000; Mackintosh, 1998). A ideia de uma contribuição genética para *g* produziu controvérsias na mídia, especialmente depois da publicação em 1994 de *The bell curve*, de Herrnstein e Murray (1994). Na verdade, esses autores quase nem tocaram na genética e não encararam as evidências genéticas como cruciais para seus argumentos. Na primeira metade do livro, como em muitos outros estudos, eles mostraram que *g* está relacionado com resultados educacionais e sociais. Na segunda metade, entretanto, eles tentaram argumentar que determinadas políticas conservadoras são originárias desses achados. Porém, conforme discutido no Capítulo 18, a política pública não resulta necessariamente de achados científicos; e, com base nos mesmos estudos, seria possível apresentar argumentos que são o oposto dos de Herrnstein e Murray. Apesar dessa controvérsia, existe um consenso considerável entre os cientistas – mesmo aqueles que não são geneticistas – de que *g* é substancialmente herdável (Brody, 1992; Mackintosh, 1998; Neisser, 1997; Snyderman e Rothman, 1988; Sternberg e Grigorenko, 1997). A evidência de uma contribuição genética para *g* é apresentada neste capítulo (ver também Deary, Spinath e Bates, 2006).

DESTAQUES HISTÓRICOS

As influências relativas da natureza (*nature*) e da criação (*nurture*) sobre *g* têm sido estudadas desde o começo das ciências comportamentais. Na verdade, um ano antes da publicação do trabalho com sementes de Gregor Mendel sobre as leis da hereditariedade, Francis Galton (1865) publicou uma série de dois artigos sobre a inteligência elevada e outras habi-

lidades, que ele posteriormente ampliou para vir a ser o primeiro livro sobre a hereditariedade da habilidade cognitiva: *Hereditary genius: an enquiry into its laws and consequences* (1869; ver o Quadro 8.1). Os primeiros estudos de gêmeos e adoção na década de 1920 também colocaram em foco o fator *g* (Burks, 1928; Freeman, Holzinger e Mitchell, 1928; Merriman, 1924; Theis, 1924).

Pesquisa com animais

A habilidade cognitiva, como o comportamento de solucionar problemas e a aprendizagem, também pode ser estudada em outras espécies. Por exemplo, em um experimento conhecido de psicologia da aprendizagem, iniciado em 1924 pelo psicólogo Edward Tolman e continuado por Robert Tryon, ratos foram reproduzidos de forma seletiva pelo seu desempenho ao aprenderem o caminho de um labirinto na busca por comida. Os resultados dos cruzamentos seletivos subsequentes, de Robert Tryon, para os ratos “espertos” (que cometiam poucos erros no labirinto) e ratos “obtusos” (que cometiam muitos erros), são apresentados na Figura 8.2. Foi alcançada uma resposta substancial para seleção após apenas algumas gerações de reprodução seletiva. Praticamente não havia sobreposição entre as linhagens de ratos espertos e obtusos; todos os ratos da linhagem esperta eram capazes de aprender a transitar por um labirinto com menos erros do que qualquer um dos ratos da linhagem obtusa. A diferença entre as linhagens não aumentou depois das primeiras seis gerações, possivelmente porque irmãos e irmãs eram frequentemente acasalados. Esse tipo de procriação consanguínea reduz enormemente a quantidade das variações genéticas dentro das linhagens selecionadas, uma perda que limita a continuidade dos estudos.

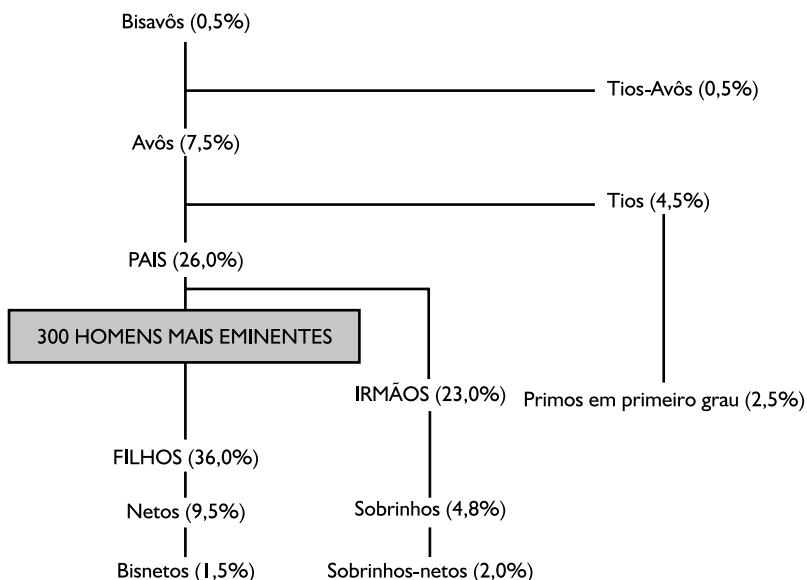
QUADRO 8.1

A vida de Francis Galton (1822-1911) como inventor e explorador mudou quando leu o agora famoso livro sobre a evolução escrito por Charles Darwin, seu meio-primo. Galton entendeu que a evolução depende da hereditariedade, e começou a questionar se ela afeta o comportamento humano. Ele sugeriu os principais métodos de genética do comportamento humano – modelo de família, gêmeos e adoção – e conduziu os primeiros estudos sistemáticos, que mostravam que os traços comportamentais “circulam nas famílias”. Galton definiu o conceito de correlação, uma das estatísticas fundamentais em toda a ciência, com o objetivo de quantificar o grau de semelhança entre os membros das famílias.



Um dos estudos de Galton sobre a habilidade mental foi relatado em um livro de 1869, *Hereditary genius: an enquiry into its laws and consequences*. Como na época não havia uma forma satisfatória de medir a habilidade mental, Galton teve de se basear na reputação como um índice. Por “reputação” ele não queria dizer notoriedade por um determinado ato ou mera posição social ou oficial, mas “a reputação de um líder de opinião, ou iniciador, de um homem com quem o mundo deliberadamente se reconhece em grande dívida” (1869, p.37). Galton identificou aproximadamente 1.000 homens “einentes” e descobriu que eles pertenciam a apenas 300 famílias, um achado que indicava que a tendência para a eminência é familiar.

Tomando como ponto de referência os homens mais eminentes de cada família, os outros indivíduos que atingiram a eminência foram tabulados com respeito à proximidade do parentesco familiar. Conforme indicado no diagrama a seguir, o status eminente tinha maior probabilidade de aparecer em parentes próximos, com essa probabilidade decrescendo à medida que o grau de parentesco ficava mais remoto.



(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

Galton tinha consciência da possível objeção de que os parentes de homens eminentes compartilham vantagens sociais, educacionais e financeiras. Um dos seus contra-argumentos era de que muitos homens de origem humilde haviam subido para o nível mais alto do *ranking*. No entanto, esses contra-argumentos não justificam hoje a asserção de Galton de que o talento é unicamente uma questão de natureza (hereditariedade) e não de criação (ambiente). Os estudos de família não conseguem por si só desvendar as influências genéticas e ambientais.

Galton provocou uma batalha desnecessária ao opor natureza e criação, argumentando que “não há como escapar da conclusão de que a natureza prevalece enormemente sobre a criação” (Galton, 1883, p.241). No entanto, seu trabalho foi essencial ao documentar o grau de variação do comportamento humano e ao sugerir que a hereditariedade está subjacente à variação no comportamento. Por essa razão, Galton pode ser considerado o pai da genética do comportamento.

Esses ratos espertos e obtusos selecionados foram usados em um dos estudos psicológicos mais conhecidos da interação genótipo-ambiente (Cooper e Zubek, 1958). Os ratos das duas linhagens selecionadas foram criados sob uma de três condições. Uma condição foi “enriquecida”, em que as gaiolas eram grandes e continham muitos brinquedos móveis. Para a condição de comparação, chamada de “restrita”, foram usadas pequenas

gaiolas cinzas sem objetos móveis. Na terceira condição, os ratos foram criados em um ambiente padrão de laboratório.

Os resultados dos testes com os ratos espertos e obtusos no labirinto criados nessas condições são apresentados na Figura 8.3. Não é de causar surpresa que, no ambiente original em que os ratos foram selecionados, existisse uma grande diferença entre as duas linhagens selecionadas. Contudo, uma clara interação

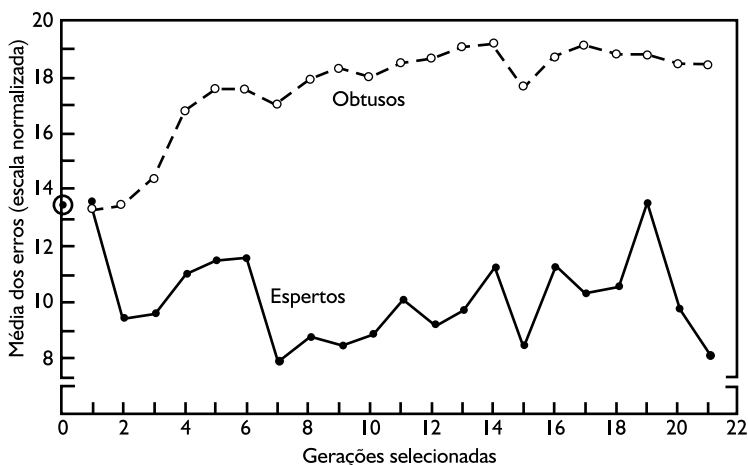
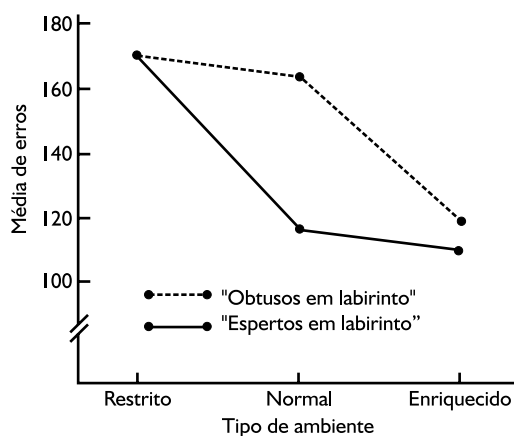


FIGURA 8.2

Resultados da reprodução seletiva de Tryon para o desempenho de ratos em labirinto. (Extraído de “The inheritance of behavior”, de G. E. McClearn. Em L. J. Postman (Ed.), *Psychology in the making*. ©1963. Utilizado com permissão de Alfred A. Knopf, Inc.)

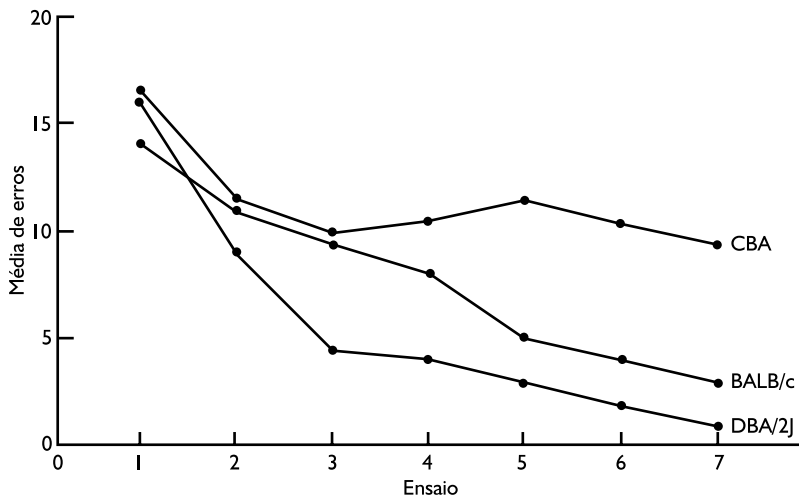
**FIGURA 8.3**

Interação genótipo-ambiente. Os efeitos da criação em um ambiente restrito, normal ou enriquecido sobre os erros no aprendizado em labirinto diferem entre os ratos espertos e os ratos obtusos (De Cooper e Zubek, 1958).

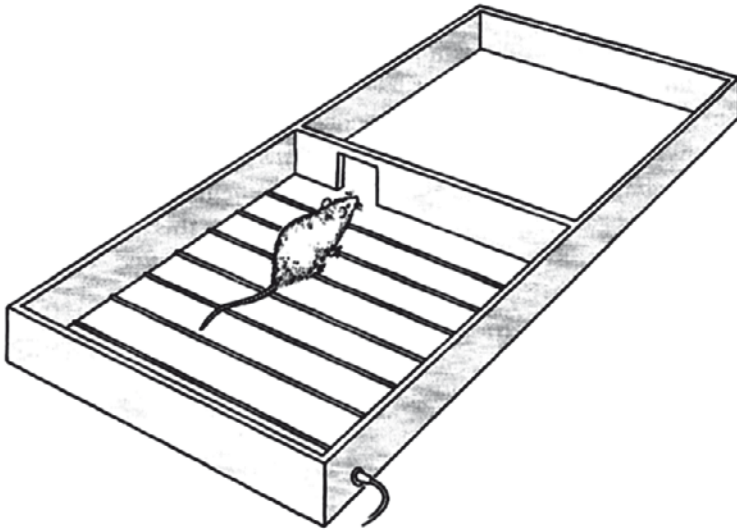
genótipo-ambiente surge para os ambientes enriquecidos e restritos. A condição enriquecida não teve efeito algum nos ratos espertos em labirinto, mas aumentou muito o desempenho dos ratos obtusos. Por outro lado, o ambiente restrito foi muito prejudicial aos ratos espertos em labirinto, mas teve pouco efeito sobre os obtusos. Em outras palavras, não existe uma resposta simples referente ao efeito de ambientes restritos e enriquecidos neste estudo. Ele depende do genótipo dos animais. Esse exemplo ilustra a interação genótipo-ambiente, a resposta diferencial dos genótipos aos ambientes. Apesar desse exemplo persuasivo, outras pesquisas sistemáticas sobre o aprendizado não conseguiram encontrar evidências da interação genótipo-ambiente (Henderson, 1972), embora exista evidência de interações com fatores de curto prazo, conforme discutido no Capítulo 5 (Crabbe et al., 1999).

Nas décadas de 1950 e 1960, estudos com linhagens consanguíneas de camundongos mostraram a importante contribuição da genética à maioria dos

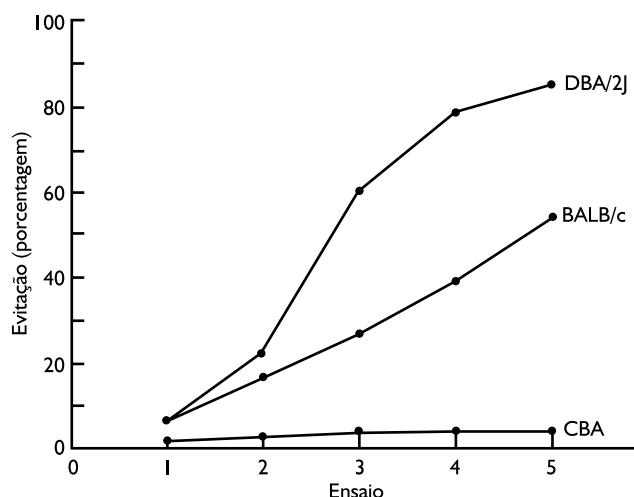
aspectos da aprendizagem. Foram mostradas as diferenças genéticas no aprendizado em labirinto, como também para outros tipos de aprendizado como, por exemplo, o de esquiva ativa, esquiva passiva, fuga, pressão em uma barra para obter recompensa, aprendizado reverso (“desaprendizagem”), aprendizado de discriminação e condicionamento do ritmo cardíaco (Bovet, 1977). Por exemplo, as diferenças nos erros para aprender um labirinto entre as linhagens consanguíneas amplamente usadas (Figura 8.4) confirmam a evidência de influência genética no experimento de seleção em labirinto de espertos e obtusos. A linhagem DBA/2J aprendeu rapidamente, os animais CBA eram lentos e a linhagem BALB/c era intermediária. Foram obtidos resultados similares no aprendizado da evitação ativa, em que os camundongos aprendem a evitar um choque, movimentando-se de um compartimento para outro sempre que uma luz era acesa (Figura 8.5). Neste estudo, contudo, a linhagem CBA não aprendeu (Figura 8.6).

**FIGURA 8.4**

Erros na aprendizagem em labirinto (labirinto Lashley III) para três linhagens consanguíneas de camundongos. (Extraído de *Genetic aspects of learning and memory in mice*, D. Bovet, F. Bovet-Nitti e A. Oliverio. *Science*, 163. 139-149. ©1969 pela Associação Americana para o Avanço da Ciência.)

**FIGURA 8.5**

O aprendizado de esquiva em camundongos foi investigado pelo uso de uma caixa *shuttlebox* que tem dois compartimentos e um piso eletrificado. O camundongo é colocado em um dos compartimentos, acende-se uma luz, seguida por um choque (transmitido por uma grade eletrificada no piso) que continua até que o camundongo se movimenta até o outro compartimento. Os animais aprendem a evitar o choque, passando para o outro compartimento assim que a luz aparece. (Extraído de *The experimental analysis of behavior*, Edmund Fantino e Cheryl A. Logan. ©1979, por W. H. Freeman and Company.)

**FIGURA 8.6**

Aprendizado da esquia para três linhagens consanguíneas de camundongos. (Extraído de *Genetic aspects of learning and memory in mice*, D. Bovet, F. Bovet-Nitti e A. Oliverio. *Science*, 163, 139-149. ©1969, pela Associação Americana para o Avanço da Ciência.)

Embora se considere que o fator *g* não é relevante para o aprendizado dos camundongos (Macphail, 1993), um fator *g* forte perpassa muitas tarefas de aprendizagem (Plomin, 2001). Em meia dúzia de estudos, as inter-relações entre as diversas tarefas da aprendizagem indicam que *g* justifica pelo menos 30% da variância e parece ser moderadamente herdada (Galsworthy et al., 2005). O fator *g* emerge mesmo quando outras possíveis origens de inter-relações entre tarefas de aprendizagem, como a reatividade emocional ou a habilidade sensorial ou motora, são controladas (Matzel et al., 2006). Tarefas de aprendizagem muito simples, como o aprendizado de fuga, são menos prováveis de apresentar a influência de *g* do que as tarefas cognitivas mais complexas, como o aprendizado de percorrer um labirinto ou classificar objetos (Thomas, 1996). Os modelos animais de *g* serão úteis para as investigações genômicas funcionais das vias cerebrais entre os genes e *g* (ver Capítulo 15).

Pesquisa com humanos

Os destaques na história da pesquisa humana em genética e *g* incluem dois estudos iniciais de adoção que observaram que as correlações de QI eram maiores em famílias não adotivas do que em adotivas, sugerindo a influência genética (Burks, 1928; Leahy, 1935). O primeiro estudo de adoção que incluiu dados de QI dos pais biológicos de filhos que foram adotados também apresentou correlação significativa pais-filhos, mais uma vez sugerindo influência genética (Skodak e Skeels, 1949). Iniciado no começo da década de 1960, o Louisville Twin Study foi o primeiro estudo longitudinal importante sobre o QI de gêmeos que tabulou o curso das influências genéticas e ambientais ao longo do desenvolvimento (Wilson, 1983).

Em 1963, uma revisão da pesquisa genética sobre *g* foi importante ao mostrar a convergência de evidências que apontavam para a influência genética (Erlenmeyer-Kimling e Jarvik, 1963). Em

1966, Cyril Burt resumiu as décadas de sua pesquisa sobre gêmeos MZ criados separados, o que acrescentou a evidência marcante de que os gêmeos MZ criados separados são quase tão parecidos quanto aqueles criados juntos. Após sua morte em 1973, o trabalho de Burt foi questionado, com alegações de que alguns dos seus dados eram fraudulentos (Hearnshaw, 1979). Dois livros posteriores reabriram o caso (Fletcher, 1990; Joynson, 1989). Embora ainda não tenham sido julgadas algumas das acusações (Mackintosh, 1995; Rushton, 2002), parece que pelo menos alguns dos dados de Burt são dúbios.

Durante a década de 1960, o ambientalismo, que havia sido implacável até então na psicologia americana, estava começando a entrar em declínio, e foi quando o palco para uma aceitação crescente da influência genética sobre *g* foi montado. Então, em 1969, uma monografia sobre a genética da inteligência, de Arthur Jensen, quase pôs fim ao tema, porque a monografia sugeria que as diferenças étnicas no QI poderiam envolver diferenças genéticas. Depois de 25 anos, esta questão voltou a ser levantada em *The bell curve* (Herrnstein e Murray, 1994) e causou um tumulto semelhante. Como enfatizamos anteriormente, as causas das diferenças médias entre os grupos não devem ser relacionadas com as diferenças individuais dentro dos grupos (ver Capítulo 5). A primeira questão é muito mais difícil de investigar do que a última, a qual é o foco da grande maioria das pesquisas genéticas sobre o QI. Embora a questão das origens das diferenças étnicas no desempenho em testes de QI continue a ser debatida (Rushton e Jensen, 2005), ela pode não ser resolvida até que os QTLs para o QI tenham sido identificados e as frequências dos seus alelos de “aumento” e de “diminuição” (veja o Apêndice) tenham sido avaliadas em diferentes grupos. Entretanto, conforme discutido anterior-

mente neste capítulo, as políticas públicas não decorreriam necessariamente de tais comparações.

A turbulência criada pela monografia de Jensen levou a fortes críticas sobre todas as pesquisas em genética do comportamento, especialmente na área das habilidades cognitivas (Kamin, 1974). Essas críticas sobre os estudos mais antigos tiveram o efeito positivo de gerar uma dúzia de estudos maiores e melhores em genética do comportamento que usaram modelos de estudo com famílias, adoção e gêmeos. Esses novos projetos produziram muito mais dados sobre a genética de *g* do que já havia sido obtido nos 50 anos anteriores. Os novos dados contribuíram em parte para a mudança drástica que ocorreu na psicologia na década de 1980, em relação à aceitação das conclusões de que as diferenças genéticas entre os indivíduos estão associadas de forma significativa a diferenças em *g* (Snyderman e Rothman, 1988).

Resumindo

Estudos de seleção e linhagens consanguíneas indicam influência genética no aprendizado animal, como, por exemplo, o estudo de aprendizado em labirinto por ratos espertos e obtusos. Por mais de 75 anos foram realizados estudos de gêmeos humanos e adoção sobre a habilidade cognitiva geral. Essas pesquisas levaram à aceitação generalizada de que os fatores genéticos contribuem para as diferenças individuais quanto à habilidade cognitiva geral.

VISÃO GERAL DA PESQUISA GENÉTICA

Em 1981 (Bouchard e McGue), foi publicada uma revisão sobre a pesquisa em genética avaliando o fator *g* que resumia os resultados de dúzias de estudo. A Figura 8.7 é uma versão ampliada do resumo da revisão apresentado anteriormente no Capítulo 3 (ver Figura 3.7).

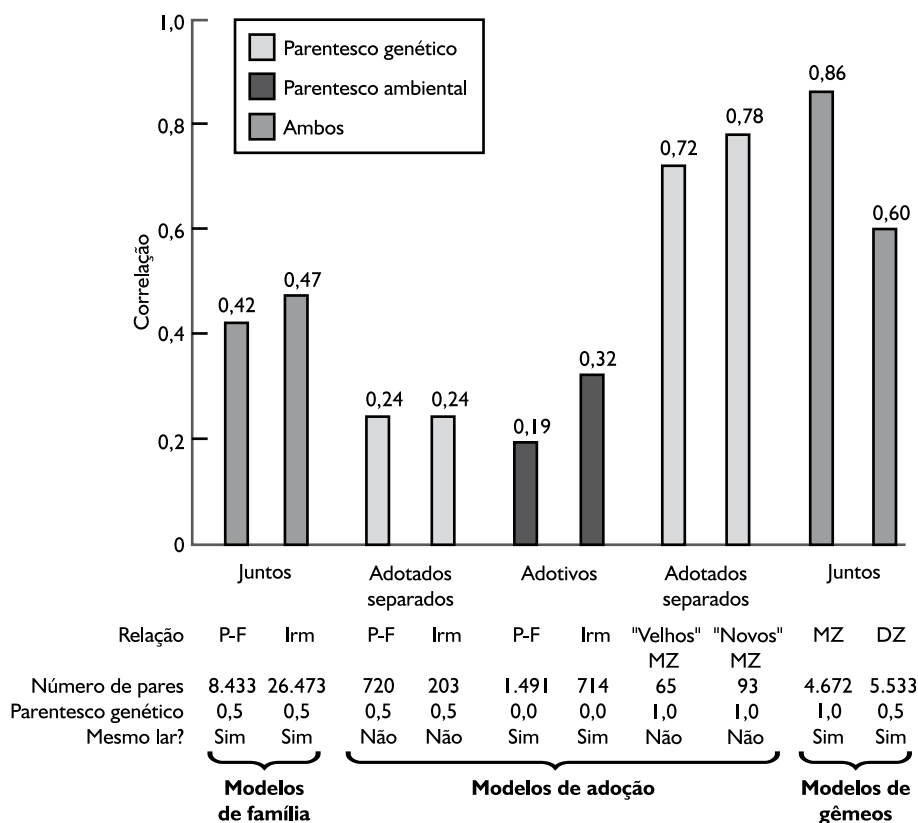


FIGURA 8.7

Correlações médias de QI para modelos de família, adoção e gêmeos. Baseado em revisões de Bouchard e McGue (1981), segundo correções de Loehlin (1989). Os “novos” dados para gêmeos MZ adotados separadamente incluem T. Bouchard e colaboradores (1990) e Pedersen e colaboradores (1992a).

Influência genética

Os parentes de primeiro grau que vivem juntos são moderadamente correlacionados para *g* (em torno de 0,45). Como no estudo original de Galton sobre o talento hereditário (ver Quadro 8.1), essa semelhança poderia ser devida a influências genéticas ou ambientais, porque esses parentes compartilham ambas as influências. Os modelos de adoção esclarecem as origens genéticas e ambientais dessas semelhanças. Visto que filhos de pais de adotados e os irmãos de filhos adotados compartilham a hereditariedade, mas não

o ambiente familiar, a sua semelhança indica que a semelhança entre os membros da família se deve a fatores genéticos. Para *g*, a correlação entre crianças adotadas e seus pais genéticos é 0,24. A correlação entre irmãos aparentados geneticamente e criados separados também é 0,24. Como os parentes em primeiro grau são apenas 50% similares geneticamente, a duplicação dessas correlações oferece uma estimativa aproximada da herdabilidade de 48%. Conforme discutido no Capítulo 5, esse resultado significa que aproximadamente metade da variância nos escores de QI nas populações das amostras desses estudos

pode ser responsável pelas diferenças genéticas entre os indivíduos.

O método de gêmeos apoia essa conclusão. Os gêmeos idênticos são quase tão similares quanto a mesma pessoa testada duas vezes. (As correlações teste-reteste para *g* estão em geral entre 0,80 e 0,90.) As correlações médias de gêmeos são 0,86 para idênticos e 0,60 para fraternos. A duplicação da diferença entre as correlações MZ e DZ estima a herdabilidade como sendo de 53%.

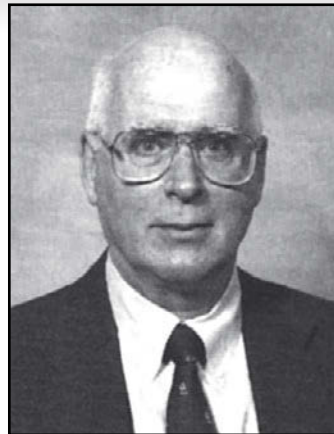
O modelo mais marcante de adoção envolve gêmeos MZ que foram criados separados. A correlação entre eles oferece uma estimativa direta da herdabilidade. Por razões óbvias, o número de tais pares de gêmeos é pequeno. Em vários pequenos estudos publicados antes de 1981, a correlação média dos gêmeos MZ criados separados era estimada em 0,72 (excluindo-se os dados suspeitos de Cyril Burt). Esse resultado sugere herdabilidade mais alta (72%) do que os outros modelos. Essa estimativa de herdabilidade alta foi confirmada em dois outros estudos de gêmeos

criados separadamente. Em um dos relatos sobre 45 pares de gêmeos MZ criados separados, a correlação foi 0,78 (T. Bouchard et al., 1990). Outro estudo de gêmeos suecos também incluiu 48 pares de gêmeos MZ criados separados e relatou a mesma correlação de 0,78 (Pedersen et al., 1992a). As possíveis explicações para a estimativa da herdabilidade mais alta para os gêmeos MZ adotados separados serão discutidas mais adiante.

As análises de adequação do modelo que estudam simultaneamente todos os dados de família, adoção e gêmeos resumidos na Figura 8.7 revelam estimativas de aproximadamente 50% (Chipuer, Rovine e Plomin, 1990; Loehlin, 1989). É importante observar que a genética pode responder por metade da variância de um traço tão complexo quanto a habilidade cognitiva geral. Além disso, a variância total inclui erros de medidas. Corrigidas quanto à fidedignidade da medida, as estimativas de herdabilidade seriam mais altas. Independentemente da estimativa precisa da herdabilidade, o ponto é que a

GENERALIDADES

Thomas J. Bouchard, Jr. é professor de psicologia e diretor do Minnesota Center for Twin and Adoption Research na Universidade de Minnesota. Fez seu doutorado em psicologia na Universidade da Califórnia, Berkeley, em 1966. De 1966 a 1969, ocupou a posição de professor assistente no Departamento de Psicologia na Universidade da Califórnia, Santa Bárbara. No outono de 1969, ingressou como membro do Departamento de Psicologia da Universidade de Minnesota. Em 1979, com colegas dos Departamentos de Psicologia e Psiquiatria e da Escola Médica, deu início ao Minnesota Study of Twins Reared Apart (MISTRA), um extenso estudo médico e psicológico de gêmeos MZ e DZ separados no início da vida e criados separados durante seus anos de formação. Em 1983, Bouchard uniu-se a outros colegas do Departamento de Psicologia para fundar o Minnesota Twin Family Registry, um recurso para pesquisas genéticas pela Universidade de Minnesota. Seus interesses em pesquisa incluem as influências genéticas e ambientais sobre a personalidade, as habilidades mentais, os interesses psicológicos, os valores sociais e a psicopatologia, como também a evolução do comportamento humano. Ele ensina psicologia diferencial e psicologia evolutiva.



influência genética sobre g não é apenas estatisticamente significativa, como também é substancial.

Embora a herdabilidade possa diferir em culturas diferentes, parece que o nível de herdabilidade de g também se aplica a populações de outros países além dos americanos e do oeste europeu, onde foi realizada a maioria dos estudos. Estimativas semelhantes de herdabilidade foram encontradas em estudos de gêmeos na Rússia (Lipovechaja, Kantonistowa e Chamaganova, 1978; Malykh, Iskoldsky e Gindina, 2005) e na antiga Alemanha Oriental (Weiss, 1982), como também na Índia rural, na Índia urbana e no Japão (Jensen, 1998). Outro achado interessante é que as herdabilidades para os escores de testes cognitivos são mais altas à medida que o teste está mais relacionado com g (Jensen, 1998). Esse resultado foi encontrado em estudos de gêmeos mais velhos (Pedersen et al., 1992a), em indivíduos com transtorno cognitivo (Spitz, 1988) e em um estudo de gêmeos que utilizou tarefas de processamento de informação (Vernon, 1989). Esses resultados sugerem que g é o conjunto de testes cognitivos mais altamente herdável.

Influência ambiental

Se metade da variância de g pode ser justificada pela hereditariedade, a outra metade é atribuída ao ambiente (mais os erros de medidas). Algumas dessas influências ambientais parecem ser compartilhadas pelos membros da família, deixando-os parecidos uns com os outros. As estimativas diretas da importância da influência ambiental compartilhada originam-se das correlações entre pais e filhos adotivos e irmãos adotivos. Particularmente impressionante é a correlação de 0,32 para os irmãos adotivos. Como eles não são aparentados geneticamente,

o que faz com que eles sejam parecidos é a criação compartilhada – ter os mesmos pais, a mesma dieta, frequentar as mesmas escolas, etc. A correlação de 0,32 entre os irmãos adotivos sugere que aproximadamente um terço da variância total pode ser explicado pela influência ambiental compartilhada. A correlação para os pais adotivos e seus filhos adotados é mais baixa ($r = 0,19$) do que para os irmãos adotivos, um resultado que sugere que o ambiente compartilhado contribui para a menor semelhança entre pais e filhos do que entre irmãos.

Também são sugeridos os efeitos do ambiente compartilhado porque as correlações dos parentes que vivem juntos são maiores do que as correlações dos parentes adotivos. Estudos de gêmeos também sugerem influência ambiental compartilhada. Além disso, os efeitos ambientais compartilhados parecem contribuir mais para a semelhança de gêmeos do que para a de irmãos não gêmeos, porque a correlação de 0,60 para gêmeos DZ excede a correlação de 0,47 para irmãos não gêmeos. Os gêmeos podem ser mais parecidos do que outros irmãos porque compartilharam o mesmo útero e têm exatamente a mesma idade. Como são da mesma idade, os gêmeos também tendem a estar na mesma escola, se não na mesma classe, e compartilham muitos amigos em comum (Koeppen-Schomerus et al., 2003).

As estimativas de adequação do modelo do papel do ambiente compartilhado para g com base nos dados da Figura 8.7 estão em torno de 20% para pais e filhos, em torno de 25% para irmãos e aproximadamente 40% para gêmeos (Chipuer et al., 1990). Uma análise de adequação do modelo considerou que a semelhança excessiva de DZ se devia a efeitos pré-natais, e assim traçou uma estimativa do ambiente pré-natal compartilhado em aproximadamente 40% (Devlin, Daniels e Roeder, 1997). O resto da variância ambiental é

atribuído ao ambiente não compartilhado e a erros de mensuração, fatores que respondem por aproximadamente 10% da variância.

Acasalamento seletivo

Vários outros fatores precisam ser considerados para uma estimativa mais refinada da influência genética. Um deles é o *acasalamento seletivo*, que se refere ao acasalamento não aleatório. Os adágios antigos são às vezes contraditórios. “Os pássaros da mesma plumagem andam juntos no mesmo bando”* ou “Os opostos se atraem”? A pesquisa mostra que, para alguns traços, “os pássaros de plumagem igual” realmente “andam juntos no mesmo bando”, no sentido de que os indivíduos que formam pares tendem a ser parecidos – embora não tão parecidos como você poderia achar. Por exemplo, embora exista algum acasalamento seletivo para os caracteres físicos, as correlações entre os cônjuges são relativamente baixas – em torno de 0,25 para a altura e 0,20 para o peso (Spuhler, 1968). As correlações entre os cônjuges em relação à personalidade são ainda mais baixas, na faixa entre 0,10 e 0,20 (Vandenberg, 1972). O acasalamento seletivo baseado em *g* é substancial, com a média de correlação de aproximadamente 0,40 entre os cônjuges (Jensen, 1978). Em parte, os cônjuges escolhem um ao outro pelo *g* com base na educação. Eles têm correlação em torno de 0,60 para educação, a qual se correlaciona em torno de 0,60 com *g*.

O acasalamento seletivo é importante para a pesquisa genética por duas razões. Primeiramente, ele aumenta a variação genética em uma população. Por exem-

plo, se os cônjuges se unissem aleatoriamente em relação à altura, as mulheres altas teriam a mesma probabilidade de se unirem a homens baixos do que a homens altos. Os filhos de casais em que a mulher é alta e o homem é baixo seriam em geral de altura moderada. Entretanto, como existe um acasalamento seletivo para a altura, os filhos de mães altas também têm probabilidade de terem pais altos, e esses filhos têm a probabilidade de serem mais altos do que a média. A mesma coisa acontece com genitores baixos. Nesse sentido, o acasalamento seletivo aumenta a variação na medida em que os filhos diferem mais da média do que aconteceria se os acasalamentos fossem aleatórios. Muito embora as correlações dos cônjuges sejam modestas, o acasalamento seletivo pode aumentar muito a variabilidade genética em uma população porque seus efeitos se acumulam geração após geração.

O acasalamento seletivo também é importante porque afeta as estimativas de herdabilidade. Por exemplo, aumenta as correlações entre os parentes de primeiro grau. Se ele não fosse levado em conta, poderia aumentar as estimativas de herdabilidade obtidas dos estudos de pais-filhos (por exemplo, os pais naturais e seus filhos que foram adotados) ou de semelhança entre irmãos. Entretanto, no método de gêmeos, o acasalamento seletivo poderia resultar em subestimativas da herdabilidade. O acasalamento seletivo não afeta as correlações dos gêmeos MZ porque eles são geneticamente idênticos, mas aumenta as correlações dos DZ porque eles são parentes em primeiro grau. Dessa forma, o acasalamento seletivo diminui a diferença entre as correlações de MZ e DZ; é essa diferença que fornece as estimativas de herdabilidade no método de gêmeos.

* N. de T.: Tradução literal do provérbio que corresponde em português a “Dize-me com quem andas e dir-te-ei quem és”.

As análises de adequação do modelo descritas anteriormente levaram em conta o acasalamento seletivo ao estimarem que a herdabilidade de g estava em torno de 50%. Se o acasalamento seletivo não fosse levado em conta, seus efeitos seriam atribuídos ao ambiente compartilhado.

Variância genética não aditiva

A variância genética não aditiva também afeta as estimativas de herdabilidade. Por exemplo, quando duplicamos a diferença entre as correlações de MZ e DZ para estimar a herdabilidade, presumimos que os efeitos genéticos são em grande parte aditivos. Os *efeitos genéticos aditivos* ocorrem quando os alelos em um *locus* e entre os *loci* “se somam” para afetar o comportamento. Entretanto, por vezes os efeitos dos alelos podem ser diferentes na presença de outros alelos. Esses efeitos interativos são chamados de *não aditivos*.

A *dominância* é um efeito genético não aditivo, na medida em que os alelos em um *locus* interagem em vez de se somarem para influenciar o comportamento. Por exemplo, ter um alelo para PKU não é 50% melhor do que ter dois alelos para PKU. Embora muitos genes operem com um modo dominante-recessivo de herança, muito do efeito de tais genes pode ser atribuído ao efeito médio dos alelos. A razão é que, mesmo que os heterozigotos sejam fenotipicamente similares ao homozigoto dominante, existe uma relação linear substancial entre o genótipo e o fenótipo.

Quando vários genes afetam um comportamento, os alelos em diferentes *loci* podem se somar para influenciar o comportamento ou eles podem interagir. Esse tipo de interação entre os alelos em diferentes *loci* é chamado de *epistasia*. (Ver Apêndice para mais detalhes.)

A variância genética aditiva é o que faz com que nos pareçamos com nossos pais e é a matéria bruta para a seleção natural. Os baralhos genéticos dos nossos pais são embaralhados quando são dadas as cartas para a nossa concepção. Nós e cada um dos nossos irmãos recebemos uma amostra de metade dos genes de cada genitor. Nós nos parecemos com nossos pais na medida em que cada alelo que compartilhamos com eles possui um efeito aditivo médio. Como não temos exatamente a mesma combinação de alelos que nossos pais (nós herdamos apenas um de cada par dos alelos deles), vamos nos diferenciar deles nas interações não aditivas como resultado da dominância ou epistasia. Os únicos parentes que vão se parecer um com o outro em todos os efeitos dominantes e epistáticos são os gêmeos idênticos, porque eles são idênticos em todas as combinações de genes. Assim, pela característica da variação genética não aditiva, os parentes em primeiro grau compartilham menos que a metade da similaridade que compartilham os irmãos MZ.

Para g , as correlações na Figura 8.7 sugerem que a influência genética é de um modo geral aditiva. Por exemplo, parentes de primeiro grau são apenas a metade semelhantes do que são os gêmeos MZ. Contudo, existem evidências de que o acasalamento seletivo para g mascare alguma variação genética não aditiva. Conforme indicado na seção anterior, o acasalamento seletivo, que é maior para g do que para qualquer outro traço, aumenta as correlações para os parentes em primeiro grau, mas não afeta as correlações de MZ. Quando o acasalamento seletivo é levado em conta nas análises de adequação do modelo, surge alguma evidência de variação genética não aditiva, embora a maior parte da influência genética sobre g seja aditiva (Chipuer et al., 1990; Fulker, 1979).

A presença de dominância pode ser vista a partir dos estudos de consanguinidade. (Consanguinidade é o acasalamento entre indivíduos que têm relação genética.) Se ocorrer consanguinidade, é mais provável que a prole herde os mesmos alelos e algum *locus*. Assim, a consanguinidade faz com que seja mais provável serem herdadas duas cópias de alelos recessivos raros, incluindo as que são prejudiciais e levam a transtornos recessivos. Nesse sentido, a consanguinidade reduz a heterozigosidade ao “redistribuir” os heterozigotos como homozigotos dominantes e homozigotos recessivos. Portanto, ela também altera o fenótipo médio de uma população. Como a frequência de homozigotos recessivos para os transtornos recessivos prejudiciais é aumentada com a consanguinidade, o fenótipo médio será diminuído.

Os dados de consanguinidade sugerem alguma dominância para *g* porque a consanguinidade diminui o QI (Vandenberg, 1971). Os filhos de casamentos entre primos em primeiro grau geralmente têm um desempenho pior do que os controles. O risco de transtorno cognitivo é superior em mais do que três vezes para os filhos de um casamento entre primos em primeiro grau do que para os controles que não têm parentesco (Böök, 1957). Os filhos de duplos primos em primeiro grau (os filhos de dois irmãos que são casados com outro par de irmãos) têm um desempenho ainda pior (Agrawal, Sinha e Jensen, 1984; Bashi, 1977). No entanto, a consanguinidade não tem um efeito perceptível na população em geral porque ela é rara, com exceção de umas poucas sociedades e pequenos grupos isolados.

Uma versão extrema de epistasia, chamada de *emergensis*, foi sugerida como modelo para habilidades incomuns (Lykken, 1982, 2006). O “sorteio” genético na hora da concepção pode resultar em determinadas combinações únicas de

alelos que tenham efeitos extraordinários não encontrados nos pais ou nos irmãos. Por exemplo, o grande cavalo de corridas Secretariat foi criado para que muitas éguas produzissem centenas de descendentes. Muitos dos descendentes de Secretariat eram cavalos bons, graças aos efeitos genéticos aditivos, mas nenhum deles chegou nem mesmo perto da combinação única das quantidades responsáveis pela grandiosidade de Secretariat. Essa “sorte genética” no sorteio possivelmente contribuiu também para o talento humano.

Resumindo

Os estudos de família, de gêmeos e de adoção convergem para a conclusão de que aproximadamente metade da variância total das medidas da habilidade cognitiva geral pode ser explicada por fatores genéticos. Por exemplo, as correlações de gêmeos para a habilidade cognitiva geral são de aproximadamente 0,85 para idênticos e 0,60 para fraternos. As estimativas de herdabilidade são afetadas pelo acasalamento seletivo (que é substancial para a habilidade cognitiva geral) e pela variância genética não aditiva (dominância e epistasia). Aproximadamente metade da variância ambiental para *g* parece ser justificada por fatores ambientais compartilhados.

Apesar das complicações causadas pelo acasalamento seletivo e pela variância genética não aditiva, o resumo geral dos resultados genéticos comportamentais para *g* é surpreendentemente simples (Figura 8.8). Aproximadamente metade da variância é devida a fatores genéticos. Um pouco, mas não muito, dessa variância genética pode ser não aditiva. Da metade da variância que se deve a fatores não genéticos, metade dela é justificada por fatores ambientais compartilhados. A outra metade se deve ao ambiente não compartilhado e a erros de mensuração.

Entretanto, durante a última década, foi descoberto que esses resultados intermediários diferem drasticamente durante o desenvolvimento, conforme descrito na seção a seguir.

PESQUISA DESENVOLVIMENTAL

Quando Francis Galton começou a estudar gêmeos em 1876, ele investigou até que ponto a semelhança entre os gêmeos se alterava durante o desenvolvimento. Outros estudos iniciais de gêmeos também foram sobre desenvolvimento (Merriman, 1924), mas essa perspectiva desenvolvimental foi diminuindo a partir da pesquisa genética até poucos anos atrás.

Dois tipos de perguntas sobre desenvolvimento podem ser formuladas em pesquisa genética. A herdabilidade se altera durante o desenvolvimento? Os fatores genéticos contribuem para as alterações no desenvolvimento?

A herdabilidade se altera durante o desenvolvimento?

Tente fazer esta pergunta às pessoas: à medida que a vida passa, você acha que os efeitos da hereditariedade se tornam mais ou menos importantes? A maioria das pessoas geralmente irá achar que são “menos importantes” por duas razões. Primeiro, parece óbvio que acontecimentos na vida, como acidentes, doenças e outras experiências, vão se acumulando. Esse fato implica que as diferenças ambientais contribuam de forma crescente para as diferenças fenotípicas; portanto, a herdabilidade necessariamente diminui. Segundo, a maioria das pessoas acredita erroneamente que os efeitos genéticos nunca se alteram desde o momento da concepção.

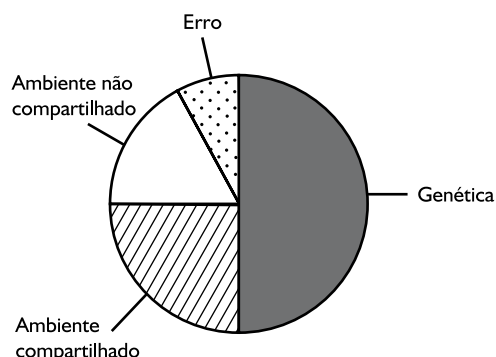
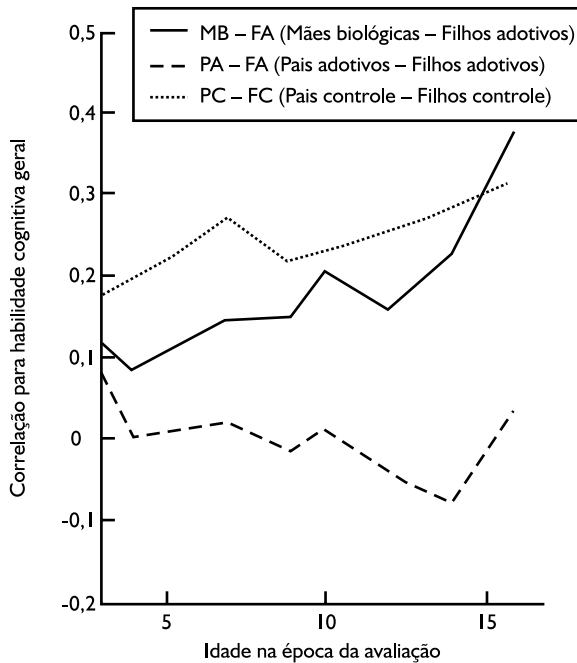


FIGURA 8.8

Aproximadamente metade da variância da habilidade cognitiva geral pode ser atribuída a fatores genéticos.

Pelo fato de ser tão razoável considerar-se que as diferenças genéticas vão ficando menos importantes à medida que as experiências se acumulam durante o curso da vida, um dos achados mais interessantes a respeito de *g* é que o oposto está mais próximo da verdade. Os fatores genéticos tornam-se cada vez mais importantes para *g* durante a vida de um indivíduo (McCartney, Harris e Bernieri, 1990; McGue et al., 1993; Plomin, 1986).

Por exemplo, um estudo longitudinal de adoção chamado Colorado Adoption Project (Plomin et al., 1997b) apresenta correlações pais-filhos para a habilidade cognitiva geral desde a infância até a adolescência. Conforme ilustrado na Figura 8.9, as correlações entre os pais e os filhos nas famílias-controle (não adotivas) aumentam desde menos de 0,20 na infância até aproximadamente 0,20 no meio da infância e até aproximadamente 0,30 na adolescência. As correlações entre as mães biológicas e seus filhos que foram adotados seguem um padrão similar, indicando assim que a semelhança pais-filhos para *g* deve-se a fatores genéticos. As correlações pais-filhos entre os pais adotivos e seus filhos adotivos beiram zero, o que sugere

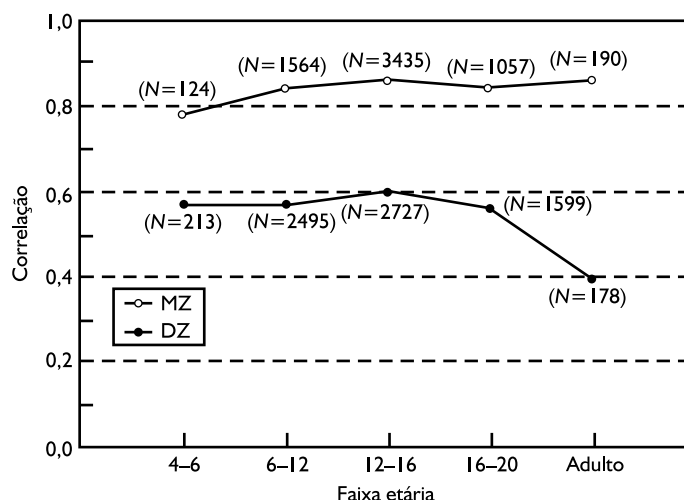
**FIGURA 8.9**

Correlações pais-filhos entre os escores para g dos pais e os filhos adotivos, biológicos e grupo-controle aos 3, 4, 7, 9, 10, 12, 14 e 16 anos. As correlações pais-filhos são as médias ponderadas das mães e dos pais para simplificar a apresentação. (As correlações para as mães e os pais foram similares.) O tamanho da amostra varia de 33 a 44 para os pais biológicos, de 159 a 195 para as mães biológicas, de 153 a 194 para os dois pais adotivos e de 136 a 216 para os dois pais-controle. (Extraído de "Nature, nurture and cognitive development from 1 to 6 years: A parent-offspring adoption study", R. Plomin, D. W. Fulker, R. Corley e J. C. DeFries. *Psychological Science*, 8, 442-447. © 1997.)

que o ambiente familiar compartilhado por pais e filhos não contribui de forma importante para a semelhança de g entre pais e filhos. Essas correlações para os pais adotivos e seus filhos adotados são um pouco mais baixas neste trabalho do que as relatadas em outros estudos de adoção (ver Figura 8.7), possivelmente porque a colocação seletiva era insignificante no Colorado Adoption Project (Plomin e DeFries, 1985).

A Figura 8.10 resume as correlações de gêmeos MZ e DZ para g por idade (McGue et al., 1993). A diferença entre as correlações de gêmeos MZ e DZ aumenta um pouco do início da vida até a infância e depois aumenta consideravelmente na

idade adulta (Loehlin, Horn e Willerman, 1997). Como relativamente poucos estudos de gêmeos para g incluíram adultos, os resumos dos dados de QI (ver Figura 8.7) apoiam-se primariamente nos dados da infância. A herdabilidade em adultos é maior; essa conclusão está apoiada por cinco estudos de gêmeos MZ criados separados. Esses estudos, ao contrário dos estudos de gêmeos criados juntos, incluem quase exclusivamente adultos. A estimativa de herdabilidade média a partir desses estudos de gêmeos MZ criados separados é de 75% (McGue et al., 1993). Por exemplo, um estudo incluiu gêmeos criados separados e os comparou com

**FIGURA 8.10**

A diferença entre as correlações de gêmeos MZ e DZ para g aumenta durante a adolescência e a idade adulta, um resultado que sugere influência genética crescente (de McGue et al., 1993, p. 63).

gêmeos criados juntos, testados aos 60 anos, em média, como parte do Swedish Adoption-Twin Study of Aging (SATSA). Esses gêmeos são muito mais velhos do que os de outros estudos, e o estudo apresentou uma estimativa de herdabilidade de 80% para g (Pedersen et al., 1992a), um resultado que foi repetido quando os gêmeos do SATSA foram retestados três anos depois (Plomin, Pedersen, Lichtenstein e McClearn, 1994a). Essa é uma das herdabilidades mais altas relatadas para qualquer variável ou transtorno de comportamento. A alta herdabilidade foi encontrada ainda em dois estudos de gêmeos com mais de 75 anos (McClearn et al., 1997; McGue e Christensen, 2001), embora algumas pesquisas sugeriram que a herdabilidade pode declinar em gêmeos muito velhos (Brandt et al., 1993; Finkel, Wille e Matheny, 1998).

Por que a herdabilidade aumenta durante a vida? Talvez genes completamente novos venham a afetar g na idade adulta. Uma possibilidade maior é que efeitos genéticos relativamente pequenos no início da vida se acumulem durante o desenvol-

vimento, criando efeitos fenotípicos cada vez maiores. Para a criança pequena, pais e professores contribuem de forma importante para a experiência intelectual; mas no adulto a experiência intelectual é mais autogerida. Por exemplo, parece provável que os adultos com uma propensão genética em relação a g mantenham-se ativos mentalmente por meio da leitura, da discussão ou simplesmente pensando mais do que as outras pessoas fazem. Essas experiências não somente afetam como também reforçam as diferenças genéticas (Bouchard, Lykken, McGue, Segal e Tellegen, 1997; Scarr, 1992; Scarr e McCartney, 1983).

Outro achado desenvolvimental importante sobre o desenvolvimento e g é que os efeitos do ambiente compartilhado parecem diminuir. As estimativas sobre o ambiente compartilhado em estudos de gêmeos são limitadas porque o ambiente compartilhado é estimado de modo indireto pelo método de gêmeos; ou seja, o ambiente compartilhado é estimado pelas semelhanças entre os gêmeos não justificadas pela genética. No entanto, a litera-

tura mundial sobre gêmeos indica que os efeitos do ambiente compartilhado sobre *g* declinam desde a adolescência até a idade adulta.

Os estudos de adoção fornecem dois tipos de evidência sobre a importância do ambiente compartilhado na infância. O clássico estudo de adoção de Skodak e Skeels (1949) encontrou que os filhos adotados tinham escores de QI mais altos do que o esperado quando se consideraram escores dos seus pais biológicos, resultados confirmados em outros estudos (Capron e Duyme, 1989). Esse achado sugere que os escores de QI aumentam quando as crianças cujos pais biológicos têm escores de QI abaixo da média são adotadas por pais adotivos cujos escores de QI estão acima da média. Um estudo de 65 crianças abusadas ou abandonadas, que apresentavam um QI médio de 78 quando adotadas aos 4 ou 5 anos, passaram a apresentar uma média de QI de 91 aos 13 anos (Duyme, Dumaret e Tomkiewicz, 1999). Entretanto, é possível que a adoção tenha permitido a emergência do QI normal das crianças, que estava encoberto anteriormente pelo abuso e pela negligência.

A evidência mais direta da importância do efeito do ambiente compartilhado sobre as diferenças individuais de *g* provém da semelhança entre os irmãos adotivos e entre os pares de filhos adotados, sem parentesco genético, dentro da mesma família. A Figura 8.7 indica uma correlação média de QI de 0,32 para os irmãos adotivos. Entretanto, esses estudos avaliaram irmãos adotivos quando eram crianças. Em 1978, o primeiro estudo de irmãos adotivos mais velhos apresentou um resultado totalmente diferente: a correlação do QI era - 0,03 para 84 pares de irmãos adotivos que estavam na faixa de 16 a 22 anos (Scarr e Weinberg, 1978). Outros estudos de irmãos adotivos mais velhos também encontraram correlações

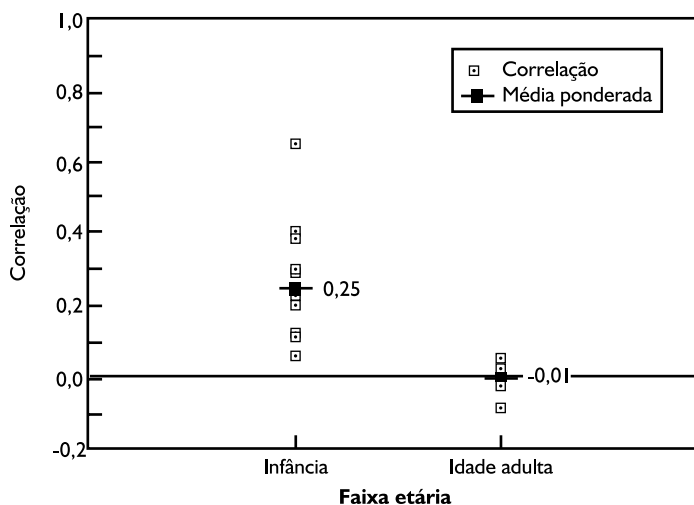
de QI igualmente baixas. A evidência mais impressionante provém de um estudo longitudinal de 10 anos com mais de 200 pares de irmãos adotivos. Na idade média de 8 anos, a correlação do QI era 0,26. Dez anos depois, a sua correlação de QI estava perto de zero (Loehlin et al., 1989). A Figura 8.11 apresenta os resultados de estudos de irmãos adotivos na infância e na idade adulta (McGue et al., 1993). Na infância, a correlação média dos irmãos adotivos era 0,25, mas na idade adulta está perto de zero.

Esses resultados representam um exemplo marcante da importância da pesquisa genética para a compreensão do ambiente. O ambiente compartilhado é um fator importante para *g* durante a infância, quando as crianças estão morando em casa. Entretanto, a sua importância diminui na idade adulta, quando as influências de fora da família tornam-se mais salientes. Quais são esses fatores misteriosos não compartilhados que fazem com que irmãos que crescem na mesma família não sejam mais parecidos do que os indivíduos que crescem em famílias diferentes? Esse tópico será discutido no Capítulo 16.

Em resumo, da infância para a adolescência, a herdabilidade de *g* aumenta e a importância do ambiente compartilhado diminui (Figura 8.12).

Os fatores genéticos contribuem para as mudanças no desenvolvimento?

O segundo tipo de alteração genética no desenvolvimento refere-se às mudanças entre as idades nos dados longitudinais em que os indivíduos são avaliados várias vezes. É importante que se reconheça que os fatores genéticos podem contribuir tanto para as mudanças quanto para a continuidade no desenvolvimento. A mudança nos efeitos genéticos não significa neces-

**FIGURA 8.11**

A correlação para os irmãos adotivos fornece uma estimativa direta da importância do ambiente compartilhado. Para *g*, a correlação é 0,25 na infância e -0,01 na idade adulta. Uma diferença que sugere que o ambiente compartilhado torna-se menos importante após a infância (De McGue et al., 1993, p. 67).

sariamente que os genes sejam ligados e desligados durante o desenvolvimento, embora isso realmente aconteça. Mudança genética simplesmente significa que os efeitos genéticos em certa idade diferem daqueles em outra idade. Por exemplo, os genes que influenciam os processos cognitivos envolvidos na linguagem não podem exercer sua influência até que a linguagem apareça no segundo ano de vida.

A questão das contribuições genéticas para a mudança e para a continuidade pode ser abordada pelo uso de dados genéticos longitudinais, em que gêmeos ou adotados são testados repetidamente. A forma mais simples de se pensar nas contribuições genéticas para a mudança é perguntar se a alteração nos escores de uma idade para outra mostram influência genética. Ou seja, embora *g* seja bastante estável de um ano para outro, os escores de algumas crianças aumentam e os de algumas diminuem. Os fatores genéticos são responsáveis por parte de tais altera-

ções, especialmente na infância (Fulker, DeFries e Plomin, 1988) e talvez até mesmo na idade adulta (Loehlin et al., 1989). E, ainda, sem surpresa alguma, a maioria dos efeitos genéticos sobre *g* contribui para a continuidade de uma idade para a seguinte (Petrill et al., 2004; Rietveld, Dolan, van Baal e Boomsma, 2003). A análise de adequação do modelo (veja o Apêndice) é especialmente útil para os dados longitudinais devido à complexidade das múltiplas medidas para cada sujeito. Foram propostos vários tipos de modelos genéticos longitudinais (Loehlin et al., 1989). Um modelo longitudinal aplicado a dados de irmãos gêmeos e adotivos encontrou evidências de mudança genética em duas importantes fases de transição no desenvolvimento (Fulker, Cherny e Cardon, 1993). A primeira é a transição da infância para a adolescência, uma época em que a habilidade cognitiva muda rapidamente à medida que a linguagem se desenvolve. A segunda é a transição

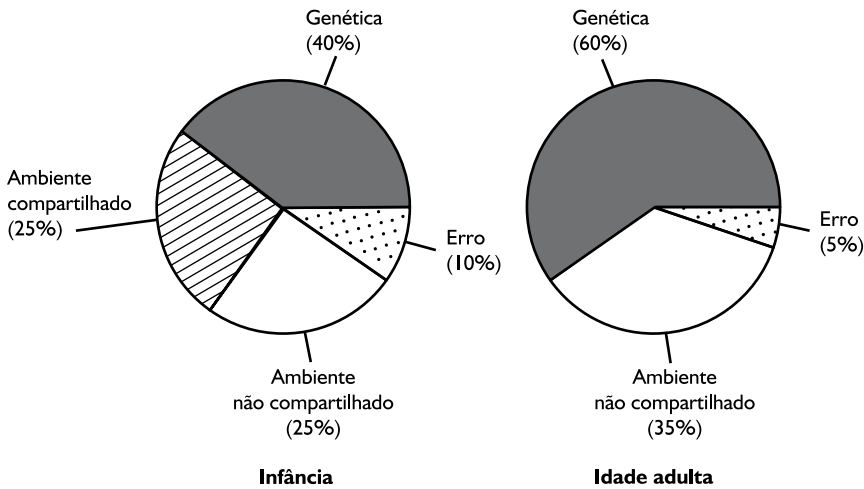


FIGURA 8.12

Da infância para a idade adulta, a herdabilidade de *g* aumenta e o ambiente compartilhado declina em importância.

da primeira infância para a média, aos 7 anos. Não é uma coincidência que as crianças iniciem a escolarização formal com essa idade – todas as teorias de desenvolvimento cognitivo a reconhecem como uma transição importante.

A Figura 8.13 resume esses achados. Muito da influência genética sobre *g* envolve uma continuidade. Isso é, os fatores genéticos que afetam a primeira infância também afetam a infância e a adolescência. Contudo, entram em jogo algumas influências novas na transição da primeira infância para a infância. Esses novos fatores genéticos continuam a afetar *g* durante a infância até a adolescência. Igualmente, também surge nova influência genética na transição da primeira infância para a adolescência. Ainda, uma surpreendente dose de influência genética sobre a habilidade cognitiva geral na infância se sobrepõe à influência genética mesmo na idade adulta, conforme ilustrado na Figura 8.14.

Conforme discutido anteriormente, as influências ambientais compartilhadas também afetam *g* na infância. Ao contrá-

rio dos efeitos genéticos, que contribuem para as mudanças e também para a continuidade, a análise longitudinal sugere que os efeitos ambientais compartilhados contribuam apenas para a continuidade. Ou seja, os mesmos fatores ambientais

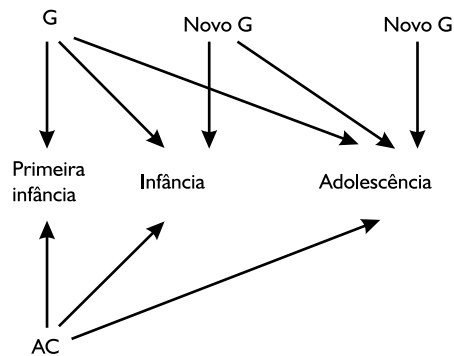
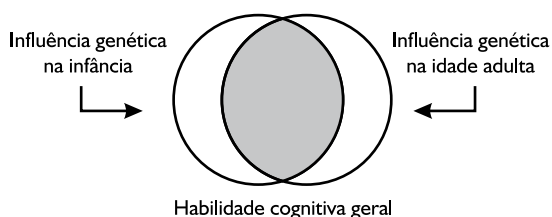


FIGURA 8.13

Os fatores genéticos (*G*) contribuem para mudanças e também para a continuidade em *g* durante a infância. O ambiente compartilhado (*AC*) contribui apenas para a continuidade (adaptado de Fulker, Cherny e Cardon, 1993).

**FIGURA 8.14**

Embora as influências genéticas sobre *g* na infância sejam em geral as mesmas que influenciam *g* na idade adulta, há algumas evidências de variação genética.

compartilhados por parentes influenciam *g* na primeira infância e também no início e no meio da infância (ver Figura 8.13). Os fatores socioeconômicos, que permanecem relativamente constantes, devem ser responsáveis por essa continuidade ambiental compartilhada.

Resumindo

A herdabilidade da habilidade cognitiva geral aumenta durante a vida. Os efeitos do ambiente compartilhado diminuem durante a infância até níveis insignificantes após a adolescência. Análises genéticas longitudinais das mudanças e das variações contínuas entre as fases indicam que muito da influência genética sobre a habilidade cognitiva geral contribui para a continuidade. Entretanto, alguma influência genética é responsável pelas mudanças de uma idade para outra, especialmente durante a transição da primeira infância para a infância.

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES

A habilidade cognitiva geral é uma candidata razoável para a pesquisa genética molecular porque é uma das características mais herdáveis do comportamento. Como para a maioria dos comportamentos, muitos genes provavelmente influenciam a habilidade cognitiva geral, enquanto que, provavelmente, nenhum gene isolado possa responder por grande

parte da variância genética total. A consequência importante é que são necessárias estratégias de genética molecular para detectar genes de pequeno efeito.

Conforme mencionado no Capítulo 6, mutações em genes específicos têm mostrado a influência genética sobre o aprendizado em camundongos. Na nossa espécie, mais de 250 transtornos de um único gene apresentam o transtorno cognitivo entre seus sintomas (Inlow e Restifo, 2004). Os principais efeitos de único gene foram descritos nos Capítulos 6 e 7. O exemplo clássico de um gene que causa transtorno cognitivo grave é a PKU. Mais recentemente, pesquisadores identificaram um gene que causa o tipo de transtorno cognitivo relacionado ao cromossomo X frágil. Um gene no cromossomo 19 que codifica a proteína apolipoproteína E contribui substancialmente para o risco de demência na Doença de Alzheimer com início tardio.

E quanto à variação normal da habilidade cognitiva geral? Algumas evidências sugerem que os portadores de PKU apresentam escores de QI um pouco mais baixos (Bessman, Williamson e Koch, 1978; Propping, 1978). Entretanto, as diferenças no número de repetições do cromossomo X frágil na variação normal não estão relacionadas às diferenças no QI (Daniels et al., 1994). Somente quando o número de repetições se expande para mais do que

200 é que ocorre o transtorno, conforme descrito no Capítulo 7. Como foi demonstrado em uma metanálise de 38 estudos com mais de 20.000 sujeitos, a apolipoproteína E está associada a *g*, como também à demência em pessoas idosas (Small et al., 2004), mas se argumentou que essa associação se deve à demência incipiente (Savitz et al., 2004). A apolipoproteína E não está associada às diferenças em *g* no início da vida (Deary et al., 2002).

Além de investigar genes que se sabe que estão envolvidos no transtorno cognitivo, um estudo empregou uma estratégia sistemática de associação alélica usando marcadores de DNA de genes candidatos ou perto deles que são provavelmente relevantes para o funcionamento neurológico, tais como os genes envolvidos na transmissão sináptica e no desenvolvimento do cérebro. No primeiro relato desse tipo, foram apresentados resultados da associação alélica de 100 marcadores de DNA para esses genes candidatos (Plomin et al., 1993). Embora na amostra original tenham sido encontradas várias associações significativas, apenas uma associação foi reproduzida perfeitamente em uma amostra independente. Esse achado pode ser um resultado ocorrido ao acaso, porque foram investigados 100 marcadores e os estudos de longitudinais não conseguiram reproduzir o resultado (Petrill, Ball, Eley, Hill e Plomin, 1998). Dúzias de estudos exploraram posteriormente outras associações de genes candidatos relacionados a *g*, mas nenhum deles apresentou resultados consistentes (veja as revisões de Payton, 2006; Plomin, Kennedy e Craig, 2006). Se, conforme sugerido no Capítulo 6, a amplitude dos efeitos do QTL for muito pequena para traços complexos como *g*, esses estudos seriam em geral ineficientes para detectar pequenos efeitos.

Outra estratégia de identificação de associações entre QTL e *g* a partir de ge-

nes candidatos é direcionar o foco para fenótipos intermediários, frequentemente chamados de *endofenótipos*, que são considerados mais simples geneticamente e, portanto, mais prováveis de apresentarem QTLs de efeitos de grande amplitude que podem ser detectados com amostras pequenas (Goldberg e Weinberger, 2004; Winterer e Goldman, 2003). Conforme discutido no Capítulo 15, embora todos os níveis de análises dos genes relacionados a *g* sejam importantes para o estudo do próprio gene como para o entendimento dos caminhos entre os genes por si só e em termos de entendimento dos caminhos entre os genes e o comportamento, parece improvável que os endofenótipos cerebrais se mostrem mais simples geneticamente ou que sejam mais úteis na identificação dos QTLs associados a *g* (Kovas e Plomin, 2006).

Conforme mencionado no Capítulo 6, as tentativas de encontrar associações de QTL com traços complexos como *g* começaram a ir além dos genes candidatos se expandindo para o rastreamento de genomas sistemáticos. Três relatos de ligação gênica entre QTLs e *g* sugeriram várias regiões diferentes de ligação gênica, incluindo ligação gênica perto da região cromossômica 6p, que apresenta ligação gênica consistente com o transtorno de leitura, como foi discutido no Capítulo 7 (Dick et al., 2006b; Luciano et al., 2006; Posthuma et al., 2005).

Como já explicamos no Capítulo 6, a análise de associação pode detectar QTLs de efeito menor do que a análise de ligação gênica consegue. Uma primeira tentativa de conduzir um estudo sistemático da associação de *g* com mais de 2.000 marcadores de DNA não teve sucesso (Plomin et al., 2001). Os microarranjos gênicos (*microarrays*) atualmente possibilitaram a realização de estudos que buscam associações de *g* com centenas de milhares de SNPs espalhados por todo o genoma.

Como é muito dispendiosa a realização de estudos de microarranjos para as centenas de milhares de indivíduos necessários para se detectar associações de genes de efeitos de pequena amplitude, as associações podem ser investigadas a partir de uma mistura de DNA provavelmente de indivíduos que apresentam as mesmas características, com *g* alto, ou *g* baixo, e do cálculo da média biológica para o grupo, reunindo-se assim os poucos nanogramas de DNA de cada indivíduo (Sham, Bader, Craig, O'Donovan e Owen, 2002), mas genotipando o DNA coletado para cada grupo em um microarranjo (Butcher et al., 2004; Kirov et al., 2006). O agrupamento de DNAs possibilita o uso de microarranjos para se investigar grupos muito grandes de casos e controles por algumas centenas de dólares, em vez de algumas centenas de milhares de dólares. O primeiro estudo que utilizou essa abordagem usando uma mistura de DNA e um microarranjo contendo 10.000 SNPs para a análise de *g* em indivíduos com idade de 7 anos, embora a amplitude dos efeitos fosse extremamente pequena, menos do que 0,3% da variância de *g* (Butcher et al., 2005b). Como são necessários muitos outros SNPs para fazer uma busca por associações ao longo de todo o genoma, as pesquisas vêm sendo desenvolvidas com arranjos de 500.000 SNPs (Butcher, Meaburn, Craig, Schalkurjk e Plomin, 2006).

Esses SNPs relacionados a *g* foram organizados em um único arranjo e utilizados em análises multivariadas relacionadas ao desenvolvimento e à interação gene-ambiente, como, por exemplo, os estudos do comportamento em escala genômica que são possíveis com a identificação dos genes relacionados a traços complexos com o fator *g* (Harlaar et al., 2005a). Como exemplo de análise multivariada, os SNPs relacionados ao perfil

de *g* aos 7 anos mostraram associações significativas com *g* já aos 2 anos, sugerindo influência genética contínua sobre o desenvolvimento. Em relação ao interjogo gene-ambiente, foram encontrados vários exemplos de interação e correlação gene-ambiente.

Encontrar QTLs para *g* traz implicações importantes para a sociedade e também para a ciência (Plomin, 1999b). A principal implicação para a ciência é que os QTLs para *g* servirão como uma força integradora de diversas disciplinas, tendo o DNA como denominador comum, e revelarão novos horizontes científicos para a compreensão da aprendizagem e da memória. Em termos das implicações para a sociedade, deve ser enfatizado que as políticas públicas não são necessariamente decorrência das associações encontradas entre genes e *g*, pois a política envolve valores. Por exemplo, encontrar novos genes para *g* não significa que devemos colocar todos os nossos recursos na educação das crianças mais inteligentes quando as identificarmos geneticamente. Dependendo dos nossos valores, deveríamos nos preocupar mais com as crianças que estão abaixo do extremo inferior do “sino” da curva em uma sociedade cada vez mais tecnológica e decidir dedicar mais recursos públicos àquelas que estão em risco de serem deixadas para trás. Os problemas potenciais relacionados à identificação de genes associados a *g*, tais como a triagem pré-natal e pós-natal, a discriminação na educação e no emprego e as diferenças grupais, já estão sendo considerados (Newson e Williamsom, 1999; Nuffield Council on Bioethics, 2002). Conforme discutido no Quadro 6.4, precisamos ser cuidadosos e considerar as implicações sociais e os aspectos éticos, mas também existe muito a comemorar aqui em termos do crescente potencial para o entendi-

mento da capacidade que a nossa espécie tem para pensar e aprender.

RESUMO

A evidência de uma forte contribuição genética para a habilidade cognitiva geral (g) é mais clara do que a de qualquer outra área da psicologia. Embora g tenha sido central no debate natureza-criação, atualmente poucos cientistas questionam seriamente a conclusão de que a habilidade cognitiva geral apresenta influência genética significativa. Contudo, a magnitude da influência genética ainda não está universalmente reconhecida. Considerado em conjunto, esse amplo corpo de pesquisa sugere que aproximadamente metade da variância total das medidas de g pode ser explicada por fatores genéticos. As estimativas de herdabilidade são afetadas

pelo pareamento variado (que é substancial para g) e pela variância genética não aditiva (dominância e epistasia).

A herdabilidade de g aumenta durante toda a vida de um indivíduo, chegando na idade adulta a níveis comparáveis à herdabilidade da altura. A influência do ambiente compartilhado diminui acentuadamente após a adolescência. Análises genéticas longitudinais de g sugerem que os fatores genéticos contribuem primariamente para a continuidade, embora tenham sido encontradas algumas evidências de mudança genética, por exemplo, na transição da primeira infância para a adolescência.

Já estão em andamento tentativas de identificação de alguns dos genes responsáveis pela herdabilidade de g , incluindo estudos de genes candidatos, ligação gênica de QTL e estudos de associação genômica.

9

HABILIDADES COGNITIVAS ESPECÍFICAS

No funcionamento cognitivo há muito mais do que a habilidade cognitiva geral. Conforme discutido no Capítulo 8, as habilidades cognitivas são geralmente consideradas em um modelo hierárquico (ver Figura 8.1). A habilidade cognitiva geral está no topo da hierarquia, representando o que todos os testes de habilidade cognitiva têm em comum. Abaixo da habilidade cognitiva geral na hierarquia estão os fatores amplos das habilidades cognitivas específicas, tais como habilidade verbal, habilidade espacial, memória e velocidade de processamento. Esses fatores amplos são indexados por vários testes, como os de habilidade verbal e espacial mostrados na Figura 9.1. Os testes estão na base do modelo hierárquico. As habilidades cognitivas específicas correlacionam-se moderadamente com a habilidade cognitiva geral, mas elas também são substancialmente diferentes. Além dos testes específicos, a base da hierarquia também pode ser considerada em termos dos processos elementares que se acredita estarem envolvidos no processamento de informações desde a aquisição dos dados até seu armazenamento, e depois, desde a recuperação dos dados até a sua saída.

Sabe-se mais a respeito da genética dos fatores amplos relacionadas às habilidades cognitivas específicas do que sobre os processos elementares (Plomin e DeFries, 1998). Este capítulo apresenta as pesquisas genéticas relacionadas às habilidades cognitivas específicas, aos processos elementares e à sua relação com a habilidade cognitiva geral. Será também

considerada a genética sob o aspecto do mundo real das habilidades cognitivas: o desempenho escolar.

FATORES AMPLOS DAS HABILIDADES COGNITIVAS ESPECÍFICAS

O maior estudo familiar sobre as habilidades cognitivas específicas foi realizado no Hawaii e incluiu mais de mil famílias (DeFries et al., 1979). Como outros trabalhos nessa área, este estudo usou uma técnica chamada análise de fatores para identificar os grupos de testes mais relacionados entre si. Quatro grupos de fatores se destacaram entre 15 testes: verbal (incluindo vocabulário e fluência), espacial (visualização e rotação de objetos no espaço bi e tridimensional), velocidade perceptual (comparações simples aritméticas e de números) e memória visual (reconhecimento de curto prazo e longo prazo de desenhos com linhas). Exemplos semelhantes a alguns dos testes verbais e espaciais usados no estudos sobre a cognição com as famílias do Hawaii são apresentados na Figura 9.1.

A Figura 9.2 resume a semelhança pais-filhos quanto aos quatro fatores e os 15 testes cognitivos para dois grupos étnicos. O fato mais óbvio é que a semelhança familiar difere entre os quatro fatores e entre os testes dentro de cada fator. Os dados foram corrigidos para independência dos testes, portanto os diferenciais de semelhança familiar não foram causadas por diferenças de confiabilidade entre os testes. Para ambos os grupos, os fatores

a) Testes de habilidade verbal

1. **Vocabulário:** Em cada linha, circule a palavra que apresenta o mesmo significado ou quase o mesmo que a palavra sublinhada. Existe apenas uma opção correta em cada linha.

- a. árido áspero esperto modesto seco
 b. picante saboroso pungente perigoso reto

2. **Começos e finais de palavras:** Durante os próximos três minutos, escreva quantas palavras puder que comecem com F e terminem com M.

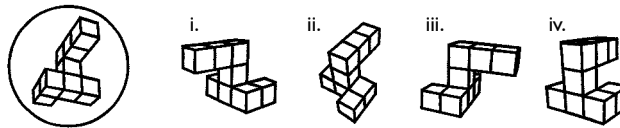
3. **Coisas:** Durante os próximos três minutos, liste todas as coisas que você conseguir pensar que sejam lisas.

b) Testes de habilidade espacial

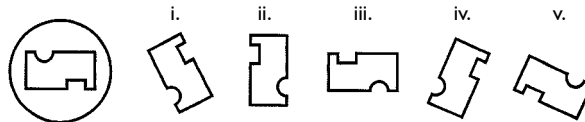
1. **Formas geométricas em espuma e papel:** Desenhe uma linha ou linhas mostrando onde a figura à esquerda deve ser cortada para formar os pedaços à direita. Pode haver mais de uma forma de traçar as linhas corretamente.




2. **rotações mentais:** Circule os dois objetos à direita que são o mesmo que objeto à esquerda.



3. **rotações do cartão:** Circule as figuras à direita que podem ser rotadas (sem ser levantadas da página) para combinar exatamente com a que está à esquerda.



4. **Padrões ocultos:** Circule cada padrão abaixo em que a figura  aparece. A figura sempre deve estar nesta posição, e não de cabeça para baixo ou virada.

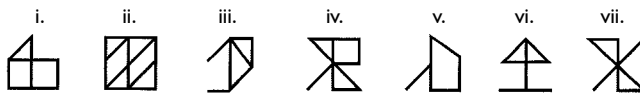


FIGURA 9.1

Os testes de habilidades cognitivas específicas, tais como os utilizados no estudo com famílias do Hawaii, incluem tarefas semelhantes às apresentadas aqui. (a) As respostas para o teste verbal 1 são (i) seco e (ii) pungente. (b) Para o teste espacial 1, a solução é que, além do retângulo, só é necessária uma linha. Os dois vértices de um dos lados menores do retângulo tocam o círculo, e no outro lado pequeno do retângulo que não toca o círculo é traçada uma única linha. As respostas dos testes espaciais são 2. ii, iii; 3. i, iii, iv; 4. i, ii, vi.

verbal e espacial mostram maior semelhança familiar do que os fatores de velocidade perceptiva e memória. Em geral, outros estudos familiares também indicam que a maior similaridade familiar ocorre em relação à habilidade verbal (DeFries, Vandenberg e McClearn, 1976). Não se sabe por que um grupo apresenta, de forma consistente, uma maior semelhança pais-filhos do que um outro. Este estudo é um bom lembrete do princípio de que

os resultados da pesquisa genética podem ser diferentes nas diferentes populações.

A Figura 9.2 também faz outra observação importante: os testes dentro de cada fator apresentam diferenças marcantes quanto ao grau de semelhança familiar. Por exemplo, um teste espacial, com formas geométricas em papel, apresenta similaridade familiar alta. O teste solicita que se mostre como cortar uma figura para produzir um determinado padrão –

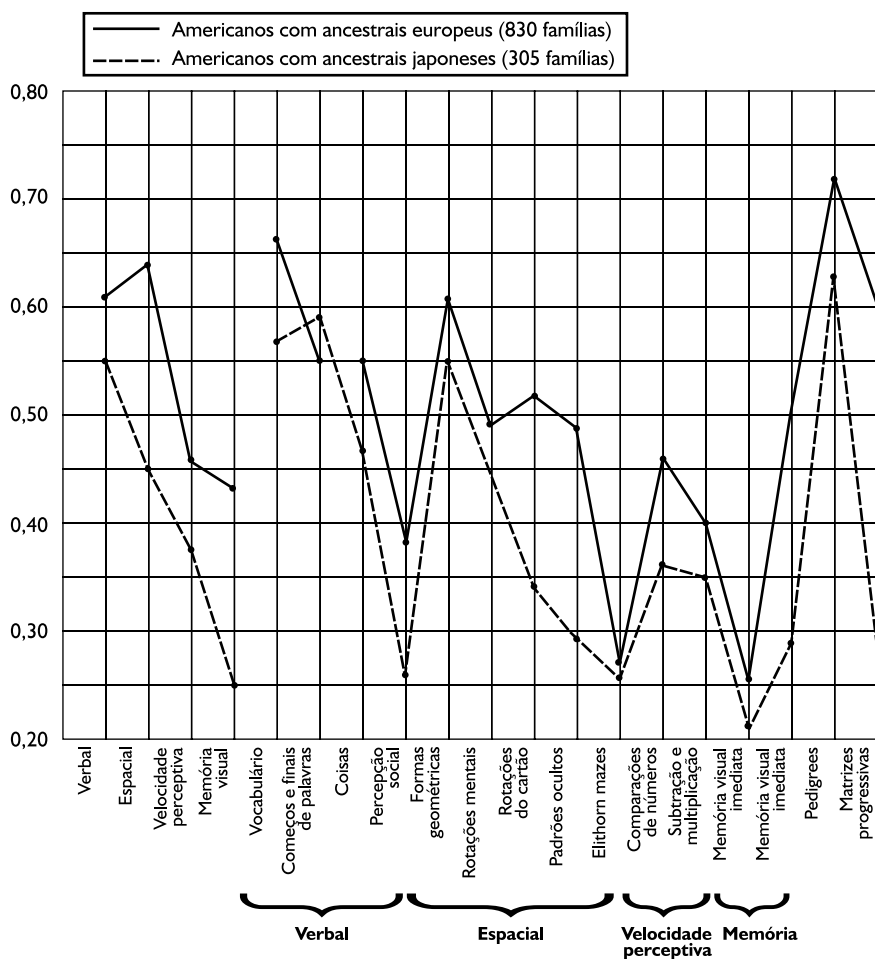


FIGURA 9.2 Estudo familiar sobre as habilidades cognitivas específicas. Regressão a média de pais e filhos para 4 fatores e 15 testes cognitivos em dois grupos étnicos (dados de DeFries et al., 1979).

por exemplo, como cortar um círculo para produzir um triângulo e três meias-luas. Outro teste espacial, labirinto de Elithorn, apresenta a semelhança familiar mais baixa. Ele envolve o desenhar uma linha que una tantos pontos quanto seja possível em um labirinto de pontos. Embora esses testes se correlacionem uns com os outros e contribuam para um fator amplo de habilidade espacial, ainda há muito a aprender a respeito da genética do processo envolvido em cada teste.

Os resultados de inúmeros estudos de gêmeos quanto as habilidades cognitivas específicas estão resumidos na Tabela 9.1 (Nichols, 1978). Quando dobramos a diferença entre as correlações dos gêmeos idênticos e fraternos para fazer a estimativa da herdabilidade (ver Capítulo 5), esses resultados sugerem que as habilidades cognitivas específicas sofrem influência genética um pouco menor do que a habilidade cognitiva geral. A memória e a fluência verbal apresentam herdabilidade mais baixa, em torno de 30%; as outras habilidades apresentam herdabilidades de 40 a 50%. Embora os estudos mais extensos de gêmeos não encontrem de forma consistente uma herdabilidade maior para habilidades cognitivas particulares (Bruun, Markkanen e Partanen, 1966; Schoenfeldt, 1968), foi sugerido que as habilidades verbal e espacial, em geral, apresentam maior herdabilidade do que a velocidade perceptiva e especialmente maior do que as habilidades de memória (Plomin, 1988). Estudos anteriores com gêmeos de outras localidades sobre as habilidades cognitivas específicas foram revisados em detalhes (DeFries et al., 1976). Um estudo de 160 pares de gêmeos com idades entre 15 e 19 anos encontrou resultados parecidos para os testes de habilidade verbal e espacial. Esse estudo é notável porque a população amostral era da Croácia (Bratko, 1997), o que permitiu a expansão das observações a outras populações.

Dois estudos de gêmeos idênticos e fraternos criados separados fornecem apoio adicional à influência genética sobre as habilidades cognitivas específicas. Um deles é estudo americano com 72 pares de gêmeos adultos, criados em separados e com uma grande variação de idade entre os pares (McGue e Bouchard, 1989), e o outro é o estudo sueco com gêmeos idosos (com média de idade de 65 anos), incluindo 133 pares de gêmeos criados separados e 142 pares criados juntos para controle (Pedersen et al., 1992b). Os dois estudos apresentam estimativas significativas de herdabilidade para todas as quatro habilidades cognitivas específicas. Conforme mostrado na Tabela 9.2, as estimativas de herdabilidade são em geral mais altas do que aquelas apresentadas nos resultados de gêmeos resumidas na Tabela 9.1. Essa discrepância pode se dever à tendência, discutida no Capítulo 8, de que a herdabilidade para as habilidades cognitivas tendem aumentar no decorrer da vida. Em ambos os estudos, a herdabilidade mais baixa encontrada é referente à memória.

Conforme descrito no Capítulo 8, os estudos de gêmeos sobre a habilidade cognitiva geral parecem indicar influência do ambiente compartilhado, na medida em que a semelhança entre os gêmeos não pode ser explicada inteiramente pela hereditariedade. Entretanto, foi observado que tanto os gêmeos idênticos quanto os fraternos experienciam ambientes mais similares do que irmãos não gêmeos. Por essa razão, os estudos de gêmeos aumentam as estimativas do ambiente compartilhado em estudos sobre a habilidade cognitiva geral. Os modelos de estudo de adoção geralmente sugerem menor influência do ambiente compartilhado, especialmente após a infância. As correlações de gêmeos na Tabela 9.1 também dão a entender uma influência substancial do ambiente compartilhado para habilidades cogniti-

TABELA 9.1
Médias das correlações de gêmeos para testes de habilidades cognitivas específicas

HABILIDADE	NÚMERO DE ESTUDOS	CORRELAÇÕES DE GÊMEOS	
		GÊMEOS IDÊNTICOS	GÊMEOS FRATERNOS
Compreensão verbal	27	0,78	0,59
Fluência verbal	12	0,67	0,52
Raciocínio	16	0,74	0,50
Visualização espacial	31	0,64	0,41
Velocidade perceptiva	15	0,70	0,47
Memória	16	0,52	0,36

FONTE: Nichols (1978).

vas específicas. Em contraste, os dois estudos de gêmeos criados separados, que também incluíram amostras-controles de gêmeos criados juntos, encontraram que o ambiente compartilhado exerce pouca influência. Os estudos de parentes adotivos podem proporcionar um teste direto do ambiente compartilhado, mas foram relatados apenas dois estudos de adoção referentes às habilidades cognitivas específicas.

Um estudo de adoção encontrou pouca semelhança tanto entre os pais adotivos e seus filhos adotados como entre os irmãos adotivos nos subtestes de um teste de inteligência, exceto para o vocabulário (Scarr e Weinberg, 1978a). Assim sendo, este estudo apoia os resultados dos dois estudos de adoção de gêmeos criados separados, na sugestão de que o ambiente

compartilhado exerce pouca influência sobre as habilidades cognitivas específicas. Assim como nos estudos de gêmeos e de gêmeos criados separados, este estudo de adoção encontrou evidências de influência genética, na medida em que parentes não adotivos apresentaram maior semelhança do que os adotivos.

As habilidades cognitivas específicas foram centrais para um estudo de adoção longitudinal de 30 anos realizado no Colorado (Petrill et al., 2003). A Figura 9.3 resume os resultados de pais-filhos quanto as habilidades verbal, espacial, velocidade perceptiva e memória de reconhecimento desde o início da infância até a adolescência (Plomin et al., 1997b). As correlações mãe-filho e pai-filho tiveram suas médias calculadas para as famílias adotivas e de controle

TABELA 9.2
Estimativas de herdabilidade para habilidades cognitivas específicas em dois estudos de gêmeos criados separados

HABILIDADE	ESTIMATIVA DA HERDABILIDADE (%)	
	McGUE e BOUCHARD (1989)	PEDERSEN et al. (1992b)
Verbal	57	58
Espacial	71	46
Velocidade	53	58
Memória	43	38

FONTE: Kovas et al. (2007).

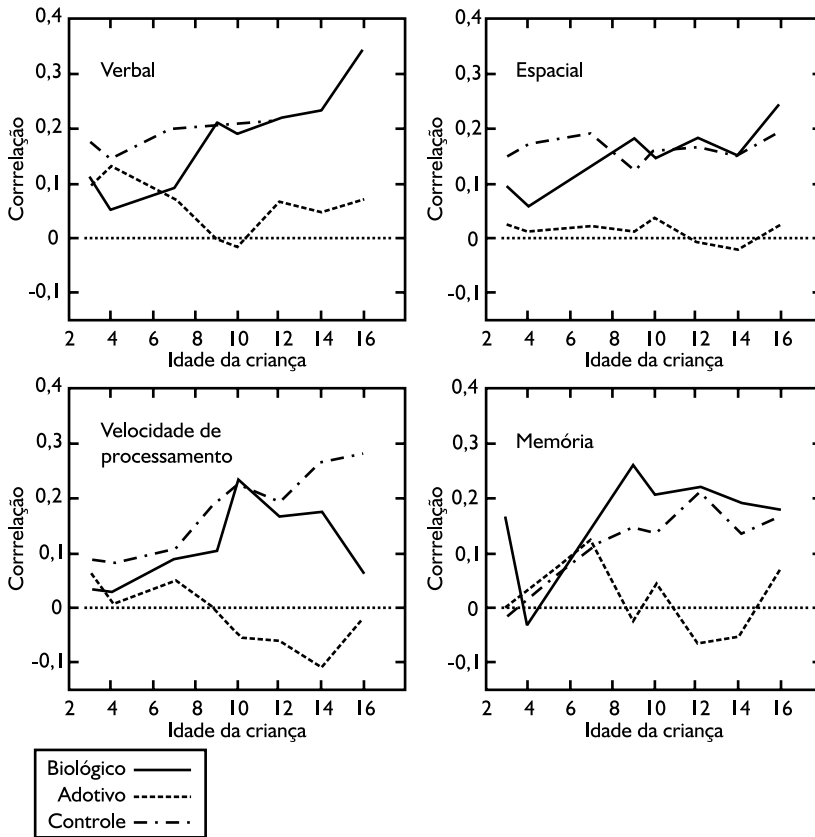


FIGURA 9.3

Correlações genitor-filho para escores dos fatores de habilidades cognitivas específicas entre os pais adotivos, biológicos e controles e seus filhos aos 3, 4, 7, 9, 10, 12, 14 e 16 anos. As correlações genitor-filho são médias ponderadas para as mães e os pais. Os *Ns* variam de 33 a 44 para os pais biológicos, de 159 a 180 para as mães biológicas, de 153 a 197 para os genitores adotivos e de 136 a 217 para os genitores controles. (Extraído de “Nature, nurture and cognitive development from 1 to 16 years: A parent-offspring adoption study”, R. Plomin, D. W. Fulker, R. Corley e J. C. DeFries, *Psychological Science*, 8, 442-447. © 1997. Usado com permissão de Psychological Science.)

(não adotivas). Para cada habilidade, as correlações genitor biológico e filho adotado; e genitor-controle e filho-controle tendem a aumentar em função da idade. Em contraste, as correlações genitor adotivo e filho adotado não diferem substancialmente de zero em qualquer idade. Esses resultados indicam herdabilidade crescente e ausência da influência do ambiente compartilhado.

As análises genéticas desenvolvimentais com base nos dados de irmãos adotivos e não adotivos do projeto desenvolvido no Colorado indicam que as habilidades cognitivas específicas distintas geneticamente já podem ser encontradas aos 3 anos; os dados mostram uma diferenciação genética crescente dos 3 aos 7 anos (Cardon, 1994b). Assim como os achados relativos à habilidade cognitiva

geral (Capítulo 8), novos efeitos genéticos são encontrados aos 7 anos, uma observação que alude a uma transformação genética das habilidades cognitivas no início dos anos escolares (Cardon e Fulker, 1993). O ambiente compartilhado apresenta um efeito pequeno.

Resumindo

Os estudos familiares sobre as habilidades cognitivas específicas, mais notadamente o estudo familiar realizado no Hawaii mostram que as semelhanças familiares são maiores quanto as habilidades verbal e espacial do que para a velocidade perceptiva e para a memória. Os testes para cada habilidade variam no seu grau de semelhança familiar. Estudos de gêmeos indicam que a maioria dessa semelhança familiar é de origem genética, da mesma forma que indicam os estudos de gêmeos idênticos criados separados. Análises desenvolvimentais de dados de adoção indicam que a herdabilidade aumenta durante a infância e que habilidades cognitivas específicas geneticamente distintas já podem ser encontradas aos 3 anos. Os resultados de estudos de família, de gêmeos e de adoção quanto à habilidade verbal e espacial estão resumidos na Figura 9.4. Esses resultados convergem para a conclusão de que a habilidade verbal e a habilidade espacial apresentam uma influência genética substancial, mas apenas uma influência modesta do ambiente compartilhado.

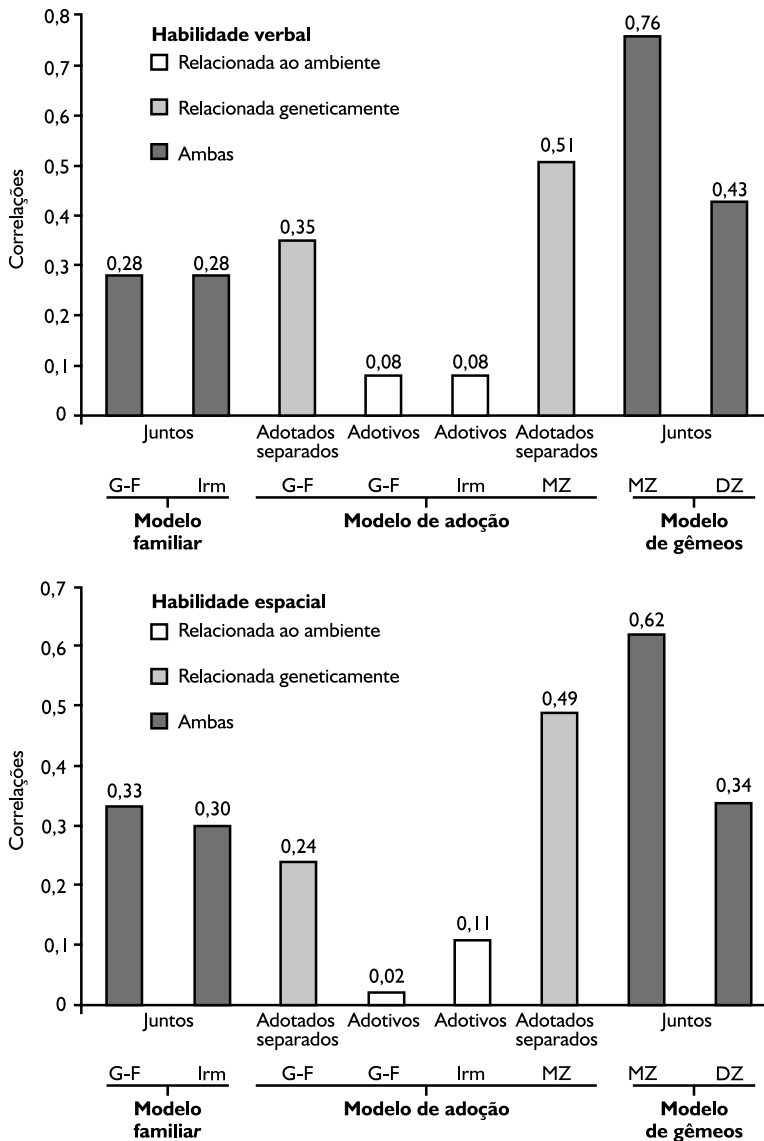
E quanto à criatividade? Uma revisão de dez estudos de gêmeos sobre criatividade resultou em uma média de correlações entre gêmeos de 0,61 para os idênticos e 0,50 para os fraternos, resultados que indicam apenas uma modesta influência genética e uma substancial influência do ambiente compartilhado (Nichols, 1978). Algumas pesquisas dão a entender que esta influência genética modesta se deve inteiramente à sobreposição entre os testes de criatividade e habilidade cognitiva geral. Ou seja, quando a habilidade cognitiva geral está controlada, as correlações

entre gêmeos idênticos e fraternos para os testes de criatividade são similares (Canter, 1973).

MEDIDAS DO PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÃO

Pesquisas futuras sobre a genética das habilidades cognitivas específicas vão aproveitar as tarefas de laboratório desenvolvidas pelos psicólogos cognitivos experimentais para avaliar como as informações são processadas (Deary, 2000), uma área chamada de *cronometria mental* (Jensen, 2006). Estudos de gêmeos que utilizam medidas de processamento de informações encontram alguma evidência da influência genética. Um estudo inicial de gêmeos colocou o foco nas medidas da velocidade de processamento como, por exemplo, a nomeação rápida de objetos e letras (Ho, Baker e Decker, 1988). Essas medidas são similares às utilizadas para avaliar o fator de habilidade cognitiva específica de velocidade perceptual. Os resultados desse estudo de gêmeos mostraram evidências de influência genética moderada. As medidas mais tradicionais do tempo de reação no processamento de informações também demonstram influência genética em estudos de gêmeos (Finkel e McGue, 2007) e em um estudo de gêmeos criados separados (McGue e Bouchard, 1989).

Um estudo de 287 pares de gêmeos entre 6 e 13 anos (Pettil, Thompson e Detterman, 1995) usou uma bateria computadorizada com tarefas cognitivas elementares (Luo, Thompson e Detterman, 2006) criada para testar uma teoria de que a habilidade cognitiva geral é um sistema complexo de processos elementares independentes (Detterman, 1986). Por exemplo, um fator de velocidade de processamento foi avaliado por meio de tarefas como o tempo de decisão na discriminação de es-

**FIGURA 9.4**

Resultados obtidos para famílias, gêmeos e adoção quanto as habilidades verbal e espacial. Os resultados do estudo familiar são provenientes de aproximadamente 1.000 famílias caucasianas que fazem parte do projeto desenvolvido no Hawaii sobre cognição, com as correlações genitor-filho ponderadas para as mães e os pais em vez da regressão a média de pais e filhos mostrada na Figura 9.2 (DeFries et al., 1979). Já os dados de adoção fazem parte do projeto desenvolvido no Colorado, USA; com as correlações genitor-filho apresentadas quando as crianças tinham 16 anos e as correlações ponderadas de irmãos adotivos dos 9 aos 12 anos (Plomin et al., 1997b). Os dados sobre gêmeos MZ adotados separados são ponderados a partir dos 95 pares reportados por T. Bouchard e colaboradores (1990). As correlações do estudo de gêmeos estão baseadas em mais de 1.500 pares com amplas variações de idade em sete estudos de quatro países (Plomin, 1988). (Extraído de "Human behavioral genetics of cognitive abilities and disabilities", R. Plomin e I. W. Craig (1997), *BioEssays*, 19, 1117-1124. Usado com a permissão de BioEssays, ICSU Press.)

tímulos. Conforme mostra a Figura 9.5, um estímulo modelo é apresentado acima de um grupo de seis estímulos, um dos quais coincide com o modelo. A tarefa é simplesmente tocar o mais rápido possível o estímulo que coincide com o probe. Das tarefas de processamento da informação pode-se subtrair o tempo do movimento do tempo de reação para obter uma medida mais pura do tempo necessário para tomar a decisão. Neste estudo, a medida do tempo de decisão baseada na discriminação de estímulos foi altamente fidedigna. Apesar da simplicidade da tarefa, ela tem correlação de $-0,42$ com o QI. Isto é, os tempos de decisão mais curtos estão associados a escores mais altos de QI. As correlações de gêmeos para essa medida do tempo de decisão foram de $0,61$ para os idênticos e $0,39$ para os fraternos, com herdabilidade de aproximadamente 45% e a influência do ambiente compartilhado de mais ou menos 15% . A bateria incluiu outras medidas, como tempo de reação, aprendizagem e memória, a maioria das quais apresentou uma herdabilidade mais modesta, chegando até a herdabilidade zero para o tempo de reação. As estimativas do ambiente compartilhado também variaram muito para as várias medidas.

Outra bateria computadorizada apresentou resultados similares em um estudo de 278 pares de gêmeos adultos (Singer, MacGregor, Cherkas e Spector, 2006).

Em um estudo de 300 pares de gêmeos adultos, foram avaliadas duas tarefas cognitivas elementares clássicas: a verificação de memória de Sternberg e a associação de letras de Posner (Neubauer et al., 2000). Na avaliação de Sternberg, é apresentada uma sequência aleatória de um, três ou cinco dígitos. É apresentado um dígito específico, e a tarefa é indicar o mais rápido possível se aquele dígito faz parte do grupo apresentado anteriormente. O tempo de reação é aumentada linearmente em função do número de dígitos, de um para três e para cinco dígitos, e é adotado para indexar a velocidade de processamento da memória de curto prazo. Na tarefa de Posner, são apresentados pares de letras com a mesma identidade física e de nome (A-A); com identidade física diferente, mas com a mesma identidade de nome (A-a); ou com diferentes identidades físicas e de nome (A-b). A tarefa é indicar se os pares de letras são exatamente os mesmos ou se são diferentes em algum aspecto. A diferença nos tempos de reação para a identidade de nome e a

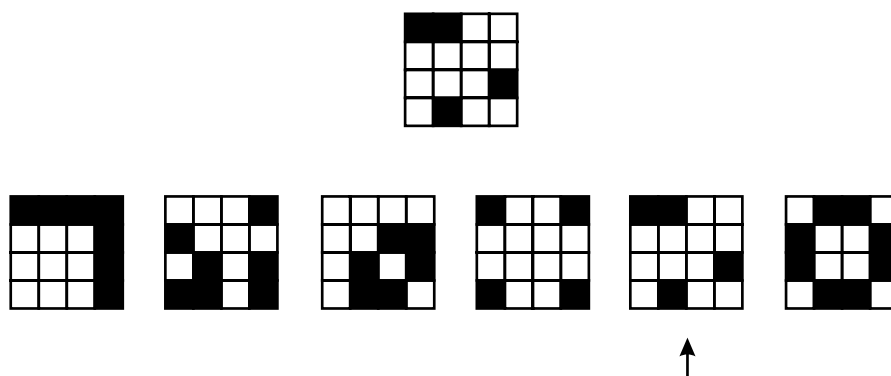


FIGURA 9.5

Exibição da discriminação de estímulos. A seta indica a opção correta.

identidade física é tomada para indicar o tempo necessário para a recuperação da memória de longo prazo. Essas avaliações do tempo de reação se correlacionam em aproximadamente $-0,40$ com o QI. As correlações de gêmeos MZ e DZ para essas cinco tarefas são apresentadas na Figura 9.6. Um resultado interessante é que tarefas mais complexas, como o grupo de cinco dígitos da medida de Sternberg e a tarefa da identidade de nome da avaliação de Posner, apresentaram herdabilidades de aproximadamente 50%. Em contraste, as tarefas mais simples apresentavam herdabilidades muito mais baixas: 6% para o grupo de um dígito da avaliação de Sternberg e 28% para a tarefa de identificação física da avaliação de Posner. Uma metanálise de nove estudos de gêmeos das avaliações do tempo de reação apoia o achado de que a herdabilidade aumenta à medida que aumenta a complexidade da tarefa (Beaujean, 2005).

As tentativas de investigação de processos ainda mais básicos levaram a estudos da velocidade da condução nervosa e medida das ondas cerebrais de potenciais

relacionados a eventos. Os estudos da velocidade da condução nervosa periférica em gêmeos apresentam alta herdabilidade, mas pouca correlação com as medidas cognitivas (Rijsdijk e Boomsma, 1997; Rijsdijk, Boomsma e Vernon, 1995). Estudos de gêmeos avaliando os potenciais relacionados a eventos apresentaram estimativas de herdabilidade que variam amplamente quanto às localizações corticais, às condições de avaliação e à idade, embora muito dessa inconsistência possa ser devida ao uso de amostras pequenas (Hansell et al., 2005; van Baal, de Geus e Boomsma, 1998). Uma avaliação por eletroencefalograma (EEG) chamada *coerência central*, que avalia a conectividade entre as regiões corticais, apresenta herdabilidade substancial na infância (van Baal et al., 1998) e na adolescência (Van Beijsterveldt et al., 1998).

A análise genética multivariada das medidas do processamento de informações e sua relação com as habilidades cognitivas gerais e específicas é um foco especial de pesquisa nesta área, conforme será discutido na próxima seção.

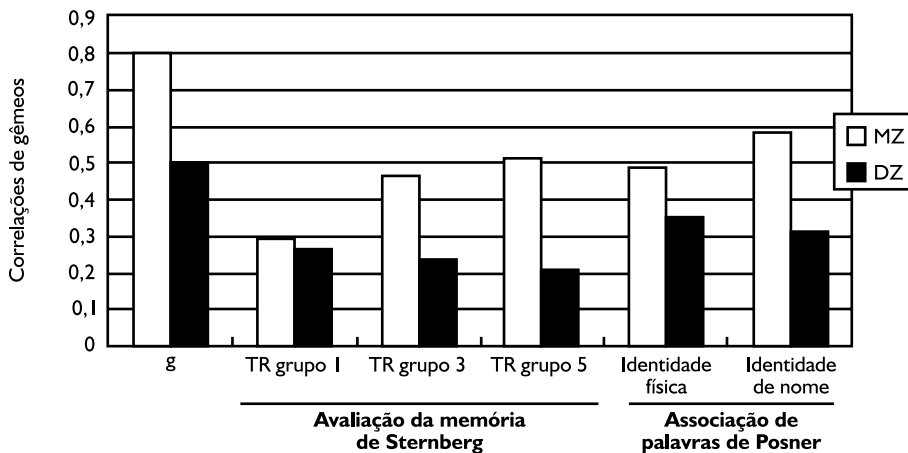


FIGURA 9.6

Correlações de MZ e DZ para dois testes cognitivos elementares. Veja o texto para uma descrição das medidas. (TR, tempo de reação.) A medida de *g* foi componente principal de pontuação não alternada derivado dos testes psicométricos padrões (adaptado de Neubauer, Sange e Pfuertscheller, 1999).

ANÁLISE GENÉTICA MULTIVARIADA: NÍVEIS DE PROCESSAMENTO

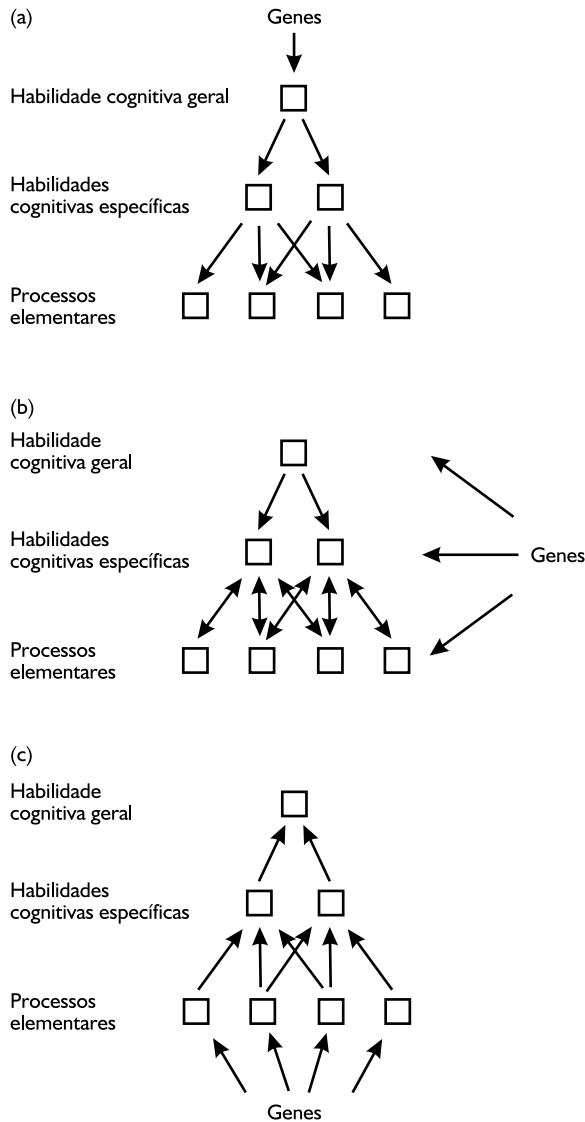
Os estudos genéticos podem ir além da análise da variância de uma única variável única para considerar fontes de covariância genéticas e ambientais entre os traços. Essa técnica é a análise genética multivariada, mencionada no Capítulo 5 e descrita no Apêndice. A análise genética multivariada produz uma estatística-chave denominada *correlação genética*, que indexa até que ponto as influências genéticas, sobre um traço, também afetam outro traço. Uma correlação genética alta implica que se um gene estiver associado a um traço, existe uma boa chance de que ele também esteja associado ao outro traço.

A análise genética multivariada de habilidades cognitivas específicas (Figura 9.7) e sua relação com a habilidade cognitiva geral proporcionaram alguns informações importantes para a organização das habilidades cognitivas (Petrill, 1997). Embora em geral haja uma concordância de que os níveis de habilidades estão hierarquicamente relacionados, essa conclusão é apenas uma descrição fenotípica da relação entre os níveis. Em termos de genética, foram propostos três modelos diferentes, mostrados de forma simplificada na Figura 9.7. Um modelo de baixo para cima (parte c) considera que genes diferentes afetam cada elemento básico do processamento de informações. Essas influências genéticas sobre os processos elementares alimentam habilidades cognitivas específicas, que por sua vez convergem para a habilidade cognitiva geral. A implicação é que a influência de qualquer gene que se acredita estar associado a níveis mais altos de processamento provém daquela associação do gene com um elemento básico particular de processamento. Em outras palavras, quando controlamos os efeitos genéticos nos elementos básicos, não encontramos efeitos

genéticos adicionais para níveis mais altos de processamento.

Tão razoável quanto pode parecer um modelo reducionista, é possível que os níveis mais altos de processamento envolvam novos efeitos genéticos que não são encontrados em níveis mais baixos. A versão extrema deste modelo é um de cima para baixo (na Figura 9.7, parte a), que pressupõe que os genes que afetam habilidades cognitivas afetam primariamente a habilidade cognitiva geral, talvez como resultado de algum mecanismo geral, como a velocidade neural. Esses efeitos genéticos na habilidade cognitiva geral penetram nas habilidades cognitivas específicas e nos processos elementares. No extremo, o modelo de cima para baixo implica que a influência de um gene associado a níveis mais baixos de processamento provém da associação daquele gene com a habilidade cognitiva geral. Ou seja, quando controlamos os efeitos genéticos na habilidade cognitiva geral, não encontramos efeitos genéticos adicionais para os níveis mais baixos de processamento.

Um meio-termo de modelo genético poderia ser chamado de modelo de níveis de processamento (parte b). Em cada nível de processamento, existem efeitos genéticos únicos; mas também existem efeitos genéticos em comum entre os níveis de processamento. Em outras palavras, conforme postulado pelo modelo de baixo para cima, existem genes associados especificamente a cada processo elementar. Além disso, como implica o de cima para baixo, existem genes associados à habilidade cognitiva geral que não estão associados a níveis mais baixos de processamento quando a habilidade cognitiva geral é controlada. Nesse sentido, o modelo de níveis de processamento sugere que tanto o de baixo para cima quanto o de cima para baixo estão corretos. Além disso, cada nível de processamento tem efeitos genéticos únicos e comuns. Por exemplo, alguns efeitos gené-

**FIGURA 9.7**

Modelos genéticos de habilidades cognitivas: (a) modelo de cima para baixo; (b) modelo dos níveis de processamento; (c) modelo de baixo para cima.

tivos serão encontrados no nível médio de habilidades cognitivas específicas que não são encontrados nem no nível de processos elementares nem no nível de habilidade cognitiva geral. O Capítulo 15 focaliza-se em aspectos específicos dos caminhos entre os genes e o comportamento.

Análises genéticas multivariadas abordaram a relação entre a habilidade cognitiva geral e as habilidades cognitivas específicas, e apoiam o modelo de níveis de processamento (Alarcón et al., 1998; Cardon e Fulker, 1993; Casto, DeFries e Fulker, 1995; Luo, Petrill e Thomp-

son, 1994; Pedersen, Plomin e McClearn, 1994; Rijdsdijk, Vernon e Boomsma, 2002; Tambs, Sundet e Magnus, 1986). Os genes que afetam uma habilidade cognitiva também afetam outras, como é assumido pelo modelo de cima para baixo. Entretanto, existem alguns efeitos genéticos únicos para cada habilidade cognitiva, segundo a formulação do modelo de níveis de processamento (Pettrill, 2002; Plomin e Spinath, 2002).

O modelo de cima para baixo ajuda a explicar um achado interessante: as herdabilidades dos testes de habilidades cognitivas específicas estão fortemente associadas às correlações dos testes de habilidade cognitiva geral (Jensen, 1998). Quanto mais alta for a herdabilidade de um teste, mais este vai se correlacionar com a habilidade cognitiva geral. Por exemplo, em um estudo sueco de gêmeos criados separados e gêmeos criados juntos, os testes de habilidades cognitivas diferem na sua herdabilidade, e diferem até o ponto em que se correlacionam com a habilidade cognitiva geral.

Também surge um apoio similar proveniente do modelo de níveis de processamento para os processos cognitivos elementares e suas relações genéticas com níveis mais altos de processamento (Luciano et al., 2004; Luciano et al., 2005; Wainwright et al., 2005). Embora existam efeitos genéticos em comum entre os níveis, são encontrados efeitos genéticos únicos em cada nível. Por exemplo, no estudo de gêmeos de Neubauer e colaboradores mencionado anteriormente, um fator de habilidade cognitiva geral derivado das cinco tarefas cognitivas elementares listadas na Figura 9.6 apresentou uma sobreposição genética substancial, com um fator de habilidade cognitiva geral derivado dos testes psicométricos, embora alguma variância genética fosse única para as tarefas elementares. A correlação genética entre as medidas do tempo de reação

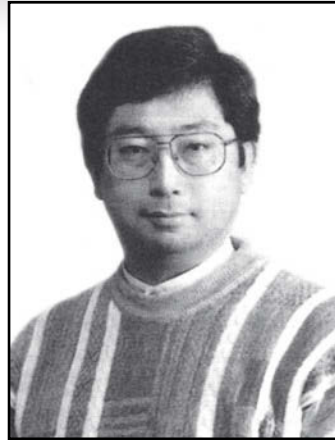
e g é muito alta, 0,90 em uma revisão de uma dúzia de estudos (Jensen, 2006).

Embora o modelo de níveis de processamento justifique melhor os resultados genéticos multivariados, o que é mais surpreendente é o ponto até onde os efeitos genéticos sobre as habilidades cognitivas são gerais. Esses resultados de genética multivariada proporcionam uma perspectiva desafiadora sobre a função cerebral em relação à aprendizagem e à memória. De acordo com a teoria que prevalece, o cérebro funciona de uma maneira modular, isto é, os processos cognitivos são específicos e independentes. Está implícita nessa perspectiva uma visão reducionista de baixo para cima da genética em que os módulos são os alvos de ação dos genes. Em contraste, os achados oriundos das análises genéticas multivariadas são mais compatíveis com uma visão de cima para baixo em que os efeitos genéticos operam primariamente sobre a habilidade cognitiva geral, em vez de uma visão de baixo para cima em que os efeitos genéticos são específicos dos módulos (Kovas e Plomin, 2006).

O funcionamento holístico do cérebro parece aceitável, considerando-se que o cérebro evoluiu para aprender a partir de uma variedade de experiências e resolver uma variedade de problemas. Contudo, o fato de se encontrarem correlações genéticas muito altas nos testes psicométricos típicas das que são usadas nos testes de inteligência não prova que os efeitos genéticos estejam limitados a um processo cognitivo geral único. Outra alternativa é que as habilidades cognitivas específicas, como são atualmente avaliadas com testes psicométricos, podem usar muitos dos processos modulares que são afetados cada um por um grupo diferente de genes (Kovas e Plomin, 2006; Mackintosh, 1998). Em outras palavras, é possível que processos cognitivos diferentes sejam independentes, mas que cada

GENERALIDADES

Juko Ando é professor no Departamento de Educação, Faculdade de Letras, da Universidade de Keio, Tóquio, Japão. Concluiu seu doutorado em educação da Universidade de Keio em 1997. Sua dissertação foi sobre estudos de genética do comportamento em contextos educacionais usando o método de controle de gêmeos. Organizou o Projeto de Gêmeos de Keio (KTP) em 1998, com aproximadamente 800 pares de gêmeos adultos jovens na área de Tóquio, usando um registro de gêmeos com base na população desta área. O KTP é um extenso projeto de pesquisa em genética do comportamento que abrange cognição, personalidade, saúde mental, neuropsicologia e genética molecular. Ando colabora com pesquisadores na Austrália, na Holanda, no Canadá, na Alemanha, na Coreia e nos Estados Unidos. Em 2003, esteve como visitante no Instituto de Genética do comportamento da Universidade do Colorado, Boulder. Em 2004, deu início ao Projeto Gêmeos de Tokyo (ToTCoP), um novo estudo longitudinal em grande escala de gêmeos na primeira infância e na infância com mais de 1.700 gêmeos recém-nascidos como parte do projeto nacional de Ciências do Cérebro e Educação. Seus atuais interesses de pesquisa são a estrutura genética e ambiental da cognição, personalidade e sociabilidade e seus processos desenvolvimentais. No Japão, publicou muitos livros introdutórios, capítulos e trabalhos sobre a genética do comportamento, como também trabalhos científicos em revistas internacionais. Ando atuou como membro do comitê e faz parte do Quadro de Diretores da Associação de Genética do Comportamento.



um esteja correlacionado com a habilidade cognitiva geral. Tal achado implicaria que a habilidade cognitiva geral não seja o resultado de algum processo geral, mas que todos esses processos independentes contribuam para o desempenho nos testes de habilidade cognitiva geral. Ou seja, a habilidade cognitiva geral pode ser devida a correlações entre diversos processos cognitivos ou a processos componentes independentes.

Resumindo

As medidas do processamento de informações também apresentam influência genética nos poucos estudos de gêmeos disponíveis, especialmente para as tarefas mais complexas. Embora a pesquisa do processamento de informações assuma um modelo de baixo para cima em que genes diferentes afetam elementos básicos do processamento de informações, as análises genéticas multivariadas oferecem um apoio maior ao modelo de cima para baixo

em que os genes afetam primariamente a habilidade cognitiva geral. A maioria das pesquisas favorece um meio-termo entre o modelo de níveis de processamento e os efeitos genéticos únicos em cada nível de processamento (de baixo para cima), mas também os efeitos genéticos em comum entre os níveis de processamento (de cima para baixo). Assim sendo, o modelo de níveis de processamento prediz que, quando são encontrados genes associados às habilidades cognitivas, a maioria deles estará associada a habilidades por toda a hierarquia. Alguns genes, contudo, serão específicos para determinadas habilidades e para outras não. A extensão considerável até onde os efeitos genéticos são gerais para as diversas habilidades cognitivas vai contra o modelo de baixo para cima prevalente da neurociência cognitiva.

DESEMPENHO ESCOLAR

À primeira vista, os testes de desempenho escolar parecem ser bem diferentes dos testes de habilidades cognitivas

específicas. Eles direcionam o foco para o desempenho em domínios específicos, como gramática, história e geometria. Além do mais, a própria palavra *desempenho* implica que tais testes se dão à custa de algum esforço, considerado como uma influência ambiental, em contraste com a *habilidade*, para a qual a influência genética parece mais razoável. Durante os últimos 50 anos, os fatores ambientais vêm sendo o foco da pesquisa em educação na pesquisa acadêmica, fatores tais como as características das escolas, os vizinhos e os pais. Quase nenhuma atenção foi dada à possibilidade de influências genéticas sobre as características das crianças que afetam o aprendizado na escola (Plomin e Walker, 2003; Wooldridge, 1994). Contudo, dadas as fortes evidências de influência genética sobre a habilidade cognitiva geral, descrita no capítulo anterior, e sobre as habilidades cognitivas específicas, descrita anteriormente neste capítulo, parece razoável que se espere que a genética desempenhe um papel nas diferenças indi-

viduais no aprendizado nas escolas. Além do mais, a genética do comportamento pode ir além da questão rudimentar da natureza-nutrição e formular perguntas sobre “como” em vez de “o quanto”. Por exemplo, podemos explorar a etiologia genética e ambiental das ligações entre o normal (habilidades de aprendizagem) e anormal (transtornos de aprendizagem), ligações entre as idades e ligações com a habilidade cognitiva geral. Tais questões sobre o rendimento escolar foram alvo de muitas pesquisas em genética do comportamento na última década. Os transtornos de leitura e da matemática foram discutidos no Capítulo 7, mas a discussão atual considera a faixa normal das diferenças individuais nesses e em outros aspectos do rendimento escolar.

A área mais estudada até agora é a habilidade da leitura (Olson, 2007). Conforme mostra a Figura 9.8, uma metanálise de uma dúzia de estudos de gêmeos indica que processos relacionados à leitura, como o reconhecimento de palavras,

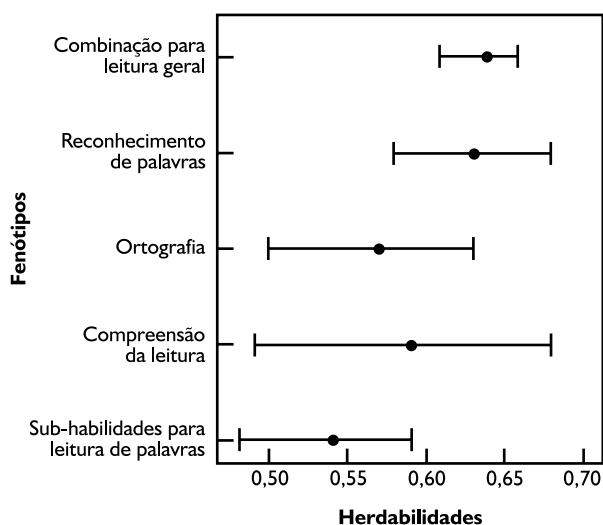


FIGURA 9.8

Metanálise da herdabilidade dos processos relacionados à leitura. Os círculos indicam a herdabilidade média, e as linhas em torno dos círculos indicam intervalos de 5% de confiança (adaptado de Harlaar, 2006).

a compreensão da leitura e a ortografia, apresentam influência genética substancial, com todas as estimativas de herdabilidade localizando-se dentro da estreita variação de 0,54 a 0,63. (Harlaar, 2006). A leitura geral baseada em combinações desses testes apresenta uma estimativa de herdabilidade de 0,64 (ver Figura 9.8). Embora fosse razoável esperar-se que aprender a ler (por exemplo, reconhecimento de palavras) fosse menos herdável do que ler para aprender (por exemplo, compreensão da leitura), a leitura nos primeiros anos escolares é altamente herdável (Harlaar et al., 2005b; Petrill et al., 2007).

E quanto aos outros assuntos acadêmicos? Um dos primeiros estudos utilizou os boletins escolares em um estudo de mais de mil gêmeos com 13 anos, na Suécia (Husén, 1959). As correlações dos gêmeos para história, leitura, escrita e aritmética (Tabela 9.3) sugerem herdabilidades de 0,58, 0,30, 0,52 e 0,66, respectivamente, e as estimativas quanto ao ambiente compartilhado são de 0,22, 0,42, 0,24 e 0,15. Nos Estados Unidos, outro estudo inicial de gêmeos em idade de 2º grau obteve dados no National Merit Scholarship Qualifying Test para 1.300 pares de gêmeos idênticos e 864 fraternos (Loehlin e Nichols, 1976). As correlações de gêmeos apresentadas na Tabela 9.4 apresentam herdabilidades de aproximadamente 0,40 e o ambiente compartilhado

tem estimativa em torno de 0,30. Foram obtidos resultados similares na adolescência na Holanda (Bartels et al., 2002b) e na Austrália (Wainwright et al., 2005).

Para a leitura, o rendimento escolar inicial também é substancialmente herdável. Em um estudo longitudinal com mais de 2.000 pares de gêmeos no Reino Unido, os professores avaliaram estudantes da segunda série usando os critérios do Curriculum Nacional do Reino Unido para inglês, matemática e ciências aos 7, 9 e 10 anos (Kovas et al., 2007). Conforme mostra a Tabela 9.5, as correlações dos gêmeos são marcadamente consistentes entre os sujeitos e as idades, sugerindo herdabilidades de aproximadamente 0,60 e um ambiente compartilhado de apenas 0,20, apesar do fato de os gêmeos terem crescido na mesma família, terem frequentado a mesma escola e terem sido em geral ensinados pelo mesmo professor na mesma sala de aula.

Conforme mencionado anteriormente, a genética do comportamento pode ir além da questão natureza-criação sobre “o quanto”. O primeiro exemplo refere-se às ligações genéticas entre o normal (habilidades de aprendizagem) e o anormal (transtornos de aprendizagem). Este tema foi abordado em relação ao transtorno cognitivo no Capítulo 7, em que foi apresentada a análise dos extremos de DF (Quadro 7.1), e a pesquisa que utiliza esse método levou à conclusão de que o que chamamos

TABELA 9.3
Correlações de gêmeos quanto aos boletins escolares aos 13 anos

MATÉRIA AVALIADA	CORRELAÇÃO DE GÊMEOS	
	GÊMEOS IDÊNTICOS	GÊMEOS FRATERNOS
História	0,80	0,51
Leitura	0,72	0,57
Escrita	0,76	0,50
Aritmética	0,81	0,48

FONTE: Husén (1959).

TABELA 9.4
Correlações de gêmeos quanto os boletins escolares no 2º grau

MATÉRIA DO TESTE	CORRELAÇÃO DE GÊMEOS	
	GÊMEOS IDÊNTICOS	GÊMEOS FRATERNOS
Estudos sociais	0,69	0,52
Ciências naturais	0,64	0,45
Uso do inglês	0,72	0,52
Matemática	0,71	0,51

FONTE: Loehlin e Nichols (1976).

de anormal pode fazer parte da distribuição normal. Ou seja, o transtorno cognitivo leve é o extremo inferior das mesmas influências genéticas e ambientais responsáveis pela variação na distribuição normal da habilidade cognitiva geral. Em outras palavras, o transtorno cognitivo leve não é exatamente um transtorno – ele é o extremo inferior da distribuição normal. Resultados similares foram encontrados para as habilidades e para os transtornos de leitura, na linguagem e na matemática (Plomin e Kovas, 2005). A análise dos extremos de DF dos dados apresentados na Tabela 9.5 apoia a conclusão de que o anormal é normal entre os domínios e as idades (Kovas et al., 2007).

Um segundo exemplo envolve a alteração desenvolvimental e a continuidade nas influências genéticas e ambientais. Conforme discutido no Capítulo 8 em relação à habilidade cognitiva geral, podem ser formulados dois tipos de perguntas sobre o desenvolvimento: a herdabilidade se altera durante o desenvolvimento? Os fatores genéticos contribuem para a alteração no desenvolvimento? No caso da habilidade cognitiva geral, a resposta à primeira pergunta é sim, mas para o rendimento escolar a resposta parece ser não, conforme sugerem, por exemplo, os resultados na Tabela 9.5. Entretanto, seriam necessários estudos com uma faixa etária mais ampla para a medida do

TABELA 9.5
Correlações de gêmeos quanto as classificações no Currículo Nacional do Reino Unido aos 7, 9 e 10 anos

MATÉRIA		CORRELAÇÃO DE GÊMEOS	
		GÊMEOS IDÊNTICOS	GÊMEOS FRATERNOS
Inglês	7 anos	0,82	0,50
	9 anos	0,78	0,46
	10 anos	0,80	0,49
Matemática	7 anos	0,78	0,47
	9 anos	0,76	0,41
	10 anos	0,76	0,48
Ciências	9 anos	0,76	0,44
	10 anos	0,76	0,57

FONTE: Kovas et al. (2007).

desempenho escolar para que se possa responder a essa pergunta de forma mais definitiva. Para a habilidade cognitiva geral, a resposta à segunda pergunta é que os fatores genéticos contribuem em grande parte para a continuidade desde a infância até a idade adulta, embora existam algumas evidências de alteração genética, especialmente durante a transição para a escola. Os resultados parecem similares para o rendimento escolar: a genética parece contribuir em grande parte para a continuidade, com alguma evidência de alteração genética (Bartels et al., 2002a; Byrne et al., 2007; Petrill et al., 2007), especialmente durante a transição para a escola (Byrne et al., 2005). Por exemplo, a análise dos dados na Tabela 9.5 apresentou correlações genéticas de idade desde os 7 até os 10 anos em torno de 0,70 (Kovas et al., 2007).

Um terceiro exemplo é a análise genética multivariada dentre as habilidades de aprendizagem e entre habilidades de aprendizagem e habilidade cognitiva geral. No início deste capítulo, foi apresentada a pesquisa genética multivariada sobre habilidades cognitivas específicas que sugeria que a maioria dos efeitos genéticos é geral. Em outras palavras, os genes associados à habilidade verbal provavelmente também estão associados à habilidade espacial. Um achado similar está surgindo da pesquisa genética multivariada sobre as habilidades de aprendizagem: as correlações genéticas são altas entre as habilidades de aprendizagem. Em uma revisão recente desses estudos, as correlações genéticas variaram de 0,67 a 1,0 entre a leitura e a idade (cinco estudos); de 0,47 a 0,98 entre a leitura e a matemática (três estudos) e de 0,59 a 0,98 entre a linguagem e a matemática (dois estudos) (Plomin e Kovas, 2005). A correlação genética média entre todos esses estudos foi de aproximadamente 0,70. As correlações genéticas entre as medidas apresentadas

na Tabela 9.5 são 0,79, em média (Kovas et al., 2007).

Esse fator genético geral que afeta os escores em diversos testes de rendimento escolar poderia ser a habilidade cognitiva geral? As análises genéticas multivariadas entre os testes de rendimento escolar e a habilidade cognitiva geral sugerem que os efeitos genéticos nos escores do teste de rendimento escolar apresentam correlações genéticas moderadas com a habilidade cognitiva geral, mas as correlações genéticas são mais baixas do que entre as medidas de rendimento escolar. Por exemplo, uma análise genética multivariada de vários processos relacionados à leitura apresentou uma correlação genética média de 0,51 com a habilidade cognitiva geral, consideravelmente mais baixa do que a correlação genética média de 0,76 entre os processos relacionados com a leitura (Gayán e Olson, 2003). Uma revisão de inúmeros estudos como este chega a uma conclusão similar (Plomin e Kovas, 2005), como também outros estudos posteriores (Harlaar, Hayiou-Thomas e Plomin, 2005; Kovas et al., 2005; Kovas, Petrill e Plomin, 2007; Wainwright et al., 2005). Também de acordo com essa conclusão, os resultados de genética multivariada estão baseados na avaliação do rendimento escolar apresentados na Tabela 9.5. A correlação genética média é de 0,61 entre as medidas de rendimento escolar e a habilidade cognitiva geral, em contraste com a correlação genética média de 0,79 entre as medidas de rendimento escolar (Kovas et al., 2007). As análises de adequação do modelo desses dados indicam que a variância genética do desempenho acadêmico tem aproximadamente um terço em comum com a habilidade cognitiva geral; em torno de um terço é geral para o desempenho acadêmico, independente da habilidade cognitiva geral; e em torno de um terço é específico de cada domínio. Em outras palavras, embora a sua

sobreposição genética seja considerável, as habilidades de aprendizagem não são geneticamente, a mesma coisa que a habilidade cognitiva geral.

Resumindo

Embora, no campo da educação, o rendimento escolar tenha sido considerado como ambiental na sua origem, estudos de gêmeos mostram consistentemente uma influência genética, não apenas na leitura, mas também em outras áreas, como a matemática e a ciência. Em cada um desses domínios, o anormal é normal; ou seja, os transtornos de aprendizagem estão no extremo inferior das mesmas influências genéticas e ambientais responsáveis pela variação nas distribuições normais das habilidades de aprendizagem. Similar à habilidade cognitiva geral, os efeitos genéticos nas habilidades de aprendizagem contribuem em geral para a continuidade durante a infância, embora seja observada alguma alteração. As análises genéticas multivariadas de diversas medidas do desempenho escolar indicam que um fator genético geral está subjacente a elas. As análises genéticas multivariadas entre os testes de rendimento escolar e a habilidade cognitiva geral sugerem que a influência genética no rendimento escolar se sobrepõe substancialmente à influência genética na habilidade cognitiva geral, embora algumas influências genéticas sejam específicas no desempenho.

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES

Conforme mencionado em capítulos anteriores, as pesquisas começaram a identificar genes específicos associados aos transtornos cognitivos, como demência e transtorno de leitura (Capítulo 7), e à habilidade cognitiva geral (Capítulo 8). Os resultados dos extremos de DF, mencionados na seção anterior, sugerem que os QTLs associados aos transtornos de aprendizagem, como o transtorno de leitura, provavelmente também estão associados a habilidade de aprendizagem, como a habilidade da leitura, isto é, à

variação normal ao longo da distribuição. Essa hipótese do QTL ainda deve ser testada na área mais estudada da leitura (Williams e O'Donovan, 2006).

As primeiras análises de ligação de QTL de habilidades cognitivas específicas e desempenho escolar na variação normal começaram a ser relatadas. Recentemente foram relatados estudos de ligação de QTL descrevendo ligações fracas para uma tarefa de memória (Singer et al., 2006a), habilidade de leitura e ortografia (Bates et al., 2007) e desempenho acadêmico (Wainwright et al., 2006). Serão necessárias mais pesquisas para determinar a fidedignidade dessas *linkages*.

Os estudos de associação genômica também começaram a ser relatados para habilidades cognitivas específicas, incluindo a leitura (Meaburn et al., 2005). Muitas atenções foram atraídas pelo exame de uma associação genomewide para várias tarefas de memória que identificaram uma associação significativa com um gene que codifica a proteína cerebral KIBRA, que se expressa em estruturas cerebrais relacionadas com a memória (Papassotiropoulos et al., 2006). Como no caso da análise da ligação de QTL, esses resultados precisam de confirmação adicional.

A intensa pesquisa genética molecular sobre habilidades cognitivas como a demência e o transtorno de leitura provavelmente dará início a uma explosão de pesquisas na tentativa de identificar os genes responsáveis pela herdabilidade de habilidades cognitivas específicas.

RESUMO

Muitas habilidades cognitivas específicas apresentam influência genética em estudos de gêmeos, embora a magnitude do efeito genético seja normalmente menor do que para a habilidade cognitiva geral. Estudos de família e de gêmeos suge-

rem que a contribuição genética pode ser maior para algumas habilidades cognitivas, como a verbal e espacial, do que para outras, especialmente a memória. Estudos recentes de gêmeos criados separados confirmam esses achados. A influência ambiental compartilhada é modesta.

As medidas de processamento de informações também demonstram influência genética em estudos de gêmeos. As análises genéticas multivariadas oferecem evidências para um modelo de cima para baixo em que os genes afetam primariamente a habilidade cognitiva geral, embora cada nível de processamento tenha efeitos genéticos únicos e comuns.

Os testes de desempenho escolar, e até mesmo os boletins escolares, demons-

tram influência genética substancial, mesmo nos primeiros anos da escola. A pesquisa genética multivariada indica que a influência genética no rendimento escolar se sobrepõe à influência genética na habilidade cognitiva geral, embora algumas influências genéticas sejam específicas para o rendimento.

As pesquisas estão a caminho de identificar as associações entre os marcadores de DNA e as habilidades e os transtornos cognitivos. O modelo dos níveis de processamento prediz que a maioria dos genes associados às habilidades cognitivas específicas e às medidas do rendimento escolar estará associada à habilidade cognitiva geral, mas alguns genes serão específicos para cada domínio.

A psicopatologia tem sido a área mais ativa da pesquisa em genética do comportamento, em grande parte devido à importância social da doença mental. Uma em cada duas pessoas nos Estados Unidos tem alguma forma de transtorno durante a sua vida, e uma em cada três pessoas sofreu de algum transtorno no último ano (Kessler et al., 2005). O custo em termos de sofrimento dos pacientes e seus amigos e parentes, bem como os custos econômicos, fazem com que a psicopatologia seja um dos problemas mais urgentes atualmente.

A genética da psicopatologia abriu caminho para a aceitação da influência genética na psicologia e psiquiatria. A história da genética psiquiátrica está descrita no Quadro 10.1.

Este capítulo e os próximos dois apresentam uma visão geral do que se sabe a respeito da genética de várias categorias importantes de psicopatologia: a esquizofrenia, os transtornos de humor e os transtornos de ansiedade. Outros transtornos, como o do estresse pós-traumático, os somatoformes e os da alimentação, também são revisados rapidamente, assim como os transtornos geralmente diagnosticados pela primeira vez na infância: o autismo, o déficit de atenção/hiperatividade e o transtornos de tique. Outras categorias importantes do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais IV (DSM-IV) incluem transtornos cognitivos como demência (Capítulo 7), transtornos de personalidade (Capítulo 13) e transtornos relacionados a substâncias (Capítulo 14). O DSM-IV inclui vários outros transtornos para os quais ain-

da não existe pesquisa genética disponível (por exemplo, transtornos dissociativos, como amnésia e estados de fuga). Muito já se escreveu a respeito da genética da psicopatologia, incluindo textos recentes (Faraone, Tsuang e Tsuang, 2002; Jang, 2005; Kendler e Prescott, 2006) e vários livros editados (por exemplo, Andreasen, 2005; Kendler e Eaves, 2005; McGuffin, Owen e Gottesman, 2002). Ainda existem muitas perguntas referentes ao diagnóstico, mais notadamente, à extensão da comorbidade e da heterogeneidade. Os diagnósticos até agora dependem dos sintomas e é possível que os mesmos sintomas tenham causas diferentes e que diferentes sintomas possam ter as mesmas causas. Uma das esperanças da pesquisa genética é que ela possa começar a oferecer diagnósticos baseados em causas em vez de sintomas. Retornaremos a essa questão no Capítulo 11.

Este capítulo tem seu foco na esquizofrenia, a área mais estudada na pesquisa da genética do comportamento em psicopatologia. A esquizofrenia envolve crenças anormais persistentes (delírios), alucinações (especialmente ouvir vozes), discurso desorganizado (associações bizarras e rápidas mudanças de assunto), comportamento grosseiramente desorganizado e os assim chamados sintomas negativos, como o afeto embotado (ausência de resposta emocional) e avolição (ausência de motivação). Embora o termo derive das palavras gregas que significam “mente dividida”, a noção de uma “personalidade dividida” não tem a ver com a esquizofrenia. Um diagnóstico de esquizofrenia requer que esses sintomas ocorram durante

pelo menos seis meses. Ela geralmente é desencadeada no final da adolescência ou início da idade adulta. O início precoce na adolescência tende a ser gradual, mas tem um prognóstico pior.

As pesquisas genéticas têm se focado mais sobre a esquizofrenia do que sobre outras áreas da psicopatologia por três razões. Ela é a forma mais grave de psicopatologia e um dos transtornos mais debilitantes de todos (Ustun et al., 1999). Em segundo lugar, ela é muito comum, com um risco durante a vida de aproximadamente 1% da população, embora uma metanálise recente sugira um risco um pouco menor (Goldner et al., 2002). Em terceiro lugar, a esquizofrenia geralmente dura a vida toda, embora algumas poucas pessoas se recuperem, especialmente se tiverem apenas um episódio (Robinson et al., 2004). Há sinais de que as taxas de recuperação estão crescendo (Bellack, 2006). Ao contrário dos pacientes de duas décadas atrás, a maioria destes indivíduos não é mais institucionalizada pois os fármacos conseguem controlar alguns dos seus sintomas piores. No entanto, os esquizofrênicos ainda ocupam metade dos leitos dos hospitais psiquiátricos, e aqueles que recebem alta compõem em torno de 10% da população dos desabrigados (Fischer e Breakey, 1991). Estima-se que a esquizofrenia gera um custo para a sociedade maior do que o do câncer (Fundação Nacional para as pesquisas do cérebro, USA, 1992).

ESTUDOS DE FAMÍLIA

Os resultados genéticos básicos para a esquizofrenia foram descritos no Capítulo 3 (veja a Figura 3.6) para ilustrar a influência genética nos transtornos complexos (veja Gottesman, 1991, para mais detalhes). Quarenta estudos de família mostram de forma consistente que a es-

quizofrenia é familiar. Outros estudos que não apresentam semelhança familiar são pequenos estudos que não apresentam consistência que permita detectar uma semelhança (Kendler, 1988). Em contraste ao risco de 1% na população de apresentar esquizofrenia durante a vida, o risco para os parentes aumenta com o parentesco genético com o propósito esquizofrênico: 4% para parentes de segundo grau e 9% para parentes de primeiro grau.

O risco médio de 9% para os parentes de primeiro grau é diferente para os pais, irmãos e filhos de esquizofrênicos. Em 14 estudos com família de mais de 8.000 esquizofrênicos, o risco médio foi de 6% para os pais, 9% para os irmãos e 13% para os filhos. O risco baixo para os pais de esquizofrênicos (6%) deve-se provavelmente ao fato de que os esquizofrênicos têm menor probabilidade de se casarem, e aqueles que casam têm relativamente poucos filhos. Por essa razão, os pais de esquizofrênicos têm menor probabilidade de ser esquizofrênicos do que o esperado. Quando os esquizofrênicos se transformam em pais, a taxa de esquizofrenia na sua prole é alta (13%). O risco é o mesmo, independentemente de quem é esquizofrênico, se o pai ou a mãe. Quando ambos os pais são esquizofrênicos, o risco dos seus filhos dispara para 46%. Os irmãos apresentam a estimativa de risco com menos propensão, e seu risco (9%) está no meio das estimativas para os pais e os filhos. Embora o risco de 9% seja alto, nove vezes o risco de 1% na população, deve ser lembrado que a maioria dos esquizofrênicos não tem um parente esquizofrênico de primeiro grau.

O modelo de estudo familiar oferece a base para estudos do alto risco genético durante o desenvolvimento de crianças cujas mães eram esquizofrênicas. Em um desses primeiros estudos, iniciado no começo da década de 1960 na Dinamarca, 200 dessas crianças foram acompanha-

QUADRO 10.1**O INÍCIO DA GENÉTICA PSIQUIÁTRICA: BETHLEM ROYAL HOSPITAL E MAUDSLEY HOSPITAL**

Fundado em Londres em 1247, o Bethlem Royal Hospital é uma das instituições mais antigas do mundo que atende pessoas com transtornos mentais. Em 1948, a união com seu irmão mais novo, o Maudsley Hospital, e com o Instituto de Psiquiatria da Universidade de Londres confirmou a sua importância como centro de pesquisas e treinamento em psiquiatria e da nova profissão que surgia, a psicologia clínica. Contudo, houve tempos da longa história de Bethlem em que ele esteve associado a uma das piores imagens da doença mental, e nos deu origem à palavra *bedlam* (confusão, caos). Talvez a representação mais famosa seja a cena final da série de pinturas de Hogarth, *The Rake's Progress*, que mostra o declínio de Rake até a loucura, em Bethlem (veja a figura). A retratação que Hogarth pressupõe que a loucura é consequência da vida desregrada e, portanto, fica implícita uma afecção totalmente ambiental.

É antiga a observação de que os transtornos mentais têm a tendência a ocorrer nas famílias, mas dentre os primeiros esforços para registrar sistematicamente essa associação estão os do Bethlem Royal Hospital. Os registros da década de 1820 mostram que uma das perguntas de rotina que os médicos deviam tentar responder sobre a doença de um paciente que eles estavam admitindo era “se era hereditária”. Isso, é claro, antecedeu o desenvolvimento da genética como ciência, e foi somente 100 anos



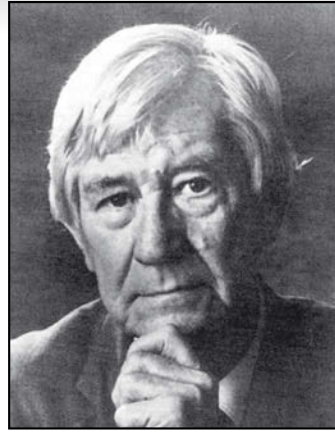
Figura: Cena final da série de pinturas de Hogarth: *The Rake's Progress* (William Hogarth, *The Rake's Progress*, 1735. Tela 8. Museu Britânico)

(CONTINUA)

(CONTINUAÇÃO)

depois que foi formado o primeiro grupo de pesquisa em genética psiquiátrica em Munique, Alemanha, sob a liderança de Emil Kraepelin. O departamento de Munique atraiu muitos visitantes e estudiosos, incluindo um jovem psiquiatra bem dotado em matemática do Hospital Maudsley, Eliot Slater, que obteve uma bolsa de estudos para estudar psiquiatria genética. Em 1935, Slater voltou para Londres e deu começo ao seu próprio grupo de pesquisas, que levou à criação, em 1959, do Conselho Médico de Pesquisas (Medical Research Council's, MRC) Unidade de Genética Psiquiátrica. A unidade foi instalada em um prédio sem luxo, austero e pré-fabricado, conhecido carinhosamente por aqueles que lá trabalhavam como "a Cabana". O registro de gêmeos de Bethlem e Maudsley, fundado por Slater em 1948, estava entre os recursos importantes que sustentaram uma série de estudos influentes, e introduziu abordagens estatísticas sofisticadas para a avaliação dos dados. A Cabana transformou-se em um dos principais centros de treinamento e desempenhou um papel importante no desenvolvimento da carreira de muitos alunos estrangeiros de doutorado, incluindo Irving Gottesman, Leonard Heston e Ming Tsuang.

Em 1971, Slater publicou o primeiro livro-texto de genética psiquiátrica em inglês, *Genetics of mental disorders*, com Valerie Cowie, vice-diretora da MRC Unit. Mais tarde na década de 1970, após a aposentadoria de Slater, a genética psiquiátrica permaneceu temporariamente fora de moda no Reino Unido, mas teve continuidade como disciplina científica na América do Norte e no continente europeu por meio dos pesquisadores treinados por Slater ou influenciados pelo seu trabalho. Embora o atualmente próspero campo da genética psiquiátrica esteja dominado por novas técnicas moleculares e estatísticas que não foram previstas na época de Slater, certamente existe uma dívida com ele e seus seguidores pelos alicerces que plantaram.



Eliot Slater

das até os 40 anos (Parnas et al., 1993). No grupo de alto risco cujas mães eram esquizofrênicas, 16% foram diagnosticados como esquizofrênicos (enquanto 2% do grupo de baixo risco eram esquizofrênicos), e as crianças que por fim se tornaram esquizofrênicas tinham mães cuja esquizofrenia era mais grave. Essas crianças experienciaram um lar menos estável e mais institucionalização, sempre lembrando que os estudos de família não desenredam a natureza e a criação da mesma forma que um estudo de adoção. As crianças que se tornaram esquizofrênicas tinham maior probabilidade de ter tido complicações no nascimento, particularmente infecção viral pré-natal (Cannon et al., 1993). Elas também apresentaram problemas de atenção na infância, especialmente dificuldade para "apagar"

estímulos incidentais como o tiquetaque de um relógio (Hollister et al., 1994). Resultados similares foram encontrados na infância em um dos melhores estudos genéticos americanos de alto risco, que também encontrou mais transtornos de personalidade nos filhos de pais esquizofrênicos quando eram adultos jovens (Erlenmeyer-Kimling et al., 1995).

ESTUDOS DE GÊMEOS

Os estudos de gêmeos mostram que a genética contribui de forma importante para a semelhança familiar na esquizofrenia. Conforme foi mostrado na Figura 3.6, a concordância entre gêmeos probandos MZ é de 48%, e a concordância para gêmeos DZ é de 17%. Em uma metanálise de 14

estudos de gêmeos quanto à esquizofrenia, utilizando um modelo do limiar de predisposição (veja o Capítulo 5), essas concordâncias sugerem uma herdabilidade da predisposição de aproximadamente 80% (Sullivan, Kendler e Neale, 2003). Os cinco mais novos estudos realizados na Europa e no Japão confirmaram os achados iniciais, apresentando concordâncias entre probandos de 41-65% em pares MZ e 0-28% em pares DZ (Cardno e Gottesman, 2000).

Um estudo de um caso marcante envolveu quádruplos idênticos, chamados de as quádruplas Genain, todas as quais eram esquizofrênicas, apesar de variarem consideravelmente quanto à gravidade do transtorno (DeLisi et al., 1984; Figura 10.1). Para 14 pares de gêmeos idênticos criados separados em que pelo menos um membro de cada par tornou-se esquizofrênico, 9 pares (64%) foram concordantes (Gottesman, 1991).

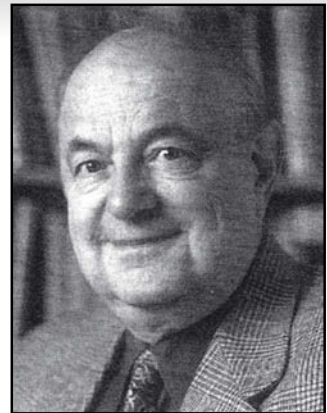
Apesar das evidências fortes e consistentes de influência genética proporcionadas pelos estudos de gêmeos, deve ser

lembrado que a concordância média entre gêmeos idênticos é de apenas 50% aproximadamente. Em outras palavras, a metade dos pares de indivíduos de gêmeos idênticos são discordantes para esquizofrenia, um resultado que apresenta fortes evidências da importância de fatores não-genéticos, apesar da herdabilidade do constructo hipotético de predisposição ser de 80%.

Como as diferenças dentro dos pares de gêmeos idênticos não podem ser genéticas na sua origem, o método de controle de cogêmeos pode ser usado para estudar as razões não genéticas por que um gêmeo idêntico é esquizofrênico e o outro não. Um estudo inicial de gêmeos idênticos discordantes encontrou poucas diferenças na história de vida, exceto que os cogêmeos esquizofrênicos tinham maior probabilidade de terem tido complicações no nascimento e algumas anormalidades neurológicas (Mosher, Pollin e Stabenau, 1971). Os estudos de seguimento também encontraram diferenças nas estruturas

GENERALIDADES

Irving Gottesman recebeu seu Doutorado em 1960, por cortesia do Departamento Americano de Veteranos e Guerra da Coreia, em psicologia clínica infantil e adulta pela Universidade de Minnesota (University of Minnesota). Ele foi orientado pelo geneticista Sheldon C. Reed do Instituto de Genética Humana Dight (Dight Institute of Human Genetics), produzindo uma dissertação sobre um estudo com gêmeos adolescentes dos traços de personalidade no MMPI e da inteligência, dentro da escola de pensamento de P. E. Meehl. Agora professor emérito de psicologia com o prêmio Sherrill J. Aston (Universidade de Virginia) e o Bernstein Professor em Psiquiatria de Adultos na Universidade de Minnesota, Gottesman no início da década de 1960 uniu forças com James Shields como acadêmico no pós-doutorado na Unidade de Genética Psiquiátrica MCR de Eliot Slater, em Londres. Essa colaboração conduziu ao seu trabalho publicado no *PNAS* (Proceedings of the National Academy of Sciences) de 1967, propondo um modelo de limiar poligênico multifatorial para a esquizofrenia, e à monografia de 1972 sobre esquizofrenia e genética, um estudo de gêmeos baseado em 16 anos de admissões consecutivas nas unidades ambulatoriais e de internação dos hospitais Maudsley e Royal Bethlem. Com colegas dinamarqueses, ele relatou os altos riscos para esquizofrenia nos descendentes de cogêmeos MZ normais dos probandos, e encontrou uma herdabilidade apreciável para a criminalidade. Introduziu em nosso campo os conceitos de variações na reação, na epigenética e no endofenótipo.



cerebrais e complicações de nascimento mais frequentes para o cogêmeo esquizofrênico nos pares de gêmeos idênticos discordantes (Torrey et al., 1994).

Um achado interessante surgiu de outro estudo com gêmeos discordantes: estudando seus descendentes ou outros parentes de primeiro grau. Os gêmeos idênticos discordantes proporcionam uma prova direta das influências não genéticas, porque os gêmeos são idênticos geneticamente embora discordantes para esquizofrenia. Embora um dos gêmeos dos pares discordantes seja poupado da esquizofrenia por razões ambientais, este gêmeo ainda é portador do mesmo alto risco genético que o gêmeo que é esquizo-

frênico. É por isso que quase todos os estudos encontram índices de esquizofrenia tão altos nas famílias de pares discordantes quanto nas de concordantes (Gottesman e Bertelsen, 1989; McGuffin, Farmer e Gottesman, 1987).

Para os descendentes de gêmeos fraternos discordantes, os filhos do gêmeo esquizofrênico estão em risco muito maior do que os do gêmeo não esquizofrênico. Membros de pares de gêmeos fraternos discordantes, ao contrário dos gêmeos idênticos, diferem geneticamente e também ambientalmente. Entretanto, os tamanhos das amostras são pequenos, e um desses estudos pequenos não apoiou as conclusões anteriores (Kringlen e Cramer,



FIGURA 10.1

Quádruplas idênticas (conhecidas sob o sobrenome fictício Genain), cada uma das quais desenvolveu sintomas de esquizofrenia entre as idades de 22 e 24 anos (cortesia da Srta. Edna Morlok).

1989; ver também Torrey, 1990). No entanto, esses dados dão vez a que se pense nas interações complexas entre natureza e criação.

ESTUDOS DE ADOÇÃO

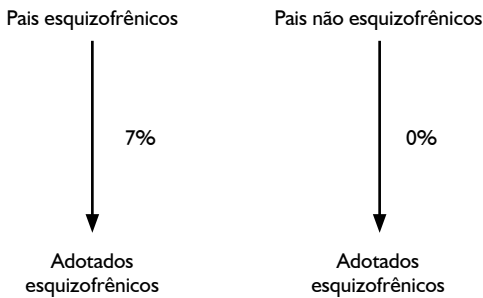
Os resultados de estudos de adoção concordam com os estudos de família e de gêmeos ao apontarem para a influência genética na esquizofrenia. Conforme descrito no Capítulo 5, o primeiro estudo de adoção da esquizofrenia, realizado por Leonard Heston em 1966, é um estudo clássico. Os resultados (Quadro 5.1) mostraram que o risco de esquizofrenia em filhos de mães biológicas esquizofrênicas que foram adotados era de 11% (5 de 47), muito maior do que o risco de 0% para os adotados cujos pais biológicos não tinham doença mental. O risco de 11% é similar ao dos filhos criados por seus pais biológicos esquizofrênicos. Esse achado não apenas indica que a semelhança familiar para esquizofrenia é de um modo geral genética em sua origem, mas também implica no fato de que crescer em uma família com esquizofrênicos não aumenta o risco para esquizofrenia além do risco devido à hereditariedade.

O Quadro 5.1 também mencionou que os resultados de Heston foram confirmados e ampliados por outros estudos de adoção. Dois estudos dinamarqueses foram iniciados na década de 1960 com 5.500 crianças adotadas entre 1924 e 1947 e 10.000 dos seus 11.000 pais biológicos. Um dos estudos (Rosenthal et al., 1968; Rosenthal et al., 1971) utilizou o método de estudo dos adotados. Esse método é o mesmo usado no estudo de Heston, mas foram acrescentados importantes controles experimentais. Como em geral os pais biológicos renunciam aos filhos para adoção quando estão na adolescência e a esquizofrenia geralmente só ocorre mais

tarde, as agências de adoção e os pais adotivos não tinham conhecimento do diagnóstico na maioria dos casos. Além disso, pais e mães esquizofrênicos foram estudados para avaliar se os resultados de Heston, que envolviam apenas as mães, eram influenciados por fatores pré-natais maternos.

O primeiro estudo dinamarquês começou identificando os pais biológicos que haviam sido internados em hospital psiquiátrico. As mães ou pais biológicos que foram diagnosticados como esquizofrênicos e cujos filhos tinham sido colocados em lares adotivos foram selecionados. Esse procedimento apresentou 44 genitores biológicos (32 mães e 12 pais) que foram diagnosticados como esquizofrênicos crônicos. Seus 44 filhos adotados foram comparados com 67 adotados do controle cujos pais biológicos não tinham história psiquiátrica, conforme indicado pelos registros de hospitais psiquiátricos. Os adotados, com uma média de idade de 33 anos, foram entrevistados por três a cinco horas por um entrevistador que não tinha conhecimento das condições dos pais biológicos.

Três dos 44 probandos adotados (7%) eram esquizofrênicos crônicos, enquanto nenhum dos 67 adotados do grupo-controle o era (Figura 10.2). Além do mais, 27% dos probandos mostraram sintomas do tipo esquizofrênico, enquanto 18% dos controles tinham sintomas similares. Os resultados foram os mesmos para 69 probandos adotados cujos pais foram selecionados pelo uso de critérios mais amplos para esquizofrenia. Os resultados também foram similares, independentemente de quem era esquizofrênico, se a mãe ou o pai. Os índices excepcionalmente altos de psicopatologia nos adotados dinamarqueses podem ter ocorrido porque o estudo se baseou em registros hospitalares para avaliar a condição psiquiátrica dos pais biológicos. Por essa ra-

**FIGURA 10.2**

Estudo de adoção dinamarquês da esquizofrenia: método de estudo de adotados.

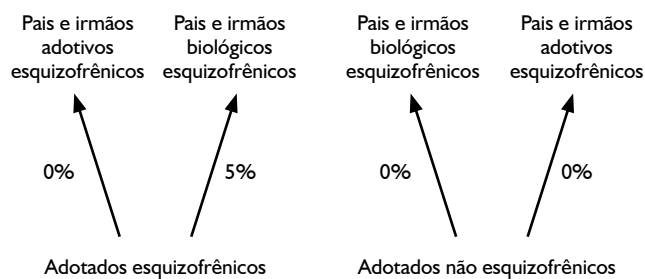
ção, o estudo pode ter omitido problemas psiquiátricos dos pais do grupo-controle que não haviam recebido atendimento nos hospitais psiquiátricos. Para considerar essa possibilidade, os pais biológicos dos adotados do grupo-controle, foram entrevistados e um terço se situava dentro do espectro esquizofrênico. Assim sendo, os pesquisadores concluíram que “estes controles são um grupo-controle pobre, e a técnica de seleção minimizou as diferenças entre o grupo-controle e o grupo índice” (Wender et al., 1974, p. 127). Essa propensão é conservadora em termos de demonstração da influência genética.

Um estudo de adotados na Finlândia confirmou esses resultados (Tienari et al., 2004). Em torno de 10% dos adotados que tiveram um genitor biológico esquizofrênico apresentaram alguma forma de psicose, enquanto 1% dos adotados do controle tinham transtornos similares. Esse estudo também sugeria a interação genótipo-ambiente porque os adotados cujos pais biológicos eram esquizofrênicos tinham maior probabilidade de ter transtornos relacionados à esquizofrenia quando as famílias adotivas tinham um funcionamento pobre.

O segundo estudo dinamarquês (Kety et al., 1994) usou o método de família dos adotados, detendo-se em 47

dos 5.500 adotados diagnosticados como esquizofrênicos crônicos. Também foram selecionados 47 adotados não esquizofrênicos como grupo-controle. Os pais biológicos e adotivos e os irmãos dos do índice e controle adotados foram entrevistados. Para os adotados esquizofrênicos, a taxa de esquizofrenia crônica para seus parentes biológicos em primeiro grau foi de 5% (14 de 279) e 0% (1 de 234) para os parentes biológicos dos adotados do grupo-controle. O método de família dos adotados também possibilita um teste direto da influência do efeito ambiental de ter um parente esquizofrênico. Se a semelhança familiar para esquizofrenia fosse causada pelo ambiente familiar criado por pais esquizofrênicos, os adotados esquizofrênicos deveriam ter maior probabilidade de ser provenientes de famílias adotivas com esquizofrenia do que os adotados do grupo-controle. Ao contrário, 0% (0 de 111) dos adotados esquizofrênicos tinha pais ou irmãos adotivos esquizofrênicos, assim como, 0% (0 de 117) dos adotados do grupo-controle (Figura 10.3).

Este estudo também incluiu muitos meio-irmãos biológicos dos adotados (Kety, 1987). Tal situação surge quando os pais biológicos entregam um filho para adoção e posteriormente têm outro filho com um parceiro diferente. A comparação dos meio-irmãos biológicos que têm o mesmo pai (meio-irmãos paternos) com os que têm a mesma mãe (meio-irmãos maternos) é particularmente útil para examinar a possibilidade de que os estudos de adoção sejam afetados por fatores pré-natais, e não pela herdabilidade. Os dados sobre meio-irmãos paternos têm menor probabilidade de serem influenciados por fatores pré-natais porque eles nasceram de mães diferentes. Para os meio-irmãos de adotados esquizofrênicos, 16% (16 de 101) eram esquizofrênicos e para os meio-irmãos dos adotados contro-

**FIGURA 10.3**

Estudo dinamarquês de adoção sobre esquizofrenia: método de família dos adotados.

le, apenas 3% (3 de 104). Os resultados foram os mesmos para meio-irmãos maternos e paternos, um dado que sugere que os fatores pré-natais provavelmente não são de grande importância na origem da esquizofrenia, embora isso não exclua alguns, como a exposição da mãe ao vírus da gripe durante a gravidez.

Em resumo, os estudos de adoção apontam claramente para uma influência genética. Além do mais, os parentes adotivos dos probandos esquizofrênicos não apresentam risco aumentado para esquizofrenia. Esses resultados dão a entender que a semelhança familiar para a esquizofrenia deve-se mais à hereditariedade do que ao ambiente familiar compartilhado.

ESQUIZOFRENIA OU ESQUIZOFRENIAS?

A esquizofrenia é um transtorno ou é um grupo heterogêneo de transtornos? Quando foi nomeada em 1908, foi chamada de “esquizofrenias”. A análise genética multivariada pode tratar dessa questão fundamental da heterogeneidade. Os subtipos clássicos de esquizofrenia, como o catatônico (perturbação no comportamento motor), o paranoide (delírios de perseguição) e o desorganizado (encontram-se presentes um transtorno do pensamento e o afeto embo-

tado) não são apoiados pela pesquisa genética. Isto é, embora a esquizofrenia ocorra nas famílias, o subtipo particular não. Esse resultado é visto de forma mais clara no segmento das quádruplas Genain (DeLisi et al., 1984). Embora todas elas fossem diagnosticadas como esquizofrênicas, seus sintomas variavam consideravelmente.

Existem evidências de que a esquizofrenia mais grave é mais herdável do que as formas mais leves (Gottesman, 1991). Além do mais, tanto as evidências dos estudos iniciais quanto de trabalhos mais recentes usando métodos estatísticos multivariados e a análise de grupos, sugerem que o clássico subtipo “desorganizado” da esquizofrenia, mesmo que não “verdadeira”, apresenta um índice especialmente alto de membros afetados na família (Cardno et al., 1998; Farmer, McGuffin e Gottesman, 1987). Uma alternativa aos subtipos clássicos é a diferenciação em subtipos com base na gravidade que vem sendo amplamente usada (Crow, 1985). A esquizofrenia tipo I, que tem melhor prognóstico e melhor resposta aos fármacos, envolve sintomas ativos, como as alucinações. A esquizofrenia tipo II, que é mais grave, tem um prognóstico pior e sintomas passivos, como retraimento e ausência de emoção. A esquizofrenia tipo II parece ser mais herdável do que o tipo I (Dworkin e Lenzenweger, 1984).

Outra abordagem ao problema da heterogeneidade divide a esquizofrenia com base na história familiar (Murray, Lewis e Reveley, 1985), embora existam problemas com essa abordagem (Eaves, Kendler e Schulz, 1986) e não exista uma dicotomia simples (Jones e Murray, 1991). Essas tipologias representam um *continuum* que se estende desde as formas menos graves até as mais graves do mesmo transtorno, em vez de representarem transtornos geneticamente distintos (McGuffin et al., 1987).

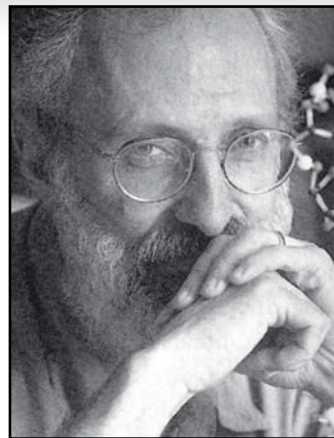
Uma estratégia relacionada é a busca por marcadores comportamentais ou biológicos de predisposição genética, chamados de endofenótipos (Gottesman e Gould, 2003), discutidos no Capítulo 15. Um exemplo de um endofenótipo comportamental em pesquisa genética sobre esquizofrenia é chamado de acompanhamento de movimento com os olhos. Esse termo refere-se à capacidade de acompanhar com os olhos um objeto que se move suavemente sem mover a cabeça (Levy et

al., 1993). Alguns estudos mostraram que os esquizofrênicos, cujo movimento de acompanhamento dos olhos é espasmódico, tendem a ter mais sintomas negativos, e seus parentes com movimento ocular pobre têm maior probabilidade de apresentar comportamentos do tipo esquizofrênico (Clementz, McDowell e Zisook, 1994). Contudo, algumas pesquisas não apoiam essa hipótese (Torrey et al., 1994). Foram investigados muitos outros endofenótipos cognitivos (Sitskoorn et al., 2004) e cerebrais (Harrison e Weinberger, 2005) para a esquizofrenia. A esperança é que esses endofenótipos venham a esclarecer a herança da esquizofrenia e auxiliar nas tentativas de encontrar os genes específicos responsáveis por ela.

Embora alguns pesquisadores considerem que a esquizofrenia seja heterogênea e deva ser dividida em subtipos, outros argumentam a favor da abordagem oposta, agrupando os transtornos que se parecem com a esquizofrenia em um espectro mais amplo de transtornos

GENERALIDADES

Kenneth Kendler é Professor Eminent de Psiquiatria e diretor (com o Dr. Lindon Eaves) do Instituto de Psiquiatria e Genética Comportamental da Virginia Commonwealth University (VCU). O VIPBG realiza pesquisas multidisciplinares objetivando esclarecer o papel dos fatores de risco genéticos e ambientais nos transtornos psiquiátricos e de abuso de substância. Kendler fez bacharelado (B.A.) em 1972 pela Universidade da Califórnia, em Santa Cruz, e doutorado em medicina (M.D.) na Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford, em 1977. Completou sua residência em psiquiatria na Universidade de Yale, em 1980, e foi para a VCU em 1983. Seu interesse pela genética psiquiátrica surgiu ao pesquisar métodos empíricos para testar problemas diagnósticos em psiquiatria. A pesquisa de Kendler emprega tanto os métodos de epidemiologia genética quanto de genética molecular e tem seu foco no entendimento dos papéis dos fatores de risco genéticos e ambientais na etiologia dos transtornos psiquiátricos e abuso de substância. Seus trabalhos recentes incluem estudos em larga escala com famílias da Irlanda buscando associações entre *linkage* e esquizofrenia e alcoolismo, estudos de gêmeos na população sobre a depressão maior, transtornos de ansiedade, alcoolismo e abuso de substância. Seus estudos de gêmeos na Virgínia foram recentemente resumidos em um livro com Carol Prescott intitulado *Genes, environment and psychopathology: understanding the causes of psychiatric and substance use disorder*.



esquizoides (Farmer et al., 1987; McGue e Gottesman, 1989). É possível que a esquizofrenia represente o extremo de uma dimensão quantitativa que se estenda até a normalidade.

Por fim, essas questões cruciais a respeito de divisão e agrupamento podem ser resolvidas pela genética molecular. Quando forem encontrados os genes que estão associados à esquizofrenia, a questão será se eles estarão relacionados a um tipo particular de esquizofrenia, conforme consideram os “divisores”. Ou, no outro extremo, se os genes da esquizofrenia estarão relacionados a um *continuum* de transtornos do pensamento que se estende até o comportamento normal, como retraimento social, problemas de atenção e pensamento mágico.

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES

Antes de os marcadores de DNA estarem disponíveis, foram feitas tentativas para associar os marcadores genéticos clássicos, como os grupos sanguíneos, à esquizofrenia. Por exemplo, foi sugerida por vários estudos iniciais a existência de uma fraca associação entre a esquizofrenia caracterizada por delírios paranoides e os principais genes codificadores dos antígenos leucócitos humanos (HLAs) da resposta imune, um grupo de genes associados a muitas doenças (McGuffin e Sturt, 1986).

Embora a esquizofrenia tenha sido um dos primeiros domínios do comportamento colocados sob os refletores da análise genética molecular, as evidências da participação de genes específicos tem surgido muito lentamente. Durante a euforia da década de 1980, quando os novos marcadores de DNA estavam sendo usados pela primeira vez para encontrar genes para traços complexos, foram feitas algumas alegações da *linkage*, mas

elas não puderam ser replicadas. A primeira foi uma alegação da ligação gênica com um gene autossômico dominante no cromossomo 5 para famílias islandesas e britânicas (Sherrington et al., 1988). Contudo, os dados combinados de outros cinco estudos em outros países não conseguiram confirmar a *linkage* (McGuffin et al., 1990).

Foram publicados mais de 20 buscas por *linkage* em escala genômica (com mais de 350 marcadores genéticos), mas nenhum deles sugeria um gene de efeito importante para a esquizofrenia (Riley e Kendler, 2006). Centenas de relatos da *linkage* para esquizofrenia na década de 1990 levaram a um quadro confuso, porque poucos relatos foram reproduzidos. Entretanto, desde 2000 o entendimento vem aumentando. Por exemplo, uma metanálise que considerou 20 estudos que buscavam ligação gênica em escala genômica com a esquizofrenia em diversas populações indicou maior consistência de resultados da *linkage* do que era reconhecido anteriormente (Lewis et al., 2003). Foi encontrada ligação gênica significativa no braço longo do cromossomo 2 (2q); foi sugerida *linkage* para outras dez regiões, incluindo 6p e 8p. Atualmente é aceito, conforme vimos nos capítulos anteriores sobre transtornos e habilidades cognitivas, que a influência genética na esquizofrenia é causada por múltiplos genes de pequeno efeito, nenhum dos quais é necessário ou suficiente para causar o transtorno. Foi difícil detectar sinais da *linkage* porque a sua análise requer amostras muito grandes para detectar pequenos efeitos.

No entanto, tem havido progressos em direção à identificação de pelo menos dois genes responsáveis por parte da herdabilidade da esquizofrenia (Owen, Craddock e O'Donovan, 2005). Embora a região da *linkage* mais forte em 2q só esteja sendo acompanhada agora, o mapeamento refinado de uma das regiões sugestivas

da *linkage* (8p22-p11) levou a um gene chamado *neuregulina 1* (Stefansson et al., 2002). Metanálises do *neuregulina 1* apresentaram evidências de associações significativas, porém pequenas com diferentes polimorfismos em populações caucasianas e asiáticas (Li, Collier e He, 2006). O *neuregulina* é um gene candidato plausível devido ao seu papel multifacetado no desenvolvimento do sistema nervoso (Harris e Law, 2006). O mapeamento fino de outra região da *linkage* (6p24-21) apontou para um gene candidato chamado *disbindina* na região cromossômica 6p22.3 (Straub et al., 2002). Assim como o gene *neuregulina*, o gene *disbindina* mostra associações significativas, porém pequenas com a esquizofrenia (Norton, Williams e Owen, 2006), embora não tão consistentes quanto o gene *neuregulina* (Mutsuddi et al., 2006). Embora a sua função não esteja clara, o gene *disbindina* se expressa por todo o cérebro, e a sua expressão está diminuída na esquizofrenia. Outros genes candidatos também estão sendo rastreados, mas as evidências que se acumulam a partir de grandes estudos colaborativos são menos convincentes (Jonsson et al., 2004; Talkowski et al., 2006).

O próximo avanço animador serão os resultados que estão para surgir a partir das buscas em escala genômica por associação em andamento que usam amostras muito grandes de esquizofrênicos e controles. Conforme discutido nos capítulos anteriores, os estudos de associação podem identificar genes de efeito ainda menor do que os identificados pelos estudos da *linkage*.

RESUMO

A psicopatologia é a área mais ativa de pesquisa em genética do comportamento. Na esquizofrenia, o risco durante a vida fica em torno de 1% na população geral, 10% em parentes de primeiro grau criados juntos ou adotados separadamente, 17% em gêmeos fraternos e 48% em gêmeos idênticos. Esse padrão de resultados indica influência genética substancial e também influência ambiental familiar não compartilhada. Estudos genéticos para alto risco e estudos de controle com cogêmeos sugerem que, dentro dos grupos de alto risco genético, complicações no nascimento e problemas de atenção na infância são preditores fracos de esquizofrenia, que geralmente irrompe no início da idade adulta. Foi encontrada influência genética nos dois métodos de estudo de adotados, como aquele utilizado por Heston no primeiro estudo de adoção, e o método de estudo de famílias de adotados. A esquizofrenia mais grave pode ser mais herdável do que as formas menos graves.

As metanálises recentes dos muitos estudos da *linkage* em esquizofrenia começaram a apresentar resultados consistentes e levaram à identificação de dois genes (*neuregulina* e *disbindina*) que apresentam associações significativas, porém pequenas, com a esquizofrenia. De um modo geral, parece provável que a probabilidade genética para esquizofrenia resulte de múltiplos genes de pequeno efeito.



OUTRAS PSICOPATOLOGIAS ADULTAS

Embara a esquizofrenia tenha sido o transtorno mais estudado em genética do comportamento, em anos recentes o foco de atenção se voltou para os transtornos de humor. Neste capítulo apresentamos uma visão geral da pesquisa genética sobre os transtornos de humor e também outras psicopatologias adultas. O capítulo encerra com uma discussão sobre até que ponto os genes que afetam um transtorno também afetam outros.

TRANSTORNOS DE HUMOR

Os transtornos de humor envolvem graves oscilações do humor, não apenas o “baixo astral” que todas as pessoas sentem em alguma ocasião. Por exemplo, o risco de suicídio durante a vida para pessoas diagnosticadas como tendo transtorno de humor foi estimado em 19% (Goodwin e Jamison, 1990). Existem duas categorias importantes de transtornos de humor: transtorno depressivo maior, que consiste em episódios de depressão, e transtorno bipolar, em que existem episódios tanto de depressão quanto de mania.

O transtorno depressivo maior geralmente tem um início lento durante semanas ou até meses. Cada episódio dura tipicamente vários meses e termina gradualmente. As apresentações características incluem humor deprimido, perda do interesse por atividades costumeiras, perturbação do apetite e do sono, perda de energia e pensamentos de morte ou suicídio. O transtorno depressivo maior afeta um número excepcional de pessoas.

Em um levantamento nos Estados Unidos, o risco durante a vida é de aproximadamente 16%, com a metade destes pertencentes à categoria grave ou muito grave. O risco é duas vezes maior em mulheres do que em homens após a adolescência (Kessler et al., 2005). Além disso, o problema tem se agravado pois cada geração sucessiva nascida desde a Segunda Guerra Mundial tem índices mais altos de depressão (Burke et al., 1991). Essa tendência temporal possivelmente se deve às mudanças nas influências ambientais, aos critérios diagnósticos ou ao maior número de encaminhamentos clínicos. O transtorno depressivo maior às vezes é chamado de depressão unipolar, porque ele envolve apenas depressão. Em contraste, o transtorno bipolar, também conhecido como doença maníaco-depressiva, é um transtorno em que o humor do indivíduo afeta-se alterna entre o polo depressivo e o outro polo do humor, chamado de mania. A mania envolve euforia, autoestima inflada, necessidade de sono diminuída, pressão por falar, fuga de pensamentos, distratibilidade, hiperatividade e comportamento irresponsável. Ela tipicamente começa e termina repentinamente e dura desde vários dias até vários meses. A mania é por vezes difícil de diagnosticar e, por essa razão, o DSM-IV diferenciou o transtorno bipolar I, com um episódio maníaco claro, do transtorno bipolar II, com um episódio maníaco menos claramente definido. O transtorno bipolar é muito menos comum do que a depressão maior, com uma incidência em torno de 3% na população adulta e sem diferença de gê-

nero (Kessler et al., 2005), embora essa estimativa esteja baseada em um conceito mais amplo do que tem sido aplicado tradicionalmente.

Estudos de família

Durante 70 anos, os estudos de família mostraram um risco aumentado para parentes de primeiro grau de indivíduos com transtornos de humor (Slater e Cowie, 1971). Desde a década de 1960, os pesquisadores consideram separadamente a depressão maior e a bipolar. Em sete estudos de família da depressão maior, o risco familiar era de 9% em média, enquanto nas amostras de controle era de aproximadamente 3% (McGuffin e Katz, 1986). As estimativas de risco de morbi-

dade corrigido pela idade que levam em conta o risco durante a vida (ver Capítulo 3) são aproximadamente duas vezes mais altas (Sullivan, Neale e Kendler, 2000). Uma revisão de 18 estudos de família do transtorno bipolar I e II apresentou um risco médio de 9%, em comparação com menos de 1% nos indivíduos do controle (Smoller e Finn, 2003) (ver Figura 11.1). Os riscos nesses estudos são baixos em relação à frequência do transtorno mencionada anteriormente, porque esses estudos colocaram seu foco na depressão grave, que frequentemente requer hospitalização.

Foi levantada a hipótese de que a distinção entre a depressão maior unipolar e a depressão bipolar é primariamente uma questão de gravidade. A bipolar pode ser uma forma mais grave de transtorno de

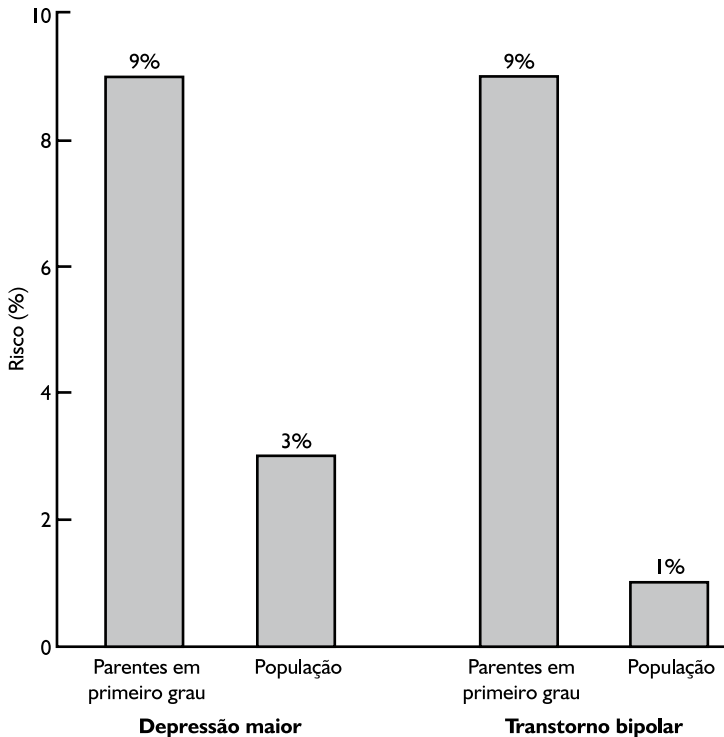


FIGURA 11.1

Estudo familiar quanto aos transtornos de humor.

humor (McGuffin e Katz, 1986). O achado básico a partir do estudo multivariado com famílias é que os parentes dos probandos unipolares não têm um risco aumentado para depressão bipolar (menos de 1%), mas os parentes dos probandos bipolares têm um risco aumentado (14%) para depressão unipolar (Smoller e Finn, 2003). Se postularmos que a depressão bipolar é uma forma mais grave de depressão, este modelo explicaria por que o risco familiar é maior para a depressão bipolar, por que os probandos bipolares têm um excesso de parentes unipolares e por que os probandos unipolares não têm muitos parentes com depressão bipolar. Entretanto, um estudo de gêmeos discutido na próxima seção não apoia a hipótese de que o transtorno bipolar seja uma forma mais grave de depressão unipolar (McGuffin et al., 2003). A identificação dos genes associados a esses transtornos fornecerá evidência crucial para a resolução dessas questões.

Algumas formas de depressão são mais familiares? Por exemplo, existe uma longa história de tentativas de dividir a depressão nos subtipos reativos (desencadeados por um acontecimento) e endógenos (vindos de dentro), mas os estudos de família fornecem pouco apoio a essa distinção (Rush e Weisenburger, 1994). Contudo, a gravidade e especialmente a recorrência mostram familiaridade aumentada para o transtorno depressivo maior (Sullivan et al., 2000). O início precoce parece aumentar o risco familiar para o transtorno bipolar (Smoller e Finn, 2003). O uso de drogas e tentativas de suicídio também são características familiares do transtorno bipolar (Schulze et al., 2006). Outra direção potencialmente promissora para a subdivisão da depressão refere-se à resposta a fármacos (Binder e Holsboer, 2006). Por exemplo, existem algumas evidências de que a resposta terapêutica a antidepressivos específicos ten-

de a ocorrer dentro das famílias (Tsuang e Faraone, 1990). O principal tratamento com fármacos para o transtorno bipolar é o lítio; a responsividade a ele parece ser fortemente familiar (Grof et al., 2002).

Estudos de gêmeos

Os estudos de gêmeos apresentam evidências de influência genética substancial nos transtornos de humor. Para o transtorno depressivo maior, seis estudos de gêmeos apresentaram concordâncias médias entre os gêmeos probandos de 0,43 para gêmeos MZ e 0,28 para gêmeos DZ (Sullivan et al., 2000). O modelo do limiar de predisposição que se encaixa nesses dados estimou a herdabilidade da probabilidade como 0,37 sem nenhuma influência ambiental compartilhada. Um recente estudo sueco de gêmeos, o maior estudo de gêmeos até o momento, apresentou resultados muito similares: 0,38 de herdabilidade e nenhuma influência ambiental compartilhada (Kendler et al., 2006a). Contudo, os estudos de família sugerem que a depressão mais grave pode ser mais herdável. De acordo com essa sugestão, a única amostra de gêmeos do transtorno depressivo maior averiguada clinicamente e grande o suficiente para realizar análise de adequação do modelo apresentou a estimativa de probabilidade de 70% (McGuffin et al., 1996). Entretanto, também é possível que a herdabilidade mais elevada da depressão na amostra clínica represente maior probabilidade de avaliação clínica.

Para a depressão bipolar, as concordâncias médias dos gêmeos foram de 72% para os MZ e 40% para os gêmeos DZ em estudos anteriores (Allen, 1976); outros três estudos de gêmeos mais recentes apresentam concordâncias médias dos gêmeos de 65 e 7%, respectivamente (Smoller e Finn, 2003). Dois estudos

GENERALIDADES

Dorret Boomsma é chefe do Departamento de Psicologia Biológica na Universidade Livre de Amsterdã, onde fundou o Registro de Gêmeos da Holanda.

Como estudante, Boomsma passou um ano no Instituto de Genética do Comportamento, em Boulder, Colorado, onde foi apresentada à genética quantitativa por Steven Vanderberg e John DeFries. De volta a Amsterdã, sua pesquisa de doutorado incluiu a aplicação dos modelos de equação estrutural aos dados de gêmeos-família sobre fatores de risco cardiovascular. Este trabalho levou a várias ampliações dos modelos genéticos multivariados que não haviam sido considerados antes, tais como a avaliação de escores genéticos de um único sujeito e a estudos posteriores do QTL.

O Netherlands Twin Register foi fundado em 1986 e inclui em torno de 50% de todos os gêmeos recém-nascidos na Holanda. Esses gêmeos, os mais velhos dos quais estão agora com 20 anos, participam de estudos longitudinais sobre o desenvolvimento do comportamento e psicopatologia na infância. Além disso, as famílias de gêmeos adolescentes e jovens adultos fazem parte de estudos longitudinais sobre vícios, personalidade e psicopatologia. Amostras de gêmeos participam de projetos cognitivos de processamento da informação, de neuroimagem e psicofisiológicos realizados para estudar os mecanismos neurais que podem avaliar a influência dos genes no comportamento. Amostras altamente selecionadas de gêmeos dizigóticos e seus irmãos participam de uma pesquisa genética de QTL sobre ansiedade e depressão.



de gêmeos mais recentes apresentam resultados marcadamente similares com concordâncias de gêmeos MZ e DZ foram 40 e 5% em um estudo do Reino Unido (McGuffin et al., 2003) e 43 e 6% em um estudo finlandês (Kieseppa et al., 2004). As análises de adequação do modelo limiar de predisposição sugerem predisposição com herdabilidade extremamente alta (0,89 e 0,93, respectivamente) e sem influência do ambiente compartilhado. A média de concordância entre gêmeos MZ e DZ nos cinco estudos recentes são de 55 e 7%, respectivamente (ver Figura 11.2).

Conforme mencionado anteriormente, uma das implicações mais importantes da pesquisa genética é proporcionar classificações diagnósticas baseadas na etiologia em vez de nos sintomas. Por exemplo, a depressão unipolar e o transtorno bipolar são geneticamente distintos? Um estudo com gêmeos investigou o modelo descrito anteriormente que sugere que o transtorno bipolar é uma versão mais extrema do transtorno depressivo maior (McGuffin et

al., 2003). Parte do problema referente a esta questão vem do fato de que o diagnóstico convencional pressupõem que um indivíduo ou tem um transtorno unipolar ou tem um transtorno bipolar, e o bipolar supera o unipolar. Entretanto, neste estudo de gêmeos, assumiu-se um diagnóstico menos rígido, e foi encontrada uma correlação genética de 0,65 entre a depressão e a mania, o que apoia o modelo. Porém, 70% da variância genética na mania era independente da depressão, o que não apoia o modelo. Um modelo que testou explicitamente o pressuposto de que o transtorno bipolar seja uma forma extrema de depressão unipolar não foi aceito. Contudo, isso também ocorreu com um modelo em que os dois transtornos foram considerados como geneticamente distintos. Essa falta de definição se deve provavelmente à falta de consistência. Embora este fosse o maior estudo de gêmeos clinicamente investigado, eram apenas 67 pares com transtorno bipolar e 244 pares com depressão unipolar. A solução para

esta importante questão sobre o diagnóstico poderá ser abordada em definitivo quando os genes para os dois transtornos forem identificados. Até que ponto os mesmos genes estarão associados à depressão e à mania? A partir de estudos da *linkage* (discutido adiante) há evidências da ocorrência de sobreposição das regiões relacionadas a estes genes (Farmer, Elkin e McGuffin, 2007).

Assim como na pesquisa sobre esquizofrenia, foi relatada em um estudo de filhos de gêmeos idênticos uma discordância quanto à depressão bipolar (Bertelsen, 1985). Como nos resultados para a esquizofrenia, foi encontrado o mesmo risco de 10% para o transtorno de humor em filhos de gêmeos não afetados e nos filhos do gêmeo afetado. Esse resultado sugere que mesmo o gêmeo idêntico que não sucumbe à depressão bipolar transmite uma predisposição à doença para a sua prole na mesma extensão que o gêmeo afetado.

Estudos de adoção

Os resultados das pesquisas com adoção sobre os transtornos de humor são imprecisos. O maior estudo começou com 71 adotados com uma ampla gama de transtornos de humor (Wender et al., 1986). Foram encontrados transtornos de humor em 8% dos 387 parentes biológicos dos probandos, um risco um pouco maior do que o de 5% para os 344 parentes biológicos dos adotados pertencentes ao grupo-controle. Os parentes biológicos dos probandos apresentaram taxas um pouco maiores de alcoolismo (5% *versus* 2%) e de tentativa de suicídio ou suicídio consumado (7% *versus* 1%). Dois outros estudos de adoção baseados em registros médicos sobre depressão encontraram pouca evidência da influência genética (Cadoret et al., 1985; von Knorring et al., 1983). Embora o tamanho amostral seja pequeno, foram identificados 12 pares de gêmeos idênticos criados separadamente em que

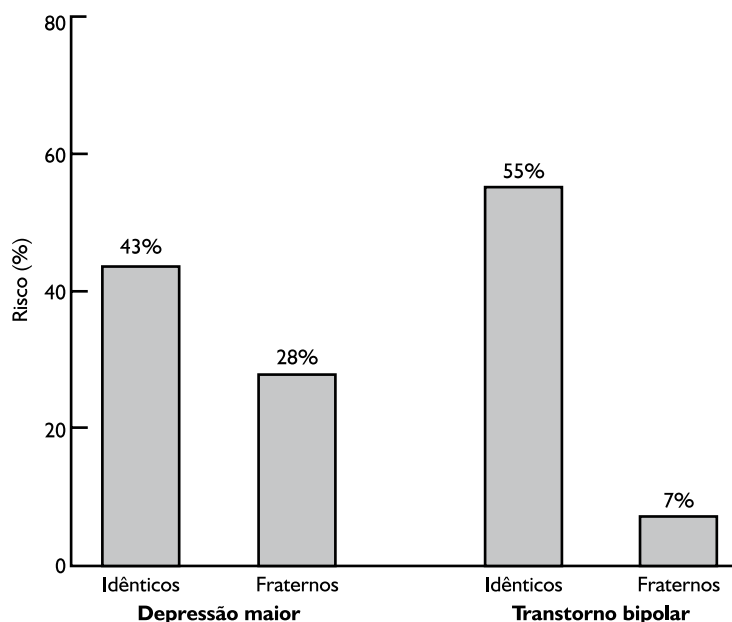


FIGURA 11.2

Resultados aproximados de gêmeos para transtornos de humor.

pelo menos um dos membros apresentou quadro de depressão mais grave (Bertelsen, 1985). Oito dos 12 pares (67%) eram concordantes para depressão mais grave, o que é consistente com hipótese de haver pelo menos alguma influência genética na depressão.

Um estudo de adoção que se direcionou para adotados com depressão bipolar encontrou maior evidência de influência genética (Mendlewicz e Rainer, 1977). A proporção de transtorno bipolar entre os pais biológicos dos adotados bipolares foi de 7%, mas entre os pais dos adotados pertencentes ao grupo-controle foi de 0%. Como nos estudos de família, os pais biológicos desses adotados bipolares também apresentaram taxas elevadas de depressão unipolar (21%) em relação à taxa observada entre os pais biológicos dos adotados do grupo-controle (2%), um resultado que sugere que os dois transtornos não são geneticamente diferentes. Os pais adotivos dos adotados bipolares e do controle diferiam pouco nos seus índices de transtorno de humor.

Identificação dos genes

Durante décadas, o risco maior de depressão em mulheres levou à hipótese de que poderia estar envolvido um gene dominante no cromossomo X. Conforme explicado no Capítulo 3, as mulheres podem herdar o gene em um dos dois cromossomos X, enquanto os homens só podem herdar o gene no cromossomo X que eles recebem da sua mãe. Embora tenha sido relatada inicialmente uma ligação entre depressão e daltonismo, por um possível *linkage* entre genes no cromossomo X (Capítulo 3), os estudos com marcadores de DNA no cromossomo X não conseguiram confirmá-la (Baron et al., 1993). A herança de pai para o filho ocorre tanto na depressão maior quanto na

bipolar, o que argumenta contra presença da *linkage* de X entre genes relacionados a depressão e daltonismo. Além do mais, como foi mencionado anteriormente, a depressão bipolar apresenta pouca diferença entre os sexos. Por essas razões, a *linkage* de X parece improvável neste caso (Hebebrand, 1992).

Em 1987, os pesquisadores relataram *linkage* entre genes relacionados à depressão bipolar e os marcadores no cromossomo 11 em uma comunidade geneticamente isolada de Old Order Amish, na Pensilvânia (Egeland et al., 1987). Infelizmente, este achado amplamente divulgado não foi confirmado por outros estudos posteriores quando novos dados foram somados à análise original e o histórico familiar acompanhado, não sendo mais observada a evidência da *linkage* (Kelsoe et al., 1989).

Esta falsa evidência levou a um cuidado maior na busca por genes para os transtornos de humor. Os estudos da *linkage* para transtorno depressivo maior ficaram para trás em relação aos da esquizofrenia e do transtorno bipolar porque, conforme discutido anteriormente, o transtorno depressivo maior parece ser menos herdável, pelo menos em amostras baseadas na comunidade (McGuffin, Cohen e Knight, 2007). Três estudos que buscaram no genoma *linkage* relacionado ao transtorno depressivo maior convergiram para a presença da *linkage* na região cromossômica 15q (Camp et al., 2005; Holmans et al., 2007; McGuffin et al., 2005). O mapeamento fino do histórico familiar mostrou evidência modestamente positiva da presença da *linkage* em 15q25-q26 (Levinson et al., 2007). Esses estudos enfocaram a depressão de início precoce e a depressão recorrente, pois os resultados genéticos quantitativos mencionados anteriormente sugerem que esses sejam casos mais herdáveis.

Buscas ao longo do genoma por grupos de ligação gênica relacionados ao

transtorno bipolar levaram a uma descoberta surpreendente. Uma metanálise de 11 estudos da *linkage* com mais de 1.200 indivíduos observou que o transtorno bipolar apresentou forte evidência da *linkage* em 13q e 22q (Badner e Gershon, 2002). O mesmo estudo analisou outros 18 trabalhos da *linkage* em esquizofrenia e encontrou a evidência mais forte da *linkage* nas duas mesmas regiões, 13q e 22q, além de outras regiões. Contudo, embora tenham sido relatados muitos genes candidatos associados ao transtorno bipolar (Craddock e Forty, 2006; Farmer et al., 2007), os que foram identificados inicialmente pela sua associação com a esquizofrenia: neuregulina e disbindina (ver Capítulo 10), são os genes que repetidamente se confirmam como candidatos à marcadores da esquizofrenia em diferentes estudos (Farmer et al., 2007; Kato, 2007). Entretanto, é preciso que haja mais pesquisa em genética molecular para resolver esta questão crucial da sobreposição genética entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Por exemplo, as metanálises posteriores de estudos da *linkage* do transtorno bipolar não apoiam as *linkages* de 13q e 22q (McQueen et al., 2005; Segurado et al., 2003). Todavia, essas metanálises usam técnicas analíticas diferentes.

No entanto, a possibilidade de sobreposição genética entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar é importante porque a distinção entre elas é fundamental para as classificações diagnósticas, como as descritas no DSM-IV. O transtorno bipolar só pode ser diagnosticado se o indivíduo *não* for esquizofrênico, o que exclui a comorbidade, embora tenha sido reconhecida a existência de uma categoria mista chamada de transtorno afetivo. Por essa razão, os parentes de esquizofrênicos não apresentaram um risco aumentado para o transtorno bipolar nos estudos familiares. Contudo, a suposição de que a esquizo-

frenia e o transtorno bipolar são distintos foi colocada em questão pelas evidências genéticas moleculares (Craddock e Owen, 2005). Por outro lado, baseando-se nos sintomas, em vez de aceitar as categorias diagnósticas tradicionais, os estudos de família vêm mostrando uma sobreposição entre os sintomas esquizofrênicos e os bipolares (Craddock, O'Donovan e Owen, 2005). Igualmente, um estudo de gêmeos apresentou sobreposição genética entre os sintomas da esquizofrenia e do transtorno bipolar (Cardno et al., 2002).

Como no caso da esquizofrenia, o próximo avanço importante será proveniente dos resultados em andamento da busca no genoma por associações a partir de grandes amostras de indivíduos com transtorno bipolar e indivíduos-controle.

Resumindo

Os dados de família, de gêmeos e de adoção indicam influência genética moderada no transtorno depressivo maior e alta no transtorno bipolar. As formas mais graves e recorrentes desses transtornos parecem ser mais herdáveis. O transtorno bipolar pode ser uma forma mais grave de depressão. Tem surgido alguma convergência entre o transtorno depressivo maior e o bipolar a partir de estudos de *linkage* genômico. Um achado surpreendente é que os dois genes associados à esquizofrenia também parecem estar associados ao transtorno bipolar. A pesquisa genética começou a colocar em questão a suposição de que a esquizofrenia e o transtorno bipolar sejam transtornos distintos.

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Uma ampla gama de transtornos envolve ansiedade (transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada, fobias) ou tentativas de afastar a ansiedade (transtorno obsessivo-compulsivo).

No transtorno de pânico, os ataques recorrentes de pânico surgem de repente e inesperadamente e, em geral, duram vários minutos. Os ataques de pânico frequentemente levam ao medo de ficar em uma situação que possa provocar mais ataques de pânico (por exemplo, agorafobia, que significa “medo de estar em espaços abertos ou no meio de multidões”). A ansiedade generalizada refere-se a um estado mais crônico de ansiedade difusa marcado por preocupação excessiva e incontrolável. Na fobia, o medo está ligado a estímulos específicos, tais como medo de alturas (acrofobia) e lugares fechados (claustrofobia) ou de situações sociais (fobia social). No transtorno obsessivo-compulsivo, a ansiedade ocorre quando a pessoa não realiza algum ato compulsivo impedido por uma obsessão; por exemplo: lavar as mãos repetidamente em resposta a uma obsessão por higiene.

Os transtornos de ansiedade não são em geral tão incapacitantes quanto a esquizofrenia ou os transtornos depressivos graves. Contudo, eles são a forma mais comum de doença mental, com uma prevalência de 29% durante a vida (Kessler et al., 2005) e podem levar a outros transtornos, notadamente depressão e alcoolismo. A média de idade do início é muito mais precoce para a ansiedade (11 anos) do que para os transtornos de humor (30 anos). Os riscos durante a vida são de 5% para transtorno de pânico, 6% para transtorno de ansiedade generalizada, 13% para fobias específicas, 12% para fobia social e 2% para transtorno obsessivo-compulsivo. O transtorno de pânico, de ansiedade generalizada e as fobias específicas são duas vezes mais comuns em mulheres do que em homens.

As pesquisas genéticas sobre transtornos de ansiedade têm sido muito menos frequentes do que sobre esquizofrenia e transtornos de humor. Em geral, os resultados para os transtornos de ansiedade

parecem ser similares aos de depressão quanto à sugestão de influência genética moderada, quando comparada com as influências genéticas mais evidentes observadas na esquizofrenia e no transtorno bipolar. Como será discutido posteriormente, a semelhança nos resultados para ansiedade e depressão pode ser causada pela sobreposição genética entre elas. No entanto, vamos revisar brevemente as evidências de influência genética no transtorno do pânico, no transtorno de ansiedade generalizada, nas fobias e no transtorno obsessivo-compulsivo.

Para o transtorno de pânico, uma revisão de oito estudos familiares apresentou um risco médio de morbidade de 13% nos parentes de primeiro grau dos casos e 2% nos controles (Shih, Belmonte e Zandi, 2004). Em um estudo inicial de gêmeos, os índices de concordância entre os idênticos e os fraternos foram de 31 e 10%, respectivamente (Torgersen, 1983). No maior estudo de gêmeos com uma amostra não clínica, a herdabilidade de predisposição foi de aproximadamente 40%, sem evidência de influência do ambiente compartilhado (Kendler, Gardner e Prescott, 2001). Uma metanálise de cinco estudos de gêmeos apresentou uma herdabilidade de predisposição similar (43%), sem ambiente compartilhado (Hettema, Neale e Kendler, 2001). Não há dados de adoção disponíveis para o transtorno do pânico ou algum outro transtorno de ansiedade.

O transtorno de ansiedade generalizada parece ser tão familiar quanto o transtorno de pânico, mas a evidência de herdabilidade é mais fraca. Uma revisão dos estudos de família indica um risco médio de aproximadamente 10% entre os parentes em primeiro grau, em comparação com um risco de 2% nos controles (Eley, Collier e McGuffin, 2002). Entretanto, dois estudos de gêmeos não encontraram evidência de influência ge-

GENERALIDADES

Soo Hyun Rhee é professora assistente nos programas de genética clínica e do comportamento no Departamento de Psicologia e membro do corpo docente no Instituto de Genética do Comportamento, Universidade do Colorado, desde 2002. Concluiu seu bacharelado em psicologia em 1993, na Universidade de Washington, em St. Louis, onde concluiu com distinção uma tese sobre a extensão de memória verbal e espacial com Sandra Hale e Joel Myerson. Seu primeiro contato com a genética do comportamento foi por meio de Irwin Waldman, durante uma entrevista na graduação, na Universidade de Emory, e ficou imediatamente interessada neste campo. Ela conduziu sua tese e dissertação de mestrado com o Dr. Waldman, examinando as diferenças entre os sexos no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Após receber um Ph.D. em psicologia clínica em 1999, optou por uma bolsa de pós-doutorado com John Hewitt e Thomas Crowley, no Center for Antisocial Drug Dependence (CADD), no Colorado. Sua permanência no CADD proporcionou uma oportunidade única de trabalhar com um conjunto de dados que combinava uma amostra familiar clínica, uma amostra de gêmeos e uma amostra de adoção e também obter treinamento clínico na avaliação e no tratamento de adolescentes com transtorno de conduta grave e abuso de substância. Durante sua bolsa de pós-doutorado, interessou-se pelo estudo da comorbidade, dadas as conclusões conflitantes referentes às suas causas entre os transtornos psiquiátricos na literatura. Conduziu estudos que examinavam a validade de métodos para o teste de modelos alternativos de comorbidade. Sua pesquisa atual inclui o exame da comorbidade, desenvolvimento e diferenças sexuais nos transtornos externalizantes na infância e transtornos de uso de substância.



nética (Andrews, 1990; Torgersen, 1983); três outros estudos de gêmeos sugeriram influência genética modesta de aproximadamente 20% e pouca influência do ambiente compartilhado (Hettema, Prescott e Kendler, 2001; Kendler et al., 1992; Scherrer et al., 2000).

As fobias apresentam semelhança familiar: 30% de risco familiar *versus* 10% nos controles para fobias específicas, excluindo a agorafobia (Fyer et al., 1995), 5% *versus* 3% para agorafobia (Eley et al., 2002) e 20% *versus* 5% para fobia social (Stein et al., 1998). Um estudo de gêmeos encontrou herdabilidade da predisposição de aproximadamente 30% para essas fobias (Kendler et al., 2001). Embora exista pouca evidência da influência do ambiente compartilhado, as fobias são aprendidas, até mesmo o desenvolvimento de medos de certos estímulos, como cobras e aranhas. Um interessante estudo de gê-

meos sobre o condicionamento do medo mostrou moderada influência genética nas diferenças individuais quanto a aprendido e extinção dos medos (Hettema et al., 2003).

Para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), os estudos familiares apresentam resultados muito variados devido às diferenças nos critérios diagnósticos. Entretanto, nove estudos de família que usaram os critérios do DSM e tinham mais de 100 casos apresentaram resultados mais consistentes, com uma média de risco de 7% entre os membros da família e 3% para os controles (Shih et al., 2004). Os estudos de família também sugerem que o início precoce do TOC é mais familiar. Foram relatados apenas três estudos pequenos de gêmeos sobre o TOC, e dois deles não encontraram herdabilidade (Shih et al., 2004), embora os estudos de gêmeos de sintomas similares ao TOC em

amostras não selecionadas sugeriram herdabilidade moderada (van Grootheest et al., 2005).

O DSM-IV também inclui o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) como um transtorno de ansiedade, embora o seu diagnóstico dependa de um evento traumático anterior que ameace de morte ou ferimento grave, tal como guerra, agressão ou desastre natural. Os sintomas do TEPT incluem revivência do trauma (lembranças intrusivas e pesadelos) e negação do trauma (entorpecimento emocional). Uma pesquisa estimou que o risco durante a vida para um episódio de TEPT é de aproximadamente 1% (Davidson et al., 1991). O risco é muito mais alto, é claro, naqueles que vivenciaram um trauma. Por exemplo, após um acidente aéreo, a metade dos sobreviventes desenvolve TEPT (Smith et al., 1990). Em torno de 10% dos veteranos americanos da guerra do Vietnã sofreram de TEPT por muitos anos (Weiss et al., 1992). A resposta ao trauma parece demonstrar semelhança familiar (Eley et al., 2002). A guerra do Vietnã criou a possibilidade de realização de um estudo de gêmeos do TEPT, porque mais de 4.000 pares de gêmeos eram veteranos da guerra. Uma série de estudos desses gêmeos começou pela divisão da amostra entre os que serviram no sudoeste da Ásia (que tinham probabilidade muito maior de vivenciar um trauma) e aqueles que não (True et al., 1993). Os resultados foram similares para ambos os grupos, independentemente do tipo de trauma vivenciado: as herdabilidades dos 15 sintomas de TEPT ficaram em torno de 40%, e não houve evidência de influência do ambiente compartilhado.

OUTROS TRANSTORNOS

Conforme mencionado anteriormente, o DSM-IV inclui muitas outras catego-

rias de transtornos, mas não se sabe quase nada a respeito da sua genética. Contudo, estão surgindo resultados interessantes provenientes dos estágios iniciais da pesquisa genética sobre quatro dessas categorias de transtornos: transtorno afetivo sazonal, transtornos somatoformes, fadiga crônica e transtornos de alimentação. Outros serão discutidos em capítulos posteriores: transtornos de controle dos impulsos, como a hiperatividade, no Capítulo 12; transtorno de personalidade antissocial, no Capítulo 13; e transtornos de abuso de substância, no Capítulo 14.

O transtorno afetivo sazonal (SAD) é um tipo de depressão maior que ocorre com as estações, tipicamente no outono ou no inverno (Rosenthal et al., 1984). Estudos de família e de gêmeos sugerem resultados similares para a depressão com herdabilidade modesta (em torno de 30%) e pouca influência do ambiente compartilhado (Sher et al., 1999). Entretanto, o estudo mais recente de gêmeos relatou uma herdabilidade duas vezes mais alta (Jang et al., 1997). É importante observar que este estudo recente foi realizado em British Columbia (Canadá) e apresentou índices muito altos de SAD em comparação com os outros estudos, o que sugere a possibilidade de que a maior herdabilidade e prevalência na amostra canadense possam ser devidas à latitude norte e aos invernos mais rigorosos do Canadá (Jang, 2005).

Nos transtornos somatoformes, os conflitos psicológicos levam a sintomas físicos (somáticos), tais como dores estomacais. Esses transtornos incluem transtorno de somatização, hipocondria e transtorno conversivo. O transtorno de somatização envolve sintomas múltiplos sem causa física aparente. Os hipocondríacos se preocupam que uma doença específica esteja a ponto de aparecer. O transtorno conversivo, que foi anteriormente chamado de histeria, envolve uma incapacidade

específica, como paralisia sem causa física alguma. Os transtornos somatoformes apresentam alguma influência genética em estudos de família, de gêmeos e de adoção (Guze, 1993). O transtorno de somatização, que é muito mais comum em mulheres do que em homens, apresenta forte semelhança familiar para mulheres, mas para os homens está relacionado a um risco familiar aumentado para personalidade antissocial (Guze et al., 1986; Lilienfeld, 1992). Um estudo de adoção sugere que essa ligação entre o transtorno de somatização e o comportamento antissocial em homens pode ser de origem genética (Bohman et al., 1984). Os pais biológicos de mulheres adotadas com transtorno de somatização apresentaram índices aumentados de comportamento antissocial e alcoolismo. Um estudo de gêmeos dos sintomas somáticos de angústia em uma amostra não selecionada apresentou influência tanto genética quanto ambiental, e também sugeriu que parte da influência genética é independente da depressão e da fobia (Gillespie et al., 2000).

Fadiga crônica refere-se à fadiga com mais de seis meses de duração que não pode ser explicada por um transtorno físico ou outro transtorno psiquiátrico. Um estudo de família sugere que ela é moderadamente familiar (Walsh et al., 2001). Um estudo de gêmeos de fadiga crônica diagnosticada encontrou índices de concordância de 55% nos MZ e 19% nos DZ (Buchwald et al., 2001). Os estudos de gêmeos dos sintomas de fadiga crônica em amostras não selecionadas encontraram modesta influência genética e do ambiente compartilhado (Sullivan et al., 2005; Sullivan et al., 2003), mesmo na infância (Farmer et al., 1999).

Os transtornos de alimentação incluem anorexia nervosa (dieta extrema e evitação de alimentos) e bulimia nervosa (comer compulsivo seguido de indução de vômito), que ocorrem predominantemen-

te em garotas adolescentes e mulheres jovens. Ambos parecem circular nas famílias (Eley et al., 2002); em estudos de gêmeos, ambos parecem ser moderadamente herdáveis, com pouca influência do ambiente compartilhado (Eley et al., 2002; Kendler e Prescott, 2006). Por exemplo, o maior estudo de gêmeos sobre anorexia encontrou uma estimativa de herdabilidade da probabilidade de 56% e sem influência do ambiente compartilhado (Bulik et al., 2006). Os transtornos de alimentação compõem uma área que é especialmente promissora para os estudos do interjogo entre genes e ambiente (Bulik, 2005).

Resumindo

A maioria dos transtornos de ansiedade, entre eles o transtorno de pânico, o transtorno de ansiedade generalizada, as fobias, TOC e TEDT, está sujeita à influência genética moderada, com pouca evidência de influência do ambiente compartilhado. Existe uma sugestão de que o transtorno de pânico é o mais herdável e o TOC é o menos herdável dentre eles. Nos transtornos de humor, o início precoce é mais familiar e mais herdável. Para muitas outras categorias de transtornos do DSM-IV, ainda não foi relatada pesquisa genética alguma, embora tenham sido encontradas evidências de influência genética no transtorno afetivo sazonal (SAD) nos transtornos somatoformes, na fadiga crônica e nos transtornos de alimentação.

CO-OCORRÊNCIA DE TRANSTORNOS

A co-ocorrência ou comorbidade dos transtornos psiquiátricos é impressionante. As pessoas com algum transtorno têm quase 50% de chance de terem mais de um transtorno durante um período de 12 meses (Kessler et al., 2005). Além disso, nos transtornos mais sérios há muito mais probabilidade de ocorrer a comorbidade. Esses transtornos que ocorrem ao mesmo tempo são realmente diferentes, ou

a sua coocorrência coloca em cheque os sistemas diagnósticos atuais? Os sistemas diagnósticos estão baseados nas descrições fenotípicas dos sintomas e não nas causas. A pesquisa genética oferece a promessa de definir sistemas de diagnóstico que levem em conta evidências sobre as causas. Conforme explicado no Apêndice, a análise genética multivariada dos dados sobre gêmeos e adoção pode ser usada para investigar se os genes que afetam um traço também afetam outro.

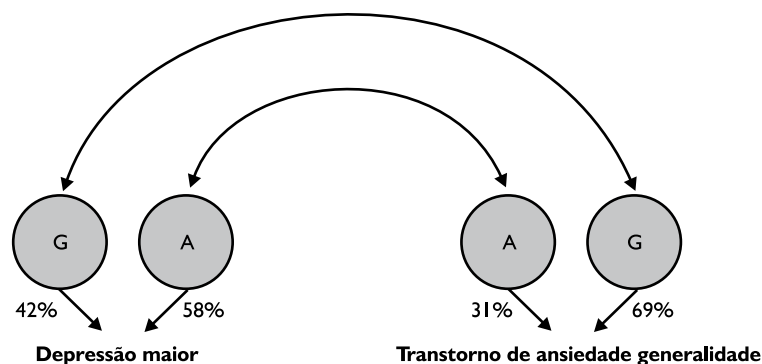
Mais de uma centena de estudos genéticos vem considerando esta questão-chave da comorbidade em psicopatologia. No início deste capítulo, examinamos o achado surpreendente da sobreposição genética entre o transtorno depressivo maior e o bipolar e a possibilidade ainda mais surpreendente de sobreposição genética entre o transtorno bipolar e a esquizofrenia. Os estudos multivariados com famílias e gêmeos examinaram a comorbidade entre os muitos transtornos de ansiedade, como também entre estes transtornos e outros, como a depressão e o alcoolismo. Em vez de descrevermos estudos que comparam dois ou três transtornos (ver, por exemplo, Jang, 2005; McGuffin et al., 2002), apresentaremos uma visão geral dos resultados genéticos multivariados que apontam para um grau surpreendente de comorbidade genética.

Por exemplo, os diversos transtornos de ansiedade. Uma análise genética multivariada sobre transtornos de ansiedade generalizada ao longo da vida indicou uma sobreposição genética substancial entre o transtorno de ansiedade generalizada, o transtorno de pânico, a agorafobia e a fobia social (Hettema et al., 2005). Os únicos efeitos genéticos específicos foram encontrados para fobias específicas, como o medo de animais. As diferenças entre os transtornos são em geral causadas por fatores ambientais não compartilhados. Os resultados foram similares para homens e mulheres,

apesar da frequência de transtornos de ansiedade ser muito maior em mulheres. Embora este estudo não incluísse o TOC, outra pesquisa sugere que ele também faz parte do fator genético geral da ansiedade (Nestad et al., 2001).

Estendendo essa abordagem genética multivariada para além dos transtornos de ansiedade de modo a incluir a depressão maior, deparamos com o achado mais surpreendente nessa área: a ansiedade (especialmente o transtorno de ansiedade generalizada) e a depressão são de um modo geral a mesma coisa geneticamente. Esse achado foi relatado inicialmente em um trabalho em 1992 a partir de estimativas durante todo o período de vida (Kendler et al., 1992), com os resultados resumidos na Figura 11.3. A herdabilidade da probabilidade neste estudo foi de 42% para a depressão maior e 60% para o transtorno de ansiedade generalizada. Não houve influência significativa do ambiente compartilhado; o ambiente não compartilhado justificou o restante da probabilidade dos dois transtornos. O achado surpreendente foi a correlação genética de 1,0 entre os dois transtornos, indicando que os mesmos genes afetam depressão e ansiedade. As influências ambientais não compartilhadas correlacionaram 0,51%, sugerindo que os fatores ambientais não compartilhados diferenciam os transtornos até certo ponto. Esses achados para as estimativas de depressão e ansiedade ao longo da vida foram reproduzidos usando-se as prevalências de um ano obtidas em entrevistas durante o seguimento (Kendler, 1996a). Uma revisão de 23 estudos de gêmeos e 12 estudos de família confirma que a ansiedade e a depressão são de um modo geral geneticamente o mesmo transtorno, e que eles se diferenciam pelos fatores ambientais não compartilhados (Middeldorp et al., 2005).

Indo além da depressão e dos transtornos de ansiedade de modo a incluir o

**FIGURA 11.3**

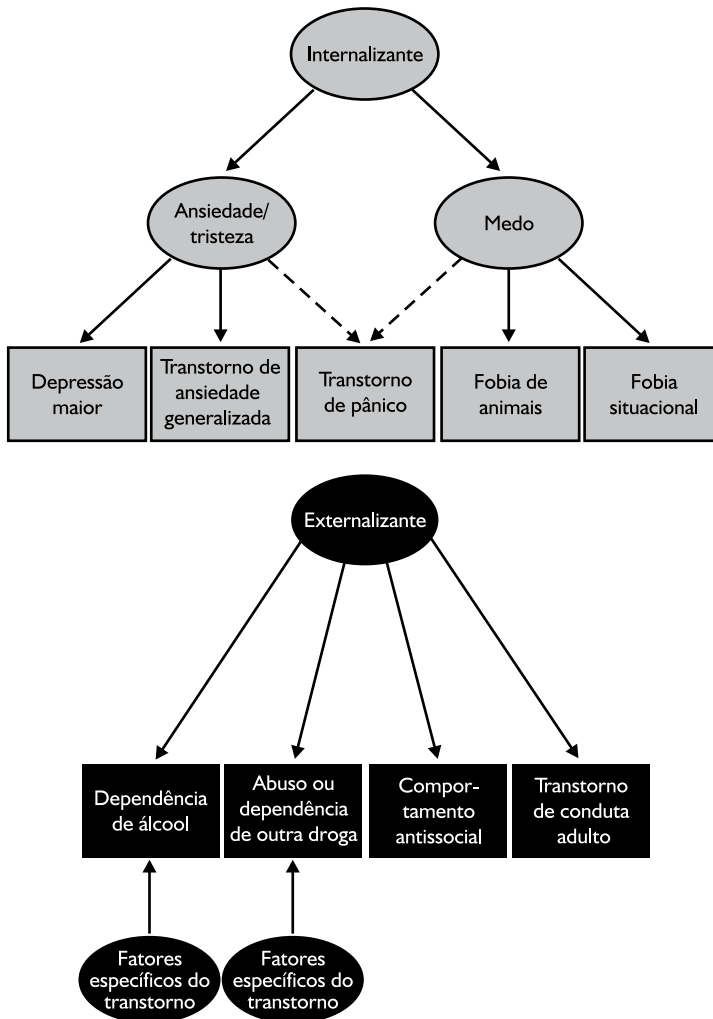
Resultados genéticos multivariados para depressão maior e transtorno de ansiedade generalizada (adaptados de Kendler et al., 1992 [Figura 2]. Direitos reservados 1992 pela Associação Médica Americana. Usado com permissão).

abuso de drogas e o comportamento antissocial, encontramos evidências de uma estrutura genética comum aos transtornos psiquiátricos (não incluindo esquizofrenia e transtorno bipolar) que difere substancialmente das classificações diagnósticas atuais baseadas nos sintomas (Kendler et al., 2003). Conforme resumido na Figura 11.4, a pesquisa genética sugere duas categorias abrangentes de transtorno, chamadas *internalizadas* e *externalizadas*. Os transtornos internalizados incluem depressão e transtorno de ansiedade; os externalizados incluem abuso de álcool e outras drogas e comportamento antissocial na idade adulta (e transtorno de conduta em crianças). Os transtornos internalizados podem ser separados em fator ansiedade/tristeza, que inclui depressão e transtornos de ansiedade, e fator medo, que inclui as fobias. O transtorno de pânico está incluído nos dois fatores internalizantes. Conforme será discutido no Capítulo 13, os transtornos internalizantes devem representar o extremo do amplo traço de personalidade chamado de *neuroticismo*.

Os transtornos externalizantes serão discutidos nos capítulos 13 e 14, mas é

importante que destaquemos dois pontos agora: os transtornos externalizantes díspares fazem parte de um fator genético geral e, tanto a dependência de álcool quanto outro abuso de droga incluem algum efeito genético específico do transtorno. Em geral, a estrutura genética dos transtornos internalizantes e externalizantes se aplica igualmente a homens e a mulheres, apesar do risco muito maior nos homens. Como poucos transtornos apresentam influência ambiental compartilhada, ela não afeta a estrutura. O ambiente não compartilhado contribui bem mais para a heterogeneidade do que para a comorbidade. Assim, a estrutura fenotípica da comorbidade é principalmente guiada pela estrutura genética mostrada na Figura 11.4 (Krueger, 1999).

Esses resultados genéticos multivariados preveem que, quando forem encontrados os genes associados a algum dos transtornos internalizantes, os mesmos genes muito provavelmente estarão associados a outros transtornos internalizantes. Igualmente, os genes associados a algum dos transtornos externalizantes estarão associados aos outros, mas não com os transtornos internalizantes. Esse

**FIGURA 11.4**

Estrutura dos fatores de risco genéticos nos transtornos psiquiátricos comuns e de uso de substância. As relações fortes são descritas pelas linhas contínuas e, somente no caso do transtorno de pânico, as relações mais fracas são representadas por linhas pontilhadas (extraído de *The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women*, K. S. Kendler, C. A. Prescott, J. Myers e M. C. Neale, 2003. *Archives of General Psychiatry*, 60, p. 936. Usado com permissão).

resultado sugere que as influências genéticas são amplas quanto ao seu efeito na psicopatologia. Ele espelha um achado similar referente aos “genes generalistas” na área das habilidades cognitivas (veja os Capítulos 8 e 9).

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES

Embora a pesquisa genética multivariada sugira que a ação genética reside em nível de categorias amplas de transtornos internalizantes e externalizantes,

a pesquisa genética molecular sobre os transtornos de ansiedade focalizou-se nos diagnósticos tradicionais. Além do mais, não foram realizadas muitas pesquisas genéticas moleculares sobre esses transtornos em comparação com os transtornos de humor. Em consequência, os estudos da *linkage* ainda não são um consenso, e os estudos de genes candidatos “suspeitos usuais” ainda não revelaram resultados reprodutíveis (Eley et al., 2002; Jang, 2005).

O transtorno do pânico tem sido mais estudado em parte porque ele parece ser mais herdável do que os outros transtornos de ansiedade e, em parte, porque pode ser muito debilitante. Cinco estudos anteriores da *linkage* sobre o transtorno de pânico não apresentaram resultados consistentes (Villafuerte e Burmeister, 2003), sugerindo que os efeitos genéticos podem ser relativamente pequenos. Contudo, o relato maior e mais recente apresentou resultados mais promissores, sugerindo *linkage* em 15q e possivelmente em 2q (Fyer et al., 2006). Como ocorreu com outros traços complexos, não se conseguiu reproduzir as associações de genes candidatos de um modo geral (Maron et al., 2007). O argumento mais forte até agora pode ser feito em favor de uma associação entre o transtorno de pânico em mulheres e um polimorfismo funcional (Val158Met) no gene cate-O-metiltransferase (McGrath et al, 2004; Rothe et al., 2006), um polimorfismo que foi relatado como associado a muitos outros transtornos comuns e a traços complexos (Craddock, Owen e O'Donovan, 2006). Várias histórias similares estão começando a surgir em relação aos estudos de genes candidatos dos transtornos obsessivo-compulsivos (Hemmings e Stein, 2006; Stewart et al., 2007) e para estudos da *linkage* e associação de genes candidatos dos transtor-

nos da alimentação (Slof-Op't Landt et al., 2005).

RESUMO

Foi encontrada influência genética moderada no transtorno depressivo maior e influência genética substancial no transtorno bipolar. As formas mais graves e recorrentes desses transtornos de humor são mais herdáveis. O transtorno bipolar pode ser uma forma mais grave de depressão. Surpreendentemente, os estudos de genética molecular do transtorno bipolar sugerem *linkages* e associações similares encontradas na esquizofrenia.

Os transtornos de ansiedade apresentam resultados genéticos quantitativos que são similares à depressão com influência genética moderada e com pouca evidência de influência ambiental compartilhada. Também foi encontrada alguma evidência de influência genética no transtorno afetivo sazonal, nos transtornos somatoformes, na fadiga crônica e nos transtornos de alimentação.

Alguns dos achados genéticos em psicopatologia que foram mais longe se referem à comorbidade genética. A pesquisa genética começou a colocar em questão a distinção diagnóstica fundamental entre esquizofrenia e transtorno bipolar, incluindo os achados de genética molecular da *linkages* e associações similares para os dois transtornos. O achado mais surpreendente dentro dos transtornos de humor é o de que o transtorno depressivo maior e o de ansiedade generalizada são o mesmo transtorno, segundo uma perspectiva genética. A pesquisa genética multivariada sugere uma estrutura genética dos transtornos psiquiátricos comuns que inclua apenas duas categorias amplas: os transtornos internalizantes e os externalizantes.

A esquizofrenia e os outros transtornos de humor são tipicamente diagnosticados na idade adulta; outros surgem na infância. O transtorno cognitivo geral, os transtornos de aprendizagem e os da comunicação foram discutidos no Capítulo 7. Outras categorias diagnósticas do DSM-IV diagnosticadas pela primeira vez na infância incluem transtornos globais do desenvolvimento (por exemplo, transtorno autista), transtorno de déficit de atenção e comportamento disruptivo (por exemplo, o TDAH e o transtorno de conduta), transtornos de ansiedade, de tique (por exemplo, transtorno de Tourette) e transtornos da excreção (por exemplo, enurese). Estima-se que uma em cada quatro crianças tenha um transtorno diagnosticável (Cohen et al., 1993), e uma em cada cinco tenha um transtorno moderado ou grave (Brandenburg, Friedman e Silver, 1990).

Somente nas duas últimas décadas é que a pesquisa começou a se direcionar para os transtornos da infância (Rutter et al., 1999). A psicopatologia do desenvolvimento não está limitada à infância. Ela considera as mudanças e a continuidade durante o curso da vida, como a demência que se desenvolve no final da vida (ver Capítulo 7). Entretanto, a pesquisa genética sobre os transtornos na infância floresceu recentemente, o que se reflete neste capítulo. Uma razão para que se dê atenção aos transtornos na infância é que alguns transtornos adultos surgem na infância. A média de idade para o início é muito mais precoce nos transtornos de ansiedade e do controle dos impulsos (11

anos) do que nos transtornos de humor (30 anos). A metade de todos os casos de transtorno diagnosticados durante a vida inicia por volta dos 14 anos, sugerindo que intervenções que visam à prevenção ou ao tratamento precoce precisam focar a infância ou a adolescência (Kessler et al., 2005). Entretanto, a razão principal do crescente interesse na genética dos transtornos na infância é que os dois principais transtornos infantis, autismo e TDAH, vem se mostrando entre os mais herdáveis de todos os transtornos mentais, conforme descrito nas próximas seções.

AUTISMO

Antigamente achava-se que o autismo era uma versão infantil da esquizofrenia, mas agora se sabe que é um transtorno distinto, marcado por anormalidades nas relações sociais, déficits de comunicação e interesses restritos. Conforme tradicionalmente diagnosticado, ele é relativamente incomum, ocorrendo em três a seis indivíduos de cada 10.000 e ocorre aproximadamente quatro vezes mais frequentemente em meninos do que em meninas. Durante a década de 1990, houve um aumento de cinco vezes no número de casos de autismo diagnosticados, provavelmente devido ao maior conhecimento e às melhorias dos critérios diagnósticos (Muhle, Trentacoste e Rapin, 2004). O diagnóstico foi ampliado para *transtornos do espectro autista* (TEAs) que incluem autismo, Síndrome de Asperger e outros transtornos pervasivos. Tradicio-

nalmente, um diagnóstico de autismo estava limitado às crianças que antes dos 3 anos apresentavam perdas em todas as três áreas: social, de comunicação e de interesses. O transtorno era diagnosticado como Síndrome de Asperger se as crianças apresentassem alterações nos domínios social e dos interesses, mas parecessem ter linguagem e desenvolvimento cognitivo normal antes dos 3 anos. Já quando as crianças apresentavam prejuízos graves em apenas um ou dois dos domínios, o diagnóstico era dado como pertencente à categoria “outros”. Atualmente, a maioria dos pesquisadores considera os três transtornos como parte de um único *continuum* ou espectro do transtorno. No início da década de 2000, a grande preocupação dos pais era causada pelas reportagens na mídia que supunham que o aumento dos TEAs era causado ambientalmente pela vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR). Entretanto, as evidências sobre essa suposta causa ambiental dos TEAs foram consistentemente refutadas (Rutter, 2005a; Smeeth et al, 2004).

Estudos de família e de gêmeos

Quando Kanner caracterizou o autismo pela primeira vez, em 1943, ele supôs que fosse causado “constitucionalmente” (Kanner, 1943). Entretanto, em décadas posteriores, foi considerado que o autismo tinha causas ambientais, seja devido a genitores frios e rejeitadores ou por danos cerebrais (Hanson e Gottesman, 1976). A genética não parecia ser importante porque não havia casos relatados de uma criança autista que tivesse um genitor autista e porque o risco entre os irmãos era de aproximadamente 5% (Bailey, Phillips e Rutter, 1996; Smalley, Asarnow e Spence, 1988). Porém, esse índice de 5% é cem vezes maior do que a porcentagem de indivíduos afetados por autismo na popula-

ção em geral, uma diferença que sugere forte semelhança familiar. O motivo pelo qual as crianças autistas não têm pais autistas é que poucos indivíduos autistas se casam e têm filhos.

Em 1977, o primeiro estudo sistemático de gêmeos começou a mudar a visão de que o autismo fosse ambiental em sua origem (Folstein e Rutter, 1977). Quatro dos onze pares de gêmeos idênticos eram concordantes para autismo, enquanto que nenhum dos 10 pares de gêmeos fraternos o era. Esses índices de concordância entre os pares de 36 e 0% subiram para 92 e 10% quando o diagnóstico foi ampliado de modo a incluir problemas sociais e de comunicação. Os cogêmeos de crianças autistas têm maior probabilidade de ter problemas de comunicação, como também dificuldades sociais. Em um estudo de acompanhamento de gêmeos na vida adulta, os problemas com relações sociais foram proeminentes (Le Couteur et al., 1996). Esses achados foram reproduzidos em dois outros estudos de gêmeos (Folstein e Rosen-Sheidley, 2001). Uma estimativa conservadora da concordância em pares MZ é de 60%. Um aumento de mil vezes no risco em relação ao índice base da população em geral. Uma revisão de quatro estudos independentes de gêmeos sugere uma herdabilidade da predisposição ao autismo maior do que 90% (Freitag, 2007).

Com base nesses achados a partir dos estudos com gêmeos e com família, a visão em relação ao autismo mudou drasticamente. Em vez de ser visto como um transtorno com causas ambientais, ele é agora considerado como um dos transtornos mentais mais herdáveis (Freitag, 2007). Um aspecto incomum da pesquisa genética sobre o autismo é que, ela está baseada em uma amostra de indivíduos diagnosticados pelos métodos tradicionais que, pela gravidade do transtorno, permanecem em serviços clínicos; isso restringe

a amostra (Thapar e Scourfield, 2002). Em consequência, quase todos os estudos de gêmeos foram baseados em casos clínicos, e não em amostras da comunidade. Entretanto, as pesquisas recentes consideraram os TEAs como um *continuum* que se estende até os problemas de comportamento comuns vistos em crianças não diagnosticadas na comunidade. Essa tendência foi induzida em parte pelos resultados dos primeiros estudos com famílias quando se observou que os parentes de indivíduos autistas tinham algumas dificuldades sociais e de comunicação (Bailey et al., 1998). Os estudos de gêmeos também apoiaram a hipótese de que as causas genéticas e ambientais dos sintomas de TEA estão distribuídas repetidamente por toda a população (Constantino e Todd, 2003). Esta é uma regra emergente em genética do comportamento, de que os transtornos são na verdade o extremo quantitativo de um *continuum* da variação normal (ver capítulos 10 e 11).

Em contraste com a hipótese de que o autismo envolve uma tríade de prejuízos (interação social pobre, problemas de linguagem e de comunicação e âmbito restrito de interesses e de atividades), um estudo com gêmeos quanto aos sintomas do TEA em uma amostra da comunidade encontrou evidência de heterogeneidade genética, especialmente entre os prejuízos sociais (de interação e comunicação) e não-sociais (de interesses e atividades). Na primeira análise genética multivariada da tríade de sintomas, foi encontrada alta herdabilidade (em torno de 80%) para os três tipos de sintomas, mas surpreendentemente encontraram-se correlações genéticas baixas entre eles na população geral (Ronald, Happé e Plomin, 2005; Ronald et al., 2006) e para crianças com sintomas extremos de TEA (Ronald et al., 2006). Esses achados sugerem que, embora algumas crianças por acaso tenham todos os três tipos de sintomas, a tríade

de sintomas do TEA é diferente geneticamente. Essa conclusão surpreendente, que contradiz o diagnóstico tradicional de autismo, é apoiada por outros dados genéticos (Kolevzon et al., 2004) e também por dados cognitivos e relativos ao cérebro (Happé, Ronald e Plomin, 2006).

Identificação dos genes

As evidências genéticas quantitativas que sugerem influência genética substancial sobre o autismo fizeram com que ele fosse o alvo inicial da análise de ligação gênica em pares de irmãos após o sucesso do *linkage* de QTL na área do transtorno de leitura, em 1994 (ver Capítulo 7). Em 1998, um estudo colaborativo internacional para a busca de genes relacionados a partir de 87 pares de irmãos afetados (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998) relatou evidências de um *locus* no cromossomo 7 (7q31-q33) em um estudo. Essa região 7q foi alvo de outros estudos, embora vários deles não reproduziram os mesmos resultados (Tricalinos et al., 2006). Em consequência, nenhum gene foi identificado com segurança como sendo responsável pelo autismo (Freitag, 2007). Muitas outras regiões foram relatadas em 12 estudos genômicos, mas nenhuma foi reproduzida por mais de dois estudos (Ma et al., 2007). Apesar das diferenças entre os sexos quanto aos TEAs, não surgiu consistência alguma evidente para o cromossomo X.

Como em outros transtornos comuns, esses resultados sob a abordagem de que não há genes que causem um efeito evidente capaz de fornecer resultados confiáveis em amostras com menos de 100 pares de irmãos afetados. A forma mais direta de tratar essa questão da capacidade de detecção de amplitudes menores do efeito do QTL é aumentar o tamanho da amostra, muito embora seja

difícil obter tais amostras, pois apenas 5% dos irmãos de crianças autistas também o são. A colaboração levou a uma análise recente do envolvimento de genes a partir de pares de irmãos com mais de 1.000 famílias em 19 países, envolvendo 120 cientistas de mais de 50 instituições (Szatmari et al., 2007). Embora os genes relatados anteriormente não tenham sido confirmados, incluindo aquela região em 7q, foi sugerido o envolvimento de uma outra região cromossômica para 11p12-q13. Os resultados pareceram mais fortes quando foram removidas da análise as famílias com variantes no número de cópias (ver Capítulo 4).

Como em outros transtornos, foram relatadas mais de 100 associações de genes candidatos, especialmente na região 7q, contudo, ainda não foi encontrada nenhuma associação consistente (Bacchelli e Maestrini, 2006). Assim como, para outros transtornos, estamos aguardando com interesse os resultados de estudos em andamento sobre associações genômicas e outras novas abordagens genômicas (Gupta e State, 2007). Os estudos de genética molecular vêm sendo focados em crianças que receberam o diagnóstico de TDAH por apresentarem sintomas de perdas em 3 domínios. Contudo, a análise multivariada anteriormente descrita indicou heterogeneidade genética entre os 3 tipos de sintomas; isso sugere que os estudos moleculares poderão ser beneficiados se considerarmos 3 tipos de sintomas separadamente em vez de partir de um único diagnóstico que reúne 3 características diferentes.

Resumindo

A pesquisa genética começou a ser aplicada aos transtornos que aparecem na infância. Uma das maiores surpresas a partir da pesquisa em genética do comportamento envolve o

autismo, que era considerado como ambiental na sua origem, mas apresentou estimativas de herdabilidade maiores do que 90%. Embora os três componentes dos diagnósticos tradicionais dos TEAs (problemas com a interação social, déficits na comunicação e interesses restritos) sejam altamente herdáveis, é cada vez maior a evidência genética multivariada de que eles diferem geneticamente. A alta herdabilidade dos TEAs levou a uma série de estudos de associação de mais de 100 genes candidatos, mas ainda não foi encontrada nenhum gene ou associação consistente, talvez porque os três componentes necessários para um diagnóstico de autismo sejam diferentes geneticamente.

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E COMPORTAMENTO DISRUPTIVO

A junção dos sintomas de déficit de atenção e de comportamento disruptivo é interessante porque reúne características que são herdáveis, o TDAH que parece ser substancialmente herdável e o transtorno de conduta que está sob a influência genética moderada quando na ausência de hiperatividade/desatenção. Embora todas as crianças tenham problemas para aprender o autocontrole, a maioria delas já o adquiriu quando entra na escola. Aqueles que não aprenderam o autocontrole são com frequência disruptivos, impulsivos e agressivos e têm problemas de adaptação à escola.

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), conforme é definido pelo DSM-IV, refere-se às crianças que são inquietas, mantêm a atenção por pouco tempo e agem impulsivamente. As estimativas de prevalência do TDAH na América do Norte são de aproximadamente 4% das crianças da escola elementar, com os meninos ultrapassando muito as meninas (Moldin, 1999). Os psiquiatras europeus tenderam a assumir uma abordagem mais restritiva da investigação do

GENERALIDADES

Anita Thapar é professora de psiquiatria de crianças e adolescentes no Faculdade de Medicina da Universidade de Cardiff no País de Gales. Formou-se em medicina em Cardiff e posteriormente teve seu treinamento como psiquiatra clínica de crianças e adolescentes. Foi premiada com uma bolsa de estudos para treinamento em pesquisa médica e, durante esse tempo, teve treinamento em genética psiquiátrica com Peter McGuffin. Sua pesquisa de doutorado envolveu um estudo com gêmeos sobre os sintomas psiquiátricos na infância e na adolescência. Após ter-se mudado para a Universidade de Manchester, criou o Registro de Gêmeos de Manchester de 3.000 pares de gêmeos em idade escolar e continuou a examinar o papel das influências genéticas e ambientais nos traços psiquiátricos em crianças. Seu interesse a respeito da base genética molecular do transtorno de atenção/hiperatividade e traços relacionados foi estimulado pelos resultados do seu estudo inicial com gêmeos e seu trabalho clínico, que envolvia muitas crianças com TDAH. Como resultado, iniciou estudos de genética molecular sobre o TDAH. Voltou para Cardiff em 1999, onde desenvolve suas pesquisas sobre base genética dos transtornos e traços psiquiátricos na infância, usando uma variedade de métodos. Sua pesquisa atual está voltada ao estudo genético sobre TDAH, depressão e psicose com início na juventude.



transtorno destacando os sintomas de hiperatividade sobre os demais sintomas, hiperatividade não somente a severa e invasiva mas também de início precoce e não acompanhada de ansiedade elevada (Taylor, 1995). Outras definições e classificações do transtorno foram sugeridas. Contudo, permanecem incertezas sobre qual a melhor forma de investigação; aquela baseada em uma avaliação mais restritiva ou a baseada em uma abordagem mais ampla. Apesar de ter sido definido para crianças, o TDAH geralmente continua na adolescência e, em aproximadamente um terço dos casos, durante a fase adulta (Klein e Mannuzza, 1991).

Estudos de gêmeos

O TDAH se manifesta nas famílias, com riscos relativos de aproximadamente 5% para os parentes em primeiro grau (Biederman et al., 1992) e com maior risco familiar quando persiste

na idade adulta (Faraone, Biederman e Monuteaux, 2000). Dois estudos demonstraram de forma consistente um forte efeito genético na hiperatividade, independentemente do método de avaliação por questionário (Goodman e Stevenson, 1989; Silberg et al., 1996) por entrevista padronizada detalhada (Eaves et al., 1997), por avaliação pelos pais ou professores (Saudino, Ronald e Plomin, 2005), por avaliação como uma característica de distribuição contínua (Thapar et al., 2006) ou como diagnóstico clínico (Gillis et al., 1992). Uma revisão de 20 estudos de gêmeos estima a herdabilidade do TDAH em 76%, sem influência do ambiente compartilhado (Faraone et al., 2003). A herdabilidade é maior do que 70%, independentemente de o TDAH ser avaliado como uma categoria ou como um *continuum* (Jepsen e Michel, 2006). Esses resultados sugerem que a herdabilidade é maior para o TDAH do que para outros transtornos infantis, com exceção do autismo. Como ocorre quase sempre

na genética do comportamento, a estabilidade dos sintomas do TDAH é em geral motivada pela genética (Kuntsi et al., 2005; Larsson, Larsson e Lichtenstein, 2004; Price et al., 2005; Rietveld et al., 2004). Geralmente nos casos de psicopatologia, a herdabilidade parecer ser maior para o TDAH persistente quando se estende até a idade adulta (Faraone, 2004). Um aspecto incomum do TDAH é que as correlações de DZ são mais baixas do que o esperado em relação às correlações de MZ, especialmente nas avaliações dos pais. Isso pode ser devido ao efeito de contraste, em que os pais aumentam as diferenças existentes entre seus gêmeos DZ, mas esse padrão de resultados de gêmeos também é consistente com a variância genética não aditiva (Eaves et al., 1997; Hudziak et al., 2005; Rietveld et al., 2003), conforme discutido no Capítulo 9. Embora até agora os estudos de adoção tenham sido insuficientes e bastante limitados metodologicamente (McMahon, 1980), eles dão algum apoio à hipótese de influência genética sobre TDAH (Cantwell, 1975).

Os componentes de atividade e atenção do TDAH são ambos altamente herdáveis (Rietveld et al., 2004). As análises multivariadas dos componentes de desatenção e hiperatividade do TDAH entre gêmeos indicam sobreposição genética substancial entre os dois componentes, fornecendo uma justificativa da influência genética para o transtorno (Eaves et al., 2000; Larsson, Lichtenstein e Larsson, 2006; McLoughlin et al., 2007; Rasmussen et al., 2004). Outro estudo de análise multivariada investiga o TDAH no contexto familiar e escolar baseado em informações de pais e professores. Os relatos de ambos foram concordantes em alguns aspectos e alguns fatores sugeriram haver influência genética sobre características comuns identificadas tanto no âmbito familiar quanto escolar e outros relatos foram discordantes

sugerindo a possibilidade de haver mais de um gene envolvido no surgimento dos sintomas de TDAH (Thapar et al., 2006). Em outras palavras, até certo ponto, genes diferentes poderão estar associados ao TDAH. Além disso, o TDAH invasivo no desenvolvimento que é identificado tanto em casa quanto na escola é mais herdável do que o TDAH específico para apenas uma situação (Thapar et al., 2006).

Estudos genéticos sobre o transtorno da conduta apresentam resultados um tanto diferentes dos encontrados para o TDAH. Os critérios do DSM-IV para transtorno de conduta incluem agressão, destruição de patrimônio, defraudação ou furto e outras sérias violações de regras, como fugir de casa. De 5 a 10% das crianças e adolescentes satisfazem esses critérios diagnósticos, com os meninos mais uma vez superando em grande número as meninas (Cohen et al., 1993; Rutter et al., 1997). Em contraste com o TDAH, os dados combinados de uma série de estudos iniciais de gêmeos sobre delinquência juvenil apresentam índices de concordância de 87% para gêmeos idênticos e 72% para fraternos, taxas que sugerem apenas uma modesta influência genética e substancial influência do ambiente compartilhado (McGuffin e Gottesman, 1985). Esse padrão é amplamente apoiado pelos resultados de um estudo com gêmeos que apresentavam comportamento antissocial quando adolescentes, autorrelatado pelos veteranos do exército americano na época do Vietnã (Lyons et al., 1995). Entretanto, alguns estudos de gêmeos quanto a atos delinquentes e sintomas de transtorno de conduta em amostras normais demonstraram influência genética (Thapar et al., 2006).

Um estudo de gêmeos adolescentes do sexo masculino usou uma técnica chamada *análise de classes latentes*, que tenta justificar o padrão entre os sintomas formulando hipóteses sobre as classes (latentes) subjacentes (Eaves et al., 1993).

Uma classe envolve sintomas do TDAH e transtorno de conduta, para a qual foi encontrada forte influência genética (Nadder et al., 2002; Silber et al., 1996). Em grande contraste, não houve evidência de influência genética significativa para uma classe “pura” de transtorno de conduta, sem hiperatividade, para a qual houve forte influência ambiental compartilhada (Silberg et al., 1996). Esse achado é concordante com os estudos multivariados de gêmeos que encontraram comorbidade substancial entre o TDAH e os problemas de conduta (Thapar et al., 2006); isso sugere que aquilo que o TDAH e os problemas da conduta têm em comum é em grande parte genético e o que eles não compartilham é em grande parte ambiental.

A heterogeneidade no comportamento antissocial também contribui para algumas das inconsistências nos achados das pesquisas publicadas sobre problemas de conduta. Por exemplo, existem evidências, a partir de vários estudos de gêmeos, de que o comportamento antissocial agressivo é mais herdável do que o não agressivo (Eley, Lichtenstein e Stevenson, 1999). Além do mais, diferentes fatores genéticos interferem de modo distinto os problemas de conduta agressiva e não agressiva (Gelhorn et al., 2006). Os efeitos genéticos são provavelmente maiores quanto ao comportamento antissocial agressivo com início precoce que é acompanhado por hiperatividade e que apresenta uma forte tendência a persistir até a idade adulta, como o transtorno de personalidade antissocial (DiLalla e Gottesman, 1989; Lyons et al., 1995; Moffitt, 1993; Robins e Price, 1991; Rutter et al., 1999). (Ver Capítulo 13 para uma discussão dos transtornos de personalidade, incluindo o de personalidade antissocial.) Além disso, o comportamento antissocial que é persistente em todas as situações (casa, escola, laboratório) é mais herdável (Arseneault et al., 2003).

Em contraste, os riscos mediados pelo ambiente são provavelmente mais fortes quanto à delinquência juvenil não agressiva que tem início nos anos da adolescência e não persiste na vida adulta. O desenvolvimento de transtorno de conduta e comportamento antissocial é um filão rico para os estudos das relações genes-ambiente (Moffitt, 2005), conforme discutido no Capítulo 16.

Outro aspecto da heterogeneidade genética no comportamento antissocial infantil é a personalidade cruel insensível, que envolve tendências psicopáticas tais como falta de empatia e de culpa. Em um grande estudo de gêmeos com crianças de 7 anos avaliadas por seus professores, o comportamento antissocial acompanhado de tendências cruéis e insensíveis é altamente herdável (80%) sem influência ambiental compartilhada, enquanto que o comportamento antissocial sem tendências cruéis e insensíveis é apenas modestamente herdável (30%) e mostra influência moderada do ambiente compartilhado (35%) (Viding et al., 2005).

Identificação dos genes

Como no caso do autismo, a evidência consistente de uma grande contribuição genética para o TDAH atraiu a atenção dos geneticistas moleculares. Entretanto, esse reconhecimento chegou mais tarde para o TDAH do que para o autismo, e em um momento em que os estudos genéticos moleculares avançaram a partir da busca por associações gênicas, em uma tentativa de identificar QTLs com amplitude de pequeno efeito. Como a associação genômica não era possível naquela época, esses estudos iniciais estavam limitados aos genes candidatos. O interesse centralizou-se nos genes envolvidos na via da dopamina, porque muitas crianças com TDAH melhoram quando recebem psicoestimulantes como

o metilfenidato, que afeta a via da dopamina. O gene que transporta a dopamina, *DAT1*, era um candidato óbvio, porque o metilfenidato inibe o mecanismo transportador da dopamina, e os camundongos nocaute *DAT1* são hiperativos (Caron, 1996). Esse achado inicial empolgante de associação para *DAT1* (Cook et al., 1998) foi reproduzido por três estudos, mas não por outros 3 estudos adicionais (Thapar e Scourfield, 2002). Resultados um pouco mais consistentes foram encontrados para dois outros genes de dopamina que codificam receptores de dopamina chamados *DRD4* e *DRD5*. Uma metanálise recente encontrou associações pequenas (risco relativo de aproximadamente 1,3), mas significativas, para *DRD4* e *DRD5*, embora não tenha sido encontrada associação para *DAT1* (Li et al., 2006). Conforme esperado dos resultados genéticos multivariados que indicam sobreposição genética substancial entre os sintomas do TDAH, esses padrões de associação são similares entre os sintomas (Thapar et al., 2006).

Foram relatadas associações para mais de 30 outros genes candidatos, mas nenhuma delas foi reproduzida de forma consistente (Bobb et al., 2006; Thapar, O'Donovan e Owen, 2005; Waldman e Gizer, 2006). Embora as buscas por associação de genes candidatos tenham dominado as pesquisas genéticas sobre o TDAH, outros estudos foram realizados, como, por exemplo, três pesquisas de busca genômica e também um da *linkage* bivariado para TDAH e transtorno de leitura (Gayán et al., 2005) e um estudo de mapeamento fino de nove regiões candidatas da *linkage* (Ogdie et al., 2004). Não foram identificadas regiões da *linkage* consistentes.

Resumindo

As categorias do DSM-IV que abrangem o déficit de atenção e comportamentos disruptivos

incluem o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), que é substancialmente herdável, e o transtorno de conduta, que apresenta menos influência genética e maior influência do ambiente familiar compartilhado. Uma metanálise de 20 estudos de gêmeos do TDAH apresentou uma estimativa de herdabilidade de aproximadamente 75%, sem evidências de influência do ambiente compartilhado. Diferentemente do autismo, os componentes de atenção e hiperatividade do TDAH estão fortemente relacionados geneticamente, dando apoio à síndrome do TDAH. Embora o transtorno de conduta, especialmente o transtorno de conduta não agressivo, seja menos herdável do que o TDAH, a sobreposição entre eles é em grande parte mediada geneticamente. O transtorno de conduta é incomum ao apresentar evidência de influência ambiental compartilhada. Similar ao autismo, a alta herdabilidade do TDAH atraiu pesquisadores genéticos moleculares, embora na pesquisa sobre o TDAH, os estudos de genética molecular enfocassem os genes candidatos, especialmente os genes no sistema dopaminérgico que estão envolvidos no tratamento do TDAH com metilfenidato. As metanálises apoiam as associações pequenas, porém significativas, entre dois genes receptores de dopamina (*DRD4* e *DRD5*) e o TDAH.

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

A média de idade de início dos transtornos de ansiedade é 11 anos e por essa razão algumas pesquisas genéticas levaram em consideração a ansiedade na infância (Rutter et al., 1999). Um estudo de gêmeos no Reino Unido, com mais de 4.500 pares de gêmeos de 4 anos avaliados por suas mães, examinou cinco componentes de ansiedade (Eley et al., 2003). Três componentes são comparáveis aos transtornos de ansiedade em adultos (ver Capítulo 11) (ansiedade generalizada, medos e comportamentos obsessivo-compulsivos) e dois são específicos da infância (ansiedade de separação e timidez/inibição). A herdabilidade foi maior

para os comportamentos obsessivo-compulsivos (65%) e timidez/inibição (75%), sem evidência de influência do ambiente compartilhado. Um estudo de sintomas obsessivo-compulsivos nos Estados Unidos e na Holanda também encontrou alta herdabilidade (55%) nos dois países em gêmeos com 7, 10 e 12 anos (Hudziak et al., 2004). As herdabilidades da ansiedade generalizada e medos foram em torno de 40%. Para os medos houve alguma evidência de ambiente compartilhado, o que é similar aos resultados para medos específicos em adultos (Capítulo 11).

A ansiedade de separação é interessante porque, além de apresentar herdabilidade moderada (em torno de 40%), também foi encontrada influência substancial do ambiente compartilhado (35%) (Feigon et al., 2001). É importante observar que os estudos do vínculo materno das crianças pequenas, que é indexado em parte pela ansiedade de separação, também encontraram evidências de influência do ambiente compartilhado (Fearon et al., 2006; O'Connor e Croft, 2001; Roisman e Fraley, 2006). Contudo, um seguimento dos gêmeos do Reino Unido dos 4 aos 6 anos usando a avaliação do DSM-IV para o transtorno de ansiedade de separação encontrou alta predisposição e herdabilidade (73%) e nenhuma influência do ambiente compartilhado (Bolton et al., 2006). Esses resultados não são necessariamente contraditórios, porque os estudos que encontraram influência do ambiente compartilhado e herdabilidade modesta analisaram as diferenças individuais ao longo da distribuição, enquanto este último enfocou o extremo diagnosticável da ansiedade de separação.

A análise genética multivariada do estudo de gêmeos com 4 anos indicou que os cinco componentes de ansiedade estavam moderadamente correlacionados geneticamente, embora os comportamentos obsessivo-compulsivos estivessem menos

relacionados geneticamente aos outros (Eley et al., 2003). A forte sobreposição genética entre ansiedade e depressão na idade adulta (Capítulo 11) sugere que os sintomas depressivos também podem ser úteis de ser estudados na infância (Thapar e Rice, 2006). Um estudo de gêmeos encontrou diferenças antes e depois da puberdade na etiologia da associação entre ansiedade e depressão (Silberg, Rutter e Eaves, 2001).

OUTROS TRANSTORNOS

Embora a esquizofrenia e o transtorno bipolar em geral não apareçam até o início da idade adulta, a pesquisa genética sobre as possíveis formas infantis desses transtornos foi motivada pelo princípio de que as formas mais graves de transtornos provavelmente têm um início mais precoce (Nicolson e Rapport, 1999). Em relação ao início da esquizofrenia na infância, os parentes de indivíduos afetados têm um risco maior de esquizofrenia, sugerindo uma ligação entre as formas infantil e adulta do transtorno (Nicolson et al., 2003). O único estudo de gêmeos sobre a esquizofrenia na infância apresentou alta herdabilidade, embora o tamanho da amostra fosse pequeno (Kallmann e Roth, 1956). Resultados interessantes referentes às ligações com a esquizofrenia no adulto estão surgindo a partir de um programa de pesquisa genética molecular que incorpora endofenótipos cerebrais (Addington et al., 2005; Gornick et al., 2005).

O transtorno bipolar na infância parece ter maior probabilidade em famílias que apresentam casos de transtorno adulto (Pavuluri, Birmaher e Naylor, 2005). Foram relatados estudos de associação com genes candidatos do transtorno bipolar na infância, mas não surgiram resultados consistentes (Althoff et al., 2005). Quando forem identificados os genes res-

ponsáveis pelas altas herdabilidades da esquizofrenia e do transtorno bipolar em adultos, uma das perguntas seguintes será se esses genes também estão associados às formas juvenis desses transtornos.

Outros transtornos na infância para os quais estão disponíveis alguns dados genéticos incluem enurese (molhar a cama) e tiques. A enurese em crianças após os 4 anos é comum, em torno de 7% entre os meninos e 3% entre as meninas. Um primeiro estudo de família encontrou semelhança familiar substancial (Hallgren, 1957). Foi encontrada forte influência genética em três estudos pequenos com gêmeos (Bakwin, 1971; Hallgren, 1957; McGuffin et al., 1994). Um estudo com uma grande amostra de gêmeos adultos relatando retrospectivamente sobre enurese na infância apresentou herdabilidade substancial (em torno de 70%), tanto no sexo masculino quanto no feminino (Hulblin et al., 1998). Entretanto, um estudo igualmente grande com gêmeos de 3 anos, segundo relato dos pais, encontrou influência genética apenas moderada em relação ao controle noturno da bexiga. Para os meninos em torno de 30%, e ainda menor nas meninas em torno de 10% (Butler et al., 2001). Os estudos dos genes candidatos não apresentaram resultados reprodutíveis (Von Gontard et al., 2001).

Os transtornos de tique envolvem a contração de certos músculos, especialmente do rosto, que tipicamente surgem na infância. Um estudo de gêmeos indicou que a herdabilidade dos tiques em crianças e adolescentes era modesta (em torno de 30%) (Ooki, 2005). O mesmo estudo mostrou que a gagueira era altamente herdável (em torno de 80%), mas que os tiques e a gagueira são geneticamente diferentes. A pesquisa genética se deteve na forma mais grave, chamada transtorno de Tourette. Esse transtorno é raro (em torno de 0,4%), enquanto os tiques simples são muito mais comuns. Embora estudos

com família mostrem pouca semelhança familiar para os tiques simples, os parentes dos probandos com tiques graves e crônicos característicos do transtorno de Tourette têm um risco aumentado para tiques de todos os tipos (Pauls, 1990), para o TOC (Pauls et al., 1986) e para o TDAH (Pauls, Leckman e Cohen, 1993). Um estudo com gêmeos sobre o transtorno de Tourette encontrou concordâncias de 53% entre os gêmeos idênticos e de 8% entre os fraternos (Price et al., 1985). Os estudos de genética molecular não obtiveram até agora resultados reprodutíveis. Foram relatadas buscas por genes em genealogias de família (Verkerk et al., 2006), mas não foram detectadas relações claras com genes importantes. O maior estudo sobre as associações entre o transtorno de Tourette e a TLs distribuída no genoma sugeriu recentemente a participação do cromossomo 2p (The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, 2007). Das muitas associações de genes candidatos que foram relatadas (Pauls, 2003), apenas um gene já apresentou associações consistentes: variantes raras de um gene (*SLITRK1*) envolvido no crescimento dos dendritos (Abelson et al., 2005; Grados e Walkup, 2006).

RESUMO

A pesquisa genética sobre os transtornos da infância aumentou de forma marcante durante as duas últimas décadas, em parte estimulada pelo achado da herdabilidade alta para o autismo e para a hiperatividade. Um resumo geral dos resultados de gêmeos para os domínios importantes da psicopatologia na infância é apresentado na Figura 12.1. Além das altas herdabilidades do autismo e de seus componentes; e do TDAH e de seus componentes, a herdabilidade também é excepcionalmente alta para o transtorno

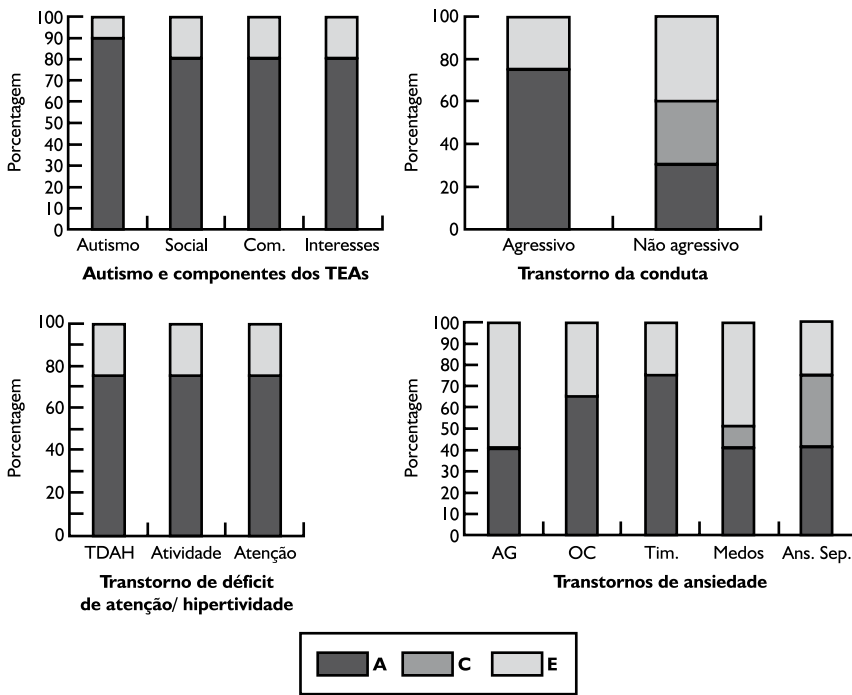


FIGURA 12.1

Resumo das estimativas do estudo de gêmeos sobre as variâncias genéticas e ambientais para domínios importantes da psicopatologia na infância. A = variância genética aditiva; C = variância ambiental (compartilhada) comum; E = variância ambiental não compartilhada. Com. = comunicação; AG = agressiva; OC = obsessivo compulsivo; Tim. = timidez; Ans. Sep. = ansiedade de separação.

de conduta agressivo, para os sintomas obsessivo-compulsivos e para timidez. Contudo, igualmente interessante, são as herdabilidades moderadas para transtorno de conduta não agressivo, ansiedade generalizada, medos e ansiedade de separação. Especialmente digna de nota é a evidência da influência do ambiente compartilhado no transtorno de conduta não agressivo e na ansiedade de separação, porque este tipo de influência é raramente visto. Quase todos esses resultados na infância estão baseados em relatos de pais ou professores sobre o comportamento das crianças. Um estudo de gêmeos da psicopatologia na adolescência que usou entrevistas com os próprios gêmeos apresentou resultados bem diferentes (Ehringer et al., 2006).

Duas décadas atrás, o autismo era considerado um transtorno ambiental. Atualmente, estudos de gêmeos sugerem que ele é um dos transtornos mais herdáveis, embora os resultados de estudos de associações gênicas e genes candidatos ainda não tenham tido sucesso. Essa falta de sucesso pode se dever em parte à possibilidade de que os componentes da tríade autista (social, comunicação e interesses) sejam diferentes geneticamente, mesmo que cada um deles seja altamente herdável.

A categoria do DSM-IV de transtorno de déficit de atenção e comportamento disruptivo inclui TDAH, que é altamente herdável e não apresenta influência do ambiente compartilhado. A pesquisa genética multivariada sugere que seus componentes

de atividade e atenção se sobrepõem geneticamente, dando assim apoio ao constructo do TDAH. Estudos de genes candidatos do TDAH apresentaram dois genes receptores de dopamina que mostram associações pequenas, porém significativas. Essa categoria do DSM-IV também inclui transtorno de conduta. A pesquisa genética sugere que o transtorno de conduta é heterogêneo, com o transtorno de conduta agressivo apresentando influência genética substancial e sem influência do ambiente compartilhado, em contraste com o transtorno da conduta não agressivo, que apenas apresenta uma influência modesta do ambiente compartilhado.

Dois estudos de avaliações feitas pelos pais sobre a ansiedade na infância sugerem interessantemente usos padrão diferente de resultados. A herdabilidade mais alta refere-se à timidez, que é um dos traços de personalidade mais altamente

herdável (Capítulo 13). A herdabilidade também é muito alta para os sintomas obsessivo-compulsivos, embora os resultados na idade adulta sejam mais variados (Capítulo 11). Esses três aspectos da ansiedade não apresentam evidência de influência ambiental compartilhada e tais resultados são similarmente observados na patologia adulta, mas é ainda mais surpreendente na infância porque as crianças estão vivendo com as suas famílias. Em contraste, os medos e especialmente a ansiedade de separação são notáveis pela evidência que mostram de influência do ambiente compartilhado.

Também foi relatada alguma influência genética para a esquizofrenia infantil, para o transtorno bipolar infantil, para a enurese e tiques crônicos, embora menos frequentemente as pesquisas genéticas tenham se direcionado para esses transtornos.

Se lhe perguntassem como alguém é, você provavelmente descreveria vários traços de personalidade, especialmente aqueles que retratam extremos do comportamento. “Jennifer é cheia de energia, muito sociável e tranquila.” “Steve é consciencioso, calado, mas muito explosivo.” Os pesquisadores em genética foram atraídos para o estudo da personalidade porque, dentro da psicologia, a personalidade sempre foi o campo principal para o estudo da variação normal das diferenças individuais, com a variação anormal sendo a procedência da psicopatologia. Uma regra que surge da pesquisa em genética do comportamento é que os transtornos comuns são o extremo quantitativo dos mesmos fatores genéticos e ambientais que contribuem para a amplitude de variação normal. Em outras palavras, uma patologia pode ser o extremo da variação normal da personalidade. Voltaremos às conexões entre personalidade e psicopatologia no final deste capítulo, depois de termos descrito a pesquisa básica sobre personalidade.

Os traços de personalidade são diferenças individuais no comportamento, relativamente duradouras, que são estáveis ao longo do tempo e das situações (Pervin e John, em produção). Na década de 1970, deu-se um debate acadêmico sobre a existência ou não da personalidade, um debate que lembra aquele sobre natureza-criação. Alguns psicólogos argumentavam que o comportamento é mais uma questão de situação do que de pessoa, mas agora é aceito em geral que ambos são importantes e podem interagir (Kenrick e

Funder, 1988; Rowe, 1987). As habilidades cognitivas (capítulos 8 e 9) também se encaixam na definição das diferenças individuais duradouras, mas elas são geralmente consideradas separadamente da personalidade. Outro ponto sobre a definição refere-se ao temperamento, traços de personalidade que emergem no início da vida e, de acordo com alguns pesquisadores (Buss e Plomin, 1984), pode ser mais herdável. Contudo, existem muitas definições diferentes de temperamento (Goldsmith et al., 1987), e a suposta distinção entre temperamento e personalidade não será enfatizada aqui.

A pesquisa genética sobre a personalidade é extensa e está descrita em vários livros (Cattell, 1982; Eaves, Eysenck e Martin, 1989; Loehlin, 1992; Loehlin e Nichols, 1976) e centenas de trabalhos de pesquisa (Krueger, Johnson e Caspi, em produção). Apresentaremos apenas uma visão geral desta vasta literatura, em parte porque a sua mensagem básica é bastante simples: os genes têm uma contribuição importante para as diferenças individuais na personalidade, enquanto o ambiente compartilhado não, especialmente quando avaliado por um questionário de autorrelato; a influência ambiental na personalidade é quase inteiramente de variedade não compartilhada. Após uma breve visão geral desses resultados, descreveremos outros achados da pesquisa genética sobre personalidade e transtornos de personalidade e relatos recentes de genes específicos associados à personalidade e aos transtornos de personalidade.

A pesquisa genética sobre a personalidade animal focalizou-se em traços como o medo e o nível de atividade. Parte deste trabalho foi descrita no Capítulo 5. A pesquisa com animais é especialmente útil para a identificação de genes específicos relacionados à personalidade, conforme foi descrito no Capítulo 6, e para os estudos genômicos funcionais de como os genes afetam o comportamento, conforme será descrito no Capítulo 15. Este capítulo tem seu foco na personalidade humana.

QUESTIONÁRIOS DE AUTORRELATO

A grande maioria das pesquisas genéticas sobre a personalidade envolve questionários de autorrelato aplicados a adolescentes e adultos. Tais questionários incluem desde dúzias até centenas de itens como “Eu geralmente sou tímido quando encontro pessoas que não conheço bem” ou “Eu fico irritado com facilidade”. As respostas das pessoas a essas questões são extraordinariamente estáveis, mesmo durante várias décadas (Costa e McCrae, 1994).

Trinta anos atrás, um estudo histórico envolvendo 800 pares de gêmeos adolescentes e inúmeros traços de personalidade chegou a duas conclusões principais que resistiram ao teste do tempo (Loehlin e Nichols, 1976). Em primeiro lugar, quase todos os traços de personalidade apresentam herdabilidade moderada. Essa conclusão pode parecer surpreendente porque seria de se esperar que alguns traços fossem altamente herdáveis e outros absolutamente não. Em segundo lugar, embora a variância ambiental também seja importante, virtualmente toda variância ambiental não faz com que as crianças que crescem na mesma família sejam mais parecidas do que as crianças de famílias diferentes. Essa categoria dos efeitos ambientais é chamada de ambiente não com-

partilhado. A segunda conclusão também é surpreendente porque as teorias da personalidade a partir de Freud consideravam que a parentalidade desempenhava um papel crítico no desenvolvimento da personalidade. Este importante achado é discutido no Capítulo 16.

A pesquisa genética sobre a personalidade se deteve nas cinco dimensões amplas da personalidade, o chamado *Modelo dos Cinco Fatores* (MCF), que abrange muitos aspectos da personalidade (Goldberg, 1990). As mais estudadas delas são a extroversão e o neuroticismo. A extroversão inclui sociabilidade, impulsividade e vivacidade. O neuroticismo (instabilidade emocional) envolve mau-humor, ansiedade e irritabilidade. Esses dois traços, mais os outros três do MCF, criam o acrônimo OCEAN: abertura (*Openess*) à experiências (cultura), Consciência (conformidade, desejo de realização), Extroversão, Amabilidade (responsabilidade, cordialidade) e Neuroticismo.

Os resultados genéticos para extroversão e neuroticismo estão resumidos na Tabela 13.1 (Loehlin, 1992). Em cinco estudos com grandes grupos amostrais de gêmeos realizados em cinco países diferentes, com uma amostra total de 24.000 pares de gêmeos, os resultados indicam influência genética moderada. As correlações estão em torno de 0,50 para gêmeos idênticos e 0,20 para fraternos. Estudos de gêmeos criados separados também indicam influência genética, como também estudos de adoção sobre a extroversão. Para o neuroticismo, os resultados de adoção indicam menos influência genética do que os estudos de gêmeos. Na verdade, os dados sobre gêmeos não indicam influência genética. A herdabilidade mais baixa nos estudos de adoção do que nos de gêmeos pode ser devida à variância genética não aditiva, o que torna os gêmeos idênticos duas vezes mais similares do que os parentes em primeiro grau (Ea-

TABELA 13.1
Resultados de gêmeos, família e adoção para extroversão e neuroticismo

TIPO DE PARENTE	CORRELAÇÃO	
	EXTROVERSÃO	NEUROTICISMO
Gêmeos idênticos criados juntos	0,51	0,46
Gêmeos fraternos criados juntos	0,18	0,20
Gêmeos idênticos criados separados	0,38	0,38
Gêmeos fraternos criados separados	0,05	0,23
Parentes e filhos não adotivos	0,16	0,13
Parentes e filhos adotivos	0,01	0,05
Irmãos não adotivos	0,20	0,09
Irmãos adotivos	-0,07	0,11

FONTES: Loehlin (1992).

ves et al., 1998; Eaves et al., 1999; Keller et al., 2005; Loehlin, Neiderhiser e Reiss, 2003; Plomin et al., 1998). Também pode ser devida a um efeito ambiental especial que aumente a similaridade entre os gêmeos idênticos (Plomin e Caspi, 1999). As análises de adequação do modelo a estudos de gêmeos e adoção produzem estimativas de herdabilidade de aproximadamente 50% para extroversão e 40% para neuroticismo (Loehlin, 1992). O fato de as estimativas de herdabilidade serem muito menos do que 100% implica que os fatores ambientais são importantes; porém, conforme mencionado anteriormente, essa influência se deve quase inteiramente aos efeitos do ambiente não compartilhado, embora exista alguma evidência de que a influência do ambiente compartilhado possa ser mais importante nos extremos da personalidade (Pergadia, Madden et al., 2006).

As herdabilidades na faixa de 30 a 50% são típicas dos resultados de personalidade (Figura 13.1), embora tenham sido feitas muito menos pesquisas genéticas sobre os outros três traços do MCF. E também a abertura a experiências, a consciência e a amabilidade foram medidas de formas diferentes em diferentes estudos porque, até recentemente, não havia me-

didias padrão disponíveis. Um resumo de adequação do modelo aos dados de família, de gêmeos e de adoção para escalas de personalidade consideradas relacionadas a esses três traços apresentou estimativas de herdabilidade de 45% para a abertura a experiências, 38% para consciência e 35% para amabilidade, sem evidências de influência do ambiente compartilhado

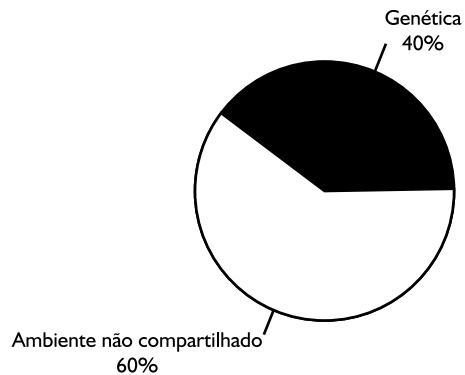


FIGURA 13.1

Os resultados genéticos para os traços de personalidade avaliados por questionários de autorrelato são notavelmente similares, sugerindo que de 30 a 50% da variância é devida a fatores genéticos. A variância ambiental também é importante, mas quase não é devida à influência do ambiente compartilhado.

(Loehlin, 1992). O primeiro estudo genético a usar uma medida especificamente designada para avaliar os fatores do MCF encontrou estimativas similares em uma análise de gêmeos criados juntos e criados separados, exceto que a amabilidade mostrou herdabilidade mais baixa – 12% (Bergeman et al., 1993). Outro estudo de gêmeos apresentou herdabilidades moderadas similares para todos os fatores do MCF (Jang, Livesley e Vernon, 1996).

Esses fatores amplos do MCF representam o melhor nível de análise para a pesquisa genética? A pesquisa genética multivariada apoia a estrutura do MCF, mas também sugere um modelo hierárquico em que subtraços dentro de cada fator do MCF apresentam uma significativa variância genética única não compartilhada com outros traços do fator (Jang et al., 1998; Jang et al., 2006; Loehlin, 1992). Por exemplo, a extroversão inclui traços diversos, como sociabilidade, impulsividade e vivacidade, além de atividade, dominância e busca de sensações. Cada um desses traços recebeu alguma atenção em pesquisa genética, mas não tanto quanto os traços de extroversão e neuroticismo.

Várias teorias sobre o desenvolvimento da personalidade propuseram outras formas, como a personalidade poderia ser dissecada, e foram encontrados resultados similares para os diferentes traços realçados nessas teorias (Kohnstamm, Bates e Rothbart, 1989). Por exemplo, uma teoria orientada neurologicamente organiza a personalidade em quatro campos diferentes: busca pela novidade, esquivas ao dano, dependência de gratificação e persistência (Cloninger, 1987). Foram encontrados resultados similares em estudos de gêmeos para essas dimensões (Heiman et al., 2004; Stallings et al., 1996). A busca de sensações, que está relacionada com a consciência e com a extroversão (Zuckerman, 1994) é especialmente interessante porque é o campo da primeira

associação relatada entre um gene específico e a personalidade normal, conforme descrito mais adiante. Em dois grandes estudos com gêmeos, foram encontradas herdabilidades de aproximadamente 60% para uma medida de busca geral de sensações (Fulker, Eysenck e Zuckerman, 1980; Koopmans et al., 1995). Essa evidência de influência genética substancial é apoiada pelos resultados de um estudo de gêmeos idênticos criados separados, que apresentou uma correlação de 0,54 (Tellegen et al., 1988). A busca de sensações pode ser dividida em componentes como desinibição (busca de sensações por meio de atividades sociais, como festas), busca de emoções (desejo de se engajar em atividades fisicamente arriscadas), busca de experiências (busca de experiências novas pela mente e pelos sentidos) e suscetibilidade ao aborrecimento (intolerância a experiências repetitivas). Cada uma dessas subescalas também apresenta herdabilidade moderada.

Um dos achados mais surpreendentes oriundo da pesquisa genética sobre os questionários de personalidade é que os muitos traços estudados apresentam influência genética moderada e nenhuma influência do ambiente compartilhado. Também é surpreendente que os estudos não tenham encontrado traços de personalidade avaliados pelos questionários de autorrelato que apresentem de forma consistente uma herdabilidade baixa ou nula em estudos de gêmeos, em contraste com a psicopatologia infantil (Capítulo 12), em que alguns transtornos são mais herdáveis do que outros e alguns apresentaram mais influência do ambiente compartilhado do que outros. Mas isso pode ser verdadeiro para a personalidade? Uma forma de se explorar essa questão é usar medidas de personalidade que não sejam questionários de autorrelato para investigar se o resultado se deve em parte às medidas de autorrelato.

OUTRAS MEDIDAS DA PERSONALIDADE

Um estudo de gêmeos adultos na Alemanha e na Polônia comparou os resultados de gêmeos oriundos de questionários de autorrelato e de avaliações feitas por seus pares para as medidas de personalidade do MCF em aproximadamente mil pares de gêmeos (Riemann, Angleitner e Strelau, 1997). A personalidade de cada gêmeo foi classificada por dois dos seus pares. A correlação média entre as avaliações dos dois pares foi 0,61, um resultado que indica concordância substancial referente à personalidade de cada gêmeo. O cálculo das pontuações dos pares correlacionou 0,55 com as pontuações do autorrelato dos gêmeos, um

resultado que indica validade moderada das pontuações de autorrelato. A Figura 13.2 mostra os resultados das análises de gêmeos para os dados de autorrelato e pontuações dos pares calculadas por meio de dois amigos. Os resultados das pontuações de autorrelato são similares aos dos outros estudos. O resultado empolgante é que as pontuações dos pares também mostram influência genética significativa, embora um pouco menos do que as dos autorrelatos. Para dois dos cinco traços (extroversão e amabilidade), as pontuações dos pares sugerem maior influência do ambiente compartilhado do que as dos autorrelatos, embora essas diferenças não sejam estatisticamente significativas. É importante salientar que a análise genética multivariada indica que os mesmos

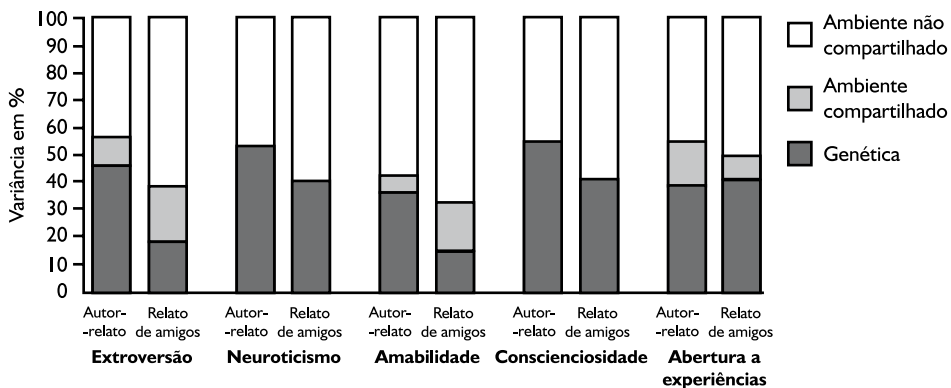


FIGURA 13.2

Componentes de variância genética (cinza escuro), ambiente compartilhado (cinza) e ambiente não compartilhado (branco) para as pontuações de autorrelato e dos amigos para os traços de personalidade do MCF. Os componentes de variância foram calculados a partir das correlações de gêmeos idênticos (660 pares) e gêmeos fraternos do mesmo sexo (200 pares) apresentadas por Riemann, Angleitner e Strelau (1997). A herdabilidade foi estimada pela duplicação da diferença entre as correlações dos gêmeos idênticos e fraternos, com a ressalva de que a herdabilidade não pode exceder a correlação dos gêmeos idênticos. O ambiente compartilhado foi estimado como a diferença entre a correlação e a herdabilidade dos gêmeos idênticos. O restante da variância foi atribuído ao ambiente não compartilhado, que inclui erro de medida. Essas estimativas diferem um pouco dos resultados de adequação do modelo relatados por Riemann e colaboradores, porque seus resultados foram apresentados para modelos de melhor adequação em que os parâmetros eram desprezados a menos que fossem significativos. Em consequência, o ambiente compartilhado, que o método de gêmeos tinha pouca força para detectar, não era significativo e, assim, não foi incluído nos modelos de melhor adequação apresentados por Riemann e colaboradores, e as estimativas de herdabilidade às vezes excederam as correlações dos gêmeos idênticos (usado com a permissão de Plomin e Caspi, 1999).

fatores genéticos estão basicamente envolvidos nas pontuações de autorrelato e dos pares, um resultado que apresenta fortes evidências de validade genética das pontuações de autorrelato. Um estudo anterior usou relatos de gêmeos de um a respeito do outro e também encontrou evidência similar de influência genética nos traços de personalidade, seja pela avaliação de autorrelato, seja pela do cogêmeo (Heath et al., 1992).

Os pesquisadores geneticistas interessados a investigar a personalidade na infância foram forçados a usar medidas que não fossem os questionários de autorrelato. Durante os últimos 30 anos, essas pesquisas se basearam primariamente nas avaliações dos pais, mas esse tipo de estudo de gêmeos apresentou resultados díspares. As correlações para gêmeos idênticos são altas, e para gêmeos fraternos são muito baixas, às vezes até negativas. É provável que esses resultados se devam aos efeitos de contraste, em que os pais dos gêmeos fraternos os comparam (Plomin, Chipuer e Loehlin, 1990). Por exemplo, os pais podem relatar que um dos filhos é o gêmeo ativo e o outro é o inativo, muito embora em relação a outras crianças daquela idade os gêmeos não sejam realmente diferentes um do outro (Carey, 1986; Eaves, 1976; Neale e Stevenson, 1989).

Além do mais, os estudos de adoção sobre as avaliações dos pais na infância encontram pouca evidência de influência genética (Loehlin, Willerman e Horn, 1982; Plomin et al., 1991; Scarr e Weinberg, 1981; Schmitz, 1994). Um estudo combinado de gêmeos e famílias adotivas sobre as avaliações dos pais de adolescentes encontrou estimativas de herdabilidade significativamente maiores para gêmeos do que para não gêmeos e confirmou que as avaliações dos pais estão sujeitas aos efeitos de contraste (Saudino et al., 1995). Conforme mencionado em relação aos questionários de autorrelato,

tais achados também podem ser devidos à variância genética não aditiva. Entretanto, o peso das evidências indica que os resultados genéticos para as avaliações dos pais quanto à personalidade devem-se em parte aos efeitos de contraste (Saudino et al., 2004).

Outras medidas da personalidade infantil, como as avaliações do comportamento feitas por observadores, mostram padrões de resultado mais razoáveis em ambos os estudos, de gêmeos e de adoção (Braungart et al., 1992; Cherny et al., 1994; Goldsmith e Campos, 1986; Matheny, 1980; Plomin e Foch, 1980; Plomin, Foch e Rowe, 1981; Plomin et al., 1993; Saudino, Plomin e DeFries, 1996; Wilson e Matheny, 1986). Por exemplo, foi encontrada influência genética em estudos observacionais de gêmeos jovens para uma dimensão do medo chamada inibição comportamental (Matheny, 1989; Robinson et al., 1992), para a timidez observada em casa e no laboratório (Cherny et al., 1994) e para o nível de atividade que é medido pelo uso de actômetros, que registram o movimento (Saudino e Eaton, 1991). Como a evidência de influência genética é tão vasta, mesmo para as medidas observacionais, é interessante que as avaliações de personalidade dos observadores nos primeiros dias de vida não tenham encontrado evidência de influência genética (Riese, 1990) e que as diferenças individuais do sorriso na infância também não apresentem influência genética (Plomin, 1987).

Embora o foco desta visão geral tenha sido na personalidade humana, um estudo recente com mais de 10.000 cães de duas raças testados comportamentalmente também encontrou herdabilidade moderada (em torno de 25%) entre os traços de personalidade (Saetre et al., 2006). Além do mais, um fator genético único que os autores chamaram de timidez-audácia respondeu pela maior

parte da variância genética dos 16 traços, com a possível exceção da agressividade.

Resumindo

Os estudos de gêmeos que usam questionários de personalidade de autorrelato tipicamente encontram uma herdabilidade que varia de 30 a 50%, sem evidência de influência do ambiente compartilhado. Os estudos de adoção encontram influência genética um pouco menor, talvez como resultado da presença de variância genética não aditiva. A extroversão e o neuroticismo foram os mais estudados e apresentam estimativas de herdabilidade de 50 e 40%, respectivamente, nos estudos de gêmeos e adoção. Um estudo de gêmeos das avaliações feitas por seus pares apresentou resultados similares. As avaliações dos pais sobre a personalidade dos filhos são afetadas pelos efeitos do contraste, em que exageram as estimativas da influência genética em estudos de gêmeos. As medidas observacionais da personalidade das crianças também apresentam influência genética em estudos de gêmeos e adoção.

É necessário que haja uma pesquisa genética mais sistemática que incorpore explicitamente diferentes fontes de dados de personalidade (Goldsmith, 1993). No entanto, os resultados até o momento são encorajadores, já que a evidência pervasiva de influência genética na personalidade colhida pelos questionários de autorrelato pode ser confirmada pelo uso de outras medidas. Além do mais, análises genéticas multivariadas entre as múltiplas fontes sugerem validade genética para a avaliação da personalidade: os fatores genéticos respondem em grande parte pelo que existe em comum nas avaliações em casa e no laboratório (Cherny et al., 1994), entre as avaliações do professor e do testador (Schmitz et al., 1996) e entre avaliações dos pais e de laboratório (Goldsmith, Buss e Lemery, 1997).

OUTROS ACHADOS

Está acontecendo um renascimento da pesquisa genética sobre a personalidade, que será acelerada pela pesquisa que mostra a associação entre personalidade

e psicopatologia e pelos relatos de genes específicos associados à personalidade (Bouchard e Loehlin, 2001). Essas duas tendências serão discutidas mais tarde neste capítulo. Como foi descrito recentemente, outro exemplo de novas direções para a pesquisa da personalidade é o interesse crescente em outras medidas além dos questionários de autorrelato. Três outros exemplos incluem a pesquisa sobre a personalidade em diferentes situações, mudança e na continuidade no desenvolvimento; e no papel da personalidade nas inter-relações entre natureza e criação.

Situações

É interessante, em relação ao debate pessoa-situação mencionado anteriormente, que alguma evidência sugira o envolvimento da genética em alterações situacionais como também na estabilidade da personalidade diante das situações (Philips e Matheny, 1997). Por exemplo, em um estudo, os observadores avaliaram a adaptabilidade de bebês gêmeos em dois ambientes de laboratório: brinquedo livre não estruturado e realização de testes (Matheny e Dolan, 1975). A adaptabilidade foi diferente até certo ponto em cada uma dessas situações, mas os gêmeos idênticos mudaram de formas mais parecidas do que os fraternos; essa observação implica que a genética contribui para a mudança, mas também para a continuidade nas situações quanto a esse traço de personalidade, um achado confirmado em um estudo mais recente sobre a interação pessoa-situação (Borkenau et al., 2006). Tais resultados podem ser diferentes de outros traços de personalidade. Por exemplo, um estudo de gêmeos sobre timidez encontrou que os fatores genéticos contribuem em grande parte para a estabilidade nas observações feitas em casa e no laboratório;

e os fatores ambientais respondem pelas diferenças de timidez entres essas situações (Cherny et al., 1994). Um estudo de gêmeos que utilizou um questionário para avaliar a personalidade em diferentes situações encontrou que os fatores genéticos contribuem para as mudanças na personalidade diante das situações (Dworkin, 1979). Mesmo os padrões de resposta entre os itens dos questionários de personalidade apresentam influência genética (Eaves e Eysenck, 1976; Hershberger, Plomin e Pedersen, 1995).

Desenvolvimento

A herdabilidade muda durante o desenvolvimento? Ao contrário da habilidade cognitiva geral, que mostra aumento na herdabilidade durante toda a vida (Capítulo 8), é mais difícil tirar conclusões gerais referentes ao desenvolvimento da personalidade, em parte porque existem muitos traços de personalidade. Em geral, a herdabilidade parece aumentar durante a primeira infância (Goldsmith, 1983; Loehlin, 1992), começando com herdabilidade zero para a personalidade durante os primeiros dias de vida (Riese, 1990). Obviamente, o que é avaliado como personalidade durante os primeiros dias é muito diferente do que é avaliado depois no desenvolvimento; e as origens das diferenças individuais também podem ser muito diferentes nos recém-nascidos. Durante o resto da vida, está claro que os gêmeos vão ficando menos parecidos com o passar do tempo, mas a semelhança decrescente ocorre tanto com os gêmeos idênticos quanto com os fraternos em relação à maioria dos traços de personalidade, uma observação que sugere que a herdabilidade não muda na infância (McCartney et al., 1990), na adolescência (Rettew et al., 2006) ou na idade adulta (Loehlin e Martin, 2001).

Uma segunda questão importante a respeito do desenvolvimento refere-se à contribuição genética para a continuidade ou para a mudança de uma idade para outra. Para a habilidade cognitiva, os fatores genéticos contribuem em grande parte mais para a estabilidade de uma idade para outra do que para a mudança, embora possam ser encontradas algumas evidências, especialmente na infância, de mudança influenciada geneticamente (Capítulo 8). Embora menos estudados do que a habilidade cognitiva, os achados desenvolvimentais em relação à personalidade parecem ser similares (Bratko e Butkovic, 2007; Loehlin, 1992), mesmo na idade adulta (Johnson, McGue e Krueger, 2005; Read et al., 2006).

A inter-relação natureza-criação

Outra nova direção na pesquisa genética da personalidade envolve o papel da personalidade na explicação de um achado fascinante: as medidas ambientais amplamente utilizadas em pesquisa psicológica mostram influência genética. Conforme será discutido no Capítulo 16, a pesquisa genética demonstra de forma consistente que o ambiente familiar, o grupo de iguais, o apoio social e os eventos na vida apresentam tanta influência genética quanto as medidas da personalidade. O achado não é tão paradoxal quanto poderia parecer à primeira vista. As medidas dos ambientes psicológicos avaliam em parte as características do indivíduo que são influenciadas geneticamente. A personalidade é uma boa candidata para explicar essa influência genética, porque ela pode afetar como as pessoas escolhem, modificam, constroem ou percebem seu ambiente. Por exemplo, dois estudos relataram que, na idade adulta, a personalidade contribui para a influência genética na paternidade (Chipuer e Plomin, 1992;

GENERALIDADES

Hill Goldsmith foi especialista em biologia durante a graduação. Em seu último ano, desenvolveu interesse pela genética humana e pela psicologia das diferenças individuais. Esses interesses posteriormente o levaram a graduar-se em genética do comportamento na Universidade de Minnesota, onde seu orientador foi Irving Gottesman. Goldsmith partilhava do interesse de Gottesman por genética psiquiátrica, mas focalizou sua primeira pesquisa no desenvolvimento da personalidade na primeira infância e na infância. Desenvolveu uma teoria do temperamento dentro do contexto do que mais tarde ficou conhecido como “ciência afetiva”, o estudo das emoções. Goldsmith também se habilitou como psicólogo do desenvolvimento, incluindo tanto o aspecto genético quanto comportamental na sua pesquisa. Ele continua a estudar o desenvolvimento emocional de gêmeos, com ênfase na avaliação feita em laboratório e também em medidas psicológicas e do comportamento. Durante os últimos 15 anos, sua pesquisa e ensino começaram a focalizar-se mais na ansiedade na infância e no espectro do autismo.



O conselho principal de Goldsmith aos estudantes que ingressam no campo da genética do comportamento é o de se tornarem especialistas em métodos genéticos e em alguma área de conteúdo importante de estudo do comportamento (por exemplo, ciência cognitiva, neurociência do desenvolvimento, psicologia clínica). Em síntese: “Conheçam seu fenótipo!”. Ele também enfatiza que os jovens pesquisadores devem aprender a colaborar efetivamente com pesquisadores de outras disciplinas. Goldsmith trabalha atualmente nas áreas do desenvolvimento e clínica do Departamento de Psicologia e no Grupo de Processos Sociais e Emocionais, no Centro Waisman para transtornos do desenvolvimento, ambos na Universidade de Wisconsin-Madison.

Losoya et al., 1997), mas isso não ocorreu em outro estudo (Vernon et al., 1997).

A influência genética na percepção dos eventos na vida pode ser inteiramente justificada pelos fatores de personalidade do MCF (Saudino et al., 1997). Esses achados não estão limitados aos questionários de autorrelato. Por exemplo, a influência genética encontrada em uma medida de observação do ambiente doméstico pode ser exemplificada inteiramente pela influência genética em uma medida da atenção classificada pelo testador chamada de orientação para a tarefa (Saudino e Plomin, 1997).

PERSONALIDADE E PSICOLOGIA SOCIAL

A psicologia social focaliza-se no comportamento dos grupos, enquanto as diferenças individuais são o foco de atenção da pesquisa da personalidade. Por essa razão, não existem muitas pesquisas

genéticas relevantes para a psicologia social como existem para a personalidade. Entretanto, algumas áreas da psicologia social estão na fronteira com a personalidade; e a pesquisa genética teve início ali. Três exemplos são as relações, a autoestima e as atitudes.

Relações

A pesquisa genética direcionou-se para as relações pais-filhos, para os relacionamentos românticos e para a orientação sexual.

Relações pais-filhos

Os relacionamentos entre os pais e seus filhos variam muito em relação ao afeto (afeição e apoio) e ao controle (como monitoramento e organização). Até que ponto as influências genéticas nos pais e filhos contribuem para as relações? Se gêmeos idênticos forem mais parecidos nas

qualidades dos seus relacionamentos do que os gêmeos fraternos, essa diferença indica influência genética nas relações. Por exemplo, a primeira pesquisa desse tipo envolveu a percepção de gêmeos adolescentes sobre as suas relações com seus pais. Em dois estudos com amostras diferentes e medidas diferentes, foi encontrada influência genética para as percepções dos gêmeos sobre o afeto da mãe e do pai em relação a eles (Rowe, 1981; 1983a). Em contraste, a percepção que os adolescentes tinham dos seus pais no grupo-controle não apresentou influência genética. Uma explicação possível é que o afeto parental reflete características dos seus filhos que foram influenciadas geneticamente, mas o controle parental não (Lytton, 1991). Muitos outros estudos posteriores de gêmeos e adoção encontraram resultados similares que apontam para influências genéticas substanciais na maioria dos aspectos das relações, não apenas entre pais e filhos, mas também entre irmãos e amigos (Plomin, 1994).

Uma área importante na pesquisa do desenvolvimento sobre as relações pais-filhos envolve o vínculo entre o bebê e seu cuidador, conforme avaliado na assim chamada *Situação Estranha*, uma avaliação feita em laboratório em que as mães deixam seu filho com um experimentador por um breve período e então retornam (Ainsworth et al., 1978). Foi relatada uma concordância entre irmãos de aproximadamente 60% para a classificação da vinculação (van Ijzendoorn et al., 2000; Ward, Vaughn e Robb, 1988). O primeiro estudo sistemático de gêmeos quanto à vinculação encontrou apenas uma influência genética modesta e influência substancial do ambiente compartilhado (O'Connor e Croft, 2001). Para os 110 pares de gêmeos, as concordâncias entre MZ e DZ para o tipo de vínculo foram 70 e 64%, respectivamente; para uma avaliação contínua da segurança do vínculo,

as correlações de MZ e DZ foram 0,48 e 0,38, respectivamente. Embora outro estudo de gêmeos baseado em observações em vez da *Situação Estranha* tenha encontrado evidência de maior influência genética (Finkel et al., 1998), três outros estudos também encontraram herdabilidade modesta e influência substancial do ambiente compartilhado (Bokhorst et al., 2003; Fearon et al., 2006; Roisman e Fraley, 2006). Além disso, um estudo com uma pequena amostra de gêmeos usando uma medida diferente do vínculo encontrou resultados similares para o vínculo bebê-pai (Bakermans-Kranenburg et al., 2004). Conforme descrito no Capítulo 12, estudos de gêmeos do transtorno de ansiedade de separação, que está relacionado ao vínculo, também apresentam em geral herdabilidade modesta e influência substancial do ambiente compartilhado.

Outro componente das relações é a empatia. Um estudo de gêmeos pequenos usou observações em videoteipe da resposta empática dos gêmeos bebês após simulações de estresse em casa ou no laboratório (Zahn-Waxler, Robinson e Emde, 1992). Foi encontrada evidência de influência genética para alguns aspectos das respostas empáticas das crianças. Um estudo de gêmeos de avaliações de pais e professores sobre o comportamento pró-social das crianças durante a primeira infância e infância encontrou aumento da influência genética e diminuição da influência do ambiente compartilhado (Knafo e Plomin, 2006a). Estudos de gêmeos das respostas emocionais empáticas também apresentaram evidência de influência genética na adolescência (Davis, Luce e Kraus, 1994) e na idade adulta (Rushton, 2004).

Relações românticas

Assim como as relações pais-filhos, os relacionamentos românticos diferem mui-

to em vários aspectos, tais como intimidade e paixão. O primeiro estudo genético sobre os estilos de amor romântico é interessante porque não mostrou influência genética (Waller e Shaver, 1994). As correlações médias entre os gêmeos para seis escalas (por exemplo, companheirismo e paixão) foram 0,26 para idênticos e 0,25 para fraternos, resultados que implicam alguma influência do ambiente compartilhado, mas nenhuma influência genética. Resultados similares foram encontrados para a atração inicial na escolha do parceiro (Lykken e Tellegen, 1993). Em outras palavras, a genética não desempenha papel algum no tipo de relações românticas que escolhemos. Talvez o amor seja cego, pelo menos do ponto de vista do DNA.

Orientação sexual

Um primeiro estudo de gêmeos do sexo masculino quanto à homossexualidade relatou índices notáveis de concordância de 100% entre os gêmeos idênticos e 15% entre os fraternos (Kallmann, 1952). Contudo, um estudo posterior encontrou as concordâncias menos extremas de 52 e 22%, respectivamente, e concordância de 22% entre irmãos adotivos sem parentesco genético (Bailey e Pillard, 1991); outro estudo de gêmeos encontrou influência genética ainda menor, e maior influência do ambiente compartilhado (Bailey, Dunne e Martin, 2000; Kendler, Thornton, Gilman e Kessler, 2000). Um pequeno estudo de gêmeos com homossexuais do sexo feminino apresentou evidências de influência genética moderada (Bailey et al., 1993). Esta área de pesquisa recebeu atenção considerável devido aos relatos da *linkage* entre a homossexualidade e uma região na ponta do braço longo do cromossomo X (Hamer et al., 1993; Hu et al., 1995). O cromossomo X foi o alvo porque se pensava que a homossexualidade masculina fosse mais

provável de ser transmitida pelo lado da família da mãe, mas estudos recentes não encontram um excesso de transmissão materna (Bailey et al., 1999). A *linkage* de X não foi reproduzida em um estudo posterior (Rice et al., 1999). Quando a pesquisa genética toca em questões especialmente sensíveis como a orientação sexual, é importante que se tenha em mente a discussão anterior (veja o Capítulo 5) sobre o que significa e não significa apresentar influência genética (Pillard e Bailey, 1998).

Autoestima

Uma variável chave para a adaptação é a autoestima, que também é chamada de autovalor. A pesquisa sobre a etiologia das diferenças individuais na autoestima direcionou seu foco para o ambiente familiar (Harter, 1983). É surpreendente que a possibilidade de influência genética não tenha sido considerada anteriormente, porque parece provável que a influência genética na personalidade e na psicopatologia (especialmente depressão, na qual a autoestima é um traço central) também possa afetar a autoestima. Foram relatados estudos de gêmeos e de adoção sobre a autoestima por meio de avaliações dos professores e pais na metade da infância (Neiderhiser e McGuire, 1994), de autoavaliações na adolescência (Kamamura, Ando e Ono, 2007; Neiss, Sedikides e Stevenson, 2006), de avaliações dos professores, pais e autoavaliações na adolescência (McGuire et al., 1994) e de autoavaliações na idade adulta (Roy, Neale e Kendler, 1995). Esses estudos apontam para uma modesta influência genética na autoestima, mas nenhuma influência do ambiente familiar compartilhado.

Atitudes e interesses

Os psicólogos sociais já se interessam há muito tempo pelo impacto dos

processos grupais na mudança e na continuidade nas atitudes e crenças. Embora seja reconhecido que os fatores sociais não são os únicos responsáveis pelas atitudes, foi surpresa descobrir que a genética tem uma contribuição importante nas diferenças individuais das atitudes. Uma dimensão central das atitudes é o tradicionalismo, que envolve visões conservadoras *versus* liberais a respeito de uma ampla gama de assuntos. Uma medida dessa dimensão das atitudes foi incluída em um estudo de adoção sobre personalidade como uma variável de controle, no sentido de que não era esperado que ela fosse herdável (Scarr e Weinberg, 1981). Entretanto, os resultados indicaram que essa medida era tão herdável quanto as da personalidade. Em vários estudos de gêmeos (Eaves et al., 1989), incluindo um de gêmeos criados separados (McCourt et al., 1999; Tellegen et al., 1988), as correlações dos gêmeos idênticos estão tipicamente em torno de 0,65 e dos fraternos, em aproximadamente 0,50.

Esse padrão de correlação dos gêmeos sugere herdabilidade de aproximadamente 30% e influência do ambiente compartilhado de 35%. Contudo, o pareamento variado é mais alto para o tradicionalismo do que para qualquer outro traço psicológico, com as correlações entre os cônjuges de aproximadamente 0,50, ao contrário da personalidade, que apresenta pouco pareamento variado. O pareamento variado aumenta a correlação de gêmeos fraternos para interesses, baixando dessa forma as estimativas de herdabilidade e aumentando as do ambiente compartilhado (Capítulo 8). Quando é levado em conta o pareamento variado, a herdabilidade é estimada em aproximadamente 50% e a influência do ambiente compartilhado fica em torno de 15% (Eaves et al., 1989; Olson et al., 2001). Uma análise de famílias de gêmeos confirmou as herdabilidades de aproximadamente 50%

para tradicionalismo, e também apresentou herdabilidades igualmente altas para atitudes sexuais e religiosas, mas herdabilidades mais baixas para atitudes em relação a impostos, forças armadas e política (15-30%) (Eaves et al., 1999). As atitudes religiosas foram o foco de uma edição especial do periódico *Twin Research* (Eaves, D'Onofrio e Russel, 1999). Um estudo recente sugere que a herdabilidade da religiosidade aumenta da adolescência para a idade adulta (Koenig et al., 2005).

Às vezes estes resultados foram ridicularizados. Como é que atitudes em relação à realeza ou a campos de nudismo podem ser herdáveis? Esperamos que agora você saiba responder a esta pergunta (ver Capítulo 5), mas isso ficou bem claro no contexto das atitudes sociais.

Podemos encarar isto como uma espécie de modelo lanchonete para aquisição das atitudes sociais. O indivíduo não herda as suas ideias a respeito de fluoretação, realeza, mulheres juízas e campos de nudismo; ele as aprende da sua cultura. Porém, os seus genes podem influenciar quais ele escolhe para colocar na sua bandeja. As diferentes instituições culturais (família, igreja, escola, livros, televisão) assim como as lanchonetes servem cardápios um pouco diferentes, e as escolhas que uma pessoa faz vão refletir as que lhe são oferecidas, como também seus próprios preconceitos. (Loehlin, 1997, p.48)

Este tema da natureza operando via criação será retomado no Capítulo 16.

A psicologia social tradicionalmente usa a abordagem experimental em vez de investigar a variação que ocorre naturalmente (Capítulo 5). Existe uma necessidade de reunir essas duas tradições de pesquisa. Por exemplo, Tesser (1993), um psicólogo social, separou as atitudes entre as que eram mais herdáveis (tais como

aquelas em relação à pena de morte) e as que eram menos herdáveis (educação em turmas mistas e a verdade da Bíblia). Nas situações experimentais padrão da psicologia social, descobriu-se que os itens mais herdáveis eram menos suscetíveis à influência social e mais importantes na atração interpessoal (Tesser et al., 1998).

Uma área relacionada é a dos interesses vocacionais, que envolvem dimensões da personalidade tais como realista, intelectual, social, empreendedora, convencional e artística. Os resultados de estudos de gêmeos para interesses vocacionais são similares àqueles dos questionários de personalidade, com as correlações dos gêmeos idênticos de aproximadamente 0,50 e dos fraternos de mais ou menos 0,25 (Roberts e Johansson, 1974). Também foi constatada influência genética moderada em um estudo de adoção sobre os interesses vocacionais (Scarr e Weinberg, 1978a). Um estudo combinado de gêmeos e de adoção indicou em torno de 35% de herdabilidade para a maior parte dos interesses vocacionais (Betsworth et al., 1994). Uma análise genética multivariada entre interesses vocacionais e perso-

nalidade encontrou alguma base genética comum entre eles (Harris et al., 2006).

Também foi encontrada evidência de influência genética em estudos de gêmeos quanto aos valores do trabalho (Keller et al., 1992) e satisfação no emprego (Arvey et al., 1989). Encontra-se alguma evidência leve (10%) de influência do ambiente compartilhado nos interesses vocacionais e satisfação no emprego (Gottfredson, 1999).

Resumindo

A pesquisa genética sobre a personalidade nas diferentes situações e ao longo do tempo sugere que a genética é de um modo geral responsável pela continuidade e que a mudança é em grande parte devida a fatores ambientais. Algumas pesquisas indicam que a herdabilidade aumenta durante o desenvolvimento. As novas direções da pesquisa incluem o uso de outras medidas que vão além dos questionários de autorrelato e incluem o papel da personalidade na explicação da influência genética nas medidas do ambiente. Outra nova direção é a interface entre personalidade e psicologia social. Pesquisas recentes encontraram evidência de influência genética em relacionamentos sociais

GENERALIDADES

Matt McGue é professor de psicologia do Instituto de Genética Humana da Universidade de Minnesota. Seu interesse pela genética do comportamento humano data do final da década de 1970, quando ele teve a sorte de ser aluno de graduação nesta mesma Universidade. Naquela época, a Universidade de Minnesota era uma das líderes no nascente campo da genética do comportamento: Irv Gottesman estava realizando a sua importante pesquisa sobre a genética da esquizofrenia, Tom Bouchard estava iniciando seu estudo, que foi um grande marco, sobre gêmeos criados separados, e David Likken estava fundando o Registro de Gêmeos de Minnesota. A pesquisa atual de McGue focaliza-se na genética do comportamento dos transtornos de abuso de substância e o processo normal de envelhecimento. É codiretor do Centro de Minnesota para a pesquisa com gêmeos e famílias, uma série coordenada de estudos de gêmeos e adoção que objetiva investigar a influência dos fatores genéticos e ambientais na transição do final da adolescência para o início da idade adulta. Ele também colabora com colegas do Danish Twin Register em uma série de estudos com gêmeos e irmãos a partir de métodos de genética molecular que objetiva identificar e caracterizar o efeito combinado dos fatores genéticos e ambientais no funcionamento cognitivo, físico e emocional no final da vida.



(relações pais-filhos e orientação sexual, mas não para relacionamentos românticos), auto-estima, atitudes e interesses vocacionais.

TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

Até que ponto a psicopatologia é a manifestação dos valores extremos da curva de normalidade da personalidade? Já foi sugerido há muito tempo que este é o caso de alguns transtornos psiquiátricos (Cloninger, 2002; Eysenck, 1952; Livesley, Jang e Vernon, 1998). Uma lição geral importante da pesquisa em genética do comportamento sobre psicopatologia (capítulos 11 e 12) e transtornos cognitivos (Capítulo 7) é que os transtornos comuns são o extremo quantitativo dos mesmos fatores genéticos e ambientais que contribuem para a amplitude da variação normal. Em relação aos transtornos cognitivos, é fácil de se ver qual é a variação normal, a variação na habilidade da leitura está dentro de uma distribuição normal, e o transtorno de leitura está no extremo inferior dessa distribuição. Entretanto, quais são as dimensões da variação normal associadas à depressão ou a outros tipos de psicopatologia?

O Capítulo 11 foi encerrado com um modelo genético multivariado que propõe duas categorias amplas de psicopatologia. A categoria internalizante inclui depressão e transtornos de ansiedade; e a externalizante inclui comportamento antissocial e abuso de drogas. Um dos achados mais importantes da pesquisa genética sobre a personalidade é a extensão da sobreposição genética entre a categoria internalizante da psicopatologia e o fator de neuroticismo da personalidade. Conforme mencionado anteriormente, neuroticismo não significa *neurótico* no sentido de ser nervoso; refere-se a uma dimensão geral de instabilidade emocional, que inclui mau-humor, ansiedade e irritabilidade.

Estudos recentes de gêmeos encontraram que os fatores genéticos compartilhados pelo neuroticismo e pelos transtornos internalizantes respondem por um terço e metade do risco genético (Hetema et al., 2006; Mackintosh et al., 2006). Outro estudo relatou correlações genéticas de aproximadamente 0,50 entre neuroticismo e depressão maior (Kendler et al., 2006b). Achados similares surgiram dos primeiros estudos genéticos multivariados (Eaves et al., 1989).

Em resumo, a categoria internalizante da psicopatologia é similar geneticamente ao fator de neuroticismo da personalidade. E quanto à categoria externalizante? Seria maravilhosamente simétrico se a extroversão predissesse a psicopatologia externalizante, mas esse não é o caso (Khan et al., 2005). Entretanto, vários estudos já mostraram que aspectos de extroversão (especialmente a busca de novidades, a impulsividade e a desinibição) predizem psicopatologia externalizante (Krueger et al., 1996). Um estudo de gêmeos que se dedicou às causas da sobreposição entre uma dimensão desinibitória da personalidade e a psicopatologia externalizante encontrou que parte da sobreposição é genética, embora a maior parte da influência genética na personalidade desinibitória é independente da psicopatologia externalizante (Krueger et al., 2002).

A pesquisa genética a respeito da sobreposição entre personalidade e psicopatologia focalizou-se em uma área da psicopatologia chamada *transtornos de personalidade*. Ao contrário da psicopatologia, descrita nos Capítulos 10 e 11, os transtornos de personalidade são traços da personalidade que causam prejuízos significativos ou angústia. As pessoas com transtorno de personalidade o encaram como parte do que elas são, sua personalidade, em vez de vê-lo como uma condição que pode ser tratada. Ou seja, elas não acham que em algum outro momento

estavam bem e que agora estejam doentes. Por essa razão, o DSM-IV separa os transtornos de personalidade das síndromes clínicas. Essa categoria de transtornos (camada de Eixo II), que também inclui o transtorno cognitivo geral (chamado de *retardo mental* no DSM-IV), refere-se a transtornos de longa duração que datam da infância. Embora a probabilidade, a validade e a utilidade dos transtornos de personalidade já tenham sido colocadas em questão há muito tempo, a pesquisa direcionou-se para a genética dos transtornos de personalidade e suas ligações com a personalidade normal e com outras patologias (Jang, 2005; Nigg e Goldsmith, 1994). Cada vez mais, os transtornos de personalidade estão sendo considerados como dimensões em vez de categorias, e isso também vai aumentar seu uso na pesquisa genética (Widiger e Trull, 2007).

O DSM-IV reconhece 10 transtornos de personalidade, mas apenas três foram investigados sistematicamente em pesquisa genética: os transtornos de personalidade esquizotípica, obsessivo-compulsiva e antissocial. A maior parte da pesquisa genética voltou-se para o transtorno de personalidade antissocial devido à sua relevância para o comportamento criminal. Por essa razão, esse transtorno é discutido em uma seção separada, que vem após uma breve apresentação dos outros dois transtornos de personalidade.

Transtornos de personalidade esquizotípica e obsessivo-compulsiva

O transtorno de personalidade esquizotípica envolve sintomas menos intensos do tipo esquizofrênico e, como a esquizofrenia, tem ocorrência clara nas famílias (Baron et al., 1985; Siever et al., 1990). Os resultados de um estudo com uma amostra pequena de gêmeos sugeriram influência genética, apresentando 33% de

concordância para gêmeos idênticos e 4% para fraternos (Torgersen et al., 2000). Estudos de gêmeos que usam medições dos sintomas esquizotípicos em amostras não selecionadas também encontraram evidência de influência genética (Claridge e Hewitt, 1987; Kendler, Czajkowski et al., 2006; Kendler e Hewitt, 1992).

A pesquisa genética sobre o transtorno da personalidade esquizotípica focaliza-se na sua relação com a esquizofrenia, e vem encontrando de forma consistente uma alta frequência do transtorno entre os parentes em primeiro grau de probandos esquizofrênicos. Um sumário de tais estudos concluiu que o risco do transtorno da personalidade esquizotípica é de 11% para os parentes de primeiro grau dos probandos esquizofrênicos e 2% nas famílias do controle (Nigg e Goldsmith, 1994). Os estudos de adoção desempenharam o importante papel de mostrar que o transtorno faz parte do espectro genético da esquizofrenia. Por exemplo, no estudo de adoção dinamarquês (ver Capítulo 10), o índice de esquizofrenia entre os parentes em primeiro grau de esquizofrênicos adotados era de 5%, mas 0% nos seus parentes adotivos e nos parentes dos adotados do controle (Kety et al., 1994). Quando o transtorno de personalidade esquizotípica foi incluído no diagnóstico, os índices subiram para 24 e 3%, respectivamente, implicando maior influência genética para o espectro da esquizofrenia que inclui transtorno de personalidade esquizotípica (Kendler, Gruenberg e Kinney, 1994). Os estudos de gêmeos também sugerem que o transtorno de personalidade esquizotípica está relacionado geneticamente com a esquizofrenia (Farmer et al., 1987), especialmente quanto aos aspectos negativos (anedonia) em vez dos positivos (delírios) da *esquizotipia* (Torgersen et al., 2002). Amostras de gêmeos da comunidade sugerem que os aspectos negativos e positivos da esquizotipia dife-

rem geneticamente (Linney et al., 2003) e que a esquizotipia está relacionada geneticamente com o espectro da esquizofrenia (Jang et al., 2005).

O transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva soa como se fosse uma versão mais leve do tipo obsessivo-compulsivo do transtorno de ansiedade (TOC, descrito no Capítulo 11); estudos de família apresentam algum apoio empírico para isso. Entretanto, os critérios diagnósticos para esses dois transtornos são bem diferentes. A compulsão do TOC é uma sequência de comportamentos bizarros, enquanto o transtorno da personalidade é mais pervasivo, envolvendo uma preocupação geral com detalhes triviais que leva a dificuldades para tomar decisões e conseguir realizar alguma coisa. Foi relatado apenas um pequeno estudo de gêmeos sobre o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva diagnosticado, e encontrou influência genética substancial (Torgersen et al., 2000). Contudo, estudos de gêmeos dos sintomas obsessivos em amostras não selecionadas de gêmeos sugerem herdabilidade modesta (Torgersen e Psychol, 1980; Young, Fenton e Lader, 1971). Estudos de família indicam que os traços obsessivos são mais comuns (em torno de 15%) em parentes de probandos com TOC do que nos controles (5%) (Rasmussen e Tsuang, 1984). Este achado implica que o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva pode fazer parte do espectro do tipo obsessivo-compulsivo do transtorno de ansiedade.

Em suma, os transtornos da personalidade esquizotípica e obsessivo-compulsiva apresentam resultados típicos dos traços da personalidade: herdabilidade moderada e sem evidência de influência do ambiente compartilhado. Uma abordagem dimensional dos transtornos de personalidade apresenta 18 traços, todos os quais mostram esse mesmo padrão de resultados (Jang et al., 1996).

Análises genéticas multivariadas entre quatro fatores de alta ordem derivados desses 18 traços (descontrole emocional, comportamento antissocial, inibição e compulsividade) indicam sobreposição genética substancial, mas também alguma influência genética independente (Livesley et al., 1998). Além do mais, uma análise genética multivariada que compara sintomas de transtorno de personalidade e dimensões maiores da personalidade encontra correlações genéticas substanciais, especialmente com o neuroticismo (Jang e Livesley, 1999).

Transtorno de personalidade antissocial e comportamento criminal

A maioria das pesquisas genéticas direcionaram o foco para o *transtorno de personalidade antissocial* (TPAS) do que para outros transtornos de personalidade. Mentir, enganar e roubar são exemplos de comportamento antissocial. O TPAS está no extremo do comportamento antissocial, com indiferença crônica à violação dos direitos dos outros.

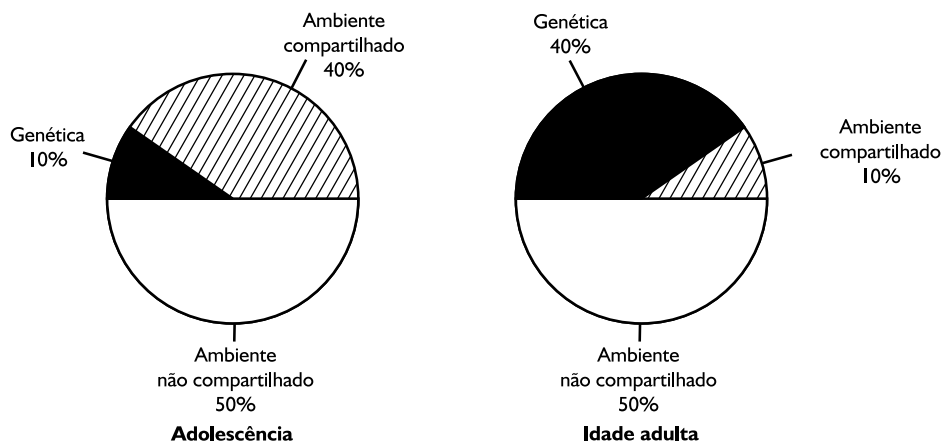
Os critérios do DSM-IV para TPAS incluem uma história de atividade ilegal ou socialmente reprovada, com começo antes dos 15 anos e continuando até a idade adulta, imprudência, irritabilidade, agressividade, irresponsabilidade e desca-so com a verdade. Embora o TPAS apresente raízes precoces, a grande maioria dos delinquentes juvenis e crianças com transtornos de conduta não desenvolve o transtorno (Robins, 1978). Por essa razão, é preciso distinguir o transtorno de conduta, que está limitado à adolescência, do comportamento antissocial, que persiste durante toda a vida (Caspi e Moffitt, 1995). Conforme diagnosticado pelos critérios do DSM-IV, o TPAS afeta em torno de 1% das mulheres e 4% dos homens de 13 a 30 anos (Kessler et al., 1994).

Os estudos de família mostram que o TPAS ocorre nas famílias (Nigg e Goldsmith, 1994); um estudo de adoção encontrou que a semelhança familiar é em grande parte devida a fatores genéticos, mais do que ao ambiente compartilhado (Schulsinger, 1972). O risco de TPAS é aumentado em cinco vezes para parentes de primeiro grau de homens com TPAS, seja vivendo juntos ou adotados separados. Para os parentes de mulheres com TPAS, o risco é aumentado em dez vezes, um resultado que sugere que, para serem afetadas por esse transtorno desproporcionalmente masculino, as mulheres precisam de uma carga genética maior. Embora não esteja disponível nenhum estudo de gêmeos com TPAS diagnosticado, um questionário de avaliação de personalidade que avalia sintomas de comportamento antissocial apresentou correlações médias de 0,50 para gêmeos idênticos e de 0,22 para fraternos em três amostras não selecionadas (Nigg e Goldsmith, 1994). Uma metanálise de 51 estudos de gêmeos e de adoção do comportamento antissocial encontrou evidência de influências significativas do ambiente compartilhado (15%), como também efeitos genéticos significativos (30%) (Rhee e Waldman, 2002). A magnitude do ambiente compartilhado e da herdabilidade foi menor nos modelos pais-filhos do que nos modelos de gêmeos e irmãos, o que pode sinalizar mudanças desenvolvimentais entre a infância (filhos) e a idade adulta (pais), em contraste com os gêmeos, que têm exatamente a mesma idade. Essa hipótese é apoiada pelos resultados de um estudo de gêmeos de mais de 3.000 pares de gêmeos adultos do sexo masculino que avaliou sintomas atuais de TPAS, e também pelo relato retrospectivo dos sintomas de TPAS em adolescentes (Lyons et al., 1995). Para os sintomas de TPAS em adultos, foram encontrados resultados similares a outros estudos, quando as correlações foram de

0,47 para gêmeos idênticos e de 0,27 para fraternos, sugerindo influência genética moderada e influência modesta do ambiente compartilhado. Em contraste, para os sintomas de TPAS em adolescentes, os resultados indicaram pouca influência genética e influência substancial do ambiente compartilhado (correlações de 0,39 para gêmeos idênticos e de 0,33 para fraternos). Essas mudanças desenvolvimentais foram confirmadas em outro estudo de gêmeos (Jacobson, Prescott e Kendler, 2002). Atualmente é aceito em geral que, desde a adolescência até a idade adulta, a influência genética aumenta e a influência do ambiente compartilhado diminui para os sintomas de TPAS (Figura 13.3) (Jacobson, 2005). Além disso, como é tipicamente encontrado em análises genéticas longitudinais, a genética contribui em grande parte para a estabilidade, e o ambiente não compartilhado contribui para a mudança durante o desenvolvimento (Blonigen et al., 2006; Burt et al., 2007).

Um tipo de transtorno de personalidade antissocial chamado de psicopatia tornou-se recentemente o alvo da pesquisa genética devido à sua predição de crime violento e recidiva. Embora não exista um equivalente preciso no DSM-IV, o transtorno da personalidade psicopática envolve falta de empatia, crueldade, irresponsabilidade e manipulação (Hare, 1992; Viding, 2004). Conforme mencionado no Capítulo 12, as tendências psicopáticas parecem ser altamente herdáveis na infância, sem influência do ambiente compartilhado (Viding et al., 2005). Resultados similares foram encontrados na adolescência (Larsson, Andershed e Lichtenstein, 2006). Um relato de seguimento também evidenciou que a sobreposição entre personalidade psicopática e comportamento antissocial é em grande parte de origem genética (Larsson et al., 2007).

O TPAS apresenta relações genéticas interessantes com outros transtornos;

**FIGURA 13.3**

As causas dos sintomas antissociais mudam da adolescência para a idade adulta, com os genes se tornando mais importantes e o ambiente compartilhado menos importante (baseado em Lyons et al., 1995).

é de particular interesse a relação entre o TPAS e o comportamento criminal. Por exemplo, dois estudos de adoção de pais biológicos com registros criminais encontraram índices aumentados de TPAS nos seus filhos biológicos que foram adotados (Cadoret e Stewart, 1991; Crowe, 1974), sugerindo que a genética contribui para a relação entre comportamento criminal e TPAS. A maioria das pesquisas genéticas nessa área direcionavam o foco para o comportamento criminal em vez do TPAS, porque o crime pode ser avaliado objetivamente pela utilização dos registros criminais. Contudo, o comportamento criminal, embora importante por si só, está apenas moderadamente associado ao TPAS. Em torno de 40% dos criminosos do sexo masculino e 8% do sexo feminino se qualificam para um diagnóstico de TPAS (Robins e Regier, 1991). Obviamente, transgredir a lei não pode ser equacionado com psicopatologia (Rutter, 1996b).

O melhor estudo de gêmeos do comportamento criminal incluiu gêmeos nascidos na Dinamarca de 1881 a 1910 (Christiansen, 1977). Foi encontrada evi-

dência de influência genética para condenações criminais em mais de mil pares de gêmeos, com uma concordância global de 51% para os gêmeos idênticos do sexo masculino e 30% para gêmeos fraternos do sexo masculino. Em 13 estudos de gêmeos sobre a criminalidade adulta, os idênticos são consistentemente mais parecidos do que os fraternos (Raine, 1993). As concordâncias médias para gêmeos idênticos e fraternos são 52 e 21%, respectivamente.

Um estudo mais recente de gêmeos nos Estados Unidos sobre prisões e comportamento criminal autorrelatados envolveu mais de 3.000 pares de gêmeos do sexo masculino em que os dois membros serviram na guerra do Vietnã (Lyons, 1996). Foram observadas evidências de que fatores genéticos contribuíram para as prisões e para o comportamento criminal. Entretanto, o comportamento criminal que ocorreu antes dos 15 anos apresentou influência genética desprezível. Já, o ambiente compartilhado teve uma contribuição importante para as prisões e para o comportamento criminal antes dos

15 anos, mas não posteriormente. Esses resultados de antes dos 15 anos são similares aos discutidos anteriormente para os sintomas do TPAS na adolescência e na idade adulta (Lyons et al., 1995) e para o transtorno de conduta na adolescência (Capítulo 12).

Os estudos de adoção são consistentes com a hipótese de uma influência genética significativa sobre a criminalidade adulta, embora seja menor do que a sugerida pelos estudos de gêmeos. Foi levantada a hipótese de que estes estudos superestimam os efeitos genéticos porque os gêmeos idênticos têm mais probabilidade de serem parceiros no crime (Carey, 1992). Os modelos de estudos de adoção incluem tanto estudo com adotados (Cloninger et al., 1982; Crowe, 1972) quanto com famílias de adotados (Cadoret et al., 1985). Um dos melhores estudos utilizou o modelo de estudo de adotados, começando com mais de 14.000 adoções na Dinamarca, entre 1924 e 1947 (Mednick, Gabrielli e Hutchings, 1984). Usando condenações judiciais como índice de comportamento criminal, os pesquisadores encontraram evidências da influência ge-

nética e da interação genótipo-ambiente, conforme mostra a Figura 13.4. Os adotados estavam em risco maior quando seus pais biológicos tinham condenações criminais, um achado que sugere influência genética. Diferentemente do estudo de gêmeos recém descrito, este estudo de adoção (e outros) sugeriu influência genética sobre crimes contra a propriedade, mas não sobre crimes violentos (Bohman et al., 1982; Brennan, Mednick e Jacobsen, 1996). Também foi sugerida a interação genótipo-ambiente. Os pais adotivos com condenações criminais não tiveram efeito sobre o comportamento criminal dos adotados, a menos que os pais biológicos também tivessem condenações criminais.

Em outras palavras, o índice mais alto de comportamento criminal foi encontrado em adotados que tinham tanto os pais biológicos quanto os adotivos com registros criminais.

Um estudo de adoção sueco sobre criminalidade usando o método de família de adotados encontrou evidência similar para a interação genótipo-ambiente, e também interações interessantes sobre o abuso de álcool, o que aumenta muito a

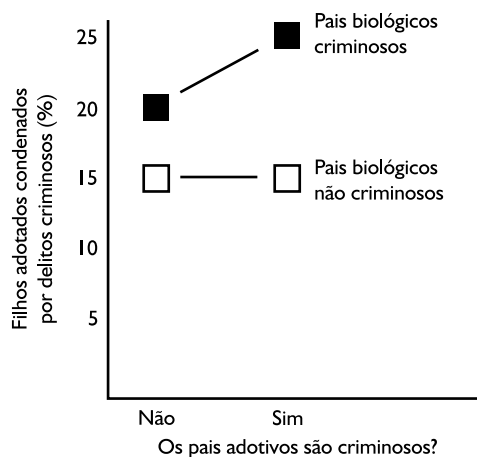


FIGURA 13.4

Evidências de influência genética e da interação genótipo-ambiente para comportamento criminal em um estudo de adoção dinamarquês (adaptado de Mednick, Gabrielli e Hutchings, 1984).

probabilidade de crimes violentos (Bohman, 1996; Bohman et al., 1982). Quando os crimes dos adotados não envolviam abuso de álcool, foi encontrado que seus pais biológicos tinham um risco aumentado para crimes não violentos. Em contraste, quando os crimes dos adotados envolviam abuso de álcool, seus pais biológicos não tinham risco aumentado para o crime. Esses achados sugerem que a genética contribui para o comportamento criminal, mas não para crimes relacionados com álcool, os quais têm maior probabilidade de serem mais violentos.

A pesquisa sobre a genética do crime tem sido controversa. Por exemplo, uma conferência sobre esse tema nos Estados Unidos foi adiada e depois cancelada (Roush, 1995), embora uma conferência similar no Reino Unido não tenha criado muito tumulto (Bock e Goode, 1996). Especialmente no que tange a esses tópicos delicados, é importante que se tenha em mente a discussão do Capítulo 5 referente à interpretação dos efeitos genéticos (ver também Raine, 1993; Rutter, 1996a). Essas questões serão cada vez mais importantes, à medida que sejam identificados os genes específicos que contribuem para o risco genético (Dinwiddie, Hoop e Gershon, 2004).

Resumindo

A pesquisa genética sugere que, pelo menos para algumas condições, pode haver um *continuum* de diferenças individuais que vão da personalidade normal aos transtornos de personalidade e até a psicopatologia. Por exemplo, a variação genética no neuroticismo responde em grande parte pela variação genética na ansiedade e na depressão. Também já foi relatada sobreposição genética entre os transtornos de personalidade e a psicopatologia: por exemplo, entre o transtorno de personalidade esquizotípica e a esquizofrenia, e entre o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva e o transtorno de ansiedade obsessivo-compulsivo. A relação

entre o TPAS e o comportamento criminal também pode se dever em parte a influências genéticas. Para os sintomas de TPAS e os registros criminais, a influência genética aumenta e a do ambiente compartilhado diminui da adolescência para a idade adulta. Encontra-se alguma evidência de interação genótipo-ambiente para o comportamento criminal, na medida em que o maior índice de comportamento criminal foi encontrado em adotados que tinham tanto os pais biológicos quanto os adotivos com registros criminais.

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES

Em contraste com a pesquisa genética molecular sobre a psicopatologia, a pesquisa genética molecular sobre a personalidade começou recentemente (Benjamin, Ebstein e Belmaker, 2002; Hamer e Copeland, 1998). Este campo começou em 1996, com relatos de dois estudos de gêmeos sobre uma associação entre um marcador de DNA para um determinado gene receptor (*DRD4*, receptor de dopamina *D4*) e o traço de personalidade de procura de novidade em amostras não selecionadas (Benjamin et al., 1996; Ebstein et al., 1996). O *DRD4* é o gene mencionado no Capítulo 12 que apresenta uma associação com o TDAH. A procura de novidade é um dos quatro traços incluídos em uma teoria do temperamento desenvolvida por Cloninger (Cloninger, Svrakic e Przybeck, 1993). A procura de novidade é muito parecida com a característica impulsiva da procura de sensação estudada por Zuckerman (1994) e é essa impulsividade que cria a ligação genética com o componente impulsivo do TDAH. Os indivíduos com alto índice de procura de novidade são caracterizados como impulsivos, exploratórios, inconstantes, nervosos, exaltados e extravagantes. A teoria de Cloninger prediz que a procura por novidade envolve diferenças genéticas na transmissão da dopamina.

O marcador de DNA consiste em sete alelos que envolvem 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 repetições da sequência de 48 pares de bases em um gene no cromossomo 11 que codifica o receptor *D4* de dopamina e é expresso primariamente no sistema límbico do cérebro. O número de repetições altera a estrutura do receptor, o que foi demonstrado que afeta a eficiência *in vitro* do receptor. Os alelos menores (2, 3, 4 ou 5 repetições) codificam os receptores que são mais eficientes na ligação à dopamina do que os receptores codificados pelos alelos maiores (6, 7 ou 8 repetições). A teoria é que os indivíduos com o alelo com a repetição longa *DRD4* são deficientes em dopamina e procuram novidades para aumentar a liberação de dopamina. Por essa razão, os alelos *DRD4* são geralmente agrupados como *curtos* (em torno de 85% de alelos) ou *longos* (15% de alelos).

Nos dois estudos, os indivíduos com os alelos *DRD4* mais longos tiveram escores de procura de novidades significativamente mais altos do que os indivíduos com alelos mais curtos. A Figura 13.5 mostra as distribuições dos escores de procura de novidades para os indivíduos com os alelos *DRD4* curtos e longos. A so-

breposição nos escores mostra que o efeito é pequeno, respondendo por aproximadamente 4% da variância neste traço. Como poderia se esperar para uma associação de pequeno efeito, muitos estudos não conseguiram reproduzir a associação com procura de novidades, em parte porque os estudos não foram suficientemente grandes para detectar o efeito pequeno, o qual é provavelmente menor do que o efeito de 4% encontrado nos relatos originais (Jang, 2005). Uma metanálise de 17 estudos sobre extroversão, ao contrário do traço limitado de procura de novidades, encontrou uma associação fraca (Munafò et al., 2003). O *DRD4* também foi relatado recentemente como associado à procura de novidades no macaco vervet (Bailey et al., 2007).

A associação do *DRD4* com o TDAH também segue o mesmo caminho, os alelos mais longos da repetição de *DRD4* estão associados a maior risco para o TDAH. Além do mais, foi encontrada em três estudos uma associação entre os alelos longos pelas repetições de *DRD4* e vício de heroína (Ebstein e Belmaker, 1997; Kotler et al., 1997; Li et al., 1997; ver resumo de Ebstein e Kotler, 2002), um achado que

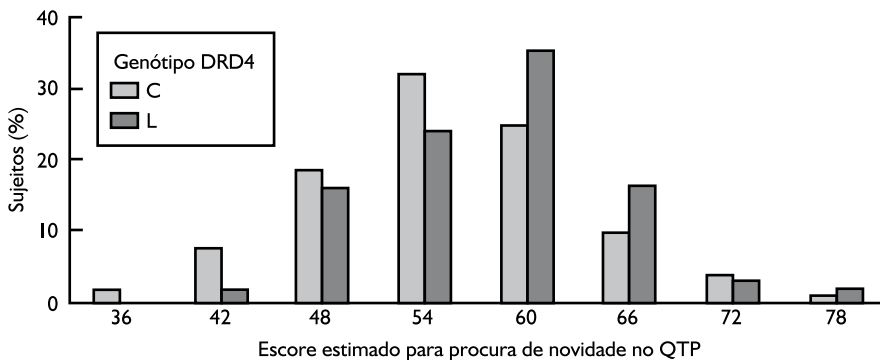


FIGURA 13.5

Foi relatado que o alelo mais longo para o gene *DRD4* estava associado à procura de novidade aumentada. A sobreposição nos escores de busca de novidade para aqueles que têm o alelo mais curto (C) e os que têm o alelo mais longo (L) mostra que o efeito é modesto, respondendo por apenas 4% da variância na procura de novidades (QTP: Questionário Tridimensional de Personalidade) (extraído de Benjamin et al., 1996; usado com permissão).

é interessante porque existe uma vasta literatura relacionando a procura de sensações com abuso de drogas, incluindo opiáceos (Zuckerman, 1994).

O neuroticismo foi outro foco de estudos de genes candidatos da personalidade, em parte devido à força de um relato inicial da associação com um polimorfismo em um gene transportador de serotonina (*5-HTTLPR*; Lesch et al., 1996), seguido por um breve relato da sua associação com a depressão (Collier et al., 1996). Uma metanálise de 22 estudos encontrou alguma evidência de uma associação (Munafò et al., 2003; ver também Munafò, Clark e Flint, 2005), embora um estudo posterior de mais de 10.000 indivíduos não tenha encontrado associação nem com neuroticismo nem com depressão (Willis-Owen et al., 2005). No entanto, foi relatado que os genes da serotonina apresentam associações em estudos de avaliações cerebrais relacionados à resposta emocional (Capítulo 15) e em interação com um ambiente adverso na infância – Capítulo 16 (Ebstein, 2006; Serretti et al., 2006).

Conforme observado no Capítulo 7, os relatos iniciais de uma associação entre homens *XXY* e violência foram derrubados, embora pareça haver algum aumento na hiperatividade e talvez problemas de conduta (Ratcliffe, 1994). Em um estudo de quatro gerações de uma família holandesa, uma deficiência em um gene no cromossomo X que codifica uma enzima (monoamina oxidase A, MAOA), que está envolvida no colapso de vários neurotransmissores, foi associada à agressão impulsiva e ao Retardo Mental *Borderline* ou Limítrofe em homens (Brunner, 1996; Brunner et al., 1993), embora esse efeito genético ainda não tenha sido encontrado em outras famílias. Contudo, conforme descrito no Capítulo 16, o gene da MAOA já foi fortemente associado a comportamento antissocial em indivíduos que so-

freram maus tratos graves na infância, uma interação genótipo-ambiente (Caspi et al., 2002). Esse achado foi mantido em uma metanálise (Kim-Cohen et al., 2006). Dois estudos que avaliaram o envolvimento de genes sugeriram vários genes candidatos o neuroticismo, porém, nenhum deles incluiu *17q*, onde está localizado o gene transportador de serotonina (Fullerton et al., 2003; Nash et al., 2004).

Ainda não foi relatado nenhum estudo de associação genômica da personalidade. Métodos mais poderosos para a identificação de QTLs para personalidade estão disponíveis em pesquisas sobre animais não humanos, conforme descrito no Capítulo 6 (veja também Flint, 2004; Willis-Owen e Flint, 2007). Por exemplo, vários QTLs para o medo foram identificados em camundongos mediante avaliação em atividade de campo aberto (Flint et al., 1995; Henderson et al., 2004; Talbot et al., 1999). Também os estudos transgênicos como camundongos transgênicos com genes nocauteados frequentemente encontram efeitos sobre a personalidade, tais como agressão aumentada, quando um ou outro dos dois genes foi nocauteado, seja o gene de um receptor de um neurotransmissor importante (serotonina; Saudou et al., 1994) ou o gene de uma enzima (óxido nítrico sintase neuronal) que desempenha um papel básico na neurotransmissão (Nelson et al., 1995).

RESUMO

Encontram-se disponíveis mais dados sobre gêmeos, obtidos mediante questionários de autorrelato da personalidade, do que por qualquer outro campo da psicologia, e eles apresentam de forma consistente evidências de influência genética moderada sobre inúmeras variáveis da personalidade. Os mais estudados são a extroversão e o neuroticismo, que apre-

sentam estimativas de herdabilidade de aproximadamente 50% para a extroversão e 40% para neuroticismo nos estudos de gêmeos e de adoção. Outros traços da personalidade avaliados por meio de questionários de personalidade também apresentam herdabilidades que variam de 30 a 50%. Não existe exemplo confirmado de herdabilidade zero para qualquer traço de personalidade específico. A influência do ambiente também se deve quase que inteiramente a fatores ambientais não compartilhados. Os achados surpreendentes não estão limitados aos questionários de autorrelato. Por exemplo, um estudo de gêmeos que usou avaliações feitas pelos seus pares apresentou resultados similares. Embora o grau de influência genética sugerido pelos estudos de gêmeos que usaram avaliações realizadas com os pais sobre a personalidade dos seus filhos pareça ser influenciado por efeitos de contraste, medidas mais objetivas, como avaliações comportamentais feitas por observadores, indicam influência genética a partir dos estudos de gêmeos e de adoção.

As novas direções em pesquisa genética incluem o exame da continuidade e da mudança da personalidade durante as situações e ao longo do tempo. Os resultados até o momento indicam que a genética é responsável em grande parte pela continuidade, e que a mudança se deve em grande parte a fatores ambientais. Outros novos achados incluem o papel central que a personalidade desempenha na produção de influência genética nas medidas do ambiente. Outra direção nova para pesquisa reside na fronteira com a psicologia social. Por exemplo, foi encontrada influência genética nas relações do tipo pais-filhos e na orientação sexual, mas não nas relações românticas. Outros exemplos incluem evidências de influên-

cia genética na autoestima, nas atitudes e nos interesses vocacionais.

Uma direção importante para a pesquisa genética sobre a personalidade é considerar seu papel na psicopatologia. Por exemplo, a depressão e outras psicopatologias internalizantes são, em grande parte, o extremo genético da variação normal na dimensão principal da personalidade. Os transtornos da personalidade, que estão na fronteira entre personalidade e psicopatologia, constituem outra área de crescimento para a pesquisa genética da personalidade. É provável que alguns transtornos de personalidade façam parte do *continuum* genético da psicopatologia: o transtorno de personalidade esquizotípica e a esquizofrenia; o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva; e transtorno de ansiedade obsessivo-compulsivo. A maior parte da pesquisa genética sobre transtornos de personalidade colocou seu foco no TPAS e na sua relação com o comportamento criminal. Desde a adolescência até a idade adulta, a influência genética aumenta e a influência do ambiente compartilhado diminui no que tange aos sintomas do TPAS, incluindo a delinquência juvenil e o comportamento criminal adulto.

Foram relatadas associações de QTLs para diversos genes candidatos e traços de personalidade; por exemplo, um gene receptor da dopamina pode estar associado ao traço de personalidade de procura por novidades. Entretanto, como na pesquisa sobre a psicopatologia, a reprodução das associações tem sido difícil, em parte porque a dimensão dos efeitos é muito menor do que o previsto originalmente. A identificação dos genes associados à personalidade provavelmente será ajudada pelo emprego de estratégias mais consistentes que utilizam os modelos com camundongos.

A pesquisa genética em psicologia direcionou seu foco para as habilidades e transtornos cognitivos (capítulos 7-9), para a psicopatologia (capítulos 10-12) e para a personalidade (Capítulo 13). O motivo para isso é que essas são as áreas da psicologia que têm a história mais longa de pesquisas sobre as diferenças individuais. A respeito da genética de outros campos importantes da psicologia que tradicionalmente não enfatizaram as diferenças individuais, como a percepção, a aprendizagem e a linguagem sabe-se muito menos.

O propósito deste capítulo é apresentar uma visão geral da pesquisa genética em duas áreas das ciências do comportamento. Uma das áreas mais novas é a psicologia da saúde, por vezes chamada de medicina psicológica ou do comportamento porque ela se situa na intersecção entre a psicologia e a medicina. A pesquisa nesta área concentra-se no papel do comportamento na promoção da saúde e na prevenção e no tratamento de doenças. Embora a pesquisa genética tenha recém-comecado nesta área, algumas conclusões podem ser tiradas a respeito de tópicos relevantes, como respostas ao estresse, peso corporal e comportamentos aditivos.

A segunda área é a do envelhecimento. Embora a pesquisa em genética do comportamento tenha negligenciado a última metade da vida, novas pesquisas produziram resultados interessantes, especialmente sobre questões específicas do envelhecimento, como a qualidade de vida. A explosão de pesquisas em genética molecular sobre o declínio cognitivo e a demência nos idosos deu impulso à pes-

quisa genética sobre o envelhecimento do comportamento.

PSICOLOGIA DA SAÚDE

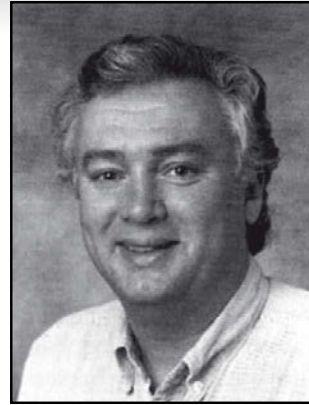
A maior parte das questões centrais sobre o papel do comportamento na promoção da saúde e na prevenção e no tratamento de doenças ainda não foi abordada na pesquisa genética (Baum e Posluszny, 1999). Por exemplo, o primeiro livro sobre genética e psicologia da saúde só foi publicado em 1995 (Turner, Cardon e Hewitt, 1995). Entretanto, podemos tirar conclusões sobre a genética de duas áreas relevantes para a psicologia da saúde: peso corporal e obesidade, como também as adicções, que incluem alcoolismo, tabagismo e abuso de outras drogas.

Peso corporal e obesidade

A obesidade é um risco de saúde importante para vários transtornos clínicos, especialmente diabete e doenças cardíacas. Embora geralmente se pressuponha que as diferenças individuais no peso sejam em grande parte devidas a fatores como hábitos alimentares e exercícios, que são frequentemente tidos erroneamente como ambientais, estudos de adoção e de gêmeos levaram de forma consistente à conclusão de que a genética responde pela maioria da variância no peso (Grilo e Pogue-Geile, 1991). Por exemplo, conforme ilustrado na Figura 14.1, as correlações de gêmeos para o peso baseadas em

GENERALIDADES

John K. Hewitt é diretor do Instituto de Genética do Comportamento da Universidade do Colorado, Boulder, CO, USA. Sua formação foi na Inglaterra, primeiro na Universidade de Birmingham, onde estudou psicologia e genética e depois no Instituto de Psiquiatria, concluindo seu doutorado em 1978. Foi atraído para a genética do comportamento porque esta área da pesquisa lhe oferecia a oportunidade de aplicar métodos científicos rigorosos e a testagem de hipóteses a questões complexas envolvidas no entendimento do comportamento individual e porque ela proporcionava uma estrutura integradora para que pudesse pensar sobre uma ampla gama de questões; além do fato de que o campo lhe parecia ser povoado por algumas das pessoas mais brilhantes e criativas que trabalham em psicologia e psiquiatria. Ele observa que o que tem de melhor sobre realizar pesquisa em genética do comportamento é que na verdade nunca existe um momento monótono. O tema comum das pesquisas de Hewitt tem sido a aplicação da genética biométrica na elucidação do desenvolvimento das diferenças individuais no comportamento humano e animal. Sua pesquisa atual enfatiza estudos trans-seccionais e longitudinais de gêmeos e de famílias, junto com a coleta e a genotipagem do DNA, para entender o desenvolvimento dos problemas de comportamento, da vulnerabilidade ao uso, abuso e dependência de drogas e da genética e saúde. Seu interesse também está voltado para a genética estatística e na aplicação de métodos de *linkage* e associação no estudo de traços comportamentais.



milhares de pares de gêmeos são de 0,80 para os idênticos e 0,43 para os fraternos. Gêmeos idênticos criados separados têm correlação de 0,72. Os pais biológicos e seus filhos que foram adotados são quase tão similares em peso (0,23) quanto os pais não adotivos e seus filhos (0,26), que compartilham tanto a natureza quanto a criação. Pais adotivos e seus filhos e irmãos adotivos, que compartilham a mesma criação, mas não a mesma natureza, não se parecem uns com os outros no peso.

Juntos, os resultados na Figura 14.1 implicam uma herdabilidade de aproximadamente 70%. Resultados similares foram encontrados em oito países europeus apesar das diferenças médias no peso, com alguma sugestão de maior influência do ambiente compartilhado para as mulheres (Schousboe et al., 2003). Também são encontrados resultados similares para o índice de massa corporal que corrige o peso com base na altura; e para a espessura da prega cutânea que é um índice

de gordura (Grilo e Pogue-Geile, 1991; Maes, Neale e Eaves, 1977). Existem poucos estudos genéticos de sobrepeso ou obesidade, em parte porque o peso apresenta uma distribuição contínua, uma situação que leva a critérios diagnósticos um tanto arbitrários (Bray, 1986). No entanto, usando um ponto de corte baseado no índice de massa corporal, estudos de gêmeos indicaram herdabilidades igualmente altas para a obesidade na infância (Koeppen-Schomerus, Wardle e Plomin, 2001) e na idade adulta (Stunkard, Foch e Hrubec, 1986). Um estudo familiar pais-filhos indica que, embora o pareamento variado (ver Capítulo 8) do peso corporal seja modesto (correlação de aproximadamente 0,20), o risco de obesidade no filho adulto é 20% se ambos os pais forem obesos, 8% se apenas um dos genitores for obeso e apenas 1% se nenhum dos pais for obeso (Jacobson et al., 2007).

O aumento dramático da obesidade em todo o mundo por vezes parece negar algum papel à genética; porém, conforme

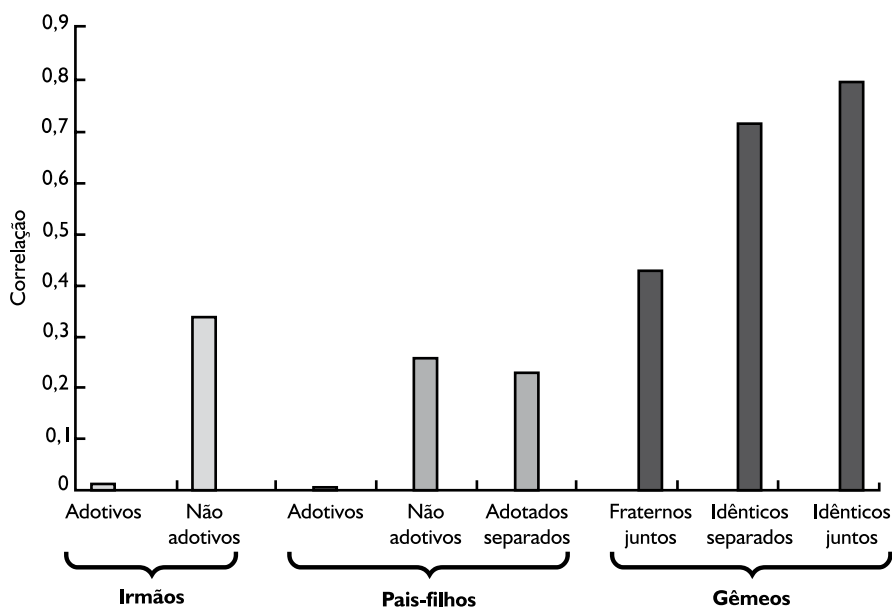


FIGURA 14.1

Resultados quanto ao peso corporal em famílias, adoções e gêmeos (extraído de Grilo e Pogue-Geile, 1991).

discutido no Capítulo 5, as causas das médias e a variação na população não estão necessariamente relacionadas. Isto é, o aumento médio do peso na população se deve provavelmente ao aumento da oferta e aos custos reduzidos de alimentos ricos em calorias e a uma redução na atividade física (Abelson e Kennedy, 2004). Contudo, apesar do nosso ambiente cada vez mais “obesogênico”, ainda permanece uma ampla gama de variação no peso; muitas pessoas ainda são magras. Os ambientes obesogênicos podem alterar toda a distribuição para níveis superiores, enquanto as causas das diferenças individuais, incluindo causas genéticas, podem permanecer imutáveis.

Como também foi enfatizado no Capítulo 5, encontrar a influência genética não significa que o ambiente não seja importante. Qualquer pessoa pode perder peso se parar de comer. A questão não

é o que *pode* acontecer, mas o que *realmente* acontece. Ou seja, até que ponto as diferenças óbvias de peso entre as pessoas se devem a diferenças genéticas e ambientais que existem em uma população particular em um momento particular? A resposta dada pela pesquisa resumida na Figura 14.1 é que as diferenças genéticas justificam em grande parte as diferenças individuais no peso. Se todos comessem na mesma quantidade e fizessem a mesma quantidade de exercícios, ainda assim as pessoas seriam diferentes no peso por razões genéticas.

Essa conclusão foi ilustrada de forma marcante em um estudo interessante de intervenção dietética em 12 pares de gêmeos idênticos (Bouchard, Liikken et al., 1990). Durante três meses, os gêmeos recebiam calorias em excesso e permaneciam em um ambiente sedentário controlado. Os indivíduos diferiram muito quanto ao peso

adquirido, mas os membros dos pares de gêmeos idênticos tiveram correlação de 0,50 em ganho de peso. Estudos similares de gêmeos mostram que os efeitos da atividade física e dos exercícios sobre o peso também são influenciados por fatores genéticos (Fagard, Bielen e Amery, 1991; Heitman et al., 1997).

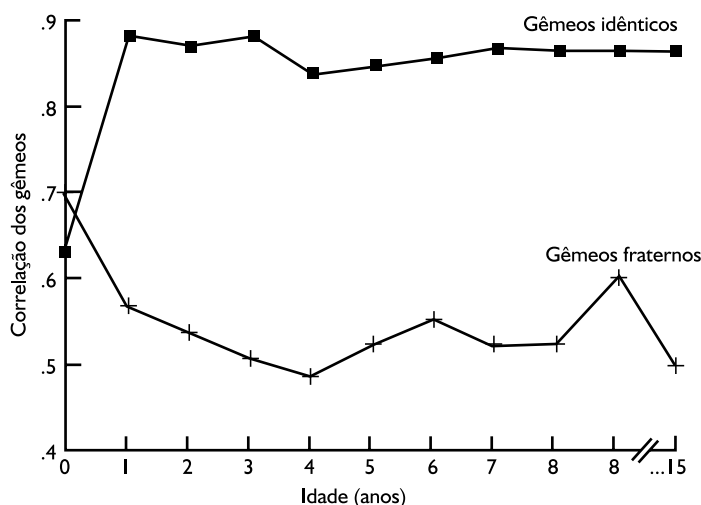
Estes estudos não indicam quais são os mecanismos genéticos que causam tais efeitos. Por exemplo, mesmo sob condições controladas de laboratório, como a ingestão de calorias e a realização de exercícios físicos, são observadas diferenças individuais cuja contribuição genética pode ser avaliada por processos relacionados aos parâmetros analisados. Em outras palavras, as diferenças individuais nos hábitos alimentares e na tendência a praticar exercícios, embora tipicamente consideradas como fatores ambientais responsáveis pelo peso corporal, podem ser influenciadas por fatores genéticos. Estudos com gêmeos sugerem que os fatores genéticos realmente afetam muitos aspectos da alimentação, tais como o número, o horário e a composição das refeições, bem como o grau de fome e a satisfação depois de comer (de Castro, 1999) além dos estilos de alimentação, como o comer em função do estado emocional e a ingestão descontrolada (Tholin et al., 2005) e preferências alimentares em geral (Breen, Plomin e Wardle, 2006).

Os capítulos anteriores indicaram que a variância ambiental não é um caráter compartilhado para a maioria das áreas da pesquisa do comportamento. Esse também é o caso para o peso corporal. Como observado em relação à Figura 14.1, pais adotivos, seus filhos adotados e irmãos adotivos não se parecem uns com os outros em relação ao peso. Esse achado é surpreendente porque as teorias sobre peso e obesidade se focaram em grande parte no controle do peso por dietas; entretanto, indivíduos que cres-

cem na mesma família não se parecem uns com os outros por razões ambientais (Grilo e Pogue-Geile, 1991). As atitudes em relação à alimentação e ao peso também apresentam herdabilidade substancial e ausência de influência do ambiente familiar compartilhado (Rutherford et al., 1993). Em outras palavras, os fatores ambientais que afetam as diferenças individuais no peso são fatores que não fazem com que as crianças que crescem na mesma família sejam parecidas. O passo seguinte nesta pesquisa é identificar os fatores ambientais que diferem para as crianças que crescem na mesma família. Por exemplo, embora seja razoável considerar que as crianças da mesma família compartilhem dietas similares, este pode não ser o caso.

Os fatores genéticos que afetam o peso corporal começam a surtir efeito no início da infância (Meyer, 1995). Os estudos genéticos longitudinais são especialmente informativos. O primeiro estudo longitudinal de gêmeos desde o nascimento até a adolescência encontrou ausência de herdabilidade para o peso ao nascimento, aumento na herdabilidade durante o primeiro ano de vida e herdabilidades estáveis de 60 a 70% depois disso (Figura 14.2; ver Matheny, 1990). Esses resultados foram reproduzidos por outros estudos com gêmeos em crianças (Estourgie-van Burk et al., 2006; Pietilainen et al., 1999) e por um estudo de adoção pais-filho, que também sugeriram a existência de continuidade genética substancial da infância até a idade adulta (Cardon, 1994a). Estudos de gêmeos adultos também relatam herdabilidades de 60 a 80%; e estudos longitudinais de gêmeos indicam que as influências genéticas são em grande parte estáveis, mas apresentam alguma mudança significativa durante a idade adulta (Romeis et al., 2004; Stunkard et al., 1986).

A obesidade se transformou em alvo de intensa pesquisa genética molecular

**FIGURA 14.2**

Correlações de peso em gêmeos idênticos e fraternos, desde o nascimento até os 15 anos (extraído de Matheny, 1990).

em parte devido ao chamado gene obeso nos camundongos. Na década de 1950, foi descoberta nos camundongos uma mutação recessiva que causava obesidade na condição homocigótica. Quando esses camundongos receberam sangue de um camundongo normal, eles perderam peso, um resultado que sugere que faltava aos camundongos obesos algum fator importante no controle natural do peso. O gene foi clonado e constatou-se que ele era similar a um gene humano (Zhang et al., 1994). Descobriu-se que o produto do gene, um hormônio chamado leptina, reduzia o peso nos camundongos ao reduzir o apetite e aumentar o gasto de energia (Halaas et al., 1995). No entanto, com raras exceções (Montagne et al., 1997), os obesos humanos não parecem ter o gene da leptina mutado. O gene que codifica o receptor de leptina no cérebro também foi clonado a partir de outra linhagem de camundongo mutante (Chua et al., 1996). As mutações nesse gene podem contribuir para o risco de obesidade. O uso de modelos animais de obesidade somados à busca

por mutações gênicas e mutações sítio dirigidas (ver Capítulo 6) permanecem em primeiro plano na pesquisa genética sobre obesidade (Speakman et al., 2007).

Como a maioria dos traços complexos, a obesidade humana dependente da participação de genes únicos está relacionada a transtornos raros e frequentemente graves. Em camundongos, foi constatado que 244 genes afetam o peso corporal quando sofrem mutação ou são alterados de alguma forma (Rankinen et al., 2006). Contudo, QTLs, genes múltiplos de efeitos quantitativos, são provavelmente responsáveis pela contribuição genética substancial ao sobrepeso comum e à obesidade (Bell, Walley e Froguel, 2005). Mais de 60 buscas genômicas relataram mais de 250 genes relacionado à obesidade e mais de 50 regiões foram apoiadas por dois ou três estudos (Rankinen et al., 2006). Estudos de genes candidatos também produziram uma profusão de resultados, com 426 relatos de associações positivas envolvendo 127 genes dos quais, como um resultado encorajador, 22 desses genes foram con-

firmados por pelo menos cinco outros estudos (Rankinen et al., 2006). O primeiro levantamento genômico na busca por associações relatou uma associação amplamente divulgada que foi confirmada em várias amostras (Herbert et al., 2006), mas vários estudos posteriores não conseguiram reproduzir o achado (Herbert et al., 2007). Outro levantamento genômico por busca de associações com a diabetes tipo 2 identificou um SNP cuja associação com a diabetes parece ser mediada pelo peso corporal (Frayling et al., 2007). Esse SNP, em um gene de função desconhecida no cromossomo 16 chamado *FTO* (membro de uma família de genes identificados com base em uma mutação em camundongos que causa junção nos dedos dos pés), apresentou uma associação pequena, porém significativa, com o peso corporal em 13 amostras com um total de aproximadamente 40.000 indivíduos. Segundo previsto pela pesquisa genética quantitativa, o SNP está associado ao peso corporal ao longo de toda a distribuição e não apenas no extremo da distribuição ou de se localizar os obesos. Também conforme previsto pela pesquisa genética quantitativa, o SNP não está associado ao peso ao nascimento, mas apresenta correlações com o peso corporal a partir dos 7 anos.

Resumindo

O peso corporal apresenta herdabilidades altas, em torno de 70%, e pouca influência do ambiente compartilhado. Os efeitos genéticos sobre o peso são em grande parte estáveis após a primeira infância, embora exista alguma evidência de mudança genética. A obesidade é alvo de muitos estudos em genética molecular, com algumas *linkages* e associações começando a ser identificados.

Vício

O abuso de álcool, o tabagismo e o abuso de outras substâncias são compor-

tamentos importantes relacionados com a saúde. Conforme discutido nos capítulos 11 e 13, o abuso de substâncias é parte de um fator genético geral relacionado aos transtornos externalizantes, mas o álcool e outras drogas abrangem efeitos genéticos significativos e específicos de alguns transtornos (Kender et al., 2003). A maior parte da pesquisa genética nesta área direcionou seu foco para o alcoolismo.

Alcoolismo

Existem claramente muitas etapas até o alcoolismo. Várias opções tem que ser feitas quanto, por exemplo, a ingerir ou não ingerir álcool, quanto à quantidade a ser ingerida, quanto à forma como a pessoa bebe e quanto ao desenvolvimento de tolerância e dependência. Cada um desses passos pode envolver mecanismos genéticos diferentes. Por essa razão, é provável que o alcoolismo seja altamente heterogêneo. No entanto, mais de 30 estudos familiares mostraram que ele se desenvolve nas famílias, embora variem muito quanto à dimensão do efeito e quanto aos critérios diagnósticos (Cotton, 1979). No sexo masculino, o alcoolismo em parentes de primeiro grau é de longe o maior fator de risco para o desenvolvimento do alcoolismo. Por exemplo, um estudo familiar de 300 indivíduos que abusavam do álcool encontrou um risco médio de aproximadamente 40% nos parentes em primeiro grau do sexo masculino e 20% nos do sexo feminino. Os índices de risco na população geral são de aproximadamente 20% para os homens e 5% para as mulheres quando os mesmos procedimentos de avaliação foram usados (Reich e Cloninger, 1990). Uma análise com casamentos aleatórios de gêmeos mostrou uma correlação de 0,38 com o alcoolismo e indicou ser causado mais pela seleção inicial do cônjuge do que pelo efeito de

viver com ele (Agrawal et al., 2006). Os casamentos aleatórios podem aumentar as estimativas quanto ao ambiente compartilhado. Ele também pode criar uma correlação genótipo-ambiente em que os filhos têm maior probabilidade de ter não só o risco genético como também ambiental. (ver Capítulo 8 para mais discussão sobre o pareamento aleatório.)

Os resultados de estudos de gêmeos e de adoção sobre alcoolismo variam muito, mas tomados em conjunto indicam herdabilidade moderada para os homens e herdabilidade moderada para as mulheres (Legrand, McGue e Iacono, 1999). Por exemplo, um importante estudo de gêmeos de homens alcoolistas na Suécia relatou concordâncias de aproximadamente 50% para gêmeos idênticos e 35% para fraternos; esses resultados contrastam com a prevalência em torno de 15% no grupo de nascimentos suecos de 1902 a 1949 (Kendler et al., 1997). Usando o modelo do limiar de predisposição que pressupõe um *continuum* quantitativo subjacente, as estimativas de herdabilidade são de 60%. Oito estudos de adoção sobre alcoolismo apresentam resultados compatíveis (Ball e Collier, 2002). O maior estudo de adoção sobre o alcoolismo, que incluiu mais de 600 filhos de pais biológicos alcoolistas que foram adotados em Estocolmo, também encontrou evidências de influência genética (Cloninger, Bohman e Sigvardsson, 1981). Os índices de alcoolismo eram de 23% para os homens adotados e 15% para os do controle. Como é frequentemente encontrado em psicopatologia (capítulos 10 e 11), o início precoce e o alcoolismo mais grave parecem ser mais herdáveis. Um achado interessante a partir do acompanhamento ao longo do desenvolvimento é que o ambiente compartilhado parece estar relacionado ao início do uso de álcool na adolescência e início da idade adulta, mas não em relação ao abuso de álcool mais tarde do que isso (Pagan et al., 2006).

As pesquisas sobre o alcoolismo também forneceram exemplos da interação genótipo-ambiente. Foi relatado que a herdabilidade é mais baixa para indivíduos casados (Heath, Jardine e Martin, 1989), para indivíduos com criação religiosa (Koopmans et al., 1999), famílias mais rígidas e fechadas (Miles et al., 2005) e em regiões com menor volume de venda de álcool (Dick et al., 2001). Esses achados sugerem que o risco genético para alcoolismo é maior em ambientes mais permissivos (não casados, sem criação religiosa, com maior disponibilidade do álcool). Dois estudos de adoção sugerem um tipo diferente de interação genótipo-ambiente: os adotados que tivessem tanto o risco genético (um genitor biológico alcoolista) quanto risco ambiental (um genitor adotivo alcoolista) teriam mais probabilidade de abusar do álcool (Sigvardsson, Bohman e Cloninger, 1996). (ver Capítulo 16 para mais discussão sobre a interação genótipo-ambiente.)

Em contraste com esses estudos em homens alcoolistas, os primeiros estudos de gêmeos e adoção com alcoolistas do sexo feminino não apresentam resultados consistentes (McGue, 2000). Por exemplo, no estudo de adoção de Estocolmo (Cloninger et al., 1981), os índices de alcoolismo foram de 5% em mulheres adotadas que tinham os pais biológicos alcoolistas e de 3% para as mulheres do controle. Uma revisão de cinco estudos de gêmeos sobre alcoolismo concluiu que as estimativas de herdabilidade são de aproximadamente 50% para os homens e 25% para as mulheres (Ball e Collier, 2002). Entretanto, um dos maiores e mais recentes estudos de gêmeos sobre o alcoolismo em mulheres relata herdabilidades comparáveis às que foram encontradas nos estudos de gêmeos do sexo masculino (Heath et al., 1997); revisões recentes concluem que as herdabilidades são similares para homens e mulheres (Dick e Bierut, 2006).

O alcoolismo é interessante porque sugere evidências de ambiente compartilhado mostradas pelos irmãos, mas não pelos pais e filhos. Por exemplo, em um estudo de adoção sobre uso e abuso de álcool entre adolescentes, a correlação entre problemas com bebida nos pais e uso de álcool pelo adolescente foi 0,30 para os filhos biológicos, mas apenas 0,04 para os filhos adotivos (McGue, Sharma e Benson, 1996). Apesar da falta de semelhança entre os pais adotivos e seus filhos adotivos, os pares de irmãos adotivos que não tinham parentesco genético correlacionaram 0,24. Além do mais, a correlação dos irmãos adotivos foi significativamente maior entre irmãos do mesmo sexo ($r = 0,45$) do que entre irmãos de sexos opostos ($r = 0,01$). Esses resultados sugerem a hipótese plausível de que os efeitos de irmãos (ou talvez efeitos dos pais) podem ser mais importantes do que os efeitos dos pais no uso de álcool na adolescência. No entanto, conforme mencionado anteriormente, o pareamento aleatório pode ser responsável pelas aparentes influências do ambiente compartilhado (Agrawal et al., 2006).

Embora frequentemente ocorra depressão junto com alcoolismo, a pesquisa genética multivariada indica que o alcoolismo e a depressão se devem em grande parte a genes diferentes (McGuffin et al., 1994; Merikangas, 1990). Outros mediadores possíveis da influência genética no alcoolismo também foram explorados, tais como personalidade, sensibilidade ao álcool e fatores cognitivos (McGue, 1993). Uma classificação influente baseada no estudo de adoção mencionado anteriormente (Cloninger et al., 1981) sugere que o início precoce do alcoolismo em homens, associado à agressão relacionada ao álcool, chamado de alcoolismo tipo II, é especialmente herdável. Outra linha da pesquisa genética é a busca da compreensão dos meca-

nismos pelos quais a influência genética afeta a vulnerabilidade para uso e abuso do álcool. Por exemplo, um estudo de gêmeos encontrou influência genética substancial sobre os genes em um EEG após a ingestão de álcool; essas mudanças são um indicador cerebral da tolerância e da sensibilidade aguda aos efeitos do álcool (O'Connor et al., 1999).

Uma das áreas mais fortes da pesquisa em genética do comportamento em roedores é chamada de *psicofarmacogenética*, ou seja, os efeitos genéticos nas respostas comportamentais a fármacos. O campo maior da psicofarmacogenética (Roses, 2000), frequentemente chamado de *farmacogenômica* em reconhecimento à capacidade de examinar efeitos genéticos de base genômica, focaliza-se nas diferenças genéticas dos efeitos positivos e negativos dos medicamentos com o objetivo de individualizar e otimizar a terapia com fármacos (Evans e Relling, 2004; Goldstein, Tate e Sisodiya, 2003). A maior parte da pesquisa em psicofarmacogenética envolve o álcool (Bloom e Kupfer, 1995; Broadhurst, 1978; Crabbe e Harris, 1991). Em 1959, foi mostrado que as linhagens consanguíneas de camundongos diferiam marcadamente na sua preferência pela ingestão de álcool, uma observação que sugere influência genética (McClearn e Rodgers, 1959). Posteriormente, foram encontradas diferenças em linhagens consanguíneas para muitas respostas comportamentais ao álcool (Phillips e Crabbe, 1991).

Os estudos de seleção proporcionam demonstrações especialmente convincentes da influência genética. Por exemplo, um estudo selecionou com sucesso a sensibilidade aos efeitos do álcool (McClearn, 1976). Quando é injetado em camundongos o equivalente a vários drinques, eles vão levar um longo tempo para “se recuperar”. O “tempo de sono” em resposta às injeções de álcool foi medido

**FIGURA 14.3**

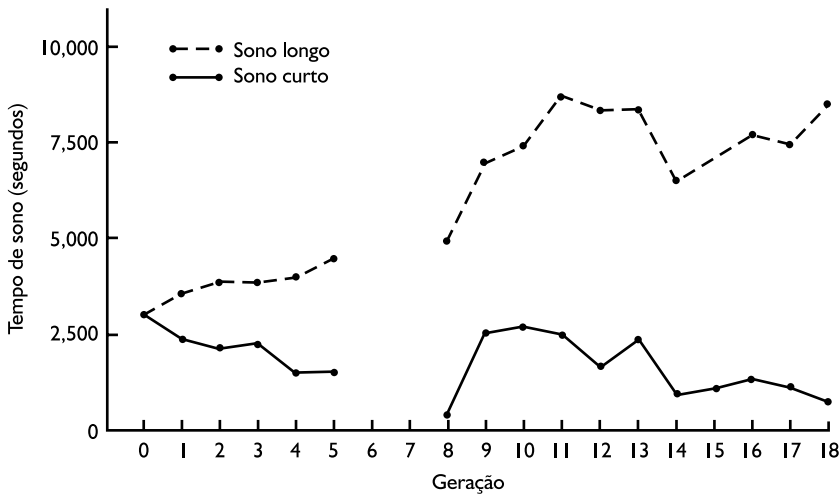
O “berço do sono”, para medir perdas na resposta de voltar à posição normal após injeções de álcool em camundongos. No berço 2, um camundongo de sono longo ainda está de costas, recuperando-se da injeção de álcool. No berço 3, um camundongo de sono curto começou a voltar à posição normal (cortesia de E. A. Thomas).

pelo tempo que os camundongos levaram para voltar à posição normal após serem colocados de costas em um berço (Figura 14.3). A seleção para essa medida de sensibilidade ao álcool teve sucesso, um resultado que apresentou uma demonstração convincente da importância dos fatores genéticos (Figura 14.4). Após 18 gerações de reprodução seletiva, os animais de sono longo (SL) “dormiram” uma média de duas horas. Muitos dos camundongos de sono curto (SC) nem chegaram a ser nocauteados, e a sua média de “tempo de sono” foi de aproximadamente apenas dez minutos. Na 15ª geração, não houve sobreposição entre as linhagens SL e SC (Figura 14.5). Isto é, todos os camundongos da linhagem SL dormiram mais do que qualquer camundongo da linhagem SC.

A divergência constante das linhagens por 18 gerações indica que muitos genes afetam essa medida. Se estivessem envolvidos apenas um ou dois genes, em poucas gerações as linhagens seriam completamente divergentes. As linhagens

selecionadas proporcionam modelos animais importantes para pesquisas adicionais a respeito das vias entre genes e comportamento. Por exemplo, as linhagens SL e SC foram amplamente usadas como modelos da sensibilidade ao alcoolismo nos camundongos (Collins, 1981). Outros estudos de seleção obtiveram sucesso na distinção de camundongos quanto à suscetibilidade a crises durante a abstinência na dependência de álcool e no consumo voluntário de álcool em ratos (Crabbe et al., 1985). Estes são efeitos genéticos consistentes. Por exemplo, os camundongos da linhagem selecionada para suscetibilidade a crises são tão sensíveis à abstinência que apresentam sintomas após uma única injeção de álcool. Os modelos genéticos com camundongos continuam a ser muito usados na pesquisa genética molecular (Bennett et al., 2006).

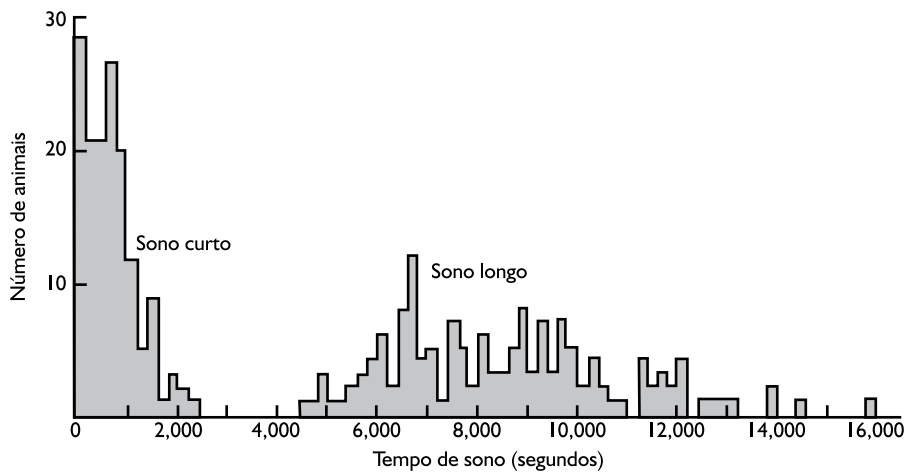
Os primeiros estudos psicofarmacogenômicos com camundongos foram realizados para identificar QTLs associados a comportamento relacionado com drogas (Crabbe et al., 1999). Por exem-

**FIGURA 14.4**

Resultados do estudo de seleção do tempo de sono após ingestão de álcool. A seleção foi suspensa entre as gerações 6 e 8 (extraído de McClearn, não publicado).

plo, vários grupos mapearam QTLs para a preferência de ingestão de álcool na metade do cromossomo 9 de camundongos (Phillips et al., 1998a), uma região que inclui genes que codificam o subtipo *D2* do receptor de dopamina. Estudos com camundongos cujo receptor *D2* foi

nocauteado revelaram que eles apresentavam preferência reduzida pela ingestão de álcool. Cada QTL conferia uma diferença no “tempo de sono” de aproximadamente 20 minutos. Ou seja, um camundongo que possuísse o alelo SL em um destes *locus* ficaria sedado por apro-

**FIGURA 14.5**

Distribuições do tempo de sono com álcool após 15 gerações de seleção (extraído de McClearn, não publicado).

ximadamente 20 minutos a mais do que um que tivesse o alelo SC. Contudo, se ele possuísse cinco alelos SL, seu genótipo poderia explicar 130 minutos do total dos 170 minutos correspondentes à diferença de tempo de sono entre os camundongos SL e SC. Tais diferenças na sensibilidade cerebral ao etanol, em populações humanas, podem ser responsáveis pelas consequências letais do beber compulsivo em alguns indivíduos (Heath et al., 2003).

Foram mapeados muitos QTLs para respostas relacionadas ao álcool, como a sua ingestão, perda do reflexo de postura correta induzida pelo álcool e abstinência aguda; e também relacionados a crises por cocaína, preferência por morfina e analgesia (Figura 14.6) (Crabbe et al., 1999; Lovinger e Crabbe, 2005). A pesquisa do QTL em camundongos é especialmente empolgante porque ela pode apontar QTLs candidatos que podem ser testados na pesquisa do QTL humano (Lovinger e Crabbe, 2005). Os estudos com camundongos mutantes também demonstram os efeitos de genes específicos nas respostas comportamentais a drogas. Por exemplo, causar uma mutação em um gene receptor de serotonina em camundongos leva a um aumento no consumo de álcool (Crabbe et al., 1996) e a um aumento na vulnerabilidade à cocaína (Rocha et al., 1998). Outro estudo encontrou sensibilidade a álcool, cocaína e metanfetamina em camundongos cujo gene receptor de dopamina *D4* foi nocauteado (Rubinstein et al., 1997). Além disso, descobriu-se que o silenciamento dos genes com a fita de DNA complementar antisense bloqueia os efeitos de drogas ao impedirem a síntese das moléculas receptoras em regiões específicas do cérebro (ver Capítulo 6) afetando as respostas comportamentais a inúmeras drogas (Bucks, Crabbe e Belknap, 2000).

O alcoolismo em humanos também já é alvo dos estudos de genética molecu-

lar há muito tempo (Reich et al., 1999) porque já se sabe muita coisa a respeito dos genes envolvidos no metabolismo do álcool (Lovinger e Crabbe, 2005). Uma investida inicial da pesquisa genética molecular envolveu um gene da aldeído desidrogenase (*ALDH2*). Um alelo *ALDH2* (*ALDH2*2*) que leva à inatividade de uma enzima chave no metabolismo do álcool ocorre em 25% dos chineses e em 40% dos japoneses, mas dificilmente é encontrada nos caucasianos. A produção de aldeído leva a sintomas desagradáveis como rubor e náusea quando álcool é consumido. Esse é um exemplo de um alelo mutante que protege contra o desenvolvimento do alcoolismo. Essa variante genética resulta no consumo reduzido de álcool e foi considerado como o motivo pelo qual os índices de alcoolismo são muito mais baixos nas populações asiáticas do que nas caucasianas (Hodgkinson, Mullan e Murray, 1991). Os mesmos sintomas são produzidos pela droga dissulfiram (Antabuse), base da terapia usada para deter o alcoolismo.

Como em muitas outras áreas da psicopatologia, foram relatados estudos em larga escala de busca por *linkages* em nível genômico, mas apresentam pouca convergência (Hill et al., 2004; Long et al., 1998; Prescott, Sullivan et al., 2006; Reich et al., 1998). Ao contrário de outras áreas, o alcoolismo tem um forte gene candidato, *ALDH2*, que explica em parte as diferenças étnicas no alcoolismo. Contudo, esse e outros genes relacionados com o metabolismo do álcool não apresentaram associações consistentes com o alcoolismo dentro dos grupos étnicos (Ball e Collier, 2002). Foram relatadas associações para outros genes candidatos, especialmente genes que codificam o GABA (ácido gama-aminobutírico) e a dopamina (Dick e Bierut, 2006; Edenberg e Foroud, 2006), embora a confirmação tenha sido limitada (Higuchi, Matsushita

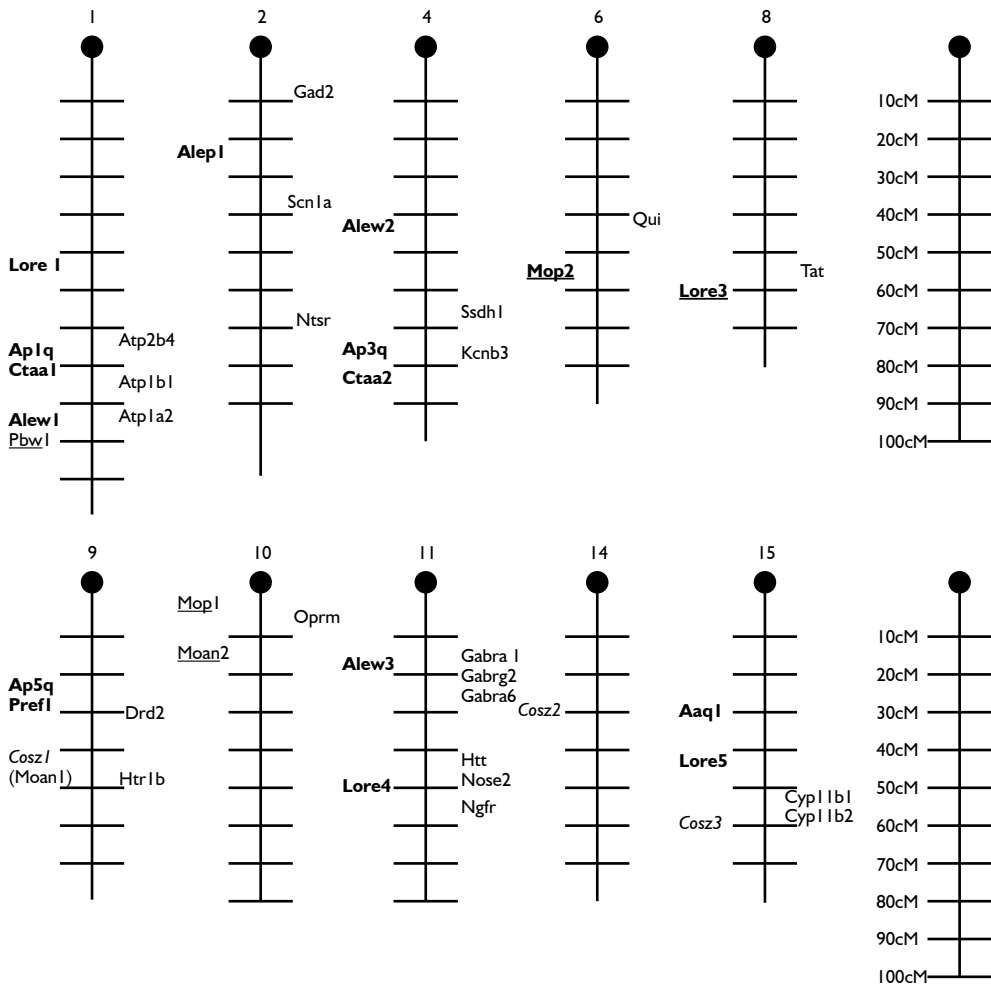


FIGURA 14.6

QTLs e genes candidatos relacionados ao consumo de drogas. Os QTLs identificados nos cromossomos 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 14 e 15 dos camundongos estão indicados na sua localização mais provável. Os QTLs relacionados com álcool estão indicados em negrito, os relacionados com cocaína em itálico, os relacionados com pentobarbital estão sublinhados e os relacionados com morfina estão entre parênteses. Os possíveis genes candidatos mapeados perto desses QTLs estão indicados à direita de cada cromossomo (adaptado com a permissão de Crabbe et al., 1999, p. 175).

e Kashima, 2006). Os genes de GABA, que codificam um sistema inibitório importante do sistema nervoso humano, tornaram-se alvo da pesquisa genética porque estudos da *linkage* apontaram para o cromossomo 4p, onde residem vários genes GABA. A evidência mais forte até agora surgiu de um desses genes receptores de

GABA (*GABRA2*), que também reflete a interação genótipo-ambiente anteriormente mencionada: o genótipo *GABRA2* que representa um alto fator de risco, passa a ser um risco menor para indivíduos casados (Dick et al., 2006a). O primeiro estudo de busca genômica por associação com alcoolismo relatou muitas associações com

amplitude de pequeno efeito, mas sem grandes efeitos (Johnson et al., 2006).

Resumindo

Os resultados de estudos de gêmeos e de adoção sobre alcoolismo variam muito, mas como um todo, eles sugerem herdabilidade modesta e pouca evidência de ambiente compartilhado. Foram relatados vários exemplos de interação genótipo-ambiente, em que o risco genético para o alcoolismo é maior em ambientes mais permissivos. A psicofarmacogenética tem sido uma área muito ativa de pesquisa, usando camundongos como modelo para o estudo de consumo e abuso de drogas, especialmente o álcool. Por exemplo, estudos de seleção documentaram influência genética em muitas respostas comportamentais a drogas. Foram identificados QTLs para comportamento relacionado com álcool em camundongos. Nas populações humanas, um gene aldeído desidrogenase (*ALDH2*) responde por algumas diferenças étnicas no alcoolismo. Estudos de *linkage* e associação ainda não apresentaram resultados consistentes, embora a evidência mais forte disponível envolva resultados de *linkage* e associação para um gene receptor do GABA (*GABRA2*).

Tabagismo

Aproximadamente um terço dos adultos americanos fumam atualmente, e a maioria é dependente da nicotina. A cada ano, em torno de um terço desses adultos tenta abandonar, mas apenas 3% tem sucesso. A nicotina causa mais dependência do que a maioria das drogas ilícitas e está entre as drogas mais letais. Somente nos Estados Unidos o uso de tabaco está associado à morte de centenas de milhares de pessoas a cada ano (Peto et al., 1992). Embora a nicotina seja um agente ambiental, as diferenças individuais de suscetibilidade às suas propriedades que levam ao vício são influenciadas

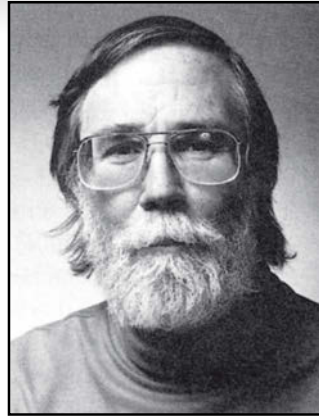
por fatores genéticos. Cinco estudos com gêmeos, cada um com mais de mil pares de quatro países, apontam para influência genética no tabagismo (Heath e Madden, 1995). Por exemplo, o estudo maior inclui 12.000 pares da Suécia, dos quais metade fumava (Medlund et al., 1977). Se um dos gêmeos fumava no momento, a probabilidade de que o cogêmeo fumasse era de 75% entre os gêmeos idênticos e de 63% entre os fraternos. Por meio desses estudos, as análises baseadas no modelo do limiar de predisposição (ver Capítulo 3) sugerem herdabilidades de predisposição de fumar de aproximadamente 60% e alguma influência do ambiente compartilhado (Heath e Madden, 1995). Estudos mais recentes, como o que avaliou gêmeos da população na Finlândia, confirmam as evidências apresentando resultados similares (Broms et al., 2006), com herdabilidade ainda mais alta em estudos que usam medidas diretas da dependência de nicotina (Prescott, Madden e Stallings, 2006). Um estudo sugere que uma medida chave de dependência de nicotina que está sob influência de fatores genéticos é o tempo que o fumante leva para começar a fumar logo após acordar (Haberstick et al., 2007). Esses resultados referem-se ao hábito de fumar cigarros. Um outro estudo interessante encontrou que fumar tabaco em cachimbos e charutos não apresentava influência genética nem influência substancial do ambiente compartilhado (Schmitt et al., 2005).

As razões pelas quais as pessoas começam a fumar parece diferir das razões pelas quais elas persistem em fumar e a quantidade que fumam (Heath e Martin, 1993). Por exemplo, o ambiente compartilhado, provavelmente mais em função dos pares do que dos pais, desempenha um papel maior na iniciação de fumar do que na persistência em fumar (Hamilton et al., 2006; Rowe e Linver, 1995); isso é similar ao resultado desenvolvimental menciona-

GENERALIDADES

John Crabbe desenvolve suas pesquisas no Centro Médico de Portland, USA (VA Medical Center) e no Departamento de Neurociência Comportamental da Universidade de Saúde e Ciência de Oregon (Oregon Health Science University), em Portland, USA, desde 1979. É diretor do NIH Portland Alcohol Research Center. Ingressou na escola de graduação na Universidade do Colorado, em 1968, para obter o Ph.D. em psicologia social.

Por casualidade, Crabbe foi desviado para o estudo da neurociência do comportamento no recém fundado Instituto de Genética do Comportamento, em Boulder. Desde então ele vive rodeado de camundongos. Seu interesse está na compreensão das diferenças individuais de susceptibilidade ao abuso de drogas e suas bases neurobiológicas. Ele utiliza linhagens consanguíneas, linhagens criadas seletivamente, populações especializadas para mapeamento genético e camundongos com mutações nulas para vários genes. Recentemente ele vem desenvolvendo testes comportamentais em camundongos que podem ser usados para dissecar as contribuições genéticas para diferentes aspectos das respostas relacionadas. Por exemplo, ele está estudando como é que alguns genes podem afetar uma medida da coordenação motora, mas não outras tarefas que, aos olhos do experimentador, parecem virtualmente idênticas. Está também desenvolvendo novas medidas da abstinência de álcool. Mais recentemente, começou a criar seletivamente linhagens de camundongos que ingerem álcool voluntariamente até ficarem intoxicados, ou seja, um modelo para o estudo do comportamento de estudantes universitários.



do em relação ao uso de álcool. Um extenso modelo de estudo com gêmeos que incluiu os pais encontrou que o ambiente compartilhado que exerce influência é o ambiente compartilhado entre gêmeos, mas não entre pais e filhos (Maes et al., 2006). Estudos multivariados sugerem que os efeitos genéticos sobre a iniciação diferem daqueles sobre a persistência em fumar (Broms et al., 2006). Outro resultado multivariado interessante é que a genética do fumar persistente parece ser mediada pela vulnerabilidade genética à abstinência de nicotina (Pergadia, Heath, Martin e Madden, 2006).

Atualmente, os pesquisadores estão tentando identificar genes específicos responsáveis por esses efeitos genéticos. Os estudos sobre a genética molecular do tabagismo vem investigando primariamente os genes relacionados aos receptores de nicotina (por exemplo, *CHRNA2*) e ao metabolismo da nicotina (genes *CYP*), como

também os genes da dopamina e da serotonina envolvidos nos caminhos da gratificação do cérebro, embora ainda não tenham surgido achados consistentes (Prescott, Madden e Stallings, 2006). Quatro estudos da *linkage* foram realizados em quatro países diferentes; não foram encontradas regiões da *linkage* consistentes, talvez porque os estudos focalizaram-se no fumar e não na dependência à nicotina (Prescott, Madden e Stallings, 2006).

Outras drogas

Estudos com linhagem consanguínea e de seleção realizados com ratos documentaram a influência genética na sensibilidade a quase todas as drogas sujeitas a abuso (Crabbe e Harris, 1991). Os estudos com humanos são difíceis de serem conduzidos porque drogas como anfetaminas, heroína e cocaína são ilegais e a exposição

a elas muda com o passar do tempo (Seale, 1991). Estudos familiares mostraram um aumento de aproximadamente oito vezes do risco de abuso de drogas em parentes dos sujeitos que abusam de drogas. Tais resultados foram obtidos para uma ampla gama de drogas como maconha, sedativos, opiáceos e cocaína (Ball e Collier, 2002; Merikangas et al., 1998). Os dois principais estudos com gêmeos sobre o abuso de uma grande variedade de drogas foram realizados nos Estados Unidos. Um deles envolveu veteranos americanos da guerra no Vietnã (Tsuang et al., 2001) e o outro envolveu gêmeos na Virgínia (Kendler, Karkowski, Neale e Prescott, 2000). Os dois estudos apresentaram evidências de herdabilidades substanciais de predisposição ao vício (em torno de 30% a 70%) e pouca evidência de influência do ambiente compartilhado com várias drogas que causam dependência. Foram encontrados resultados similares em um estudo mais recente com a população de gêmeos na Noruega (Kendler, Aggen, Tambs e Reichborn-Kjennerud, 2006). Um foco recente da pesquisa tem sido as questões do desenvolvimento (Zucker, 2006). Por exemplo, como foi encontrado para o álcool e para o fumo, os fatores ambientais familiares compartilhados desempenham um papel na iniciação, mas os fatores genéticos são responsáveis em grande parte por uso e abuso posteriores (Kendler e Prescott, 1998; Rhee et al., 2003). Análises genéticas multivariadas indicam que os mesmos genes medeiam em grande parte a vulnerabilidade entre as diferentes drogas (Jang, 2005), mas a influência do ambiente compartilhado na adolescência é mais específico de alguma droga (Young et al., 2006). Um achado interessante é que a exposição a drogas apresenta influência genética, um tipo de correlação genótipo-ambiente (Kendler, 2001), ou seja, foi encontrada herdabilidade significativa não apenas para o uso de

maconha, estimulantes, sedativos, cocaína, opiáceos e psicodélicos, mas também para a exposição a cada droga. A exposição a drogas é geralmente, e razoavelmente, considerada como um fator de risco ambiental. Entretanto, resultados como esses levantam a possibilidade de que fatores genéticos contribuam para a experiência, um tópico que será discutido no Capítulo 16.

A genética molecular dos comportamentos relacionados a drogas foi examinada em camundongos, especialmente nos modelos transgênicos de respostas a opiáceos, cocaína e anfetamina. Foram estabelecidas mais de três dúzias de modelos transgênicos em camundongos para as respostas a essas drogas (Ball e Collier, 2003). A pesquisa de QTLs em camundongos também tem sido ativa (Crabbe et al., 1999), incluindo os genes envolvidos nos mecanismos de gratificação e também a preferência e a resposta a drogas (Goldman, Oroszi e Ducci, 2005). Existem estudos sobre a ligação de genes com outras drogas além do álcool. Um estudo de QTL na adolescência sugeriu que duas regiões estavam envolvidas com a vulnerabilidade ao abuso de substância (Stallings et al., 2003); estas duas regiões também estão relacionadas ao comportamento antissocial geral (Stallings et al., 2005). Os estudos de genes candidatos ainda não apresentaram achados consistentes (Ball e Collier, 2002). Como mencionado para o alcoolismo, o primeiro levantamento genômico em busca por associações com genes que causam dependência a outras drogas que não o álcool relatou muitas associações fracas mas nenhuma muito significativa (Liu et al., 2005).

Resumindo

Como no caso do alcoolismo, foi encontrada influência genética moderada e pouca influência do ambiente compartilhado quanto ao tabagismo e ao abuso de drogas ilícitas, embora a in-

fluência do ambiente compartilhado desempenhe um papel maior na iniciação ao tabagismo. A pesquisa genética multivariada sugere que os mesmos genes medeiam em grande parte a vulnerabilidade nas diferentes drogas, embora a influência do ambiente compartilhado seja mais específica para cada uma. A exposição a drogas também é influenciada por fatores genéticos, uma correlação genótipo-ambiente. Foram relatados poucos estudos de busca por genes relacionados e por genes candidatos em relação ao uso e ao abuso dessas drogas em comparação com o álcool. Ainda não surgiram resultados consistentes.

PSICOLOGIA E ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é outro exemplo de uma nova área nas ciências do comportamento que está sendo introduzida na pesquisa genética. Como na psicologia da saúde, o envelhecimento é uma área de grande significado. A expectativa de vida na maioria das sociedades está aumentando, principalmente como consequência de melhorias nos cuidados com a saúde. Por exemplo, nos Estados Unidos, o número de pessoas acima dos 65 anos vai dobrar de 10 para 20% nos próximos 30 anos (U.S. Bureau of the Census, 1995). O grupo de adultos que mais cresce é o daqueles com mais de 85 anos. Em todo o mundo, este grupo está crescendo quase duas vezes mais rápido do que a população como um todo (Chawla, 1993). Embora ocorram mudanças óbvias no final da vida, não é possível agrupar esses indivíduos em uma categoria de “idosos”, porque os adultos mais velhos diferem muito biológica e psicologicamente. A questão da genética é saber até que ponto os fatores genéticos contribuem para as diferenças individuais do funcionamento no final da vida.

Surpreendentemente, poucas pesquisas genéticas referentes às ciências do comportamento foram direcionadas para a última metade da vida. O Capítulo 7 des-

creveu a pesquisa genética sobre a demência, para a qual foi encontrada influência genética moderada. A demência é uma área focal da pesquisa genética molecular. Foram identificados vários genes que justificam a maioria dos casos de uma forma rara de demência que ocorre na metade da idade adulta. O melhor exemplo de um QTL em genética do comportamento é a associação entre a apolipoproteína E e o típico início tardio da demência.

Outro achado interessante em relação à genética e o envelhecimento cognitivo foi descrito no Capítulo 8: a herdabilidade da habilidade cognitiva geral aumenta durante a vida. No final da vida, as estimativas de herdabilidade chegam a 80%, uma das herdabilidades mais altas relatadas para traços comportamentais, embora nos indivíduos muito velhos ela possa declinar novamente (Figura 14.7). Não foram realizadas pesquisas suficientes sobre habilidades cognitivas específicas durante a vida para que se possa concluir se as suas herdabilidades também aumentam durante o desenvolvimento. Contudo, essa conclusão parece provável, pelo menos como uma regra geral, porque a influência genética sobre as habilidades cognitivas específicas se sobrepõe muito àquela sobre as habilidades cognitivas gerais (Capítulo 9). No Capítulo 9 não está mencionada, na discussão da análise genética multivariada, uma distinção feita no campo da cognição e do envelhecimento entre habilidades “fluidas”, como a habilidade espacial, que declina com a idade e as habilidades “cristalizadas”, como o vocabulário, que cresce com a idade (Baltes, 1993). Embora se tenha presumido que as habilidades fluidas tenham uma base mais biológica e as cristalizadas sejam mais baseadas na cultura, a pesquisa genética encontrou, até o momento, que ambas são igualmente herdáveis (Pedersen, 1996). A pesquisa começou a identificar genes associados ao envelheci-

mento cognitivo normal separadamente do estudo da demência patológica (Deary, Wright, Harris, Whalley e Starr, 2004; Zubenko et al., 2007).

No que concerne à psicopatologia e à personalidade, os poucos estudos genéticos no final da vida apresentam resultados similares aos descritos nos capítulos 10-13 quando foram discutidas pesquisas referentes ao início da vida (Bergeman, 1997). Por exemplo, para a depressão no

fim da vida, estudos de gêmeos indicam herdabilidades modestas, similares às que são encontradas no início da vida (Gatz et al., 1992; Johnson, McGue, Gaist, Vaupel e Christensen, 2002). Para a personalidade, o comportamento do tipo A (atitude contínua e vigorosa luta em direção aos objetivos e competitividade que é de interesse especial devido à sua conhecida ligação com cardiopatias) apresenta herdabilidade moderada típica de outras me-



FIGURA 14.7

Gêmeas MZ de 93 anos que participaram de um estudo sobre o funcionamento cognitivo no final da vida, e fotos delas quando eram crianças (McClearn et al., 1997). As gêmeas não apenas continuam a se parecer fisicamente no final da vida, como também continuam a ter desempenhos similares nas medidas de habilidade cognitiva (reproduzido com a permissão da revista *Science*, 6 de junho, 1997. Direitos reservados, 1997, Associação Americana para o Avanço da Ciência).

didadas da personalidade em gêmeos idosos (Pedersen, Lichtenstein et al., 1989). Outra área importante da personalidade é o *locus* de controle, (o grau em que o sujeito determina sua conduta e seu próprio comportamento baseado na capacidade de autocontrole) que se refere a até que ponto se acredita que os resultados são devidos ao comportamento da pessoa ou ao acaso. Para alguns indivíduos idosos, esse senso de controle declina e isso está ligado a declínios no funcionamento psicológico e à saúde debilitada. Um estudo com gêmeos no final da vida encontrou influência genética moderada para dois aspectos do *locus* de controle: senso de responsabilidade e direção da vida (Pedersen, Gatz, Plomin, Nesselrode e McClearn, 1989). Contudo, a variável-chave no papel do acaso em determinados resultados na vida não apresentou influência genética e substancial influência do ambiente compartilhado. Este achado, embora ainda precise ser confirmado, diferencia-se dos achados usuais em pesquisa da personalidade sobre a influência genética moderada e a influência ambiental não compartilhada. A alta estabilidade da personalidade no final da vida é mediada em grande parte por fatores genéticos (Johnson, McGue e Krueger, 2005; Read et al., 2006).

O famoso Oliver Wendell Holmes, da Corte Suprema de Justiça dos Estados Unidos, zombou dizendo que “aqueles que desejam longa vida devem procurar, por meio de um anúncio, um par de genitores que pertençam a famílias longevas” (Cohen, 1964, p.133). Contudo, a pesquisa genética indica apenas uma influência genética modesta na longevidade, com herdabilidades de aproximadamente 25% (Bergeman, 1997), embora exista alguma sugestão de que a influência genética na longevidade aumente em idade mais avançada (Hjelmborg et al., 2006). O *APOE* é o único gene que demonstrou estar asso-

ciado às diferenças individuais na longevidade humana, provavelmente devido à sua ligação com a doença cardiovascular, e não com a demência (Christensen, Johnson e Vaupel, 2006). Muitas pesquisas genéticas em não humanos (especialmente camundongos, moscas da fruta e nematoides) estão tentando identificar os genes associados à longevidade (Finch e Ruvkun, 2001; Shmookler Reis, Kang e Ayyadevara, 2006). Por exemplo, foram relatados sete modelos genéticos com camundongos para mostrar o aumento na longevidade (Liang et al., 2003). Na mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*, o cruzamento seletivo, a análise de QTL e a análise mutacional identificaram mais de 40 genes relacionados ao processo de envelhecimento (Poirier e Seroude, 2005). Em nematoides (*C. elegans*), foram encontrados mais de 70 genes que influenciam a longevidade (Braeckman e Vanfleteren, 2007).

Os psicólogos estão especialmente interessados no quanto vivemos bem, na qualidade de vida e não apenas na quantidade de tempo que vivemos. A saúde e o funcionamento na vida diária apresentam modesta influência genética no final da vida, como acontece com a relação entre saúde e bem-estar psicológico (Harris et al., 1992) e a satisfação na vida (Plomin e McClearn, 1990). Outro aspecto da qualidade de vida é a competência autopercebida. Um estudo de gêmeos idosos encontrou que seis variáveis de competência autopercebida, incluindo habilidades interpessoais, intelectuais e domésticas, apresentam herdabilidades de aproximadamente 50% (McGue, Hirsch e Lykken, 1993). Para alguns de nós, a perda do cabelo no final da vida contribui para uma redução na qualidade de vida; e um estudo recente de gêmeos sugere que as diferenças individuais na calvície em homens acima de 70 anos são 80% herdáveis (Rexbye et al., 2005).

Resumindo

Surpreendentemente, poucos estudos de genética do comportamento foram direcionados para a última metade da vida. No entanto, a demência é uma das áreas mais intensas de pesquisa genética molecular. O melhor exemplo de um QTL em genética do comportamento é a associação entre a apolipoproteína E e o início tardio da demência. A longevidade apresenta apenas uma influência genética modesta, embora muitas pesquisas em animais não humanos tenham tentado identificar os genes que prolongam a vida. Os poucos estudos de gêmeos e de adoção sobre traços comportamentais apresentam resultados que são em geral similares aos encontrados no início da vida. Os indicadores da qualidade de vida no final da vida também apresentam alguma influência genética.

RESUMO

Duas novas áreas da psicologia a partir das quais estão surgindo resultados genéticos interessantes são a psicologia da saúde e o envelhecimento. Um exemplo de pesquisa genética sobre psicologia da saúde refere-se ao peso corporal e à obesidade. Embora a maioria das teorias sobre ganho de peso seja ambiental, a pesquisa genética mostra de forma consistente uma influência genética substancial nas diferenças de peso corporal, com herdabilidades em torno de 70%. Também interessante à luz das teorias ambientais é o achado consistente de que o ambiente familiar compartilhado não afeta o peso. Estudos genéticos longitudinais indicam que as influências genéticas sobre o peso são surpreendentemente estáveis após a primeira infância, embora existam algumas evidências de mudança genética mesmo durante a idade adulta. O peso corporal e a obesidade são alvo de muitas pesquisas bem-sucedidas de genética molecular em camundongos e humanos.

Outro exemplo obtido da psicologia da saúde refere-se aos vícios. O alcoolismo

apresenta influência genética moderada, com maior influência no caso do alcoolismo com início precoce, grave e associado à agressão. Foram relatados vários exemplos da interação genótipo-ambiente em que ambientes mais permissivos produzem maior herdabilidade do alcoolismo. Os estudos de seleção em camundongos quanto aos comportamentos relacionados ao álcool demonstram a influência genética, proporcionam modelos animais para pesquisa e produzem QTLs. A persistência e a quantidade do fumar também apresentam influência genética moderada; o início do comportamento de fumar apresenta um papel maior da influência do ambiente, provavelmente por causa dos amigos e não dos pais. A genética também afeta o risco de uso de drogas ilícitas tais como anfetaminas, heroína e cocaína; os mesmos genes são em grande parte mediadores da vulnerabilidade a essas drogas. Uma área ativa da pesquisa em genética do comportamento são os estudos farmacogenéticos das respostas em camundongos relacionadas às drogas. Os estudos de genética molecular também começaram a revelar alguns QTLs relacionados à vulnerabilidade genética no alcoolismo humano e com uma dimensão menor para outras drogas.

Só recentemente é que a pesquisa genética direcionou-se para a última metade da vida. A demência e o declínio cognitivo no final da vida são áreas de intensa pesquisa genética molecular. Quanto à habilidade cognitiva geral, estudos de gêmeos e de adoção indicam que a herdabilidade aumenta durante a infância. A psicopatologia e a personalidade apresentam em geral resultados similares aos encontrados em faixas mais jovens, herdabilidade moderada e sem ambiente familiar compartilhado. Embora a longevidade somente apresente influência genética moderada, diversas medidas de qualidade de vida mostram uma influência genética apenas modesta em estudos de indivíduos idosos.

Conforme indicado nos capítulos anteriores, a pesquisa genética quantitativa mostra com consistência que a genética contribui de forma importante para as diferenças individuais em quase todos os comportamentos, como habilidades e transtornos de aprendizagem, psicopatologia e personalidade. Também já vimos nesses capítulos que a genética quantitativa e a molecular estão se unindo no estudo dos traços complexos e transtornos comuns. A pesquisa genética molecular, que tenta identificar os genes específicos (QTLs) responsáveis pela herdabilidade desses comportamentos, começou recentemente a identificar tais genes. A pesquisa mais recente que busca por associações ao longo do genoma com amostras grandes sugere que as herdabilidades de traços complexos e transtornos comuns se devem a muitos genes de pequeno efeito. No entanto, a base da genética do comportamento é: herdabilidade significa que

a variação do DNA gera a variação comportamental e assim, precisamos encontrar essas sequências de DNA para entender os mecanismos pelos quais os genes afetam o comportamento.

O objetivo não é apenas encontrar os genes associados ao comportamento, mas também entender as interações entre ambos e os mecanismos pelos quais os genes afetam o comportamento, às vezes chamados de *genômica funcional* (Figura 15.1). Este capítulo examina as formas pelas quais os pesquisadores estão tentando ligar os pontos entre os genes e o comportamento. (Ver Quadro 15.1 para uma discussão de alguns aspectos filosóficos relevantes.) Começamos com a expressão gênica, não apenas a expressão de um gene de cada vez, mas de todos os genes no genoma, denominada *transcriptoma*. O próximo nível de análise das vias de interação ao longo dos caminhos que vão dos genes até o comportamento refere-

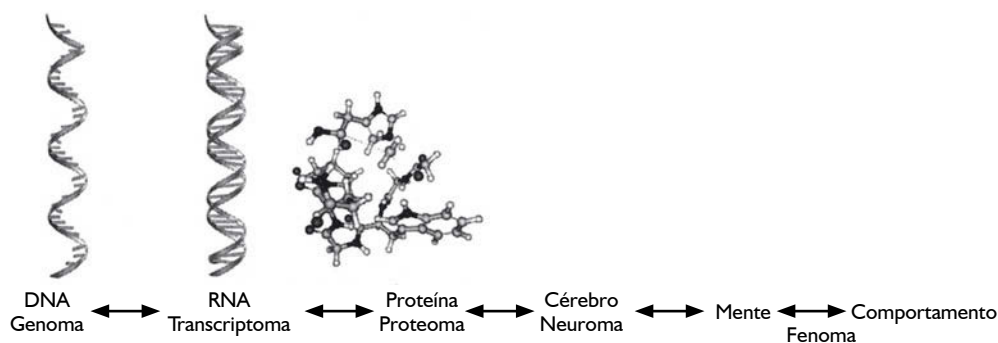


FIGURA 15.1

A genômica funcional inclui todos os níveis de análises, que vão desde o genoma até o comportamento. Este capítulo tem seu foco no transcriptoma, no proteoma e no cérebro.

-se a todas as proteínas codificadas pelo transcriptoma, denominadas *proteoma*. A seguir vem a etapa de análise no cérebro que, continuando com o tema “ômico”, foi chamado de *neuroma*. Este capítulo para no nível cerebral da análise, porque a mente (cognição e emoção) e o comportamento (às vezes chamados de *fenoma*) foram o foco dos capítulos 7 até 14.

Devemos observar que este capítulo não é a respeito do transcriptoma, do pro-

teoma ou do neuroma em si, três das áreas mais ativas de pesquisa em todas as ciências da vida. Em vez disso, este capítulo se refere à questão mais focalizada do papel da expressão dos genes, das proteínas e do cérebro na mediação dos efeitos genéticos sobre as diferenças individuais no comportamento. O ambiente desempenha um papel crucial em cada passo dos caminhos entre os genes e o comportamento; este é o tópico do Capítulo 16.

QUADRO 15.1

NÍVEIS DE ANÁLISE

A relação entre cérebro e “mente” (constructos mentais) foi um tema central da filosofia durante quatro séculos, desde que Descartes advogou um dualismo mente-corpo em que mente era o não físico. Como atualmente esse dualismo é rejeitado de uma forma geral (Bolton e Hill, 2004; Kendler, 2005), vamos simplesmente fazer valer a visão de que todo o comportamento é biológico, no sentido geral de que depende de processos físicos. Isso significa que o comportamento pode ser reduzido à biologia (Bickle, 2003)? Como todo o comportamento é biológico, parece que a resposta lógica deve ser “sim”. Contudo, o significado de dizer que todo o comportamento é biológico é igual a dizer que todo o comportamento é genético (porque sem DNA não pode haver comportamento), ou que todo o comportamento é ambiental (porque sem o ambiente não pode haver comportamento).

A saída que a genética do comportamento tem para essa questão aparentemente insolúvel é focar empiricamente nas diferenças individuais de comportamento e investigar até que ponto as diferenças genéticas e ambientais podem justificar essas diferenças no comportamento (ver Capítulo 5). A questão neste capítulo é considerar alguns dos níveis de análise que se encontram entre os genes e o comportamento. O objetivo último da genética do comportamento é compreender as ligações entre os genes e o comportamento em todos os níveis de análise.

Os diferentes níveis de análise são mais ou menos úteis para se abordarem diferentes questões, como aquelas referentes às causas ou às curas (Bolton e Hill, 2009). A *genômica funcional* geralmente assume uma abordagem do específico para o amplo que começa ao nível das células e da biologia molecular. A expressão *genômica comportamental* foi proposta como um antídoto que enfatiza o valor de uma abordagem do amplo para o específico, que tenta entender como os genes funcionam ao nível do comportamento de todo o organismo (Plomin e Crabbe, 2000). A genômica comportamental pode ser mais proveitosa do que outros níveis de análise em termos de predição, diagnóstico, intervenção e prevenção dos transtornos do comportamento.

Finalmente, as relações entre os níveis de análise devem ser consideradas correlacionais até que sejam comprovadas como causais, sendo esse o motivo por que as conexões entre os níveis na Figura 15.1 têm setas nos dois sentidos. Por exemplo, as associações entre as diferenças cerebrais e as diferenças comportamentais não são necessariamente causadas pelas diferenças cerebrais: o comportamento pode causar mudanças na estrutura e na função cerebral. Um exemplo chamativo é que o hipocampo posterior, uma parte do cérebro que armazena as representações espaciais do ambiente, é significativamente maior nos motoristas de táxi de Londres (Maguire et al., 2000); o tamanho está correlacionado com o número de anos dirigindo um táxi (Maguire, Woollett e Spiers, 2006). Igualmente, as correlações entre a expressão do gene e o comportamento não são necessariamente causais, porque o comportamento pode mudar a expressão dos genes. Um ponto crucial é que a única exceção a essa regra é o DNA: as correlações entre as diferenças na sequência do DNA e as diferenças no comportamento são causais no sentido de que o comportamento não muda a sequência do nucleotídeo do DNA. Neste sentido, o DNA está em uma classe causal independente.

O TRANSCRIPTOMA: EXPRESSÃO GÊNICA AO LONGO DO GENOMA

A expressão gênica é o primeiro passo de qualquer via entre genes e o comportamento: um polimorfismo no DNA só poderá ter um efeito quando o gene for expresso. Alguns genes, denominados genes constitutivos, são expressos em um ritmo constante na maioria das nossas células; outros são expressos quando o seu produto é necessário em resposta ao ambiente.

Conforme explicado no Capítulo 4, a expressão dos genes é um processo que tem muitos passos e que começa quando o DNA é transcrito em RNA. O foco da expressão gênica tem sido nos genes que codificam proteínas. Essas sequências de DNA são transcritas em RNAm e depois transformadas em sequências de aminoácidos que constituem as proteínas. Para os genes que codificam proteínas, a expressão é mais afetada pela alteração da velocidade do início da transcrição, mas outros fatores que afetam a expressão dos genes incluem alteração do transcrito de RNA, passagem do RNA através da membrana nuclear, proteção ou degradação do RNA transcrito no citoplasma, velocidade de tradução do RNAm e da modificação da proteína após a tradução. (Uma animação desses processos está disponível no site www.maxanim.com/genetics/Gene%20expression/Gene%20expression.htm).

Já foi esclarecido em anos recentes que boa parte do DNA é transcrita em RNA, mas o RNA não é transformado em proteínas e é, portanto, chamado de *RNA não codificador* (ver Capítulo 4). Os transcritos de RNA não codificador podem regular a expressão de outros genes sem serem transformados em proteínas. Essa regulação da expressão gênica através do RNA não codificador é afetada principalmente pela alteração no ritmo da transcrição, mas outros fatores incluem as mudanças no próprio transcrito do RNA e a

forma como ele interage com seus alvos reguladores, que são frequentemente os transcritos do RNAm.

Perfis da expressão gênica: microarranjos de RNA

Para o DNA codificador de proteínas e o não codificador, a expressão gênica pode ser avaliada pelo número de transcritos de RNA, que é o resultado dos vários processos mencionados, não apenas o processo inicial de transcrição. Em contraste com o DNA, que preserva fielmente o código genético em todas as células, em todas as idades e em todos os momentos, o transcrito de RNA se degrada rapidamente e é específico para um tecido, específico para uma idade e específico para um estado, conforme observado no Capítulo 4. Um método que causa entusiasmo é a habilidade dos microarranjos de DNA de avaliarem simultaneamente a expressão de todos os genes no genoma, denominada *perfil de expressão gênica*. Os microarranjos, para avaliar a expressão gênica, são semelhantes aos microarranjos descritos para SNP descritos no quadro 6.2, exceto pelo fato de que os microarranjos para estudo de expressão gênica avaliam a presença de transcritos de RNA que são complementares a um fragmento de DNA específico, em vez de identificarem um alelo particular do SNP. Além disso, o objetivo dos microarranjos para o estudo de expressão gênica é detectar a quantidade de cada fragmento do RNA; por essa razão, cada exame é representado com milhões de cópias. Em contraste, os exames do SNP detectam a presença ou a ausência de alelos do SNP; os exames múltiplos de cada alelo são usados apenas com o objetivo de aumentar a exatidão da genotipagem. Nos microarranjos para o estudo de expressão gênica as sondas estão limitadas às regiões de éxons que

avaliaram a transcrição de 2% do genoma correspondentes aos genes que codificam proteínas. Em 2005, foram disponibilizados os microarranjos tipo *tiling* (*tiling microarrays*) contém milhares e milhões de sondas de DNA, cada uma contendo pequenas regiões do genoma em intervalos regulares, com a finalidade de se detectar atividade transcricional em partes do genoma, incluindo assim o RNA não codificador e também o RNA codificador de proteínas (Royce et al., 2005). Os microarranjos tipo *tiling* confirmaram a suspeita de que boa parte do genoma é transcrita em RNA, a assim chamada matéria negra do genoma (Johnson et al., 2005). Outros avanços na compreensão da complexidade da expressão dos genes estão se desenvolvendo rapidamente (Carninci, 2006).

Os microarranjos tornam possível a definição de padrões temporais e espaciais de expressão gênica ao longo do genoma em diferentes momentos (por exemplo, durante o desenvolvimento, ou antes ou depois de intervenções) e em diferentes tecidos (por exemplo, em diferentes regiões cerebrais). Existem escores de estudos que investigaram mudanças no perfil da expressão gênica em resposta a drogas (Yufarov et al., 2005) e entre grupos como os de casos psiquiátricos e controles (Konradi, 2005). Embora uma revisão em 2004 de 5.000 estudos iniciais da expressão dos genes tenha encontrado problemas com a fidedignidade ou validade (Miklos e Maleszka, 2004), em anos recentes foram feitos progressos em relação ao método de microarranjos e suas análises (Allison et al., 2006; Cobb et al., 2005). No entanto, continuam a existir algumas limitações, como a dificuldade em detectar os transcritos de RNA quando são poucas cópias (Draghici et al., 2006; Wang et al., 2006).

O perfil de expressão gênica no cérebro é como a neuroimagem genética estrutural, na medida em que ele pode

criar um mapa dos padrões localizados de expressão gênica por todo o cérebro. Como a neuroimagem genética requer tecido cerebral, o seu uso na espécie humana está limitado a cérebros pós-morte e a amostras de tecido retiradas durante cirurgias, como no caso de tumores (Yamasaki et al., 2005), o que levanta questões a respeito da falta de controle quanto à expressão dos genes no momento da morte (Konradi, 2005). Por essa razão, a pesquisa com neuroimagem genética estrutural tem feito investigações principalmente em camundongos e não na espécie humana. Por exemplo, um extenso mapa de perfis de expressão de 20.000 genes no cérebro adulto de camundongos está disponível *online* para o público em geral (Lein et al., 2007; www.brain-map.org).

Os mapas de expressão gênica em função da estrutura cerebral são fundamentais porque os genes só podem funcionar se forem expressos. O objetivo seguinte é a neuroimagem genética funcional, estudando as mudanças na expressão genética no cérebro ao longo do tempo, por exemplo, durante o desenvolvimento ou após intervenções tais como drogas ou tarefas cognitivas. Essas pesquisas nas funções cerebrais precisam usar modelos animais. Por exemplo, no consórcio de pesquisa Genes to Cognition está em andamento uma pesquisa com camundongos, tendo como objetivo criar um mapa de perfis de expressão gênica por todo o cérebro durante o aprendizado e as tarefas de memória (Grant, 2003; www.genes2cognition.org).

Devido às limitações práticas e científicas da utilização de tecido cerebral pós-morte, os microarranjos serão muito mais aplicáveis à pesquisa humana se puderem ser usados tecidos facilmente disponíveis, como o sangue, para traçar o perfil de expressão dos genes. Foram relatadas algumas semelhanças entre a expressão no sangue e no cérebro (Gladke-

GENERALIDADES

Seth Grant graduou-se em Ciência, Medicina e Cirurgia na Universidade de Sydney, Austrália. Após o treinamento clínico, começou a trabalhar em pesquisa molecular básica no Laboratório Cold Spring Harbor, em Nova York, e trabalhou em câncer e diabete com camundongos transgênicos. Posteriormente trabalhou com Eric Kandel (ganhador do Nobel de 2000) na Universidade de Columbia e no Instituto de Psiquiatria do Estado de Nova York. Em 1994, filiou-se à Universidade de Edinburgo, onde foi professor de Neurociência Molecular e diretor do Centro de Neurociência. Atualmente, está trabalhando no Wellcome Trust Sanger Institute como diretor cientista e dirige o consórcio de pesquisa Do Gene à Cognição.



vich, Kaufman e Korf, 2004; Glatt et al., 2005; Nicholson et al., 2004; Pahl, 2005; Sharp et al., 2006; Sullivan, Fan e Perou, 2006). Embora o perfil de expressão gênica no sangue não possa ser usado para localizar padrões de expressão dos genes no cérebro, ele pode ser usado para tratar de algumas questões importantes, mais notadamente as diferenças no perfil de expressão dos genes como uma função do desenvolvimento ou em intervenções.

Em vez de estudar a expressão de cada gene isoladamente, os microarranjos possibilitam estudar perfis de expressão dos genes no transcriptoma, o que leva ao entendimento da expressão dos genes ao longo do genoma (Ghazalpour et al., 2006; Schadt, 2006).

Genética genômica

Discutimos até aqui a expressão dos genes a partir de uma perspectiva normativa, em vez de considerarmos as diferenças individuais. Só recentemente é que o campo da expressão dos genes se voltou para as diferenças individuais e suas causas e consequências (Cobb et al., 2005; Rockman e Kruglyak, 2006). Pesquisas muito recentes foram direcionadas à abordagem da expressão gênica como um traço fenotípico e a procura de QTLs (chamados de *QTLs de expressão* ou *eQTLs*) associados à expressão

dos genes em camundongos (Schadt, 2006; Williams, 2006) e em humanos (Morley et al., 2004). Este campo foi chamado de *genética genômica* para enfatizar as ligações entre o genoma e o transcriptoma (Jansen e Nap, 2001; Li e Burmeister, 2005; Petretto et al., 2006). Essas ligações se tornaram explícitas porque pesquisas recentes que usam microarranjos de DNA (ver Capítulo 6) podem ser usadas para avaliar o genoma quanto as associações com a expressão genômica investigado por microarranjo de expressão.

A pesquisa sobre a expressão dos genes ao longo do genoma em roedores beneficiou-se da disponibilidade de linhagens consanguíneas e especialmente linhagens consanguíneas recombinantes, o que facilita tanto a pesquisa genética quantitativa quanto a molecular (Chesler et al., 2005; Letwin et al., 2006; Peirce et al., 2006) e possibilita o acesso ao tecido cerebral. Contudo, na pesquisa com roedores, e também com humanos, muitas associações de eQTLs foram relatadas, mas poucas foram confirmadas. Essa é uma repetição da história contada no Capítulo 6, em que os efeitos genéticos sobre os traços complexos, incluindo diferenças individuais na expressão dos genes, parecem ser causados por muitos QTLs de pequeno efeito. Em consequência, serão necessárias amostras muito grandes para que se atinja uma força estatística adequada.

da para detectar associações fidedignas com os traços de expressão dos genes.

Expressão gênica como base biológica para a influência ambiental

A genética genômica procura identificar os QTLs responsáveis pela contribuição genética às diferenças individuais na expressão dos genes, mas até que ponto essas diferenças são genéticas na sua origem? Não se pode presumir que as diferenças individuais na expressão gênica sejam altamente herdáveis porque a expressão de certos genes ocorrem em resposta à variação ambiental intracelular e extracelular. De fato, os poucos e pequenos estudos genéticos que quantificaram os níveis de transcritos de RNA sugerem que as herdabilidades parecem ser em média modestas ao longo do genoma, o que implica que a maior parte da variabilidade nos níveis dos transcritos é devida a fatores ambientais (Cheung et al., 2003; Correa e Cheung, 2004; McRae et al., 2007; Monks et al., 2004; Sharma et al., 2005). Os membros de pares de gêmeos idênticos tornam-se cada vez mais diferentes quanto aos perfis de expressão gênica ao longo da vida (Fraga et al., 2005; Petronis, 2006).

Os fatores ambientais envolvidos na expressão dos genes fazem parte de uma área de pesquisa que se expande rapidamente, chamada *epigênese*, que envolve mudanças de longo prazo na expressão dos genes que continuam ao longo de gerações de células, incluindo o *imprinting* genômico (ver Capítulo 3) e mudanças na estrutura do cromossomo (Jaenisch e Bird, 2003). Somente em 2006 foram publicados mais de 1.600 trabalhos sobre epigênese. Um campo novo chamado *epigenômica* considera o transcriptoma inteiro (Callinan e Feinberg, 2006). A epigênese é por vezes discutida erroneamente

como se fosse uma alternativa à genética (Rakyan e Beck, 2006), em parte porque a pesquisa epigenética tende a colocar seu foco nas causas ambientais da expressão dos genes, como foi visto no exemplo das diferenças nos perfis de expressão gênica dentro dos pares de gêmeos idênticos. Além disso, as mudanças de longo prazo na expressão dos genes ao longo das gerações de células são frequentemente citadas incorretamente como “herdadas”. Deve ser reiterado que a expressão dos genes é um fenótipo; as diferenças individuais na expressão em si ou nos processos epigenéticos que levam a diferenças individuais na expressão podem ser devidas a diferenças genéticas (Richards, 2006) ou ambientais.

Os microarranjos podem levar a uma mudança de paradigma no estudo das influências ambientais nos transtornos de comportamento complexos ao considerar a expressão dos genes como a base biológica fundamental da influência ambiental. Essa perspectiva pode oferecer uma fundamentação biológica sobre a qual se possa construir uma compreensão dos níveis mais complexos de análise ambiental tipicamente estudados em pesquisa comportamental. Ela também pode ter um impacto de longo alcance na pesquisa translacional ao fornecer biomarcadores para diagnóstico diferencial e uma base biológica para o monitoramento das intervenções do ambiente, tais como drogas e outras terapias. Por exemplo, uma área extremamente ativa de pesquisa é a farmacogenômica, o estudo das mudanças em perfis de expressão dos genes em resposta a drogas (Yuferov et al., 2005). Outras intervenções ambientais podem ser investigadas da mesma maneira, mesmo em ambientes complexos como a parentalidade ou o estresse.

Conforme observado no início deste capítulo, não podemos esperar apresentar uma revisão de tudo o que se sabe a

respeito da expressão dos genes. O que é de especial interesse em termos das vias entre os genes e o comportamento é até onde as associações de DNA com o comportamento são mediadas pelas diferenças ambientais na expressão dos genes. Na próxima sessão continuaremos ao longo das vias entre os genes e o comportamento, considerando o próximo nível de análise, o proteoma.

Resumindo

O primeiro passo sistemático nos caminhos entre os genes e o comportamento é a expressão dos genes. Os efeitos genéticos sobre o comportamento só podem acontecer na medida em que os genes sejam expressos, um processo que se inicia com a transcrição do DNA em RNA. O transcriptoma se refere à expressão de todos os genes no genoma, que agora pode ser avaliado usando-se microarranjos que identificam, tanto o RNA codificador quanto o não codificador. As diferenças individuais na expressão dos genes devem ser consideradas como um traço fenotípico que pode ser causado por fatores genéticos e ambientais. O campo da genômica genética examina os eQTLs que respondem pela variação da herdabilidade na expressão dos genes, e o campo da epigenética examina os mecanismos ambientais na expressão dos genes. Os estudos de genética que quantificam a expressão dos genes como um fenótipo sugerem que as diferenças individuais na expressão podem não ser altamente herdáveis. O transcriptoma pode oferecer uma fundamentação biológica para os estudos do ambiente.

O PROTEOMA: PROTEÍNAS CODIFICADAS AO LONGO DO TRANSCRIPTOMA

O proteoma, que se refere a todo o conjunto de proteínas, é ainda mais estudado do que o transcriptoma, chegando a 5.000 publicações por ano em 2006. O aumento da complexidade dos estudos

do genoma para o transcriptoma é multiplicado muitas vezes quando avançamos do transcriptoma para o proteoma, por três razões. Primeiro, existem muito mais proteínas do que genes, em parte porque o processamento alternativo do RNA mensageiro pode produzir diferentes transcritos de RNAmaduro (Brett et al., 2002). Em segundo lugar, depois que as sequências de aminoácidos são sintetizados a partir do RNAm, elas passam por modificações, chamadas de *modificações pós-transcricionais*, que mudam a sua estrutura e assim alteram a sua função. Em terceiro lugar, as proteínas não trabalham isoladamente; sua função é afetada pelas suas interações com outras proteínas quando elas fazem parte de complexos proteicos.

O proteoma pode ser identificado usando-se géis sob um campo elétrico (eletroforese) para separar as proteínas em uma dimensão com base na sua alteração e em uma segunda dimensão com base no seu peso, chamado de *eletroforese bidimensional*. A precisão de identificação das proteínas foi imensamente melhorada pelo uso da espectrometria de massa, que analisa a massa e a carga em nível atômico (Aebbersold e Mann, 2003). Com o uso dessas técnicas, encontra-se disponível um mapa do proteoma de quase 5.000 complexos proteicos da mosca da fruta (Giot et al., 2003). Recursos similares estão disponíveis para o hipocampo do camundongo (Pollak, John, Hoeger e Lubec, 2006) e o do rato (Fountoulakis et al., 2005).

A quantidade relativa de cada proteína também pode ser estimada a partir da eletroforese em gel bidimensional. As diferenças individuais na quantidade de uma proteína em um tecido particular representam um traço de proteína que é análogo aos traços de transcritos de RNA discutidos na seção anterior. Assim como ocorre com o transcriptoma, o proteoma precisa ser considerado como um fenótipo

que pode ser atribuído a fatores genéticos e ambientais. Esses traços de proteína podem ser relacionados às diferenças individuais no comportamento. Por exemplo, estudos humanos que usam o líquido cerebrospinal relataram aproximadamente 300 diferenças nos níveis de proteína e modificações das proteínas nos transtornos psiquiátricos (Fountoulakis e Kossida, 2006).

Embora o transcriptoma seja o alvo de muitas pesquisas genéticas recentes, uma quantidade muito menor de pesquisas genéticas considerou o proteoma. Uma razão é que a mensuração do proteoma é mais difícil do que a do transcriptoma, que pode ser medido facilmente usando-se microarranjos. Os microarranjos estão sendo desenvolvidos para análise de proteínas, mas o problema é que, ao contrário das cadeias simples de nucleotídeos avaliadas por microarranjos de DNA e RNA, as proteínas têm diversos tamanhos, formas e composições químicas (MacBeath, 2002). O primeiro arranjo, e ainda o mais amplamente utilizado, consiste em anticorpos específicos de cada proteína. Os anticorpos são proteínas usadas pelo sistema imune para identificar e neutralizar organismos estranhos como bactérias e vírus. Nos microarranjos de proteínas, os anticorpos são designados para detectar proteínas específicas que foram rotuladas como fluorescentes. Contudo, os arranjos maiores podem apenas medir umas poucas centenas de proteínas. Muitas técnicas novas estão sendo desenvolvidas para criar microarranjos de proteína que usam o DNA em vez de anticorpos para detectar proteínas, o que vai completar a ponte que liga o transcriptoma e o proteoma (Eisenstein, 2006).

Similarmente ao que ocorreu com as pesquisas sobre o transcriptoma, o camundongo foi foco do trabalho proteômico devido à disponibilidade do tecido cerebral. Um estudo pioneiro examinou

8.767 proteínas do cérebro do camundongo e também outros tecidos, descobrindo que 1.324 dessas proteínas apresentavam diferenças confiáveis em um grande cruzamento (ver Capítulo 2) (Klose et al., 2002). Dessas proteínas, 466 foram mapeadas nos cromossomos. Embora essas ligações precisem ser confirmadas, os resultados genéticos são interessantes por duas razões: a maioria das proteínas apresentou ligação com várias regiões, e as posições nos cromossomos frequentemente diferiram das dos genes que codificam proteínas. Esses resultados sugerem que múltiplos genes afetam traços de proteínas. Um estudo mais recente, apresentando resultados similares, teve seu foco na expressão das proteínas no hipocampo (Pollak, John, Schneider, Hoeger e Lubec, 2006).

Resumindo

O segundo passo nos caminhos entre os genes e o comportamento é proteômico, todas as proteínas criadas pelo transcriptoma. O proteoma é consideravelmente mais complexo do que o transcriptoma e mais difícil de medir. No entanto, alguns mapas proteômicos preliminares estão à disposição, e já começou a pesquisa genética relacionando o proteoma ao genoma. Ainda resta muito a ser aprendido sobre as diferenças individuais no proteoma e sobre suas origens genéticas e ambientais. O objetivo da genética do comportamento é fazer uma relação entre o proteoma, o transcriptoma e o genoma, e seguir até o cérebro e o comportamento.

O CÉREBRO

Cada passo ao longo dos caminhos desde o genoma até o transcriptoma e proteoma envolve um enorme aumento de complexidade, mas isso não é nada em comparação com a complexidade do cérebro. Ele possui trilhões de junções entre os neurônios (*sinapses*), em vez de bilhões

de pares de base de DNA, e centenas de neurotransmissores, não apenas as quatro bases de DNA. Embora a estrutura tridimensional das proteínas e a sua interação nos complexos de proteína contribuam para a complexidade do proteoma, essa complexidade não é nada quando comparada à complexidade da estrutura tridimensional e às interações entre os neurônios no cérebro.

A neurociência (o estudo da estrutura e da função cerebral) é outra área extremamente ativa de pesquisa. Esta seção apresenta uma visão geral da neurogenética na sua relação com o comportamento. Como o cérebro é tão central nos caminhos entre os genes e o comportamento, os fenótipos cerebrais são por vezes chamados de *endofenótipos*, conforme discutido no Quadro 15.2. Neste capítulo, vamos nos referir às áreas do cérebro representadas na Figura 15.2 e à estrutura do neurônio mostrada na Figura 15.3.

Conforme discutido anteriormente neste capítulo, as pesquisas sobre o transcriptoma e o proteoma começaram a construir pontes de ligação com o cérebro ao criar mapas de expressão gênica e proteínas pelo cérebro. A maior parte dessas

pesquisas envolve modelos animais devido ao acesso ao tecido cerebral em animais não humanos. A enorme vantagem da pesquisa neurogenética na espécie humana é a disponibilidade da neuroimagem que, como será discutido posteriormente, possibilita que se avaliem a estrutura e a função do cérebro humano. Começamos, porém, por duas áreas importantes da pesquisa neurogenética sobre o comportamento que se focalizam nos modelos animais, particularmente a mosca das frutas, a *Drosophila*, e os camundongos: ritmos circadianos e aprendizagem e memória. A vantagem da pesquisa neurogenética com modelos animais é a possibilidade de usar mutações genéticas naturais e induzidas para dissecar os caminhos entre os neurônios e o comportamento. O terceiro exemplo de pesquisa neurogenética envolve a emoção na espécie humana, usando a neuroimagem.

Ritmos circadianos

A neurogenética dos ciclos diários de sono-vigília, chamados *ritmos circadianos* (do latim, significando “cerca de um dia”),

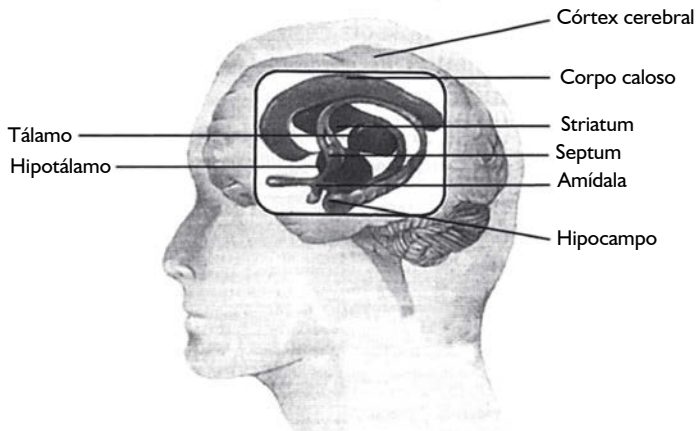
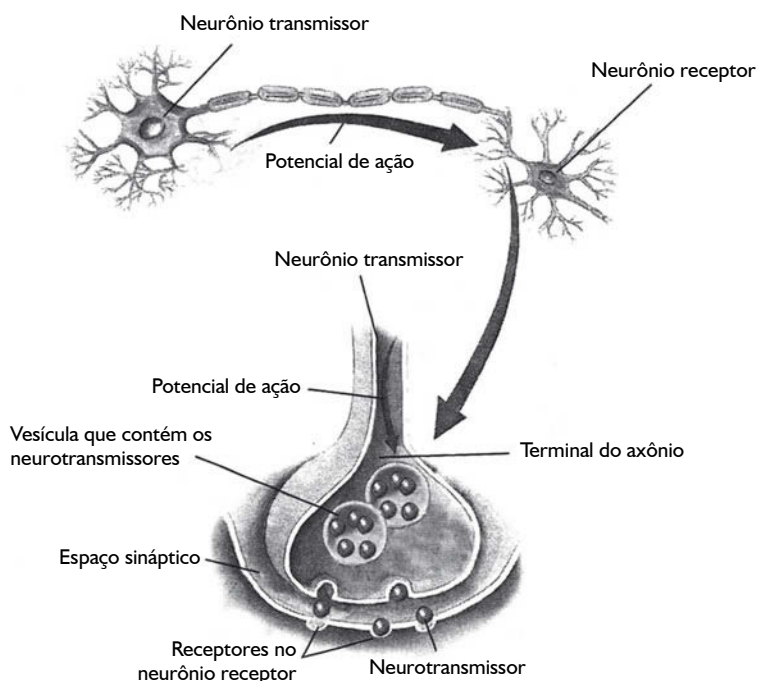


FIGURA 15.2

Estruturas básicas da parte do cérebro humano chamada de cérebro anterior.

**FIGURA 15.3**

O neurônio. Os impulsos elétricos (potenciais de ação) viajam de um neurônio para outro por um espaço na extremidade do axônio conhecida como sinapse. Os potenciais de ação liberam neurotransmissores no espaço sináptico. Os neurotransmissores se ligam aos receptores do neurônio receptor.

foi estudada primariamente em *Drosophila* e em camundongos (Rosato, Tauber e Kyriacou, 2006). Em 1971, foi isolada a mutação no gene *per* (*period*) *Drosophila*; essa mutação altera substancialmente a duração do período circadiano (Konopka e Benzer, 1971). Um grande esforço vem sendo realizado em direção à compreensão de como essa e outras mutações agem como um marca-passo no cérebro para afetar os ritmos circadianos.

Sabe-se atualmente que o gene *per* e outros genes constituem uma unidade central do mecanismo do relógio que opera em uma determinada parte do hipocampo chamada *núcleo supraquiásmico*, NSQ (Moore, 1999). A destruição do NSQ destrói o ciclo normal de sono-vigília. As proteínas codificadas pelos genes *clock*

regulam o ciclo do sono-vigília por meio de uma cascata de mudanças no nível dos hormônios, da melatonina e da temperatura corporal (Figura 15.4). As proteínas iniciam o processo, interagindo com a membrana da célula neural e sincronizando os neurônios do NSQ em um sistema denominado marca-passo do NSQ. O ciclo de 24 horas é causado em parte por uma curva de *feedback* autorreguladora em que os genes são normalmente transcritos; porém, quando as proteínas são sintetizadas, elas inibem a transcrição dos genes que as codificam. Quando as proteínas são degradadas durante as 24 horas seguintes, os genes são novamente transcritos.

Além disso, um dos genes *clock*, o *tim* (*timeless*), codifica uma proteína que se degrada rapidamente em resposta à luz;

como resultado, o ciclo de transcrição do gene *tim* tem um ciclo mais curto do que 24 horas em presença da luz. Essa propriedade permite que o ritmo circadiano seja responsivo aos ciclos da luz, e pode ser responsável pelo fato de as pessoas dormirem até três horas por noite no Polo Norte durante os meses de verão, quando não existe escuridão.

Os genes *clock* foram encontrados em muitas outras espécies, sugerindo que eles desempenhem uma antiga função ao longo da história evolutiva dos organismos (Ko e Takahashi, 2006). Contudo, aplica-se a re-

gra da pleiotropia, estes genes têm muitos outros efeitos. Como um dos muitos efeitos da pleiotropia, descobriu-se que o gene *per* desempenha um papel importante na memória de longo prazo (Sakai et al., 2004). Os genes *clock* também afetam outro aspecto cíclico especial do comportamento da *Drosophila*: o intervalo dos interpulsos ao som produzido pelo macho durante a corte, que é gerada pela vibração das asas, como também a atividade de acasalamento da fêmea (Sakai e Ishida, 2001). Uma das primeiras demonstrações marcantes da pesquisa transgênica envolveu a trans-

QUADRO 15.2

ENDOFENÓTIPOS

O objetivo da genética do comportamento é entender os caminhos entre os genes e o comportamento em todos os níveis de análise. Além disso, cada nível justifica atenção por si só. (ver Quadro 15.1.) Usando-se o nível de análise do cérebro como exemplo, existe muito para se aprender a respeito do próprio cérebro, independentemente da sua relação com os genes ou com o comportamento. Contudo, o foco da genética do comportamento, e deste capítulo, está no cérebro como um caminho entre os genes e o comportamento.

Os níveis de análise abaixo do próprio comportamento são por vezes chamados de endofenótipos, em que *endo* significa “dentro”. Já foi sugerido que esses níveis de análise, como o cérebro, podem ser mais propícios para a análise genética do que o comportamento (Bearden e Freimer, 2006; Gottesman e Gould, 2003). Além disso, processos tais como os de neurotransmissores no cérebro podem ser modelados mais de perto em animais e humanos do que o próprio comportamento (Gould e Gottesman, 2006). Especificamente, espera-se que os genes tenham maiores efeitos nos níveis inferiores de análise, e que dessa forma sejam mais fáceis identificá-los. Pesquisas genéticas recentes sobre fenótipos de neuroimagem cerebral apoiam essa hipótese (ver texto), como acontece com as pesquisas sobre o alcoolismo (Dick et al., 2006c). Entretanto, a cautela é necessária até que sejam confirmadas estas associações de DNA, visto que as influências genéticas são provavelmente pleiotrópicas e poligênicas quanto aos traços cerebrais e também comportamentais (Kovas e Plomin, 2006). Além do mais, uma metanálise das associações genéticas relatadas para os endofenótipos concluiu que a dimensão dos efeitos genéticos não é maior para os endofenótipos do que para outros fenótipos (Flint e Munafò, 2007).

Embora menos complexos do que os traços comportamentais, os traços cerebrais são ainda muito complexos; e os traços complexos são de um modo geral influenciados por muitos genes de pequeno efeito (ver Capítulo 6). De fato, o nível mais inferior de análise (a expressão dos genes) parece ser influenciado por muitos genes de pequeno efeito, como também por substancial influência ambiental. Podemos pensar que os níveis inferiores de análise são mais herdáveis, mas este não parece ser o caso. Usando novamente a expressão dos genes como exemplo, porque este é o nível mais básico de análise, as diferenças individuais nos níveis dos transcritos no genoma não parecem ser altamente herdáveis.

Outra questão é que o objetivo da genética do comportamento é compreender os caminhos entre os genes, o cérebro e o comportamento. Os genes que estão associados aos fenótipos cerebrais são importantes em termos da análise de nível cerebral, mas a sua utilidade para a genética do comportamento depende da sua relação com o comportamento. Em outras palavras, quando se descobrirem os genes associados aos traços cerebrais, a dimensão em que eles estão associados aos traços comportamentais terá de ser avaliada, e não presumida.

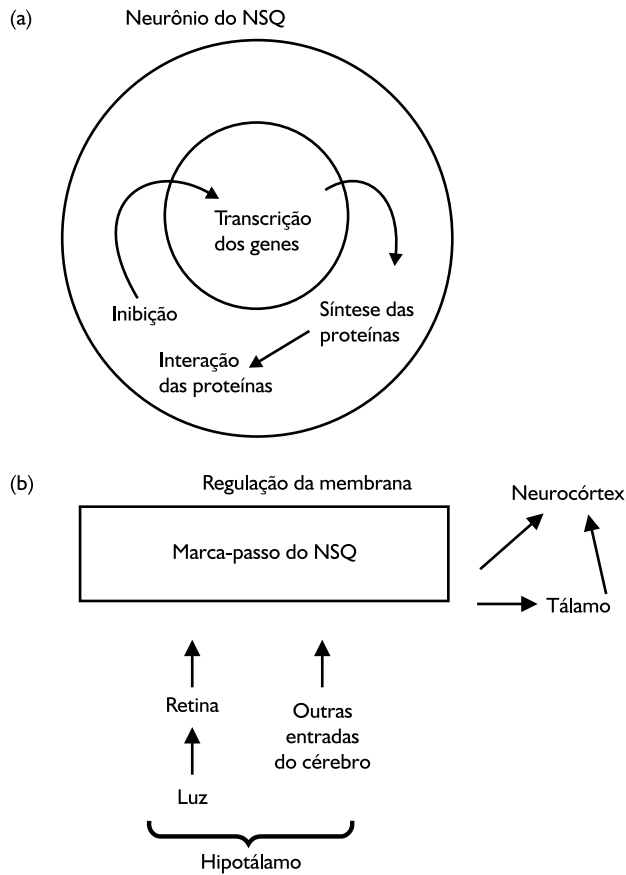


FIGURA 15.4

O ritmo circadiano é impulsionado por uma curva de *feedback* da transcrição do gene em neurônios no núcleo supraquiasmático (NSQ) no hipotálamo (a). As mesmas proteínas envolvidas nesta curva de *feedback* também regulam a membrana do neurônio, que sincroniza os neurônios do NSQ em um marca-passo. O marca-passo do NSQ recebe informações sobre a luz proveniente da retina e sobre outros estímulos de outras áreas do cérebro (b).

ferência do gene *per* de uma espécie (*Drosophila simulans*) para outra (*Drosophila melanogaster*). O ciclo do som específico da espécie e outros comportamentos de corte foram transferidos junto com o gene (Wheeler et al., 1991).

A primeira mutação circadiana em mamíferos (*tau*) surgiu espontaneamente em uma linhagem de hamsters (Ralph e Menaker, 1988). Essa mutação inspirou a pesquisa de algo similar em camundongos e posteriormente, foi encontrada uma

mutação que aumenta o período circadiano em uma hora em heterozigotos e em quatro horas em homozigotos (Vitaterna et al., 1994). O gene do camundongo, denominado *clock*, foi clonado em 1997 (King et al., 1997). O seu papel crucial nos ritmos circadianos foi comprovado pela inserção do gene *clock* normal em embriões de camundongo mutante para estes genes, demonstrando que esses camundongos tiveram a mutação revertida e passaram a apresentar os ritmos cir-

cadianos normais (Antoch et al., 1997). Outros estudos demonstraram que certos neurônios isolados dos camundongos mutantes *clock* possuem padrões de disparo arrítmicos. Este achado sugere que o gene *clock* utiliza esses neurônios para sincronizar os padrões neuronais de disparo, os quais, em última análise, regulam os ciclos de atividades diárias do camundongo (Herzog, Takahashi e Block, 1998).

A maioria dos milhares de trabalhos sobre os ritmos circadianos e a genética utiliza mutações, sejam naturais ou induzidas, para alterar o mecanismo neural. Entretanto, poucos estudos consideraram a variação normal nesses processos neurais. Uma fonte de variação comumente experienciada é a alteração dos ritmos circadianos chamada de *jet lag*.^{*} Além disso, os ritmos circadianos são perturbados pelo processo de envelhecimento (Hofman e Swaab, 2006) e descobriu-se que as variações naturais nos genes *clock* estão associadas à latitude (Costa e Kyriacou, 1998). Embora os ritmos circadianos sejam processos biológicos antigos aperfeiçoados pela evolução, a variação de traços na espécie humana fica aparente, por exemplo, na forma como classificamos as pessoas como “cotovias” (pessoas matutinas) e “corujas” (pessoas noturnas) (Merrow, Spoelstra e Roenneberg, 2005). Dúzias de SNPs foram identificados em dez genes *clock* circadianos na espécie humana e estão sendo estudados em relação a comportamentos como o transtorno bipolar (Nievergelt et al., 2006).

Aprendizagem e memória

Outras tantas pesquisas neurogenéticas examinaram a aprendizagem e a me-

mória, as funções mais óbvias do cérebro. Boa parte dessas pesquisas envolve a mosca das frutas, a *Drosophila*. A *Drosophila* pode de fato aprender e lembrar, o que foi estudado principalmente em relação à aprendizagem espacial e olfativa (Skoulakis e Grammenoudi, 2006). A aprendizagem e a memória na *Drosophila* tem representado a primeira área de pesquisa capaz de ligar os pontos entre genes, cérebro e comportamento (Margulies, Tully e Dubnau, 2005; McGuire, Deshazer e Davis, 2005). Por exemplo, em estudos de mutações induzidas quimicamente na *Drosophila melanogaster*, os investigadores identificaram inúmeros genes que, quando sofrem mutação, alteram a aprendizagem (Waddell e Quinn, 2001). Foi montado um modelo de memória por meio da utilização dessas mutações para dissecar os processos de memória. Começando com uma variedade de mutações que afetam a aprendizagem global e a memória, os investigadores descobriram, em um exame mais acurado, que algumas mutações (*dnc*, *dunce*; e *rut*, *rutabaga*) alteram o processamento de memória recente, chamada memória de curto prazo (MCP). Em humanos, este é um sistema de armazenamento que você usa quando deseja lembrar um número de telefone temporariamente. Embora a MCP seja diminuída nessas moscas mutantes, as fases posteriores de consolidação da memória, como a memória de longo prazo (MLP), são normais. Outras mutações afetam a MLP, mas não a MCP. Os genes identificados como necessários para a aprendizagem em *Drosophila* também parecem ser importantes nos mamíferos (Davis, 2005).

Atualmente, a pesquisa neurogenética está tentando identificar os mecanismos cerebrais pelos quais esses genes causam

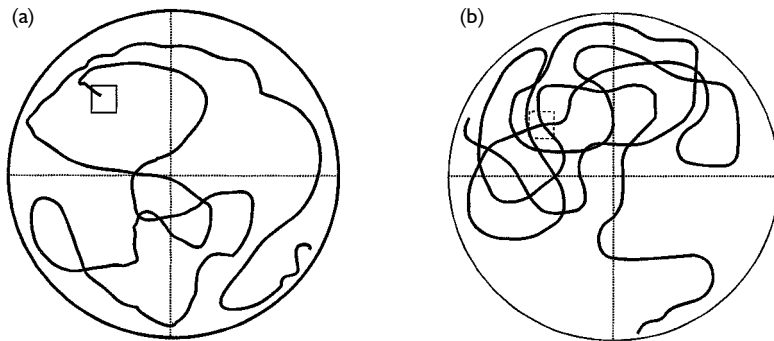
* N. de T.: Sensação de cansaço e desconforto após uma viagem longa de avião, devido à diferença de fuso horário.

seu efeito. Descobriu-se que várias das mutações da *investigação* mutacional afetam uma via sinalizadora fundamental na célula que envolve o AMP cíclico (AMPc). *Dunce*, por exemplo, bloqueia um passo inicial no processo de aprendizagem ao degradar o AMPc prematuramente. Normalmente, o AMPc estimula uma cascata de mudanças neuronais que incluem a produção de uma proteína quinase que regula um gene chamado *elemento de resposta a AMPc (CRE)*. Acredita-se que o CRE esteja envolvido na estabilização da memória ao alterar a expressão de um sistema de genes que pode alterar a força da conexão sináptica entre os neurônios, denominada *plasticidade sináptica*, a qual tem sido o foco da pesquisa em camundongos (ver a seguir). Em termos de regiões cerebrais, um alvo importante da pesquisa com *Drosophila* foi um tipo de neurônio chamado *neurônio corpo cogumelo*, que parece ser a localização principal da aprendizagem olfativa nos insetos (Heisenberg, 2003), embora muitos outros neurônios também estejam envolvidos (Davis, 2004). O empareamento de choque com estímulos olfativos aciona uma série complexa de sinais que resulta em uma cascata de expressão de diferentes genes. Essas mudanças na expressão dos genes produzem nas sinapses mudanças funcionais e estruturais de longo prazo (Liu e Davis, 2006). Como a função neuronal não é investigada com facilidade nas moscas, muito trabalho foi realizado neste sentido com a *Aplysia*, um invertebrado marinho com um sistema nervoso simples e passível de registros eletrofisiológicos (Hawkins, Kandel e Bailey, 2006) e com camundongos (Grant et al., 2005).

Aprendizagem e memória constituem uma área intensa de atividade de pesquisa com camundongos. Entretanto, em vez de se basear em mutações induzidas aleatoriamente, a pesquisa neurogenética sobre aprendizagem e memória no

camundongo utiliza mutações dirigidas. Ela também se focaliza em uma área do cérebro chamada hipocampo (ver Figura 15.2) que, nos estudos de danos cerebrais em humanos, revelou-se envolvida de forma crucial na memória. Em 1992, foi relatado um dos primeiros experimentos voltados para os genes do comportamento (Silva et al., 1992). Os investigadores nocautearam um gene (*alfa-CaMKII*) que normalmente codifica a proteína *alfa-Ca²⁺-calmodulina quinase II*, a qual se expressa no hipocampo após o nascimento e em outras áreas frontais do cérebro críticas para a aprendizagem e para a memória. Os camundongos homozigotos para o gene mutante aprenderam uma tarefa espacial de forma significativamente mais pobre do que os camundongos do controle, embora em outros aspectos seu comportamento parecesse normal. Um teste de memória espacial utilizado na maioria das pesquisas deste tipo é um labirinto com água. Em estudos que usam este teste, vários camundongos mutantes e controle são treinados para escapar de uma grande piscina de águas turvas, encontrando uma plataforma escondida logo abaixo da superfície da água (Figura 15.5).

Na década de 1990, houve uma explosão de pesquisas que utilizavam mutações dirigidas em camundongo para estudar a aprendizagem e a memória (Mayford e Kandel, 1999). Vinte e duas mutações por ruptura gênica demonstraram afetar aprendizagem e memória em camundongos (Wahlsten, 1999). Muitas dessas mutações dirigidas envolvem mudanças na força das conexões entre as sinapses e foram o tópico de mais de 10.000 trabalhos, com 500 deles focados na genética da plasticidade sináptica. As lembranças são compostas por mudanças sinápticas de longo prazo, chamadas *potenciação de longo prazo* (Lynch, 2004). A ideia de que as informações são arma-

**FIGURA 15.5**

O labirinto d'água de Morris é frequentemente usado em pesquisa sobre a genética da memória espacial. Um camundongo escapa da água ao utilizar referências espaciais para encontrar uma plataforma submersa. Estão apresentados nestes diagramas os caminhos até a plataforma (quadrante esquerdo superior) no labirinto d'água de Morris. O camundongo é treinado para saber a localização de uma plataforma invisível submersa. O animal geralmente navega usando indicações distais na sala, como portas e cartazes nas paredes, mas também podem ser dadas indicações mais proximais para controlar a orientação. (a) O animal treinado é testado na sua eficiência para encontrar a plataforma (tempo, extensão do caminho, entradas incorretas nos quadrantes errados). (b) A plataforma submersa é removida, e é avaliado o tempo que o animal treinado gasta na procura do quadrante correto.

zenadas em circuitos neurais por meio da mudança nas ligações sinápticas entre os neurônios foi proposta inicialmente em 1949 (Hebb, 1949).

Embora os genes acionem a potenciação de longo prazo, o entendimento de como isso ocorre não vai ser fácil, porque cada sinapse é afetada por mais de mil componentes proteicos. O gene *alfa-CaMKII*, mencionado anteriormente em relação ao primeiro estudo de aprendizagem e memória, com genes mutantes ativa a expressão do *CRE-codificado* de uma proteína chamada proteína ligante do CRE (CREB), que afeta a MLP, mas não a MCP (Silva et al., 1998). A expressão da CREB é um passo crítico nas mudanças celulares nas sinapses dos camundongos, como também ocorre na *Drosophila*. Nela, outro gene que ativa a CREB foi o alvo de uma mutação *condicional* que pode ser ligado e desligado como uma função de temperatura. Essas mudanças na expressão da CREB demonstraram corresponder a mudanças

na MLP (Yin et al., 1995). Uma mutação que impeça totalmente a expressão gênica *CREB* em camundongos é letal, mas as deleções que reduzem substancialmente a CREB também demonstraram prejudicar a MLP (Mayford e Kandel, 1999).

Um receptor do neurotransmissor excitatório básico glutamato desempenha um papel importante na potenciação de longo prazo e em outros comportamentos em camundongos e também em humanos (Newcomer e Krystal, 2001). O receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) serve como um interruptor para a formação da memória ao detectar o emparelhamento coincidente de diferentes neurônios; ele afeta o sistema AMPc, dentre outros. A expressão em excesso de um gene *NMDA* particular (*NMDA receptor 2B*) estimulou a aprendizagem e memória em vários testes com camundongos (Tang et al., 1999). Foi usado um mutante condicional para limitar a mutação a uma área particular do cérebro, neste caso, na região central. Nor-

malmente a expressão deste gene torna-se mais lenta na idade adulta e esse padrão de expressão pode contribuir para a diminuição da memória em adultos. Nesse trabalho, o gene foi alterado de forma que ele continuasse a ser expresso na idade adulta o que resultou em uma melhora da aprendizagem e da memória. No entanto, este gene NMDA particular faz parte de um complexo proteico (complexo receptor N-metil-D-aspartato) que envolve 185 proteínas. As mutações em muitos dos genes responsáveis por esse complexo proteico estão associadas ao comportamento em camundongos e em humanos (Grant et al., 2005).

As mutações direcionadas indicam a complexidade dos sistemas cerebrais na aprendizagem e na memória. Nenhum dos genes ou moléculas sinalizadoras nas moscas e nos camundongos, que se mostraram envolvidos na aprendizagem e memória, é específico dos processos de aprendizagem. Eles estão envolvidos em muitas funções celulares basais, um achado que levanta a questão deles meramente modularem o funcionamento celular em que as lembranças são codificadas ou não (Mayford e Kandel, 1999). Parece provável que a aprendizagem envolva uma rede de sistemas cerebrais em interação. Outro exemplo de complexidade pode ser visto no trabalho sobre o gene mutante *dunce* em *Drosophila*. Quando o gene foi manipulado para impedir o processamento alternativo do RNAm, que apresenta 5 exons, de modo a impedir a síntese das isoformas preteicas, os investigadores descobriram que cada combinação possui efeitos diferentes nos processos de aprendizagem e de memória (Dubnau e Tully, 1998).

As mutações dirigidas e induzidas quimicamente na *Drosophila* e nos camundongos mostraram que a potenciação de longo prazo da sinapse é uma faceta necessária da aprendizagem e da memória, embora outros processos também sejam

importantes (Mayford e Kandel, 1999). O número de trabalhos que usam mutações para estudar a aprendizagem e a memória vem diminuindo desde 2001, em parte devido aos problemas com o direcionamento dos genes já descrito no Capítulo 6, e em parte devido ao aumento de pesquisas baseadas em intervenções farmacológicas e neurais em vez de intervenções genéticas. Assim como ocorre em relação aos ritmos circadianos, até o momento foram conduzidas relativamente poucas pesquisas neurogenéticas sobre a variação normal na aprendizagem e na memória.

Emoção

Na espécie humana, a estrutura e a função das regiões cerebrais podem ser avaliadas pelo uso de técnicas de neuroimagem não invasivas. Existem muitas formas de examinar o cérebro, cada uma com um padrão diferente de pontos fortes e fracos. Por exemplo, as estruturas cerebrais podem ser vistas claramente utilizando-se imagens por ressonância magnética (MRI) (Figura 15.6). A MRI funcional (MRIf) é capaz de visualizar mudanças no fluxo sanguíneo no cérebro, as quais estão associadas à atividade neural. A resolução espacial da MRIf é boa, em torno de dois milímetros, mas a sua resolução temporal está limitada a eventos que ocorrem por vários segundos. A eletroencefalografia (EEG) mede as diferenças de voltagem que indexam a atividade elétrica por todo o cérebro, usando eletrodos colocados no couro cabeludo. Ela proporciona uma excelente resolução temporal (menos de um milissegundo), mas a sua resolução espacial é muito pobre porque calcula a média da atividade nas regiões adjacentes da superfície cerebral. É possível combinar os pontos fortes espaciais da MRIf e temporais da EEG (Debener et al., 2006), o que também pode ser conseguido com o uso

de uma tecnologia diferente, a *magnetoencefalografia* (MEG; Ioannides, 2006).

A neuroimagem está começando a ser usada recentemente em pesquisa genética. Por exemplo, em vários estudos de gêmeos, a neuroimagem estrutural mostrou que as diferenças individuais no volume das muitas regiões cerebrais são altamente herdáveis e correlacionadas com a habilidade cognitiva geral (Posthuma et al., 2002; Thompson et al., 2001; Wallace et al., 2006). Estudos de genes candidatos também começaram a relatar associações com vários tipos de função cerebral (Mattay e Goldberg, 2004; Winterer et al., 2005). Embora muitas pesquisas de neuroimagem investiguem a aprendizagem e a memória humana, as atenções recentes em neurogenética se voltaram para a emoção (Le Doux, 2000) e especialmente para o papel da amígdala (ver Figura 15.2; Phelps e Le Doux, 2005). Por exemplo, um trabalho muito citado relatou que um polimorfismo do gene transportador da serotonina (*5-HTTLPR*) está

associado à atividade neuronal da amígdala em resposta a estímulos relacionados a ameaças (aparecia-lhe rostos zangados ou com medo), conforme avaliado pela MRIf (Hariri et al., 2002). É importante salientar que este achado foi reproduzido em vários estudos e que também recebeu apoio de pesquisas com camundongos nocautes (Hariri e Holmes, 2006); ele pode ter mais implicações comportamentais gerais em termos de como reagimos aos estresses do ambiente (Hariri et al., 2005).

Resumindo

Três exemplos das complexidades do nível de análise cerebral incluem os ritmos circadianos; a aprendizagem e ou memória; e as emoções. Foram usadas mutações naturais e induzidas em *Drosophila* para dissecar o mecanismo neural envolvido nos ritmos circadianos e na aprendizagem e memória. As pesquisas neurogenéticas com camundongos sobre aprendizagem e memória basearam-se em mutações dirigidas com genes específicos. Na espécie humana, a neurogenética começou a usar a neuroimagem para investigar a estrutura e a função cerebral e sua relação com a cognição e com a emoção.

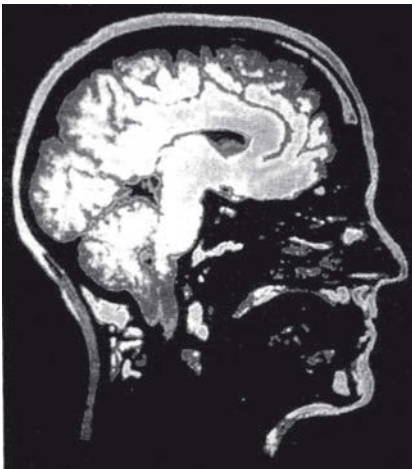


FIGURA 15.6

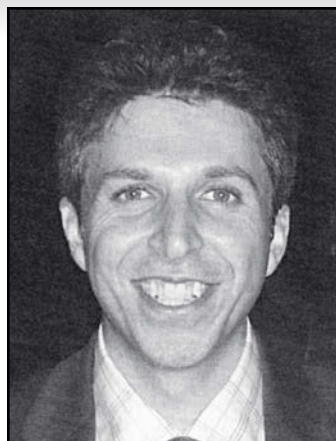
Exame de imagem por ressonância magnética (MRI) no cérebro humano. (Howard Sochurek/The Medical File/Peter Arnold)

RESUMO

À medida que forem identificados os genes associados ao comportamento, a pesquisa genética avançará da busca por genes para sua aplicação no entendimento das vias que vão dos genes até o comportamento, isto é, os mecanismos por meio dos quais os genes afetam o comportamento. Os três níveis gerais de análise entre genes e comportamento são o transcriptoma (expressão dos genes o longo do genoma), o proteoma (expressão das proteínas ao longo do transcriptoma) e o cérebro. O microarranjo de DNA é um método empolgante que torna pos-

GENERALIDADES

O interesse de **Ahmad Hariri** na identificação dos mecanismos biológicos que dão vez às diferenças individuais no comportamento está enraizado nos seus estudos de graduação sobre a biologia evolutiva. Durante o doutorado, trabalhando com Susan Bookheimer na Universidade da Califórnia, Los Angeles, USA (UCLA), ele aproveitou a oportunidade única de estudar a base neurobiológica dos comportamentos humanos complexos com MRIf. Seu primeiro trabalho levou a modelos importantes de como as interações dinâmicas entre a amígdala e o córtex pré-frontal fazem a mediação da excitação e da regulação emocional. Continuou suas pesquisas sobre a neurobiologia dos comportamentos emocionais em seu pós-doutorado com Daniel Weinberger, no Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (U.S. National Institute of Mental Health). Naquele instituto ele se deu conta da sinergia poderosa entre a genética molecular e a neuroimagem. Com essas pesquisas “genéticas de imagem”, ele e seus colaboradores encontraram vias neurobiológicas específicas através das quais os polimorfismos genéticos comuns produzem um impacto na variabilidade normal do comportamento, e também no risco para doenças neuropsiquiáticas. Recentemente, acrescentou a tomografia por emissão de pósitrons (PET) ao seu arsenal de instrumentos de neuroimagem genética, revelando os substratos moleculares que fazem a mediação dos efeitos dos polimorfismos genéticos no circuito neural que apoia o comportamento emocional. Ele é grande entusiasta do potencial da neuroimagem genética na revelação das inter-relações complexas entre os genes, cérebro e comportamento.



sível o estudo da expressão de todos os genes do genoma por todo o cérebro, ao longo do desenvolvimento, nos vários estados e entre os indivíduos. Embora ainda não existam microarranjos para avaliar o proteoma, este nível de análise tem muito a oferecer em termos de construção das ligações que vão do transcriptoma até o cérebro. Todas as interações entre os genes e o comportamento seguem pelo cérebro, que é de longe o órgão mais complicado na face da terra, como pode ser

vislumbrado na pesquisa neurogenética sobre os ritmos circadianos, a aprendizagem e memória e as emoções. Dois temas genéticos gerais surgem repetidamente e com força maior com os crescentes níveis complexos de análise: pleiotropia (cada gene influencia muitos traços) e poligenicidade (cada traço é influenciado por muitos genes). Há muito mais trabalho a ser feito em todos os níveis de análise dos caminhos dos genes até o comportamento em relação às diferenças individuais.

○ capítulo anterior considerou três segmentos da via entre os genes e o comportamento: o transcriptoma (expressão dos genes ao longo do genoma), o proteoma (expressão das proteínas ao longo do transcriptoma) e o cérebro. O ambiente desempenha um papel crucial em cada passo dessas vias de interação com o comportamento. Para a pesquisa que avalia os fatores ambientais o transcriptoma é a rota mais empolgante. Conforme foi mencionado no capítulo anterior, os estudos de expressão gênica se desenvolveram baseados na avaliação da resposta celular às variações do ambiente intracelular e extracelular. As diferenças individuais na expressão dos genes parecem ser apenas moderadamente herdáveis, o que implica que a maior parte da variância na expressão dos genes deve-se a fatores ambientais. Foi sugerido que o transcriptoma poderia levar a uma mudança de paradigma no estudo das influências ambientais sobre o comportamento. A expressão dos genes pode ser considerada como um índice biológico da influência ambiental. Em outras palavras, a influência do ambiente pode ser avaliada em termos da sua alteração nos perfis de expressão dos genes ao longo do genoma. Os efeitos de drogas sobre a mudança dos perfis de expressão dos genes começaram a ser investigados, mas preve-mos que essa abordagem será usada muito mais amplamente para estudar influências ambientais de curto e longo prazo.

Embora ainda exista muito a ser aprendido a respeito dos mecanismos específicos envolvidos na interação entre os genes e o comportamento, atualmente

sabemos muito mais sobre genes do que sobre o ambiente. Sabemos que eles estão localizados nos cromossomos dentro do núcleo das células, que as suas informações são armazenadas nas quatro bases de nucleotídeos de DNA e que eles são transcritos e depois traduzidos por meio do uso do código genético baseado na trinca de nucleotídeos. Em contrapartida, onde estão no cérebro as influências ambientais expressadas? Como elas mudam durante o desenvolvimento? Como elas causam as diferenças individuais no comportamento? Dadas essas diferenças nos níveis de entendimento, as influências genéticas sobre o comportamento podem ser interpretadas como mais fáceis de serem estudadas do que as influências ambientais.

Uma coisa que sabemos com certeza a respeito do ambiente é que ele é importante. A pesquisa genética quantitativa revisada nos capítulos 7 a 14 apresenta as melhores evidências disponíveis de que o ambiente é uma fonte importante de diferenças no campo do comportamento. Além do mais, a pesquisa em genética quantitativa está mudando a forma como pensamos a respeito do ambiente. Três das descobertas mais importantes a partir da pesquisa genética nas ciências do comportamento são a respeito da criação, e não da natureza (*nurture and nature*). A primeira descoberta é que as influências do ambiente tendem a mostrar que crianças que são criadas na mesma família não são mais parecidas entre si do que as que crescem em famílias diferentes. Essas influências ambientais são chamadas de *ambiente não compartilhado*. A segunda descoberta

é igualmente surpreendente. Muitas medidas ambientais amplamente usadas nas ciências do comportamento apresentam influência genética. Essa pesquisa sugere que as pessoas criam as suas próprias experiências, em parte por razões genéticas. Este tópico foi chamado de *natureza da criação*, embora em genética seja conhecido como *correlação genótipo-ambiente*, porque se refere a experiências que estão correlacionadas com as propensões genéticas. A terceira descoberta na interface entre natureza e criação é que os efeitos do ambiente podem depender da genética e os efeitos da genética podem depender do ambiente. Este tópico é chamado de *interação genótipo-ambiente*, a sensibilidade genética aos ambientes.

Ambiente não compartilhado, correlação genótipo-ambiente e interação genótipo-ambiente são os tópicos deste capítulo. O seu objetivo é mostrar que algumas das questões mais importantes em pesquisa genética envolvem o ambiente e que algumas das questões mais importantes para a pesquisa do ambiente envolvem a genética. A pesquisa genética vai se beneficiar se incluir medidas sofisticadas do ambiente, a pesquisa do ambiente vai se beneficiar com o uso de modelos genéticos, e a ciência do comportamento vai avançar com a colaboração entre geneticistas e ambientalistas. É dessa maneira que alguns cientistas do comportamento estão deixando para trás a controvérsia natureza-criação e unindo natureza e criação no estudo do desenvolvimento, em uma tentativa de entender os processos pelos quais os genótipos resultam em fenótipos (Moffitt, 2005; Rutter, 2006; 2007; Rutter, Moffitt e Caspi, 2006).

Três lembretes a respeito do ambiente justificam-se aqui. Primeiramente, a pesquisa genética apresenta as melhores evidências disponíveis sobre a importância dos fatores ambientais. A surpresa proveniente da pesquisa genética foi a

descoberta da importância dos fatores genéticos nas ciências do comportamento, por vezes respondendo pela metade da variância. Entretanto, o entusiasmo quanto a essa descoberta não deve ofuscar o fato de que os fatores ambientais são pelo menos tão importantes quanto os genéticos. A herdabilidade raramente excede 50% e, portanto, a “ambientalidade” é raramente menos do que 50%.

Em segundo lugar, na teoria genética quantitativa, a palavra *ambiente* inclui todas as influências que não é exercida pela herança, um uso muito mais amplo da palavra do que o usual nas ciências do comportamento. Por essa definição, o ambiente inclui, por exemplo, acontecimentos pré-natais e eventos biológicos como nutrição e doenças, não apenas os fatores de socialização familiar.

Em terceiro lugar, conforme foi explicado no Capítulo 5, a pesquisa genética descreve *o que é*, em vez de predizer *o que poderia ser*. Por exemplo, a alta herdabilidade para a altura significa que as diferenças de altura entre os indivíduos são em grande parte devidas às diferenças genéticas, resultantes das influências genéticas e ambientais que existem em uma população em um determinado momento (*o que é*). Mesmo para um traço altamente herdável como a altura, uma intervenção ambiental, como a melhora da dieta da criança ou a prevenção de doenças, pode afetar a altura (*o que poderia ser*). Tais fatores ambientais são tidos como responsáveis pelo aumento médio da altura ao longo das gerações, por exemplo, mesmo que as diferenças individuais na altura sejam altamente herdáveis em cada geração.

AMBIENTE NÃO COMPARTILHADO

A partir de Freud, a maioria das teorias sobre como o ambiente age no desenvolvimento do comportamento presumem

implicitamente que os filhos se parecem com os pais porque estes proporcionam um ambiente familiar aos seus filhos, e que, os irmãos se parecem uns com os outros porque compartilham esse ambiente familiar. As pesquisas com gêmeos e com adoção durante as duas últimas décadas alteraram essa visão de forma marcante. Na verdade, modelos genéticos de estudos, como os métodos de gêmeos e de adoção, foram concebidos especificamente para abordar a possibilidade de que parte dessa semelhança familiar pode ser devida à hereditariedade compartilhada e não ao ambiente compartilhado. A surpresa é que a pesquisa genética mostra de forma consistente que, para muitos traços de comportamento, a semelhança familiar é quase que inteiramente devida à hereditariedade compartilhada e não ao ambiente compartilhado (Plomin e Daniels, 1987). Conforme indicado nos capítulos 10-13, o ambiente compartilhado desempenha um papel insignificante em boa parte da psicopatologia e da personalidade. O Capítulo 14 mostrou que o ambiente compartilhado também tem pouco efeito sobre o alcoolismo e, mais surpreendentemente ainda, sobre o peso corporal. Somente foram encontradas umas poucas exceções possíveis a essa regra, como, por exemplo, o transtorno de conduta na adolescência. Os resultados relativos a habilidades e a transtornos cognitivos são mais complexos (capítulos 7-9). As evidências são claras de que, na infância, em torno de um quarto da variância da habilidade cognitiva geral se deve ao ambiente compartilhado. Contudo, após a adolescência, o papel do ambiente compartilhado não é significativo. Embora estudos de gêmeos sugiram alguma influência do ambiente compartilhado nas habilidades cognitivas específicas e especialmente no sucesso escolar, são necessários estudos com parentes adotivos para possibilitar testes diretos da importância do ambiente compartilhado neste contexto.

A influência ambiental é importante, respondendo por pelo menos metade da variância na maioria dos domínios do comportamento, mas de uma maneira geral não é o ambiente compartilhado que faz com que os membros de uma família se pareçam uns com os outros. As influências ambientais evidentes não são compartilhadas pelos membros da família (Figura 16.1). Este achado extraordinário significa que as influências ambientais que afetam o desenvolvimento operam de maneira tal que as crianças criadas na mesma família não são mais parecidas entre si do que aquelas criadas em famílias diferentes. Os ambientes compartilhados e não compartilhados não estão limitados aos ambientes familiares. As experiências fora da família também podem ser compartilhadas ou não pelos irmãos, como os grupos de amigos, acontecimentos na vida e experiências educacionais e ocupacionais.

O componente de variância do ambiente não compartilhado se refere à variância que não é explicada pela hereditariedade ou pelo ambiente compartilhado,

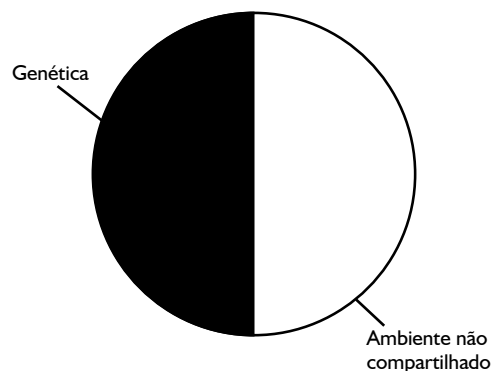


FIGURA 16.1

A variância fenotípica para a maioria dos traços comportamentais é causada tanto pela variância ambiental quanto pela variância genética, mas a variância ambiental é em grande parte de variedade não compartilhada.

e inclui erros de medidas. Por exemplo, nos questionários de autorrelato da personalidade (Capítulo 13), a genética tipicamente responde por aproximadamente 40% da variância, o ambiente compartilhado por 0% e o ambiente não compartilhado por 60%. Esses questionários geralmente são pelo menos 80% fidedignos, o que significa que em torno de 20% da variância é devida a erros de medidas. Em outras palavras, a variância sistemática do ambiente não compartilhado, que exclui erros de medidas, responde por aproximadamente 40% da variância (isto é, 60% menos 20%).

Os modelos de estudo baseados em genética quantitativa proporcionam um ponto de partida essencial na quantificação do efeito em rede das influências genéticas e ambientais nas populações estudadas. Se o efeito em rede dos fatores genéticos for substancial, a busca por genes específicos responsáveis por esse efeito pode ser útil. Igualmente, se as influências ambientais forem em grande parte não compartilhadas ao invés de compartilhadas, este achado deverá dissuadir os pesquisadores de confiarem unicamente nos fatores de risco familiares sem dar atenção às formas como essas influências afetam diferencialmente as diversas crianças de uma mesma família. As pesquisas atuais estão tentando investigar as associações entre o ambiente não compartilhado e os traços comportamentais, conforme será discutido mais tarde.

Avaliação sobre o ambiente não compartilhado

Como os modelos genéticos estimam o efeito em rede do ambiente não compartilhado? O Capítulo 5 focalizou-se na herdabilidade, que é estimada, por exemplo, comparando-se a semelhança entre gêmeos idênticos e fraternos ou usando modelos de adoção. Na genética quan-

titativa, a variância ambiental é aquela não explicada pela genética. O ambiente compartilhado é avaliado como a semelhança familiar não explicada pela genética. O ambiente não compartilhado é o resto da variância: aquela não explicada pela genética ou pelo ambiente compartilhado. A conclusão de que a variância ambiental é em grande parte não compartilhada refere-se a essa variância residual, geralmente avaliada por meio de análises de adequação do modelo. Entretanto, testes mais diretos de ambientes compartilhados e não compartilhados facilitam a compreensão de como eles podem ser avaliados.

Um teste direto do ambiente compartilhado é a semelhança entre parentes adotivos. Por que irmãos adotivos sem parentesco têm uma correlação de aproximadamente 0,25 para a habilidade cognitiva geral na infância? A resposta deve ser o ambiente compartilhado, porque eles não são aparentados geneticamente. Esse resultado corrobora a conclusão do Capítulo 8 de que aproximadamente um quarto da variância da habilidade cognitiva geral na infância se deve ao ambiente compartilhado. Na adolescência, a correlação entre irmãos adotivos despenca para zero, e é a base para a conclusão de que o ambiente compartilhado tem impacto insignificante em longo prazo. Para a personalidade e para muitas patologias, os irmãos adotivos têm correlação perto de zero; esse valor implica que o ambiente compartilhado não é importante e que as influências ambientais, que são substanciais, são de variedade não compartilhada.

Da mesma forma que irmãos adotivos sem parentesco genético possibilitam um teste direto do ambiente compartilhado, os gêmeos idênticos criados juntos proporcionam um teste direto do ambiente não compartilhado. Como eles são idênticos geneticamente, as diferenças dentro dos pares de gêmeos idênticos só podem

ser devidas ao ambiente não compartilhado. Por exemplo, para os questionários de autorrelato da personalidade, os gêmeos idênticos tipicamente se correlacionam em torno de 0,45. Esse valor significa que em torno de 55% da variância se deve a ambiente não compartilhado mais o erro de medida. A semelhança entre os gêmeos idênticos também é apenas moderada na maioria dos transtornos mentais, uma observação que leva a sugerir que as influências ambientais não compartilhadas desempenham um papel importante.

As diferenças dentro dos pares de gêmeos idênticos apresentam uma estimativa conservadora do ambiente não compartilhado, porque os gêmeos frequentemente compartilham ambientes especiais que aumentam a sua semelhança, mas não contribuem para a semelhança entre irmãos não gêmeos. Por exemplo, para a habilidade cognitiva geral, os gêmeos idênticos se correlacionam em aproximadamente 0,85, um resultado que não parece deixar muito espaço para o ambiente não compartilhado (isto é, $1 - 0,85 = 0,15$). Contudo, os gêmeos fraternos têm correlação de aproximadamente 0,60 e irmãos não gêmeos em torno de 0,40, implicando que os gêmeos têm um ambiente compartilhado especial de gêmeos que responde por 20% da variância (Koeppen-Schomerus et al., 2003). Por essa razão, a correlação de 0,85 dos gêmeos idênticos pode ser aumentada em 0,20 devido a esse ambiente compartilhado especial de gêmeos. Em outras palavras, em torno de um terço da variância da habilidade cognitiva geral pode ser devida a ambiente não compartilhado, ou seja, $1 - (0,85 - 0,20) = 0,35$.

Identificação do ambiente específico não compartilhado

O passo seguinte na pesquisa sobre o ambiente não compartilhado é identificar os fatores específicos que fazem as

crianças que crescem na mesma família serem tão diferentes. Para identificar os fatores ambientais não compartilhados, é necessário começar avaliando os aspectos do ambiente que são específicos de cada criança, em vez dos aspectos compartilhados pelos irmãos. Muitas medidas do ambiente usadas em estudos do desenvolvimento do comportamento são gerais para uma família e não específicas para uma criança. Por exemplo, se os pais se divorciaram ou não, essa é a mesma situação para duas crianças na família. Avaliado dessa maneira, como uma situação geral na família, o divórcio não pode ser uma fonte de diferenças nos resultados dos irmãos porque ele não difere para as duas crianças da mesma família. Entretanto, pesquisas sobre divórcio mostraram que ele afeta as crianças da família de maneiras diferentes (Hetherington e Clingempeel, 1992). Se o divórcio for avaliado de uma maneira específica para a criança (avaliando as percepções que ela tem sobre o estresse causado pelo divórcio, que pode, de fato, ser diferente entre os irmãos), ele poderá servir como uma fonte para os resultados diferenciais entre irmãos.

Mesmo quando as medidas do ambiente forem específicas para uma criança, elas podem ser compartilhadas por duas crianças em uma mesma família. São necessárias pesquisas sobre as experiências dos irmãos para avaliar até que ponto os aspectos do ambiente são compartilhados. Por exemplo, até que ponto o comportamento maternal e a afeição materna em relação aos filhos são compartilhadas pelos irmãos na mesma família? Uma pesquisa sobre as interações entre mães e seus filhos irmãos, quando cada criança apresentava 1 e 2 anos, revelou uma alta correlação entre os irmãos quando há vocalização materna espontânea (Chipuer e Plomin, 1992). Isso sugere que a vocalização materna é uma experiência compartilhada pelos irmãos. Por outro lado,

a afeição da mãe apresenta correlações insignificantes entre os irmãos, indicando que a afeição materna não é compartilhada e, assim, é um candidato melhor como influência não compartilhada.

Algumas variáveis da estrutura familiar, como a ordem de nascimento e a diferença de idade entre os irmãos são, por definição, fatores ambientais não compartilhados. Entretanto, descobriu-se que esses fatores em geral respondem por apenas uma pequena parte da variância nos resultados comportamentais. A pesquisa sobre aspectos mais dinâmicos do ambiente não compartilhado descobriu que as crianças que crescem na mesma família levam vidas surpreendentemente separadas (Dunn e Plomin, 1990). Os irmãos percebem o tratamento de seus pais com eles e com os outros irmãos como muito diferentes, embora os pais relatem que tratam todos os seus filhos da mesma forma. Estudos de observação tendem a reforçar a perspectiva das crianças.

A Tabela 16.1 mostra as correlações entre irmãos para medidas do ambiente familiar em um estudo focado nestas questões, chamado projeto Ambiente não compartilhado e desenvolvimento de adolescentes (*Nonshared Environment and Adolescent Development, NEAD*) (Reiss et al., 2000). Durante duas visitas de duas

horas a 720 famílias com dois irmãos entre as idades de 10 e 18 anos, foi administrado um questionário com uma grande bateria de medidas e entrevistas sobre o ambiente familiar, tanto com os pais quanto com os filhos. As interações pai-filho foram filmadas durante uma sessão, quando eram discutidos problemas nas relações da família. As correlações dos irmãos quanto aos relatos das crianças sobre as interações na sua família (por exemplo, relatos sobre a negatividade dos seus pais), isto é, comportamento negativo dos seus pais em relação aos filhos foram modestas; também foram modestas para as classificações por meio da observação das interações filho-pai e pai-filho. Este achado sugere que essas experiências são em grande parte não compartilhadas. Em contraste, os relatos dos pais apresentaram altas correlações entre os irmãos, por exemplo, quando os pais relataram sobre a sua própria negatividade em relação a cada um dos filhos. Embora isso possa ser devido a um efeito “avaliador”, em que o genitor avalia os dois filhos, as altas correlações dos irmãos indicam que os relatos dos pais sobre os ambientes dos filhos não são boas fontes de variáveis candidatas para avaliação dos fatores ambientais.

O ambiente não compartilhado não está limitado a medidas do ambiente fa-

TABELA 16.1
Correlação dos irmãos para medidas de ambiente familiar

TIPO DE DADOS	CORRELAÇÃO DOS IRMÃOS
Relato da criança	
Paternagem	0,25
Relação dos irmãos	0,40
Relato dos pais	
Paternagem	0,70
Relação dos irmãos	0,80
Dados de observação	
Do filho para o pai	0,20
Do pai para o filho	0,30

FONTE: Adaptado de Reiss et al. (2000).

miliar. Na verdade, as experiências fora da família, quando os irmãos seguem seu próprio caminho no mundo, são candidatas ainda mais prováveis a influências ambientais não compartilhadas (Harris, 1998). Por exemplo, há semelhança entre irmãos quanto ao convívio com os amigos, ao apoio social e aos acontecimentos na vida? A resposta é: ela existe mas apenas até certo ponto. As correlações entre irmãos para essas experiências variam de aproximadamente 0,10 a 0,40 (Plomin, 1994). Também é possível que fatores não sistemáticos, como acidentes e doenças, deem início a diferenças entre os irmãos. Combinadas ao longo do tempo, as pequenas diferenças em experiência podem levar a grandes diferenças de resultado. Voltaremos a este tópico do acaso no final desta seção.

Identificação do ambiente específico não compartilhado que prediz resultados no comportamento

Depois de identificados os fatores específicos da criança, a questão seguinte é se as experiências não compartilhadas têm relação com os resultados no comportamento. Por exemplo, até que ponto as diferenças no tratamento parental justificam a variância no ambiente não compartilhado que é considerada importante para a personalidade e a psicopatologia? Embora as pesquisas nesta área tenham recém-começado, já se alcançou algum sucesso na predição das diferenças de adaptação a partir das diferenças dos irmãos em suas experiências. O projeto NEAD, mencionado anteriormente, oferece um exemplo em que o comportamento negativo dos pais direcionado especificamente a um irmão adolescente (controle do tratamento parental do outro irmão) tem relação muito forte com o comportamento antissocial daquele filho e, com

menos peso, com a depressão dele (Reiss et al., 2000). A maioria dessas associações envolve aspectos negativos da participação dos pais quanto aos cuidados e a promoção do desenvolvimento da criança (parentalidade), como o conflito, e resultados negativos, como o comportamento antissocial. As associações são em geral mais fracas em relação à parentalidade positiva, como a afeição.

Uma metanálise de 43 trabalhos que abordou associações entre as experiências não compartilhadas e as diferenças entre irmãos concluiu que “as variáveis ambientais avaliadas não justificam uma grande parte da variabilidade do ambiente não compartilhado” (Turkheimer e Waldron, 2000, p.78). No entanto, ao examinar os mesmos estudos, um otimista poderia concluir que essa pesquisa está começando bem (Plomin, Asbury e Dunn, 2001). A proporção da variância total que respondia pelos resultados de adaptação, personalidade e cognição foi de 0,01 para o conjunto familiar (por exemplo, ordem de nascimento), 0,02 para o comportamento diferencial dos pais, 0,02 para a interação diferencial dos irmãos e 0,05 para a interação diferencial com amigos e professores. Além do mais, esses efeitos são em grande parte independentes, porque seus efeitos se somam aos resultados previstos. A junção de todas essas medidas do ambiente diferencial responde por apenas 13% da variância total dos resultados comportamentais avaliados.

Quando forem encontradas associações entre o ambiente não compartilhado e as variáveis, será levantada a questão de como surgem os efeitos. Ou seja, a negatividade parental diferencial dos pais é a causa ou o efeito das diferenças entre os irmãos no comportamento antissocial? A pesquisa genética está começando a sugerir que a maior parte do tratamento diferencial dos pais com os irmãos é na verdade efeito, e não causa, das diferen-

ças entre irmãos. Uma das razões por que os irmãos diferem é a genética. Os irmãos são 50% similares geneticamente, mas essa afirmação implica que eles também são 50% diferentes. A pesquisa sobre o ambiente não compartilhado precisa ser incluída a modelos de estudos de genética que tenham a sensibilidade de distinguir os verdadeiros efeitos ambientais não compartilhados das diferenças entre os irmãos de fundo genético. Por essa razão, o projeto NEAD incluiu gêmeos idênticos e fraternos, irmãos, meio-irmãos e irmãos sem parentesco genético. A análise genética multivariada das associações entre a parentalidade negativa dos pais e o ajustamento do adolescente apresentou um resultado inesperado: a maioria destas associações foi mediada por fatores genéticos, embora também tenha sido encontrada alguma influência ambiental não compartilhada (Pike, McGuire, Hetherington, Reiss e Plomin, 1996). Este achado e outras pesquisas similares (Reiss et al., 2000) implicam que o tratamento diferencial dos pais reflete em boa parte as diferenças entre os irmãos que são influenciadas geneticamente, como as diferenças na personalidade. O papel da genética nas influências ambientais receberá atenção detalhada na próxima seção.

As diferenças dentro dos pares de gêmeos MZ fornecem um teste simples e direto da experiência não compartilhada que controla o papel da genética. Isto é, como os gêmeos MZ são geneticamente idênticos, a influência ambiental não compartilhada estará envolvida se as suas diferenças em experiências se correlacionarem com as diferenças nos resultados. No projeto NEAD, as análises das diferenças dos MZ confirmaram completamente os resultados da análise genética multivariada mencionada anteriormente (Pike, McGuire et al., 1996), ao mostrarem que as diferenças entre os MZ quanto à vivência da parentalidade negativa tinham

correlação modesta com as diferenças dos MZ nos resultados de ajustamento (Pike, Reiss, Hetherington e Plomin, 1996). Outros estudos das diferenças dos MZ também identificaram fatores do ambiente não compartilhado que são livres da influência genética (Asbury et al., 2003; Caspi et al., 2004). Um estudo longitudinal das diferenças dos MZ desde a primeira infância até a metade da infância encontrou que as suas diferenças quanto ao peso ao nascimento e o ambiente familiar durante a infância tinham relação com as suas diferenças nos problemas de comportamento e nos resultados escolares segundo avaliação dos seus professores quando tinham 7 anos (Asbury Dunn e Plomin, 2006b). Outro estudo longitudinal das diferenças dos MZ sugeriu uma espiral descendente nociva do interjogo da influência ambiental não compartilhada entre a parentalidade negativa e os problemas de comportamento dos filhos (Burt et al., 2006).

Como esses estudos só conseguiram identificar fatores ambientais específicos não compartilhados que respondem por uma pequena parte do ambiente não compartilhado, o método das diferenças dos MZ foi utilizado para procurar outras fontes de ambiente não compartilhado (Asbury, Dunn e Plomin, 2006a). Partindo de uma amostra de 1590 pares MZ avaliados quanto à ansiedade pelos seus professores na idade de 7 anos, os gêmeos mais discordantes foram selecionados e entrevistados com as suas mães para explorar as razões pelas quais os gêmeos podem se tornar tão diferentes no seu nível de ansiedade. Algumas das razões principais relatadas pelas mães foram as experiências negativas na escola, a rejeição dos amigos, as doenças e os acidentes além de eventos da vida perinatal, como o peso ao nascimento. Os fatores perinatais estão recebendo cada vez mais atenção como fonte posterior de influência ambiental não compartilhada (Stromswold, 2006).

Independentemente do quanto possa ser difícil encontrar fatores ambientais não compartilhados dentro da família, deve ser enfatizado que ele é, em geral, a evidência de como o ambiente atua nas ciências do comportamento. Parece razoável que as experiências fora da família (por exemplo: experiências com amigos ou eventos na vida) sejam fontes mais ricas de ambiente não compartilhado (Harris, 1998). Também é possível que o acaso contribua para o ambiente não compartilhado, no sentido de influências casuais, experiências idiossincráticas ou influência sutil de um conjunto de eventos (Dunn e Plomin, 1990). Francis Galton, o fundador da genética do comportamento, sugeriu que o ambiente não compartilhado é devido em grande parte ao acaso: “os efeitos caprichosos do acaso na produção de resultados estáveis são bastante comuns. Cordas emaranhadas, quando puxadas de formas variadas, logo ficam presas por nós apertados” (Galton, 1889, p.195).

O apoio à hipótese de que o acaso desempenha um papel importante no ambiente não compartilhado provém de análises genéticas longitudinais quanto as mudanças e a continuidade da influência ambiental de uma idade para outra. A pesquisa genética longitudinal indica que as influências ambientais não compartilhadas são específicas de cada idade na psicopatologia (Kendler et al., 1993a; Van den Oord e Rowe, 1997), na personalidade (Loehlin, Horn e Willerman, 1990; McGue, Bacon e Lykken, 1993; Pogue-Geile e Rose, 1985) e nas habilidades cognitivas (Cherny, Fulker e Hewitt, 1997). Ou seja, as influências ambientais não compartilhadas em uma idade são em grande parte diferentes daquelas em outra idade. É difícil imaginar processos ambientais não casuais que possam explicar esses resultados. No entanto, nossa visão é de que o acaso é a hipótese nula. As fontes sistemáticas do ambiente não compartilhado pre-

cisam ser inteiramente examinadas antes que possamos concluir que os fatores casuais são responsáveis pelo ambiente não compartilhado. O acaso pode ser apenas um rótulo para a nossa incapacidade atual de identificar os processos ambientais pelos quais crianças que crescem na mesma família – mesmo pares de gêmeos idênticos – venham a ser tão diferentes.

Resumindo

As influências ambientais operam em grande parte de forma não compartilhada, fazendo com que crianças que crescem na mesma família não sejam mais parecidas entre si do que aquelas em famílias diferentes. As diferenças dentro dos pares de gêmeos idênticos possibilitam um teste direto do ambiente não compartilhado. A semelhança entre irmãos adotivos testa diretamente a importância do ambiente compartilhado. As tentativas de identificar fontes específicas de ambiente não compartilhado indicam que muitas experiências de irmãos são diferentes. Algumas das diferenças quanto a experiência desses irmãos têm relação com os resultados comportamentais. Contudo, as associações entre as diferenças quanto as experiências de vida e os resultados observados entre irmãos são em parte mediadas geneticamente. Alguns efeitos sistemáticos do ambiente não compartilhado foram identificados em análises genéticas multivariadas de associações entre medidas ambientais e resultados comportamentais, e em análises das diferenças ambientais e de resultados em MZ. Experiências casuais também podem contribuir para o ambiente não compartilhado.

Implicações

A descoberta da grande importância do ambiente não compartilhado tem implicações de longo alcance na compreensão de como o ambiente atua no desenvolvimento do comportamento. Quaisquer que sejam os fatores evidentes, eles operam para fazer com que duas crianças que crescem na mesma família não sejam

mais parecidas entre si do que crianças que crescem em famílias diferentes. As influências ambientais que afetam o desenvolvimento do comportamento não operam em uma base familiar, mas em uma base individual. Isto é, seus efeitos são relativamente específicos para cada criança, em vez de gerais para todas as crianças em uma família.

As teorias de socialização e muitas pesquisas comportamentais colocam seu foco nos fatores ambientais em um nível de análise que não considera as diferenças entre as crianças que crescem na mesma família. Por exemplo, quando encaradas dessa forma, a educação parental, as atitudes parentais sobre a criação dos filhos e as relações conjugais dos pais são compartilhadas pelos irmãos. Os fatores ambientais compartilhados que não diferem entre as crianças que crescem na mesma família não podem explicar por que essas crianças são diferentes. No entanto, os efeitos de tais fatores podem não ser compartilhados, conforme mencionado anteriormente. Por exemplo, os efeitos de variáveis como o divórcio dos pais podem ser não compartilhados porque os eventos afetam as crianças da família de formas diferentes. A mensagem não é que as experiências familiares não sejam importantes, mas que os efeitos das influências ambientais são específicos para cada criança, e não gerais para uma família inteira.

A questão crucial para que se compreenda como o ambiente influencia o desenvolvimento do comportamento é por que crianças de uma mesma família são tão diferentes. Para tratar desta questão, é obviamente necessário que se estude mais do que uma criança por família em uma tentativa de identificar as diferenças em experiência entre os irmãos e investigar a relação entre essas experiências diferentes e as diferenças nos seus resultados comportamentais. As respostas a essas questões de por que crianças de uma mesma

família são tão diferentes são pertinentes não apenas às diferenças entre os irmãos. Essas respostas fornecem uma chave para que se descubram as origens do desenvolvimento do comportamento em todas as crianças.

CORRELAÇÃO GENÓTIPO-AMBIENTE

Além de mostrar que as influências ambientais nas ciências do comportamento são em grande parte de variedade não compartilhada, a pesquisa genética também está mudando a forma como pensamos sobre o ambiente, mostrando que nós criamos nossas experiências em parte por razões genéticas. Ou seja, as propensões genéticas estão correlacionadas com as diferenças individuais na experiência, um exemplo de um fenômeno conhecido como correlação genótipo-ambiente. Em outras palavras, o que parece ser efeito do ambiente pode refletir uma influência genética, porque essas experiências são influenciadas pelas diferenças genéticas entre os indivíduos. Essa influência genética é exatamente o que a pesquisa genética vem encontrando desde a década passada, quando as medidas ambientais são usadas como medidas de avaliação em estudos de gêmeos e de adoção e cujos resultados apontam sistematicamente para alguma influência genética, conforme será discutido mais tarde. Por essa razão, a correlação genótipo-ambiente foi descrita como controle genético da exposição ao ambiente (Kendler e Eaves, 1986).

A correlação genótipo-ambiente se soma à variância fenotípica para um traço (ver Apêndice), mas é difícil detectar-se até que ponto a variação fenotípica é devida à correlação entre efeitos genéticos e ambientais (Plomin, DeFries e Loehlin, 1977b). Por essa razão, as discussões se detêm nas correlações específicas genótipo-ambiente e não na estimativa da

sua contribuição global para a variação fenotípica.

A natureza da criação

Embora a primeira pesquisa sobre este tópico tenha sido publicada há quase duas décadas, inúmeros estudos que usam vários modelos genéticos convergiram para a conclusão de que as medidas do ambiente apresentam influência genética (Plomin e Bergeman, 1991). Após apresentarmos alguns exemplos dessas pesquisas, teceremos considerações sobre como é possível as medidas do ambiente mostrarem influência genética.

Uma medida do ambiente doméstico amplamente utilizada que combina observações e entrevistas é a HOME (Observações domésticas para medidas ambientais; do inglês *Home Observation for Measurement of the Environment*) (Caldwell e Bradley, 1978). A HOME avalia aspectos do ambiente doméstico, tais como a responsividade parental, o incentivo para o avanço no desenvolvimento e a oferta de brinquedos. Em um estudo de adoção da HOME, as correlações de irmãos não adotivos e adotivos foram comparadas quando cada criança tinha 1 ano, e novamente quando cada uma tinha 2 anos (Braungart, Fulker e Plomin, 1992). Os escores da HOME são mais parecidos entre os irmãos não adotivos do que entre os adotivos, tanto com 1 quanto com 2 anos (0,58 *versus* 0,35 com 1 ano e 0,57 *versus* 0,40 aos 2 anos), resultados que sugerem influência genética. Foi estimado que os fatores genéticos respondiam por aproximadamente 40% da variância dos escores.

Outros estudos de observação da interação mãe-bebê na infância, usando o modelo de adoção (Dunn e Plomin, 1986) e o modelo de gêmeos (Lytton, 1977; 1980), apresentam influência genética. O projeto NEAD, mencionado anterior-

mente, incluiu observações filmadas da interação de cada genitor com cada filho adolescente quando a díade pai-filho estava envolvida em discussões de 10 minutos referentes a problemas e conflitos relevantes para a díade. Foi encontrada uma herdabilidade significativa em todas as medidas (O'Connor et al., 1995).

Estes estudos observacionais sugerem que os efeitos genéticos sobre as interações familiares não estão unicamente nos olhos de quem observa. A maioria das pesquisas genéticas sobre a natureza da criação utilizou questionários em vez de observações. Os questionários acrescentam outras fontes de possível influência genética. As pesquisas pioneiras nesta área foram dois estudos de gêmeos sobre as percepções dos adolescentes quanto ao seu ambiente familiar (Rowe, 1981; 1983b). Os dois estudos encontraram substancial influência genética nas percepções que os adolescentes tinham sobre a aceitação dos seus pais e nenhuma influência genética nas percepções do controle dos pais.

O projeto NEAD foi desenvolvido em parte para investigar as contribuições genéticas para as diversas medidas do ambiente familiar. Conforme apresentado na Tabela 16.2, foi encontrada influência genética significativa nas avaliações dos adolescentes das variáveis de positividade e negatividade dos seus pais (Plomin et al., 1994). A herdabilidade mais alta das 12 escalas que contribuiu para essas combinações foi para uma medida de proximidade (por exemplo, intimidade, dar apoio), que apresentou herdabilidades de aproximadamente 50% quanto à proximidade com as mães e com os pais segundo a avaliação dos adolescentes. Conforme encontrado nos estudos originais de Rowe e em vários outros estudos (Bulik et al., 2000) as medidas do controle parental mostraram herdabilidade mais baixa do que as medidas de proximidade (Kendler e Baker, 2006). O projeto NEAD também

TABELA 16.2
Estimativas de herdabilidade da adequação ao modelo para avaliações da parentalidade por meio de questionários

AVALIADOR	AVALIADO	MEDIDA	HERDABILIDADE
Adolescente	Mãe	Positividade	0,30
		Negatividade	0,40
Adolescente	Pai	Positividade	0,56
		Negatividade	0,23
Mãe	Mãe	Positividade	0,38
		Negatividade	0,53
Pai	Pai	Positividade	0,22
		Negatividade	0,30

FONTE: Plomin et al. (1994).

avaliou as percepções dos pais quanto ao seu comportamento como pais em relação aos adolescentes (metade inferior da Tabela 16.2). As avaliações dos pais quanto ao próprio comportamento apresentaram estimativas de herdabilidade similares às dos adolescentes em relação ao comportamento dos seus pais. Como nesses estudos os gêmeos eram crianças, a influência genética na parentalidade provém da resposta dos pais às características geneticamente influenciadas dos seus filhos. Em contraste, quando os gêmeos são pais, a influência genética na parentalidade pode ser proveniente de outras fontes, como a personalidade dos pais. No entanto, de forma geral, quando os pais eram gêmeos obtiveram resultados que demonstram influência genética generalizada (Neiderhiser et al., 2004).

Mais de uma dúzia de outros estudos com gêmeos e adotados relataram influência genética no ambiente familiar (Plomin, 1994). Por exemplo, entre crianças com 3 anos, as observações e avaliações da mutualidade pai-filho (afeto positivo e responsividade compartilhados) mostraram influência genética tanto em um estudo de gêmeos quanto em um de adoção (Deater-Deckard e O'Connor, 2000). Um estudo longitudinal com gêmeos entre 11 e 17 anos encontrou influência genética significativa nas duas idades, mas uma influência genética maior aos 17 anos

(Elkins, McGue e Iacono, 1997), um achado que foi reproduzido em outro estudo (McGue et al., 2005). A pesquisa genética multivariada sugere que a influência genética nas percepções do ambiente familiar é mediada pela personalidade (Kendler, 1996b; Krueger, Marlon e Bouchard, 2003).

A influência genética sobre as medidas ambientais também se estende para além do ambiente familiar. Por exemplo, vários estudos encontraram influência genética nas medidas de eventos na vida e de estresse, especialmente em relação aos eventos da vida sobre os quais temos algum controle, tais como problemas com relacionamentos e com transtornos financeiros (Bolinsky et al., 2004; Federenko et al., 2006; Kendler et al., 1993b; McGuffin, Katz e Rutherford, 1991; Middeldorp et al., 2005; Plomin et al., 1990; Thapar e McGuffin, 1996). Como no caso da influência genética sobre as percepções do ambiente familiar, a influência genética sobre os eventos da vida e sobre o estresse também é mediada em parte pela personalidade (Kendler, Gardner e Prescott, 2003; Saudino et al., 1997).

Também foi encontrada influência genética sobre a escolha e as características dos amigos das crianças e grupos de pares (Bullock, Deater-Deckard e Leve, 2006; Guo, 2006; Iervolino et al.,

2002; Manke et al., 1995) e também para os amigos dos adultos (Rushton e Bons, 2005), com a influência genética aumentando durante a adolescência e início da idade adulta, quando as crianças deixam suas casas e criam os seu próprio mundo social (Kendler et al., 2007). Outras medidas ambientais que mostraram estar sob a influência genética incluem televisão (Plomin et al., 1990), ambientes de sala de aula (Jacobson e Rowe, 1999; Jang, 1993; Walker e Plomin, 2006), ambientes de trabalho (Agrawal et al., 2002; Bergeman et al., 1990; Kessler et al., 1992), acidentes na infância (Phillips e Matheny, 1995), propensão a se casar (Johnson et al., 2004), qualidade conjugal (Spotts, Prescott e Kendler, 2006), divórcio (McGue e Lykken, 1992), exposição a drogas (Tsuang et al., 1992) e exposição a traumas (Lyons et al., 1993). De fato, algumas das medidas de experiência de vida examinados por modelos genéticos sensíveis *não* mostram influência genética. Foi sugerido que outros fatores, como a demografia, também precisam ser considerados quanto ao pacto na correlação genótipo-ambiente (Hobcraft, 2006).

Em suma, diversos modelos de estudos e medidas genéticas convergem para a conclusão de que os fatores genéticos contribuem para a experiência de vida. Uma revisão recente de 55 estudos genéticos independentes usando medidas ambientais encontrou uma herdabilidade média de 0,27 em 35 diferentes medidas ambientais (Kendler e Baker, 2006). Uma direção importante para a pesquisa sobre a interação entre genes e ambiente é investigar as causas e consequências da influência genética nas medidas do ambiente.

Resumindo

As medidas do ambiente amplamente usadas em pesquisa do comportamento sofrem

influência genética. A maioria das pesquisas utilizou questionários sobre o ambiente familiar, mas também foram encontradas evidências de influência genética usando-se métodos de observação e medidas do ambiente tanto dentro quanto fora da família.

Três tipos de correlação genótipo-ambiente

Quais são os processos pelos quais os fatores genéticos contribuem para as variações nos ambientes que experimentamos? Por exemplo, até que ponto traços comportamentais como habilidades cognitivas, personalidade e psicopatologia são mediadores dessa contribuição genética? E, o que é ainda mais importante, a influência genética que atua sobre as medidas ambientais contribuem para a predição dos resultados comportamentais avaliadas por estas medidas? A última questão pode ser encarada como uma pergunta a respeito da correlação genótipo-ambiente, embora haja outras formas de se encarar essa pergunta e de abordá-la (Rutter, 2005b; 2006).

Existem três tipos de correlação genótipo-ambiente: passivo, evocativo e ativo (Plomin et al., 1977b). O tipo passivo ocorre quando os filhos herdaram passivamente dos seus pais ambientes familiares que estão correlacionados com suas propensões genéticas. O tipo evocativo, ou reativo, ocorre quando os indivíduos, com base nas suas propensões genéticas, evocam reações de outras pessoas com base nas propensões genéticas delas. O tipo ativo ocorre quando os indivíduos selecionam, modificam, constroem ou reconstróem experiências que estão correlacionadas com suas propensões genéticas (Tabela 16.3).

Por exemplo, considere a habilidade musical. Se ela for herdável, as crianças com dom para a música provavelmente terão pais com esse dom que lhes fornecem genes e um ambiente que conduz ao

TABELA 16.3
Três tipos de correlação genótipo-ambiente

TIPO	DESCRIÇÃO	FONTE DE INFLUÊNCIA AMBIENTAL
Passivo	Os filhos recebem genótipos correlacionados com o seu ambiente familiar	Pais e irmãos
Evocativo	As pessoas reagem aos indivíduos com base nas suas propensões genéticas	Qualquer pessoa
Ativo	Os indivíduos procuram ou criam ambientes correlacionados com as suas inclinações genéticas	Qualquer pessoa ou qualquer coisa

FONTE: Plomin, DeFries & Loehlin (1977b).

desenvolvimento da habilidade musical (correlação genótipo-ambiente do tipo passivo). Crianças com talento musical também podem se distinguir na escola e receber oportunidades especiais (tipo evocativo). Mesmo que ninguém faça nada a respeito do seu talento musical, as crianças com este dom podem procurar seu próprio ambiente musical ao escolherem amigos musicais ou criando experiências musicais de alguma outra maneira (tipo ativo).

A correlação genótipo-ambiente do tipo passivo requer interações entre indivíduos aparentados geneticamente. O tipo evocativo pode ser induzido por alguém que reaja aos indivíduos com base nas suas inclinações genéticas. O tipo ativo pode envolver alguém ou alguma coisa do ambiente. Nós temos a tendência a pensar na correlação genótipo-ambiente positiva, do tipo proporcionar um ambiente musical, como sendo correlacionada positivamente com as propensões musicais das crianças, mas a correlação genótipo-ambiente também pode ser negativa. Por exemplo, aqueles que têm aprendizagem lenta podem receber atenção especial para estimular o seu desempenho.

Três métodos para detectar a correlação genótipo-ambiente

Há três métodos disponíveis para se investigar a contribuição dos fatores gené-

ticos para a correlação entre uma medida ambiental e um traço de comportamento. Esses métodos diferem no tipo de correlação genótipo-ambiente que eles conseguem detectar. O primeiro está limitado à detecção do tipo passivo. O segundo detecta os tipos evocativo e ativo. O terceiro método detecta todos os três tipos. Todos eles também podem fornecer evidências de influência do ambiente que estão livres de correlação genótipo-ambiente.

O primeiro método compara as relações entre medidas ambientais e traços em famílias não adotivas e adotivas (Figura 16.2). Em famílias não adotivas, uma correlação entre uma medida do ambiente familiar e um traço de comportamento dos filhos pode ser ambiental na origem, como é considerado usualmente. Contudo, fatores genéticos também podem contribuir para a correlação. A mediação genética ocorre se traços dos pais influenciados geneticamente forem correlacionados com a medida ambiental e com o traço dos filhos. Por exemplo, uma correlação entre a HOME e as habilidades cognitivas dos filhos pode ser mediada por fatores genéticos que afetam tanto as habilidades cognitivas dos pais quanto seus escores na HOME. Em contraste, em famílias adotivas esta via genética indireta entre o ambiente familiar e os traços dos filhos não está atuando, porque os pais adotivos não têm parentesco genético com seus filhos adotados. Por essa razão, estará suben-

tendida uma contribuição genética para a covariação entre ambiente familiar e os traços dos filhos se a correlação for maior em famílias não adotivas do que em famílias adotivas. A contribuição genética reflete uma correlação genótipo-ambiente porque os filhos em famílias não adotivas herdaram passivamente dos seus pais tanto os genes quanto o ambiente que estão correlacionados com o traço. Tanto nas famílias não adotivas quanto nas adotivas, a medida do ambiente pode ser mais uma consequência do que a causa dos traços dos filhos, que pode envolver influência genética do tipo evocativo ou ativo da correlação genótipo-ambiente. Entretanto, essa fonte de influência genética contribuiria igualmente para as correlações entre o ambiente e os resultados em famílias não adotivas e adotivas. Somente poderiam ocorrer correlações aumentadas em famílias não adotivas na presença de correlação passiva genótipo-ambiente.

Este método desvendou contribuições genéticas significativas para as associações entre o ambiente familiar e o desenvolvimento do comportamento dos filhos no Projeto de estudos de adoção do Colorado, USA (*Colorado Adoption Project*). Por exemplo, a correlação entre a HOME e o desenvolvimento cognitivo de crianças de 2 anos é mais alta em famí-

lias não adotivas do que em famílias adotivas (Plomin, Loehlin e De Fries, 1985). O mesmo padrão de resultados foi encontrado para correlações entre a HOME e o desenvolvimento da linguagem. O método com filhos de gêmeos (COT) pode ser usado para tratar de questões similares (D'Onofrio et al., 2003). Em uma aplicação do método COT, a relação entre o divórcio dos pais e o início precoce de uso de drogas nos filhos mostrou-se mediada geneticamente, enquanto a relação entre o divórcio dos pais e as dificuldades emocionais dos filhos parece ser um efeito direto do ambiente (D'Onofrio et al., 2006). Outra análise com o COT sugeriu que a punição física severa tem um verdadeiro efeito ambiental sobre os problemas de comportamento das crianças (Lynch et al., 2006), embora um estudo de gêmeos com crianças tenha encontrado que a punição corporal era influenciada geneticamente, mas que maus-tratos físicos mais graves não eram (Jaffee et al., 2004).

Presume-se que as correlações genótipo-ambiente evocativa e ativa afetem o comportamento de crianças adotadas e não adotadas e que não sejam detectadas utilizando-se o primeiro método. O segundo método para encontrar correlações específicas genótipo-ambiente envolve correlações entre os traços dos

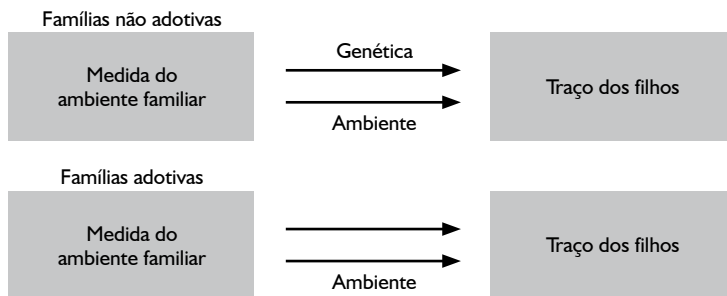
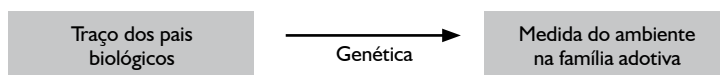


FIGURA 16.2

A correlação genótipo-ambiente passiva pode ser detectada por meio da comparação entre o ambiente familiar e os traços dos filhos em famílias não adotivas e adotivas.

**FIGURA 16.3**

As correlações genótipo-ambiente evocativa e ativa podem ser detectadas pela correlação entre os traços dos pais biológicos (como um índice do genótipo das crianças adotadas) e o ambiente das famílias adotivas.

pais biológicos e o ambiente das famílias adotivas (Figura 16.3). Este método aborda os outros dois tipos de correlação genótipo-ambiente, a evocativa e a ativa. Os traços dos pais biológicos podem ser usados como um índice do genótipo das crianças adotadas e esse índice pode ser correlacionado com uma medida do ambiente das crianças. Embora esses traços sejam um índice fraco do genótipo das crianças que foram adotadas, um achado de que os traços dos pais biológicos se correlacionam com o ambiente dos seus filhos que foram adotados sugere que a medida ambiental reflete características geneticamente influenciadas. Ou seja, as propensões genéticas das crianças adotadas evocam reações provenientes dos pais adotivos. As tentativas de utilizar este método no Projeto de pesquisa sobre adoção no Colorado, USA, apresentaram apenas evidências escassas de correlação genótipo-ambiente evocativa e ativa. Por exemplo, a habilidade cognitiva geral das mães biológicas não tinha correlação significativa com os escores na HOME nas famílias adotivas dos seus filhos que foram adotados (Plomin, 1994).

Uma teoria desenvolvimental de genética e experiência prediz que as formas evocativa e ativa de correlação genótipo-ambiente tornam-se mais importantes quando as crianças vivenciam ambientes fora da família e começam a desempenhar um papel mais ativo na seleção e na construção das suas experiências (Scarr e McCartney, 1983). Por exemplo, um estudo de adoção encontrou evidências de uma correlação genótipo-ambiente evocativa para o comportamento antissocial

na adolescência (Ge et al., 1996). O risco genético dos adotados foi indexado pelo transtorno de personalidade antissocial ou abuso de substância nos seus pais biológicos. Os adotados com risco genético tinham pais adotivos que eram mais negativos na sua parentalidade do que os pais adotivos dos adotados controles. Além do mais, esse efeito demonstrou ser mediado pelo próprio comportamento antissocial dos adotados, uma observação que sugere correlação genótipo-ambiente evocativa. Esses resultados foram replicados em outro estudo de adoção (O'Connor et al., 1998).

O terceiro método a detectar correlação genótipo-ambiente envolve a análise genética multivariada da correlação entre uma medida ambiental e um traço (Figura 16.4). Este método é o mais geral, no sentido de que detecta uma correlação genótipo-ambiente de qualquer tipo, passiva, evocativa ou ativa. Conforme explicado no Apêndice, a análise genética multivariada estima até que ponto os efeitos genéticos em uma medida se sobrepõem aos efeitos genéticos em outra medida. Neste caso, a correlação genótipo-ambiente estará envolvida caso os efeitos genéticos na medida do ambiente se sobreponham àqueles em uma medida do traço.

A análise genética multivariada pode ser usada com qualquer modelo de estudo genético e com qualquer tipo de medida ambiental, não apenas medidas do ambiente familiar. Entretanto, como todas as análises genéticas são análises das diferenças individuais, a medida ambiental deve ser específica para cada indivíduo. Por exemplo, uma medida ambiental que

é a mesma para todos os membros da família, como o *status* socioeconômico, não pode ser usada nessas análises. Entretanto, uma medida específica para o filho, como as percepções que ele tem do *status* socioeconômico da sua família, pode ser analisada. Um dos primeiros estudos deste tipo usou o modelo de adoção de irmãos para comparar correlações cruzadas entre o escore HOME de um irmão (medida do ambiente específica para o filho em vez de geral para a família) e a habilidade cognitiva geral do outro irmão, entre irmãos não adotivos e adotivos aos 2 anos no Projeto de pesquisa sobre adoção no Colorado (Braungart, Fulker e Plomin, 1992). A adequação do modelo genético multivariado indicou que aproximadamente metade da correlação fenotípica entre a HOME e a habilidade cognitiva das crianças é mediada geneticamente. Um estudo de gêmeos na infância encontrou que a associação entre a negatividade parental e o comportamento pró-social das crianças é em grande parte mediada geneticamente (Knafo e Plomin, 2006b). Na adolescência, as análises genéticas multivariadas também encontraram mediação genética substancial das correlações entre as medidas do ambiente familiar e a depressão e comportamento antissocial dos adolescentes no projeto NEAD mencionado anteriormente (Reiss et al., 2000) e em outros estudos (Burt et al., 2003; Jacobson e Rowe, 1999; Silberg et al., 1999; Thapar, Harold e McGuffin, 1998). Para cada uma dessas correlações, mais da metade da correlação é mediada geneticamente.

Na idade adulta, foi relatado em dois estudos que a influência genética sobre a personalidade contribui para a influência genética sobre a parentalidade (Chipuer et al., 1993; Losoya et al., 1997). Contudo, o mesmo não foi observado em um terceiro estudo (Vernon et al., 1997). Em um estudo adicional com uma amostra de mulheres idosas, os efeitos genéticos nos traços da personalidade é completamente explicado pelas influências genéticas sobre os eventos da vida (Saudino et al., 1997). Também foram encontradas evidências de mediação genética na idade adulta pela observação de correlações entre os eventos estressantes na vida e a depressão (Kendler e Karkowski-Shuman, 1997), entre o apoio social e a depressão (Bergeman et al., 1991; Kessler et al., 1992; Spotts et al., 2005), entre os *status* socioeconômico e a habilidade cognitiva geral (Lichtenstein et al., 1992; Rowe, Vesterdal e Rodgers, 1999; Tambs et al., 1989; Taubman, 1976), entre a educação e o *status* ocupacional (Saudino et al., 1997) e entre a educação e o funcionamento cognitivo em indivíduos idosos (Carmelli, Swan e Cardon, 1995).

A análise genética multivariada pode ser combinada com a análise longitudinal para desvendar causa e efeito na relação entre medidas ambientais e comportamentais. Por exemplo, se a parentalidade negativa em uma idade estiver relacionada com o comportamento social dos filhos em idade posterior, pareceria razoável supor que a parentalidade negativa causou o comportamento antissocial dos filhos. Contudo, o primeiro estudo de gêmeos

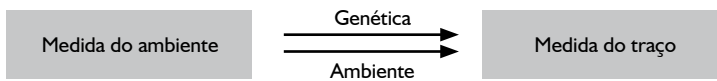


FIGURA 16.4

As correlações genótipo-ambiente passiva, evocativa e ativa podem ser detectadas pelo uso da análise genética multivariada da correlação entre as medidas ambientais e os traços.

desse tipo encontrou que este caminho é primariamente mediado geneticamente (Neiderhiser et al., 1999). Resultados similares foram encontrados em outro estudo (Burt et al., 2005).

As pesquisas sobre a interação entre genes e ambiente serão facilitadas enormemente quando alguns dos genes responsáveis pela herdabilidade do comportamento forem identificados (Jaffee e Price, 2007). Assim, a conclusão a partir das pesquisas revisadas nesta seção é que precisamos conseguir identificar os genes associados às medidas ambientais porque eles são herdáveis. Obviamente, os ambientes *por si* não são herdados; mas a influência genética entra em cena porque essas medidas ambientais envolvem comportamento. Por exemplo, muitos eventos e estressores na vida não são coisas que nos acontecem passivamente. Até certo ponto, nós contribuimos para essas experiências. O primeiro estudo a considerar a relação entre DNA e medidas ambientais utilizou um grupo de SNPs associados à habilidade cognitiva geral em crianças de 7 anos (Butcher, Meaburn, Dale et al., 2005; Butcher, Meaburn, Knight et al., 2005). Em uma amostra de mais de 4.000 crianças, encontrou-se que este “grupo de SNPs” estava associado a medidas proximais precoces do ambiente familiar (caos e disciplina), mas não a medidas distais (educação materna e status ocupacional do pai), sugerindo uma correlação genótipo-ambiente evocativa em vez de passiva (Harlaar et al., 2005a). Dois outros estudos relataram associações entre genes e status conjugal (Dick et al., 2006a) e relatos retrospectivos de adultos de como eles foram criados pelos seus pais (Lucht et al., 2006).

Resumindo

Nós criamos nossas experiências em parte por razões genéticas. Três tipos de correlação

genótipo-ambiente estão envolvidos: passivo, evocativo e ativo. Resultados dos três métodos para detectar a correlação genótipo-ambiente sugerem que o tipo passivo é mais importante na infância. Uma teoria do desenvolvimento prediz que as formas evocativa e ativa de correlação genótipo-ambiente se tornam mais importantes posteriormente no desenvolvimento.

Implicações

Pesquisas que usam diversos modelos genéticos e medidas ambientais levam à conclusão de que os fatores genéticos com frequência contribuem substancialmente para as medidas do ambiente, em especial do ambiente familiar. A consequência mais importante de se identificar as contribuições genéticas às medidas ambientais é que a correlação entre uma medida ambiental e um traço comportamental não implica necessariamente uma causa exclusivamente ambiental. A pesquisa genética frequentemente mostra que os fatores genéticos estão envolvidos de maneira importante nas correlações entre as medidas ambientais e os traços comportamentais. Em outras palavras, o que parece ser um risco ambiental pode, na verdade, refletir fatores genéticos. Inversamente, é claro, o que parece ser um risco genético pode na verdade refletir fatores ambientais.

Esta abordagem não pretende dizer que a experiência é inteiramente impulsionada pelos genes. Medidas ambientais amplamente utilizadas mostram alguma influência genética significativa, mas a maioria da variância nestas medidas não é genética. No entanto, as medidas ambientais não podem ser consideradas inteiramente ambientais apenas porque são chamadas de ambientais. Na verdade, as pesquisas até o momento sugerem que é mais seguro considerar-se que as medidas do ambiente incluem alguns efeitos

genéticos. Especialmente em famílias de indivíduos com parentesco genético, as associações entre as medidas do ambiente familiar e os resultados desenvolvimentais dos filhos não podem ser consideradas como puramente ambientais na origem. Levando este argumento ao extremo, dois livros concluíram que a pesquisa da socialização é fundamentalmente falha porque não considerou o papel da genética (Harris, 1998; Rowe, 1994).

Estes achados apoiam uma mudança atual de pensamento sobre os modelos passivos de como o ambiente afeta os indivíduos para modelos que reconhecem o papel ativo que nós desempenhamos na escolha, na modificação e na criação do nosso próprio ambiente. O progresso neste campo depende do desenvolvimento de medidas do ambiente que reflitam o papel ativo que desempenhamos na construção da nossa experiência.

INTERAÇÃO GENÓTIPO-AMBIENTE

A seção anterior se deteve às correlações entre genótipo e ambiente se referindo ao papel da genética na exposição aos ambientes. A interação genótipo-ambiente envolve sensibilidade genética ou suscetibilidade aos ambientes. Existem muitas formas de se pensar sobre a interação genótipo-ambiente (Rutter, 2005b; 2006) porém, em genética quantitativa, o termo geralmente significa que o efeito do ambiente sobre um fenótipo depende do genótipo, ou inversamente, que o efeito do genótipo sobre um fenótipo depende do ambiente (Kendler e Eaves, 1986; Plomin, DeFries e Loehlin, 1977a). Conforme discutido no Capítulo 5, isso é bem diferente de dizer que os efeitos genéticos e ambientais não podem ser separados porque “interagem”. Conforme ilustrado na Figura 5.13, quando se considera a variância de um fenótipo, os genes podem

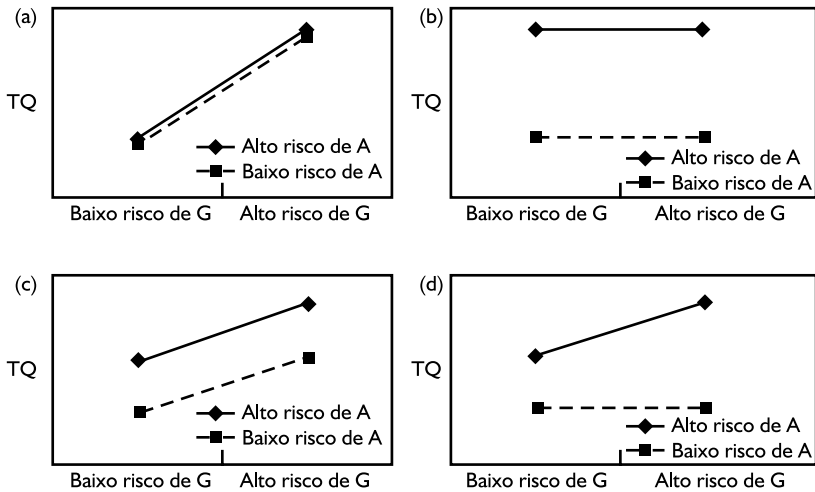
afetar o fenótipo independentemente dos efeitos ambientais e os ambientes podem afetar o fenótipo independentemente dos efeitos genéticos. Além disso, os genes e os ambientes podem interagir para afetar o fenótipo além da predição independente dos genes e dos ambientes.

Esta questão pode ser vista na Figura 16.5, onde os escores de um traço estão plotados no gráfico considerando os genótipos de baixo risco *versus* de alto risco para indivíduos criados em ambientes de baixo *versus* alto risco. Os riscos genéticos podem ser avaliados usando-se modelos animais, modelos de estudo de adoção ou baseados no DNA, conforme discutido a seguir. A figura mostra exemplos em que:

- a) os genes têm efeito, sobre o traço sem que haja efeito ambiental;
- b) o ambiente tem efeito, sem efeito genético algum;
- c) os genes e o ambiente têm efeitos;
- d) os genes e o ambiente têm efeitos e também existe uma interação entre genética e ambiente.

Neste caso, a interação envolve um escore alto sob alta influência genética e alta influência ambiental. Em genética psiquiátrica, este tipo de interação é chamado de modelo diátese-estresse (Gottesman, 1991; Paris, 1999). Ou seja, indivíduos com risco genético de patologia (diátese, ou predisposição) são especialmente sensíveis aos efeitos de ambientes estressantes. Embora existam evidências de interações genótipo-ambiente deste tipo, alguns estudos mostram maior influência genética em ambientes permissivos de baixo risco (Kendler, 2001).

Como foi o caso para a correlação genótipo-ambiente, a interação genótipo-ambiente se soma à variância fenotípica de um traço (ver Apêndice), mas é difícil detectar de um modo geral até que ponto a variância fenotípica é devida à interação

**FIGURA 16.5**

O Efeitos genéticos (G) e o efeito ambiental (A) sobre um traço e a interação entre ambos. TQ refere-se ao escore do traço quantitativo fenotípico. (a) O escore do traço quantitativo é alto sob o alto risco da influência genética mas não ambiental; (b) O escore do traço é alto sob efeito ambiental, mas não genético; (c) O ambiente e a genética causam efeitos sobre o traço.

dos efeitos genéticos e ambientais (Jinks e Fulker, 1970; Plomin et al., 1977b; van der Sluis et al., 2006). Por essa razão, a discussão a seguir focaliza-se na detecção de interações específicas genótipo-ambiente, em vez de fazer a estimativa da sua contribuição global para a variação fenotípica.

Modelos animais

A interação genótipo-ambiente é mais fácil de ser estudada em animais de laboratório porque tanto o genótipo quanto o ambiente podem ser manipulados. O Capítulo 8 descreveu um dos exemplos mais conhecidos de interação genótipo-ambiente. Linhagens selecionadas de ratos espertos e obtusos em labirinto responderam de forma diferente a ambientes de criação “enriquecidos” e “restritos” (Cooper e Zubek, 1958). A condição enriquecida não teve efeito sobre a linha-

gem esperta selecionada, mas melhorou o desempenho quanto a exploração do labirinto em ratos obtusos. O ambiente restrito foi prejudicial ao desempenho dos ratos espertos em labirinto, mas teve pouco efeito nos obtusos. Esse resultado é consequência de uma interação em que o efeito do ambiente restrito *versus* enriquecido depende do genótipo dos animais. Também foram encontrados outros exemplos de pesquisas com animais em que os efeitos ambientais no comportamento diferem como uma função do genótipo (Erlenmeyer-Kimling, 1972; Fuller e Thompson, 1978; Mather e Jinks, 1982), embora uma série de estudos da aprendizagem em camundongos não tenha conseguido reproduzir as interações genótipo-ambiente (Henderson, 1972).

Conforme mencionado no Capítulo 5, um trabalho influente relatou interação genótipo-ambiente quando o genótipo foi avaliado usando linhagens consanguíneas de camundongos e o ambiente foi inde-

xado por laboratórios diferentes (Crabbe, Wahlsten e Dudek, 1999). Entretanto, estudos posteriores encontraram muito menos evidência de interação genótipo-ambiente deste tipo particular (Valdar et al., 2006a; Wahlesten et al., 2003; 2006). Apesar da eficiência da pesquisa com o modelo animal para manipular genótipo e ambiente, surpreendentemente existem poucas pesquisas sistemáticas sobre a interação genótipo-ambiente. (A pesquisa com o modelo animal no laboratório é menos adequada ao estudo da correlação genótipo-ambiente porque requer que os animais estejam livres para escolher e modificar seu ambiente, o que raramente acontece nos experimentos de laboratório.)

Estudos de adoção

Embora, na espécie humana, genes e ambiente não possam ser manipulados experimentalmente como na pesquisa com o modelo animal, o modelo de adoção consegue explorar as interações genótipo-ambiente, conforme ilustrado na Figura 16.5. O Capítulo 13 descreveu um exemplo desta interação para o comportamento criminal em dois estudos de adoção (Bohman, 1996; Brennan, Mednick e Jacobsen, 1996). Os adotados cujos pais biológicos tinham condenações criminais tinham um risco aumentado de comportamento criminoso, sugerindo influência genética; aqueles adotados cujos pais adotivos tinham condenações criminais também tinham risco aumentado de comportamento criminoso, sugerindo influência ambiental. Contudo, a interação genótipo-ambiente também foi indicada, porque as condenações criminais dos pais adotivos levaram ao aumento das condenações criminais dos seus filhos adotados, principalmente quando os pais biológicos dos adotados também tinham condenações criminais.

Outro exemplo de um tipo de interação genótipo-ambiente foi relatado para o transtorno de conduta adolescente (Cadorret et al., 1995). O risco genético foi indexado pelo diagnóstico de personalidade antissocial de pais biológicos ou abuso de substância; e o risco ambiental foi avaliado por meio de problemas conjugais, legais ou psiquiátricos na família adotiva. Os adotados com risco genético eram mais sensíveis aos efeitos ambientais do estresse na família adotiva. Os adotados com baixo risco genético não foram afetados por esse fator. Este resultado confirma pesquisa anterior, que também mostrou interações entre risco genético e ambiente familiar no desenvolvimento do comportamento antissocial em adolescentes (Cadorret, Cain e Crowe, 1983; Crowe, 1974).

Contudo, existem muitos casos em que a interação genótipo-ambiente não pode ser encontrada. Por exemplo, usando dados do clássico estudo de adoção de Skodak e Skeels (1949), os escores de habilidade cognitiva geral foram comparados entre crianças adotadas cujos pais biológicos tinham nível de educação alto ou baixo (índice do genótipo) e cujos pais adotivos tinham nível de educação alto ou baixo (índice do ambiente) (Plomin et al., 1977b). Embora o nível de educação dos pais biológicos mostrasse efeito significativo sobre a habilidade cognitiva geral dos seus filhos adotados, não foi encontrado efeito ambiental para a educação dos pais adotivos, nem interação genótipo-ambiente. Uma análise similar de adoção que usou grupos mais extremos encontrou efeitos genéticos e ambientais, mas novamente não foi encontrada evidência alguma de interação genótipo-ambiente (Capron e Duyme, 1989; 1996; Duyme et al., 1999). Outras tentativas de encontrar tal interação para a habilidade cognitiva na primeira infância e na infância não tiveram sucesso em análises de adoção (Plomin, DeFries e Fulker, 1988).

Estudos de gêmeos

O método de gêmeos também foi usado para identificar a interação genótipo-ambiente. O fenótipo de um gêmeo pode ser usado como índice de risco genético do cogêmeo em uma tentativa de explorar as interações com ambientes mensurados. Usando este método, o efeito de eventos estressantes sobre a depressão foi maior em indivíduos com risco genético para depressão (Kendler et al., 1995). Outro estudo encontrou que o efeito de maus-tratos físicos sobre os problemas de conduta foi maior em crianças com risco genético alto (Jaffee et al., 2005). A abordagem é mais eficiente quando são estudados gêmeos criados separados, o que também apresentou alguma evidência de interação genótipo-ambiente (Bergeman et al., 1988).

O uso mais comum do método de gêmeos no estudo da interação genótipo-ambiente simplesmente pergunta se a herdabilidade difere entre dois ambientes. São necessárias grandes amostras para detectar este tipo de interação. Por exemplo, em torno de 1.000 pares de cada tipo de gêmeos são necessários para detectar uma diferença de herdabilidade de 60% versus 40%. Por exemplo, o Capítulo 14 mencionou vários exemplos em que a herdabilidade do uso e abuso de álcool é maior em ambientes mais permissivos. As análises das diferenças em herdabilidade como uma função do ambiente podem tratar o ambiente como uma variável contínua em vez de dicotomizá-la (Purcell, 2002).

Outra análise deste tipo mostrou que a herdabilidade da habilidade cognitiva geral é significativamente maior em famílias com pais que apresentam nível de educação mais alto (74%) do que em famílias com pais que apresentam nível de educação mais baixo (26%) (Rowe, Jacobson e van den Oord, 1999), um achado reproduzido em três outros estudos sobre a edu-

cação dos pais e seu status socioeconômico (Harden, Turkheimer e Loehlin, 2007; Kremen et al., 2005; Turkheimer et al., 2003), embora resultados opostos tenham sido encontrados em um quarto estudo (Asbury, Wachs e Plomin, 2005). Também foi encontrada herdabilidade alta no comportamento antissocial de adolescentes em famílias economicamente favorecidas (Tuvblad, Grann e Lichtenstein, 2006).

DNA

Os resultados em genética quantitativa que mostram apenas modesta evidência da interação genótipo-ambiente não impedem a possibilidade de que a pesquisa em genética molecular encontre interações entre genes específicos e ambientes específicos. De fato, estudos de DNA sobre a interação genes-ambiente já apresentaram resultados empolgantes em dois dos trabalhos mais citados em genética do comportamento. O primeiro estudo envolveu comportamento antissocial no adulto, maus-tratos na infância e um polimorfismo funcional no gene monoamina oxidase A (*MAOA*), que está intensamente envolvido na metabolização e na inativação de uma ampla gama de neurotransmissores (Caspi et al., 2002). Conforme mostra a Figura 16.6, os maus-tratos na infância estão associados ao comportamento antissocial em adultos, o que já é conhecido há décadas. O *MAOA* não foi relacionado a comportamento antissocial na maioria dos indivíduos que não viveram maus-tratos na infância, ou seja, não houve diferença no comportamento antissocial entre crianças com genótipos para níveis altos e baixos de produção de *MAOA*. Contudo, o *MAOA* foi fortemente associado ao comportamento antissocial em indivíduos que sofreram maus-tratos graves na infância, o que sugere uma interação genótipo-ambiente do tipo

GENERALIDADES

Terrie E. Moffitt cresceu na parte sul da América e se especializou em psicologia clínica e neuropsicologia, concluindo seu Ph.D. (1984) na Universidade da Califórnia do Sul e seu pós-doutorado na Universidade da Califórnia Los Angeles, UCLA. **Avshalom Caspi** cresceu em Israel e se especializou em psicologia do desenvolvimento, concluindo seu Ph.D. (1986) na Universidade de Cornell, USA.

Eles se conheceram em 1987 e descobriram que haviam muitos interesses em comum, incluindo a psicopatologia do desenvolvimento. Em 1997, mudaram-se para Londres para se unirem ao Conselho de Pesquisa Médica Social (MRC Social) do Centro de Psiquiatria Médica e do Desenvolvimento do Instituto de Psiquiatria, Londres, Inglaterra e para estudar a genética psiquiátrica. Ao entrarem neste novo campo, perceberam que relatos de ligações entre genes e doenças frequentemente não se reproduziam, o que os levou a pensar na possibilidade destas relações estarem condicionadas a algum fator não mensurado e não observado que contribuísse para o aparecimento da doença. Foi durante uma das suas viagens a uma região endêmica de malária que eles tiveram a ideia de que o fator que faltava poderia ser o ambiente. Quase todo mundo é picado por mosquitos, mas nem todos desenvolvem malária. Eles então voltaram sua atenção para o estudo das interações genes x ambiente.

Para as doenças que são comuns na população cujas causas ambientais não genéticas são conhecidas, o risco que uma pessoa tem de desenvolver a doença pode depender da somatória entre a suscetibilidade genética familiar e a causa ambiental. O trabalho deles proporcionou evidências de interações entre genes específicos e ambiente nas Ciências do comportamento e, deste modo, uma prova do princípio de que

a) alguns genes de suscetibilidade influenciam a resposta do cérebro a patógenos ambientais e
b) os efeitos de certos genes sobre os transtornos psiquiátricos podem ser mais fortes do que se sabe até o momento, dentro de grupos de pessoas ambientalmente vulneráveis.

Com base nas suas pesquisas eles sugerem o seguinte: encontrar os genes relacionado a doenças de causas ambientais conhecidas; averiguar a exposição ambiental; e usá-la como ferramenta para ampla pesquisa de modo a revelar a ligação entre o gene e o resultado da doença. Isso pode ser feito pelo uso de estudos observacionais e experimentais.



diátese-estresse. A forma mais rara do gene que diminui os níveis de MAOA deixou os indivíduos especialmente vulneráveis aos efeitos dos maus-tratos na infância. Embora as tentativas de se reproduzir este achado tenham sido confusas, ele é apoiado por uma metanálise de todos os estudos existentes (Kim Cohen et al., 2006).

O segundo estudo envolveu depressão, eventos estressantes na vida e um polimorfismo funcional na região promotora do gene transportador de serotonina, *5-HTT* (Caspi et al., 2003). Conforme mostra a Figura 16.7, não houve associação entre o gene e os sintomas depressi-

vos em indivíduos que relataram poucos eventos estressantes na vida. Surgiu uma associação com o número maior desses eventos, o que é outro exemplo do modelo diátese-estresse de interação genótipo-ambiente. Essa interação foi reproduzida em vários estudos (Kendler et al., 2005; Zalsman et al., 2006), mas não em todos (Gillespie et al., 2005). Este achado foi apoiado por pesquisas com camundongos, mencionadas no Capítulo 15, que mostraram que o gene que transporta a serotonina estava envolvido nas reações emocionais às ameaças ambientais (Hariri e Holmes, 2006).

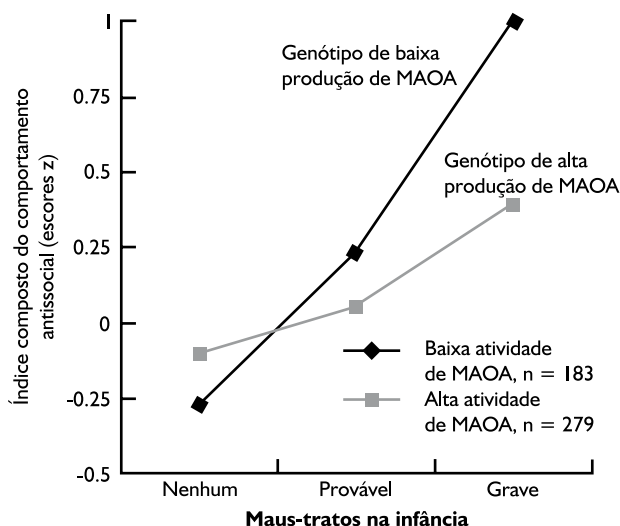


FIGURA 16.6

Interação genes-ambiente: o efeito de um polimorfismo no gene *MAOA* sobre o comportamento antisocial depende de maus-tratos na infância (extraído de Caspi et al., 2002. Reproduzido com a permissão do AAAS).

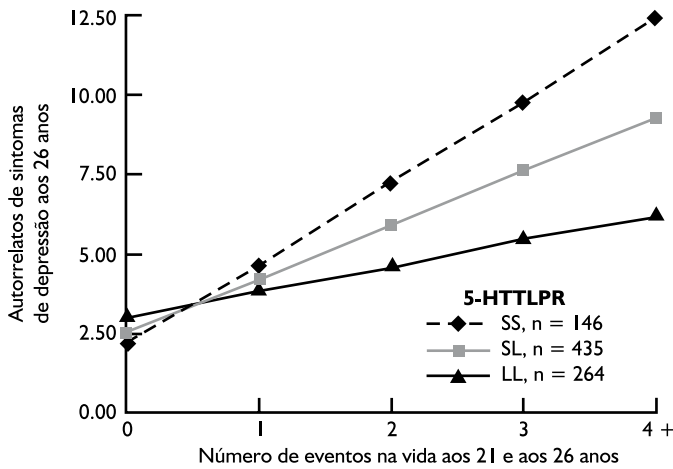
Outro exemplo de interação genótipo-ambiente foi relatado pelo mesmo grupo: a maconha foi associada a sintomas psicóticos posteriores, tais como alucinações e delírios, somente em indivíduos com um alelo particular do gene catechol-o-metiltransferase, *COMT* (Caspi et al., 2005). Provavelmente serão encontradas mais informações sobre as interações genótipo-ambiente quando forem incluídas na pesquisa genética as medidas do ambiente e quando os pesquisadores examinarem os extremos dos genótipos e dos ambientes, mas especialmente quando forem identificados genes específicos cujos efeitos possam ser estudados em interação com a experiência (Moffitt, Caspi e Rutter, 2005).

As abordagens de associação genômica também começaram a ser aplicadas na procura por interação genótipo-ambiente (Plomin e Davis, 2006). Por exemplo, o conjunto de cinco SNPs associados à habilidade cognitiva geral (*g*) que foi men-

cionado na seção anterior apresentou interação genótipo-ambiente significativa (Harlaar et al., 2005a). Uma interação genótipo-ambiente significativa estava de acordo com a análise da genética quantitativa mencionada: os efeitos genéticos em *g* são mais fortes para crianças em famílias de *status* socioeconômico mais alto. Outras duas interações significativas mostraram associações maiores entre o conjunto de SNPs e a habilidade cognitiva geral (*g*) nos extremos alto e baixo do ambiente. Isto é, crianças com uma propensão genética para *g* alta se beneficiam desproporcionalmente com um bom ambiente; e crianças com uma propensão genética de *g* baixa sofrem desproporcionalmente com um ambiente ruim.

Resumindo

Os estudos com animais forneceram exemplos de que os efeitos ambientais sobre o comportamento diferem em função do genótipo.

**FIGURA 16.7**

Interação genes-ambiente. O efeito de um polimorfismo no gene *5-HTTLPR* depende do número de eventos na vida (extraído de Caspi et al., 2003. Reproduzido com a permissão de AAAS).

Os exemplos de uma sensibilidade genética ao ambiente são conhecidos como interação genótipo-ambiente. É mais difícil identificar-se a interação genótipo-ambiente para o comportamento humano. Na pesquisa genética quantitativa, foram encontrados alguns exemplos em que ambientes estressantes afetam principalmente os indivíduos que estão em risco genético. A pesquisa genética molecular que usa genes específicos apresentou resultados confirmados que mostram vulnerabilidade genética a riscos ambientais.

RESUMO

A pesquisa genética pode nos contar muito a respeito da natureza, como também da criação. Três dos achados mais importantes da pesquisa genética nas Ciências do comportamento envolvem o ambiente. Primeiramente, a pesquisa genética mostrou que as influências ambientais funcionam de uma maneira não compartilhada, fazendo com que as crianças que crescem na mesma família não serem mais parecidas entre si do que aquelas que crescem em famílias diferentes.

Em segundo lugar, os fatores genéticos frequentemente contribuem para as medidas do ambiente que são amplamente utilizadas na pesquisa comportamental, e são responsáveis em parte pela correlação entre as medidas ambientais e os traços comportamentais. Em terceiro lugar, o efeito dos ambientes sobre o comportamento pode depender da genética e o efeito da genética sobre o comportamento pode depender do ambiente.

Além de fornecer as melhores evidências disponíveis da importância do ambiente nos traços comportamentais, a pesquisa genética mostra que os efeitos ambientais tendem a não ser compartilhados pelos membros da família. Por exemplo, a semelhança entre irmãos adotivos é insignificante para muitos traços, uma observação que indica que o ambiente compartilhado não é importante. As diferenças dentro dos pares de gêmeos idênticos também sugerem a importância do ambiente não compartilhado. As tentativas de identificar origens específicas de ambiente não compartilhado encontraram que os ambientes familiares são vivencia-

dos de forma diferente pelas crianças que crescem na mesma família. Experiências fora da família, como aquelas com os companheiros, são provavelmente fontes ainda mais importantes de ambiente não compartilhado. As experiências não compartilhadas estão relacionadas aos resultados do comportamento, especialmente para aspectos negativos da parentalidade e resultados negativos. Entretanto, causa e efeito não estão claras nessas associações. Pesquisas recentes sugerem que os fatores genéticos são, em grande parte, mediadores da associação entre as experiências não compartilhadas e as diferenças nos resultados entre irmãos.

Essa sugestão leva ao segundo achado na interface entre natureza e criação: nossas experiências são influenciadas em parte por fatores genéticos. Esse achado é o tema da correlação genótipo-ambiente. Inúmeros estudos que usam vários modelos de estudo genético e medidas do ambiente convergem para a conclusão de que os fatores genéticos contribuem para a variância das medidas do ambiente. As correlações genótipo-ambiente são de três tipos: passiva, evocativa e ativa. Três métodos estão disponíveis para avaliar as correlações específicas genótipo-ambiente entre traços comportamentais e medidas do ambiente. Esses métodos identificaram

diversos exemplos de correlação genótipo-ambiente.

Um terceiro aspecto da interface entre natureza e criação é a interação genótipo-ambiente. Estudos com animais, em que tanto o genótipo quanto o ambiente podem ser controlados, produziram exemplos em que os efeitos ambientais sobre o comportamento diferem como uma função do genótipo. Embora seja mais difícil identificar a interação genótipo-ambiente no comportamento humano, já foram encontrados alguns exemplos, especialmente em estudos de genética molecular que usam polimorfismos funcionais em genes candidatos. A forma geral dessas interações é que os ambientes estressantes têm seu efeito primariamente sobre indivíduos que estão geneticamente em risco, um tipo diátese-estresse de interação genótipo-ambiente.

O reconhecimento das correlações e interações genótipo-ambiente por meio da pesquisa genética comportamental enfatiza a força da pesquisa genética para elucidar os mecanismos do risco ambiental. O entendimento de como natureza e criação se correlacionam e interagem será enormemente facilitado quando forem identificados mais genes que estão associados ao comportamento e à experiência.

A evolução é a apresentação mais óbvia do ambiente, mas está escrita nos genes. Embora as suas raízes estejam baseadas firmemente nas ideias de Darwin de mais de um século atrás, só recentemente é que o pensamento evolutivo se estabeleceu nas ciências do comportamento. Este capítulo oferece uma visão geral da teoria evolutiva e de dois campos relacionados. A genética da população proporciona uma base quantitativa para a investigação das forças que alteram as frequências dos genes e do fenótipo, em especial as forças evolutivas. O segundo campo relacionado é a psicologia evolutiva, que leva em conta as adaptações do comportamento em uma escala temporal evolutiva.

CHARLES DARWIN

Um dos livros mais influentes que já foi escrito é *A origem das espécies*, de Charles Darwin, em 1859 (Figura 17.1). A famosa viagem de volta ao mundo de Darwin, de 1831 a 1836, no *Beagle*, levou-o a observar a notável adaptação das espécies aos seus ambientes. Por exemplo, ele fez observações particularmente fascinantes sobre 14 espécies de pássaros encontradas em uma pequena área das Ilhas Galápagos. As diferenças principais entre esses pássaros estavam nos seus bicos, e cada bico era exatamente adaptado aos hábitos alimentares particulares das espécies (Figura 17.2).

A teologia da época propunha um “argumento a partir do projeto”, que encarava a adaptação dos animais e das plan-

tas às circunstâncias das suas vidas como uma evidência da sabedoria do “Criador”. Este modelo peculiar, segundo o argumento, implicava a existência de um “Projetista”. Darwin foi convidado para trabalhar como naturalista na viagem de pesquisa do *Beagle*, com o objetivo de fornecer mais exemplos para o “argumento a partir do projeto”. Entretanto, durante sua viagem, Darwin começou a se dar conta de que as espécies, como os pássaros de Galápagos, não eram projetadas de uma maneira definitiva. Essa constatação levou à sua teoria herege de que as espécies evoluem uma a partir da outra: “vendo esta graduação e diversidade de estruturas em um grupo de pássaros pequeno e intimamente relacionado, pode-se realmente imaginar, que a partir de uma escassez de pássaros neste arquipélago, uma espécie foi tomada e modificada para diferentes fins” (Darwin, 1896, p.380). Durante 20 anos após sua viagem, Darwin gradual e sistematicamente reuniu evidências para a sua teoria da evolução.

A teoria de evolução de Darwin começa pela variação dentro de uma mesma população. A variação que existe entre os indivíduos de uma população se deve, pelo menos em parte, à hereditariedade. Se a probabilidade de sobrevivência até a maturidade e a reprodução for influenciada por um traço particular, mesmo que em grau muito leve, os descendentes dos sobreviventes apresentarão mais daqueles traços do que a geração dos seus pais. Dessa forma, geração após geração, as características de uma população podem mudar gradualmente. Durante um período suficiente,

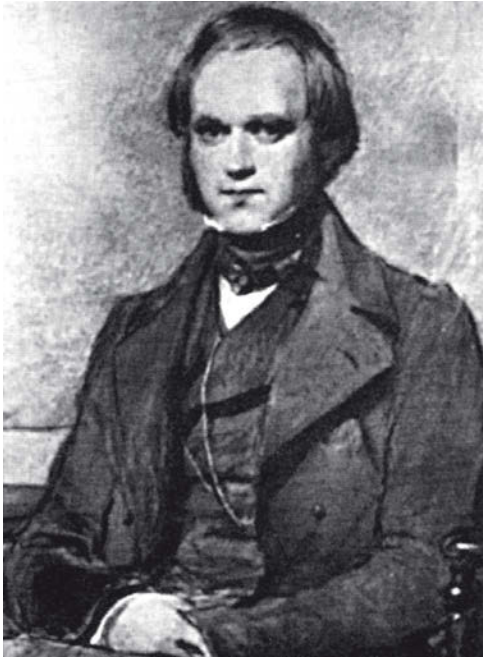


FIGURA 17.1

O jovem Charles Darwin. Cortesia do curador do Museu Britânico de História Natural.

as mudanças cumulativas podem ser tão grandes que as populações se transformam em espécies diferentes, não sendo mais capazes de se cruzarem com sucesso.

Por exemplo, as diferentes espécies de pássaros que Darwin viu nas Ilhas Galápagos podem ter evoluído porque os indivíduos em uma espécie do progenitor se diferenciaram levemente no tamanho e no formato dos seus bicos. Certos indivíduos com bicos um pouco mais resistentes podem ter sido mais capazes de abrir sementes duras, podendo assim sobreviver e se reproduzir quando as sementes eram a fonte principal de alimento. Os bicos dos outros indivíduos podem ter sido melhores para pegar insetos, tendo este formato dado a eles uma vantagem seletiva em determinadas épocas. Geração após geração, essas pequenas diferenças levaram a outras, como diferenças no *habitat* ocupado.

Por exemplo, os comedores de sementes viviam no solo e os comedores de insetos viviam nas árvores. Posteriormente, as diferenças se tornaram tão grandes que os descendentes dos comedores de sementes e os dos comedores de insetos raramente cruzavam entre si. Surgiram assim, as diferentes espécies. Um trabalho ganhador do prêmio Pulitzer sobre os 25 anos de repetidas observações de pássaros feitas por Darwin, *The beak of the finch* (Weiner, 1994), mostra a ação da seleção natural.

Embora essa seja a maneira como geralmente a história é contada, outra possibilidade é que as diferenças de comportamento quanto à preferência do *habitat* tenham levado à evolução dos bicos, em vez do contrário. Ou seja, devem ter existido diferenças individuais herdáveis na preferência pelo *habitat* que levaram alguns pássaros a preferir a vida no solo e outros a preferir a vida nas árvores. As outras diferenças, como o tamanho e o formato dos bicos, podem ter sido secundárias. Embora essa proposta possa parecer desnecessária, a alternativa para a história apresenta duas questões. Primeiro, é difícil conhecer os mecanismos que impulsionam a mudança evolutiva. Segundo, embora o comportamento não se preserve tão bem quanto as características físicas, é provável que o comportamento frequentemente tenha estado no ponto de corte da seleção natural. Estudos de seleção artificial (Capítulo 5) mostram que o comportamento pode ser mudado por meio da seleção, conforme visto nas diferenças marcantes de comportamento entre os cruzamentos de cães (ver Figura 5.1) e que a forma geralmente vem depois da função.

A contribuição mais notável de Darwin para a teoria da evolução foi o princípio da *seleção natural*.

Devido a esta luta [pela vida], as variações, por mais suaves que sejam e não

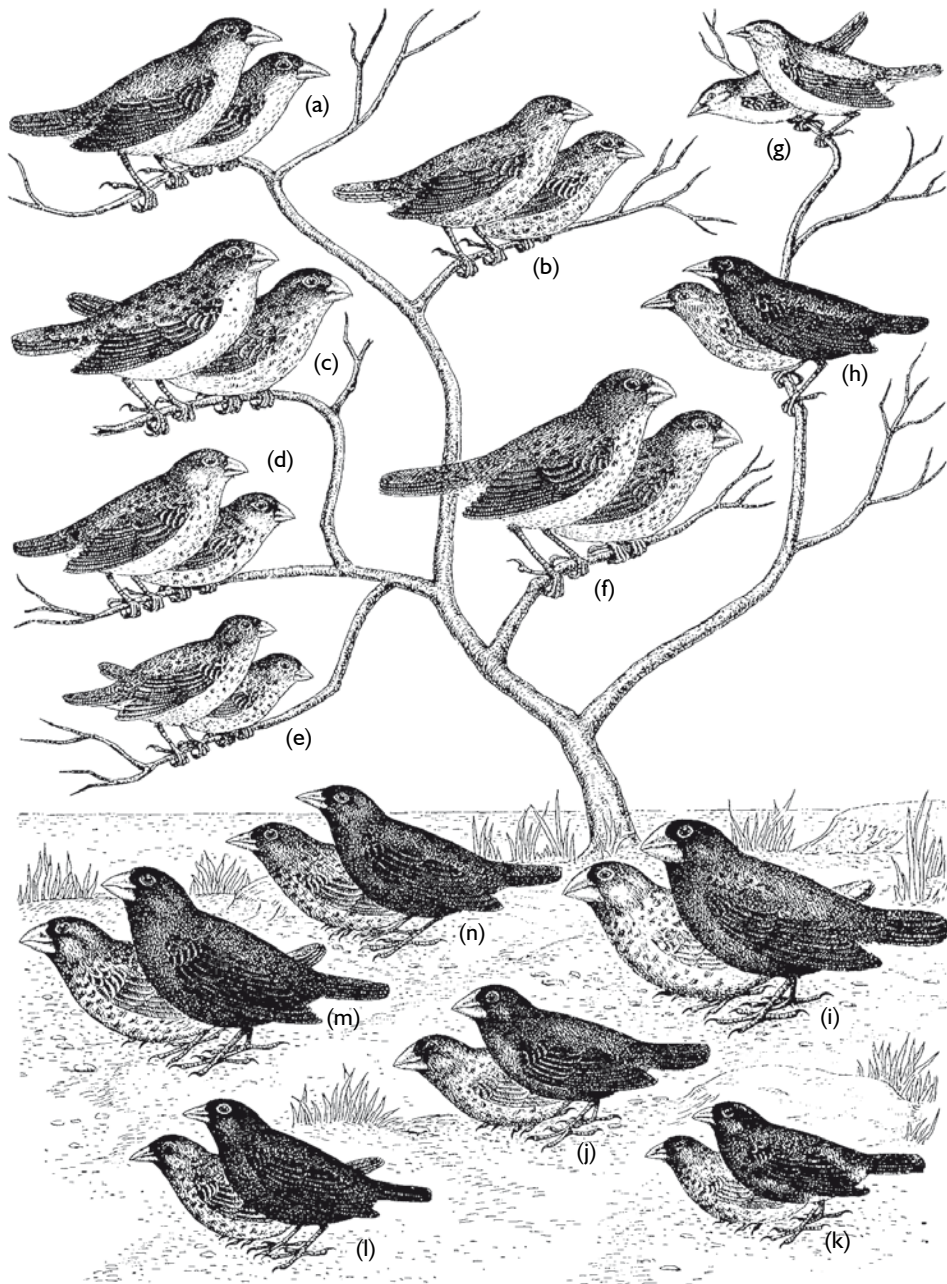


FIGURA 17.2

As 14 espécies de pássaros nas Ilhas Galápagos e Cocos. (a) Um pássaro parecido com o pica-pau que usa um graveto ou espinho de cacto em vez da língua para desalojar insetos das fendas nas cascas das árvores. (b-e) Comedores de insetos. (f, g) Herbívoros. (h) Pássaro das Ilhas Cocos. (i-n) Os pássaros no solo comem sementes. Observe o bico resistente de (i), que vive de sementes duras (extraído de “Darwin’s finches”, de D. Lack ©1953, Scientific American, Inc. todos os direitos reservados).

importando de que causa possam proceder, se forem em algum grau vantajosas para os indivíduos de uma espécie, nas suas relações infinitamente complexas com outros seres vivos e com suas condições físicas de vida, elas tenderão à sobrevivência destes indivíduos e serão, em geral, herdadas pelos seus descendentes. Também os descendentes, portanto, terão melhores chances de sobrevivência, pois dos muitos indivíduos de todas as espécies que nascem periodicamente, somente um número pequeno conseguirá sobreviver. (Darwin, 1859, p.51-52)

Embora Darwin tenha usado a expressão “sobrevivência dos mais aptos” para caracterizar este princípio de seleção natural, ele poderia ser chamado mais apropriadamente de reprodução dos mais aptos. A mera sobrevivência é necessária, mas não é suficiente. A chave para a difusão dos alelos em uma população é o número relativo de descendentes que sobrevivem e se reproduzem.

Darwin convenceu o mundo científico de que as espécies se desenvolviam por meio da seleção natural. *A origem das espécies* está no topo das listas de livros do milênio da maioria dos cientistas. A sua história mudou a forma como nós pensamos a respeito de todas as ciências da vida. No entanto, fora da ciência, a controvérsia continua (Pinker, 2002). Por exemplo, nos Estados Unidos, os conselhos de educação em vários estados tentaram restringir o ensino da evolução em consequência da pressão dos criacionistas, que acreditam em uma interpretação bíblica literal da criação. Contudo, a maioria das pessoas, mas não todo o mundo (ver, por exemplo, Dawkins (2006) versus Collins (2006a), aceita a ideia de que Ciência e religião são terrenos completamente diferentes, com a Ciência operando no campo dos fatos verificáveis e a religião focada no propósito, no significado e os valores. É necessário que exista uma “não interfe-

rência respeitosa” entre ciência e religião (Gould, 1999).

Cientificamente, a teoria da evolução de Darwin tem sérias lacunas, principalmente porque o mecanismo da hereditariedade, o gene, ainda não era compreendido. O trabalho de Gregor Mendel só foi publicado sete anos após a publicação de *A origem das espécies* e, ainda assim, permaneceu ignorado até a virada do século. Mendel forneceu a resposta para o enigma da hereditariedade, o que levou a uma compreensão de como surge a variabilidade por meio das mutações e de como a variabilidade genética é mantida geração após geração (Capítulo 2). É interessante uma releitura recente feita sobre *A origem das espécies* quando destaca a maneira como a teoria evolutiva e a pesquisa mudaram desde Darwin, e também como Darwin foi um visionário (Jones, 1999).

Darwin considerava que os traços comportamentais estavam tão sujeitos à seleção natural quanto os traços físicos. Em *A origem das espécies*, um capítulo inteiro é dedicado aos padrões de comportamento instintivos. Em um livro posterior, *A descendência do homem e a seleção sexual*, Darwin discutiu os traços intelectuais e morais em animais e humanos, concluindo que a diferença entre a mente do ser humano e a de um animal “é certamente de grau e não de tipo” (1871, p.101).

Aptidão inclusiva

A teoria de Darwin sobre a aptidão do indivíduo foi ampliada para levar em conta uma medida chamada *aptidão inclusiva*, que é definida como a aptidão de um indivíduo somada à aptidão familiar (do grupo) que é compartilhada geneticamente pelos indivíduos (Hamilton, 1964). A aptidão inclusiva e a seleção familiar explicam atos altruístas que não beneficiam diretamente o indivíduo. Se o resultado de

um ato altruísta aumentar as chances de um indivíduo ter seus genes preservados e transmitidos para as gerações futuras, o ato será adaptativo mesmo que resulte na morte do indivíduo.

Por exemplo, o fundador da genética quantitativa, R. A. Fisher, sugeriu há muito tempo um exemplo de seleção familiar e aptidão inclusiva que envolve a repugnância à larva de uma borboleta (Fisher, 1930). Um pássaro vai aprender que uma determinada larva tem gosto ruim, mas a lição custará sua vida. Como, os ovos irmãos são depositados em grupo a adaptação inclusiva será cumprida quando a sobrevivência de dois irmãos (o equivalente genético da larva sacrificada) ocorreu graças ao sacrifício de uma larva. A adaptação inclusiva muda o foco do indivíduo para o gene, o que explica o título de um livro clássico nesta área, *O gene egoísta* (Dawkins, 1976). Atos que parecem ser altruístas podem ser interpretados em termos de genes “egoístas”, que estão maximizando a sua reprodução por meio da adaptação inclusiva.

Sociobiologia

A aptidão inclusiva foi popularizada por um livro em 1975 chamado *Sociobiologia: a nova síntese*, que promoveu o pensamento evolutivo como tema unificador para todas as ciências da vida, incluindo as ciências do comportamento (Wilson, 1975). A sociobiologia apresentou hipóteses novas e interessantes que provêm do princípio da aptidão inclusiva e da seleção familiar.

Uma teoria geral é chamada de investimento parental (Trivers, 1972; 1985). Por exemplo, por que o maior cuidado dispensado à prole cabe à mãe na grande maioria das espécies de mamíferos, incluindo os humanos? A menos que uma espécie seja completamente monógama

(como as águias, por exemplo), os machos investem menos em seus descendentes. Os machos podem ter muitos descendentes com muitas fêmeas, mas cada fêmea deve dedicar uma grande quantidade de energia a cada gravidez e, nos mamíferos, prover o sustento após o nascimento. Em termos de adaptação inclusiva, a aptidão das fêmeas é maximizada pelo crescente cuidado que elas têm com a prole a cada novo descendente, porque as fêmeas devem ter um investimento substancial a cada um deles. Em muitos casos, porém, o investimento do macho é pouco mais do que a cópula e ele pode maximizar sua aptidão inclusiva ao ter mais descendentes com fêmeas diferentes.

Uma razão para o investimento desproporcional entre mães e pais no cuidado dos seus descendentes é que as fêmeas sempre têm certeza de que compartilham metade dos seus genes com seu filho. Já os machos não podem ter certeza de que os descendentes são seus. A teoria do investimento parental levou a duas previsões que receberam apoio considerável:

- a) o sexo que investir mais nos descendentes (geralmente, mas nem sempre, a fêmea) será mais criterioso quanto ao acasalamento e
- b) o sexo que investir menos (geralmente, mas nem sempre, o macho) competirá mais pela aproximação sexual (Platek e Shackelford, 2006; Trivers, 1985).

Por essas razões, na maioria das espécies os machos cortejam e as fêmeas escolhem. Os pais são frequentemente coadjuvantes (Miller, 2000; Symons, 1979). O maior altruísmo das mães em relação aos seus filhos não é menos egoísta, pelo ponto de vista dos genes, do que o dos pais (Hrdy, 1999). Embora existam muitas hipóteses deste tipo em que o “altruísmo egoísta” dos genes se desenvolveu por meio da seleção familiar, também é pro-

vável que alguns comportamentos sociais positivos tenham se desenvolvido por meio do mecanismo menos complicado da seleção individual (de Waal, 1996).

Uma guinada na teoria do investimento parental é a competição parental. Conforme mencionado no Capítulo 3, alguns genes são *imprintados* no sentido de que a sua expressão depende do alelo ser proveniente da mãe ou do pai. Os genes *imprintados* podem ser o resultado da competição parental pelo controle do embrião (Moore e Haig, 1991; Wilkins e Haig, 2003). O sucesso reprodutivo durante a vida da fêmea será maximizado mediante uma nova gravidez tão logo seja possível, mas o sucesso reprodutivo do macho será melhor cumprido por meio do cuidado prolongado da sua prole antes e depois do nascimento. Isso pode justificar os genes paternos *imprintados* que protegem os embriões (Li et al., 1999). A questão mais ampla é que a diferença no investimento parental afeta não apenas o acasalamento, mas também os cuidados parentais e até mesmo o investimento nos gametas (Wedell et al., 2006).

O pensamento evolutivo está fazendo incursões importantes nas ciências do comportamento, um campo chamado *Psicologia Evolutiva* (Buss, 2005a; 2007; Gangestad e Simpson, 2007). Antes de nos voltarmos para a psicologia evolutiva, faz-se necessária uma abordagem geral dos fundamentos quantitativos da evolução.

Resumindo

Darwin propôs que as espécies se desenvolvem uma a partir da outra. A variação hereditária entre os indivíduos resulta em diferenças na aptidão reprodutiva. Este processo de seleção natural altera as espécies e pode levar a novas espécies que raramente cruzam entre si. Ocorreram lacunas na teoria da evolução porque o mecanismo da hereditariedade, o gene, ainda não era conhecido na época de Darwin.

A seleção natural afeta o comportamento (função) tanto quanto afeta a anatomia (forma). A sociobiologia é uma extensão da teoria evolutiva que tem seu foco na aptidão inclusiva e na seleção familiar.

GENÉTICA DA POPULAÇÃO

As evidências da evolução das espécies apresentadas por Darwin como, por exemplo, os bicos dos pássaros de Galápagos, basearam-se em descrições qualitativas. A genética da população acrescenta à evolução uma base quantitativa. A sua contribuição única é descrever as frequências alélicas e genotípicas nas populações e estudar as forças que alteram essas frequências, tais como a seleção natural. Cada vez mais a Genética da População envolve a análise do DNA em vez dos genótipos inferidos a partir dos fenótipos.

Na ausência de forças opositoras, as frequências dos alelos e genótipos permanecem as mesmas, geração após geração. Conforme explicado no Quadro 2.2, essa estabilidade é chamada de equilíbrio Hardy-Weinberg. Os geneticistas populacionais investigam as forças que alteram esse equilíbrio (Hartl, 2004; Hartl e Clark, 2006). Por exemplo, uma seleção contra um alelo recessivo raro é muito lenta e, por essa razão, é que a maioria dos alelos nocivos é recessiva. Suponha que um alelo recessivo fosse letal para a condição homozigota quando dois desses alelos fossem herdados. Suponha ainda que a frequência do alelo fosse de 2% na população original. Se os indivíduos homozigotos recessivos não se reproduzissem por 50 gerações, a frequência deste alelo indesejável só se alteraria de 2 para 1%. Em contraste, a seleção completa contra um alelo dominante liquidaria com o alelo em uma única geração. Conforme mencionado no Capítulo 2, o alelo dominante responsável pela doença de Huntington

persiste porque o seu efeito letal só é expresso depois dos anos reprodutivos.

A seleção natural é frequentemente discutida em termos de *seleção direcional* deste tipo, um processo no qual um alelo nocivo é selecionado contra. Sendo bem-sucedida, a seleção direcional removeria a variabilidade genética. Outro tipo de seleção mantém alelos diferentes em vez de favorecer um alelo em detrimento de outro, um processo que é especialmente interessante porque a variabilidade genética dentro de uma espécie é o foco da genética do comportamento. Em contraste com a seleção direcional, esse tipo de seleção é chamado de *seleção estabilizante*, porque conduz a um *polimorfismo balanceado*. Suponha que a seleção operasse contra homozigotos dominantes e recessivos. Nesse processo, os heterozigotos se reproduziriam relativamente mais do que os dois genótipos homozigotos. Entretanto, os heterozigotos sempre produzem homozigotos e também heterozigotos (ver Quadro 2.2). Dessa forma, a variabilidade genética é mantida.

A anemia falciforme em humanos é um exemplo específico desse tipo de polimorfismo balanceado. Essa doença autossômica recessiva de único gene é causada por uma mutação em um nucleotídeo o que leva a alteração da membrana dos glóbulos vermelhos do sangue de modo a não exercerem a sua função de transportar o oxigênio. Em consequência, a aptidão reprodutiva de indivíduos com anemia falciformes (homozigotos recessivos) é reduzida. Entretanto, existe um enigma: o alelo está mantido em frequência relativamente alta em algumas populações africanas e entre os afro-americanos. A alta frequência desse alelo recessivo debilitante é devida à adaptação relativa mais alta dos heterozigotos (portadores). Os heterozigotos são mais resistentes do que os homozigotos normais à uma forma de malária muito prevalente em certas par-

tes da África, e responsável por 300 a 500 milhões de novos casos da doença por ano. Ela causa entre um e três milhões de mortes anualmente, principalmente entre as crianças pequenas na África sub-Saara. Em outras palavras, a aptidão relativa diminuída dos homozigotos com anemia falciformes é balanceada pelo aumento da aptidão relativa dos portadores heterozigotos.

Outro tipo de seleção estabilizante envolve a diversidade ambiental. Conforme observado em relação aos pássaros de Darwin, se os ambientes encontrados por uma espécie forem variados, as pressões de seleção podem diferenciar e estimular a variabilidade genética. Também pode ocorrer um polimorfismo balanceado se a seleção depender da frequência de um genótipo. Por exemplo, a seleção que favorece alelos raros produz variabilidade genética. Indivíduos com um genótipo raro podem usar recursos que não são usados por outros membros da espécie e, assim, ganhar uma vantagem seletiva. As relações predador-presa também podem ser dependentes da frequência. Por exemplo, pássaros predadores e mamíferos tendem a atacar tipos mais comuns de presas.

Outro tipo de seleção dependente da frequência envolve a seleção do parceiro em que os genótipos raros têm uma vantagem. Por exemplo, nas moscas das frutas, as fêmeas têm maior probabilidade de se acasalar com um macho raro (Ehrman, 1972; Knoppin, 1985). Como os outros tipos de seleção estabilizante, a seleção sexual dependente da frequência mantém a variabilidade genética em uma espécie.

Quais as forças evolutivas que mantêm variantes genéticas prejudiciais, como aquelas para a esquizofrenia, que reduzem a aptidão reprodutiva? Conforme mencionado no Capítulo 10, a seleção balanceada é uma possibilidade. Contudo, uma teoria nova chamada de *balanço poligênico com mutação-seleção* pode ter re-

levância geral para traços comportamentais altamente poligênicos (Keller e Miller, 2006). Se transtornos de comportamento como a esquizofrenia forem influenciados por centenas ou milhares de genes, a seleção natural terá que atuar sobre cada uma das mutações nocivas. De uma forma mais geral, a seleção pode estabilizar a variação genética porque com os traços complexos estão em jogo vários balanços entre custos e benefícios para um mesmo fenótipo (Nettle, 2006).

Além de levar em conta as forças que alteram a frequência alélica, a genética da população também investiga sistemas de acasalamento (cruzamento consanguíneo e pareamento variado) que alteram as frequências genotípicas sem alterar as frequências alélicas. O cruzamento consanguíneo envolve acasalamentos entre indivíduos com parentesco genético. Se ocorrer cruzamento consanguíneo, os descendentes terão maior probabilidade do que a média de terem os mesmos alelos em algum *locus*. Assim sendo, os traços recessivos terão maior probabilidade de serem expressos. A procriação consanguínea reduz a heterozigotidade e aumenta a homozigotidade. Em relação à derivação das linhagens de cruzamento consanguíneo, mencionadas no Capítulo 5, a Genética de População mostra que, após 20 gerações de acasalamentos irmão-irmã, pelo menos 98% de todos os *loci* serão homozigotos. O cruzamento consanguíneo frequentemente leva a uma redução em viabilidade e fertilidade, chamada de *depressão endogâmica*.

A depressão endogâmica é causada pelo aumento na homozigotidade para alelos recessivos deletérios. Embora a endogamia reduza a variabilidade genética, o seu efeito global nas populações naturais é insignificante, porque ela é relativamente rara. O outro lado da moeda é o *vigor do híbrido*, ou *heterose*. Esses termos se referem a um aumento em viabilidade

de e desempenho quando são cruzadas diferentes linhagens consanguíneas. A exogamia reintroduz a heterozigotidade e mascara os efeitos dos alelos recessivos deletérios. O pareamento variado, que é a semelhança fenotípica entre os parceiros, é outro sistema de pareamento que modifica a frequência genotípica, mas não a alélica. Conforme discutido no Capítulo 8, o pareamento variado de um traço particular aumenta a variância fenotípica daquele traço em uma população. Embora ele seja modesto para a maioria dos traços comportamentais, o aumento na variação genética devido ao pareamento variado se acumula a cada geração. Em outras palavras, mesmo poucos pareamentos variados podem aumentar muito a variabilidade genética após muitas gerações.

Resumindo

Genética de População é o estudo das frequências alélica e genotípica nas populações e das forças que alteram essas frequências, como a seleção natural. A seleção estabilizante, como, por exemplo, a seleção que depende da frequência, aumenta a variabilidade genética em uma população. A endogamia tem pouco efeito global na variabilidade genética porque ela é relativamente rara na população. O pareamento variado aumenta a variabilidade genética cumulativamente a cada geração.

PSICOLOGIA EVOLUTIVA

Pensar sobre o comportamento a partir de uma perspectiva evolutiva deu vez a novas abordagens nas Ciências do Comportamento, conforme Darwin previu em seu livro *A origem das espécies* (Buss; 1995, 2007). O pensamento evolutivo é essencial para as Ciências do Comportamento porque ele expressa, no retrato da nossa espécie, as largas pinceladas que mostram as nossas semelhanças e dife-

renças em relação às outras espécies. Por exemplo, o fato de sermos mamíferos, definidos em termos da glândula mamária, significa que desenvolvemos um sistema em que as mães cuidam dos seus filhos após o nascimento. O fato de sermos primatas tem muitas implicações evolutivas, como o desenvolvimento pós-natal extremamente lento, que requer cuidados de longo prazo por parte dos pais. Também fundamentais para a compreensão da nossa espécie são fatos como estes: a nossa espécie usa a linguagem naturalmente, anda ereta sobre dois pés e tem olhos na frente da cabeça que permitem a percepção em profundidade.

A psicologia evolutiva busca entender o valor adaptativo dos aspectos do comportamento humano encontrados em toda a nossa espécie, tais como o uso natural da linguagem, as expressões faciais comuns para as emoções básicas e as semelhanças nas estratégias de acasalamento em todas as nossas culturas. Ela tam-

bém aborda as diferenças entre os grupos dentro de uma mesma espécie, mais notadamente diferenças entre os sexos. Este é um nível de análise diferente da maioria das pesquisas genéticas, que tipicamente focalizam-se mais nas diferenças entre os indivíduos dentro de uma espécie do que nos aspectos do comportamento que são comuns à espécie. Entretanto, a definição de genética do comportamento como a análise genética comportamental inclui o comportamento em todos os níveis de análise.

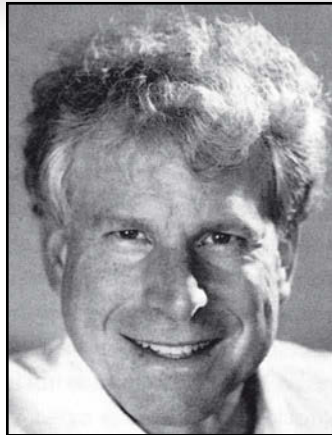
É importante lembrar que as causas do comportamento típico de uma espécie não estão necessariamente relacionadas com as causas das diferenças individuais dentro de uma espécie. Por exemplo, os mamíferos jovens tipicamente se vinculam aos seus cuidadores. Esse comportamento é uma adaptação que se desenvolveu presumidamente para protegê-los enquanto continuam a se desenvolver após o nascimento. Porém, a evolução do vínculo não

GENERALIDADES

David M. Buss é psicólogo evolutivo na Universidade do Texas, em Austin.

As primeiras ideias intelectuais que despertaram seu interesse relacionavam-se às origens das coisas; as teorias cosmológicas do universo e as teorias evolutivas da natureza humana. Entretanto, foi somente depois de concluir seu Ph.D. na Universidade da Califórnia, em Berkeley e tendo iniciado a trabalhar em Harvard, que Buss começou a usar a teorização evolutiva na sua pesquisa psicológica. A área que atraiu sua atenção foi o acasalamento humano: como escolhemos, como atraímos e como nos livramos dos parceiros românticos. O acasalamento parecia ser a conexão entre tantos fenômenos importantes que afetam tudo, desde a felicidade pessoal até a estrutura genética da geração seguinte. Mas faltava para a psicologia uma teoria sólida do acasalamento humano.

O primeiro estudo de Buss sobre o que homens e mulheres desejam se desenvolveu rapidamente, transformando-se em um estudo com 10.047 indivíduos em 37 culturas por todo o mundo. Seus últimos 15 anos de pesquisa centraram-se na exploração dos mistérios do acasalamento humano (ver *The evolution of desire: strategies of human mating*). Seus livros recentes incluem *The handbook of evolutionary psychology* (Ed.), *The dangerous passion: why jealousy is as necessary as love and sex* e *The murderer next door: why the mind is designed to kill*. Seu trabalho atual focaliza-se nas facetas escondidas das estratégias do acasalamento humano; na psicologia da vitimização sexual e dos predadores sexuais; e no *status*, no prestígio e na reputação social.



significa que as diferenças individuais na vinculação se devem a fatores genéticos. Na verdade, conforme observado no Capítulo 13, a vinculação é um dos poucos traços que mostra poucas evidências de influência genética. O papel dos fatores genéticos nas origens das diferenças individuais de comportamento é uma questão empírica que requer análise genética quantitativa. É muito mais difícil investigar os mecanismos genéticos em uma estrutura de tempo evolutiva e definir os genes responsáveis por adaptações particulares se os genes não variam dentro de uma espécie. A tecnologia de nocaute em camundongos (ver o Capítulo 6) é uma abordagem ao estudo da função de um gene não varia entre os indivíduos da amostra estudada. No entanto, é difícil coletar informações sobre a evolução a partir de organismos nocauteados. É necessário que sejam construídas pontes de ligação entre a psicologia evolutiva e a teoria da genética do comportamento e a pesquisa sobre as diferenças individuais (Buss e Greiling, 1999; Nettle, 2006; Segal e MacDonald, 1998).

Instintos

Os psicólogos evolutivos trouxeram de volta a palavra *instinto*, que havia sido efetivamente banida da psicologia. Por exemplo, um livro influente sobre a evolução da linguagem é chamado *The language instinct* (Pinker, 1994). Os instintos, que se referem às adaptações comportamentais desenvolvidas, foram aceitos pelos psicólogos no início deste século. William James (1890), o fundador da psicologia americana, apresentou uma longa lista de instintos que se inicia com os instintos ao nascimento e segue com instintos do desenvolvimento. Entretanto, os instintos foram de um modo geral rejeitados quando a psicologia se direcionou mais para as explicações ambientais do comportamen-

to. Durante meio século, o único instinto discutido foi uma habilidade geral para aprender. Durante esse período, os antropólogos culturais colocaram seu foco nas diferenças entre as culturas que são presumivelmente aprendidas, em vez das suas semelhanças, que podem ser devidas à evolução.

Por exemplo, a facilidade com que todos os membros da nossa espécie aprendem uma língua sugere que a linguagem seja inata, assim, um instinto. Embora o dicionário defina *inato* como “congênito”, em psicologia evolutiva a palavra se refere à facilidade com que certas coisas, mas não outras, são aprendidas. Ou seja, a palavra *inato* refere-se às capacidades e às limitações desenvolvidas em vez de um circuito rígido que é imune à experiência. *Instinto* quer dizer uma tendência comportamental inata, não um padrão inflexível de comportamento. Embora a linguagem atualmente seja considerada de um modo geral como inata, continua o debate sobre o que exatamente é inato, se é a predisposição geral para aprender a linguagem ou para aprender “módulos” específico como as estruturas gramaticais (Pinker, 1994).

Outro exemplo envolve medos instintivos, tais com o medo de aranhas e cobras, que nos protege contra receber picadas venenosas; e o medo de alturas, que nos faz sermos cautelosos em situações em que poderíamos cair. Estes medos instintivos são definidos como uma resposta emocional normal ao perigo realista. As fobias, por outro lado, são medos desproporcionais em relação a um perigo realista e supergeneralizado. O que é interessante, segundo a perspectiva evolutiva, é que as fobias não são aleatórias. Elas tipicamente envolvem respostas adaptativas desproporcionais, como os medos de cobras e aranhas, de altura e de lugares com muitas pessoas. O medo de cobras e aranhas foi adaptativo em nosso passado

evolutivo, embora os automóveis e as armas sejam muito mais prováveis de nos causarem algum dano nos dias de hoje (Marks e Nesse, 1994; Ohman e Mineka, 2001). Darwin previu isso quando sugeriu: “não poderíamos suspeitar que os medos das crianças, que são independentes da experiência, seriam os efeitos herdados de perigos verdadeiros vivenciados durante os tempos selvagens?” (Darwin, 1877, p. 290). Além do mais, tais temores e fobias surgem no desenvolvimento quando eles são necessários. Por exemplo, o medo de alturas e de estranhos surge por volta dos seis meses de vida, quando o bebê começa a engatinhar. Um campo chamado de darwiniano ou psiquiatria evolutiva considera a psicopatologia como as respostas adaptativas de um cérebro da idade da pedra aos tempos modernos (McGuire e Troisi, 1998; Stevens e Price, 2004).

Evidências empíricas

É fácil criar histórias sobre como alguma coisa pode ser adaptativa, chamadas de “just-so stories”, segundo o livro de Kipling para crianças que inclui parábolas excêntricas como: por que o elefante tem aquela tromba? O perigo é começar por um fenômeno conhecido e trabalhar retrospectivamente para propor uma explicação em vez de fazer uma previsão cuja resposta é desconhecida até que seja testada (de Waal, 2002). Por exemplo, nós sabemos que a maioria dos pais mamíferos é menos envolvida na criação do que as mães. Conforme mencionado anteriormente, essa diferença comportamental pode ser explicada em termos de investimento parental diferencial, os descendentes custam mais para as mães. Mas, se tivesse acontecido de os pais terem investido igualmente no cuidado da sua prole, teria sido argumentado que isso se desenvolveu porque os pais apoiadores perpe-

tuam os seus genes. Os psicólogos evolutivos tentam fazer hipóteses testáveis que separem as explicações evolutivas e culturais (Buss, 2005a; Gangestad, Haselton e Buss, 2006), embora seja difícil excluir completamente as explicações culturais (Buller, 2005a; 2005b; Fehr e Fischbacher, 2003; Neher, 2006; Wood e Eagly, 2002). Algumas das previsões mais interessantes são aquelas em que os comportamentos que pensamos serem patológicos refletem adaptações, como os medos, a violência agressiva dos homens e o comer excessivo em um mundo de *fast food*.

Os métodos da genética quantitativa, como os modelos de estudo de gêmeos e de adoção para a abordagem das origens das diferenças individuais, não estão disponíveis para as análises evolutivas. (Lembre-se de que apresentar influência genética nas diferenças individuais no comportamento não implica que o comportamento se deva à adaptação genética.) A revolução na análise do DNA transformou a genética de população e outras áreas da genética do comportamento. O DNA também pode ser usado para investigar o passado distante da nossa espécie, por exemplo, mostrando que os Neandertais não poderiam ser os ancestrais dos seres humanos modernos (Poinar, 1999). O DNA também pode ser usado para lançar luz sobre as migrações dos povos antigos e os padrões da diversidade genética humana (Garrigan e Hammer, 2006), tais como a busca das origens saxônicas, vikings e celtas dos britânicos (McKie, 2007; Oppenheimer, 2006; Sykes, 2007). Entretanto, a revolução do DNA ainda não chegou ao campo da psicologia. Uma área interessante em que o DNA foi usado envolve a atração sexual dos parceiros (ver Quadro 17.1).

A psicologia evolutiva teve de se basear em evidências menos diretas. Por exemplo, um ramo de pesquisa envolve comparações entre as espécies, porque

QUADRO 17.1**PREFERÊNCIAS POR PARCEIROS E O COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL**

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC), que é a região mais densa em genes do genoma dos mamíferos, desempenha um papel importante no sistema imune. Nos humanos, o MHC está no cromossomo 6 e inclui 3,6 milhões de pares de base e 140 genes altamente polimórficos. Alguns deles têm centenas de alelos. Por que essa região do gene é tão polimórfica? A resposta é a seleção balanceada: a maior diversidade do MHC torna o sistema imune mais adaptável na sua resposta aos invasores.

A seleção balanceada do MHC é impulsionada pela seleção dependente de frequência. Nós preferimos parceiros que sejam mais diferentes de nós nos alelos MHC. Fazemos isso com base no olfato: neurônios específicos da olfação no nariz funcionam para detectar odores corporais causados pelo locus do MHC (Boehm e Zufall, 2006). Em um estudo conhecido como o experimento da “camiseta”, estudantes universitários do sexo masculino e feminino foram genotipados para vários genes do MHC. Os estudantes do sexo masculino vestiram uma camiseta durante duas noites consecutivas. No dia seguinte, cada estudante do sexo feminino classificava o grau de agradabilidade dos odores das camisetas. Elas foram classificadas pelas estudantes como mais agradáveis ao olfato quando o genótipo MHC era mais diferente do delas (Wedekind et al., 1995).

A escolha de parceiros que são diferentes de nós nos genótipos MHC é um tipo de seleção dependente de frequência que leva a uma maior diversidade dos genes do MHC entre os pais e, assim, produz sistemas imunes mais fortes na prole. Um estudo recente também sugere que a incompatibilidade do MHC prediz a compatibilidade sexual de um casal. As diferenças maiores do MHC dentro de um casal predizem maior responsividade sexual da mulher e menos atração por outros homens (Garver-Apgar et al., 2006). Essa associação é mais forte quando as mulheres estão férteis, na metade do ciclo menstrual. Uma hipótese de mudança ovulatória propõe que as preferências das mulheres por parceiros são geralmente acentuadas quando elas estão no período fértil (Gangestad, Thornhill e Garver-Apgar, 2005).

se pode presumir que se desenvolveram diferenças entre as espécies. Por exemplo, conforme mencionado anteriormente, a teoria da diferença no investimento parental (as mães investem mais nos seus filhos do que os pais) levou à hipótese de que o genitor que investe mais deve ser mais exigente na seleção de um parceiro. Se essa for uma adaptação desenvolvida, poderíamos esperar que, na maioria das espécies, as fêmeas sejam mais seletivas do que os machos na escolha do parceiro, porque a maioria das mães investe mais na prole do que os pais. Confirmando essa hipótese, as fêmeas são mais exigentes na escolha dos machos na maioria das espécies (Buss, 1994b). Além do mais, nas poucas espécies em que os machos investem mais do que as fêmeas, eles são mais exigentes. Por exemplo, no cavalo-marinho *pipefish*, o macho recebe os ovos da fêmea e cuida deles em uma bolsa como a do canguru. Os machos

dessa espécie são mais exigentes do que as fêmeas na escolha dos parceiros. Comparações desse tipo entre as espécies apoiam a hipótese de que as diferenças comportamentais no investimento materno e paterno são adaptações desenvolvidas.

Além das comparações entre as espécies, os psicólogos evolutivos também levam em conta as comparações entre grupos dentro da espécie humana. Os dados mais importantes são provenientes de culturas diferentes. Por exemplo, descobriu-se que as mulheres eram mais exigentes do que os homens na seleção dos parceiros em um estudo de mais de 10.000 pessoas em 37 culturas (Buss, 1994a). Um exemplo inicial, que começou com Darwin, envolvia expressões faciais básicas de emoções que podem ser reconhecidas em todas as culturas, como expressões de felicidade, raiva, tristeza, nojo e surpresa (Eckman, 1973).

As diferenças entre os sexos são examinadas com frequência. Por exemplo, a hipótese do diferencial no investimento parental supõe que os homens desenvolveram adaptações que aumentam as suas chances de paternidade. O apoio a essa hipótese provém de dados que mostram que, em muitas culturas, os homens têm muito maior probabilidade do que as mulheres de serem ciumentos em relação a sinais de infidelidade sexual (Buss, 2003). Uma explicação adaptativa plausível é que a seleção natural moldou o ciúme sexual nos homens como um mecanismo para prevenir a traição porque as mulheres sabem que o filho é dela, mas os homens não podem ter certeza. A descrição dessas diferenças entre os sexos e seu valor adaptativo plausível apoia, mas não prova, que essas diferenças são causadas por adaptações genéticas desenvolvidas que diferem entre os sexos (Harris, 2003).

Consideremos a beleza. Embora seja óbvio que os homens preferem as mulheres atraentes, o que é que os homens acham atraente nelas? O que as mulheres valorizam nos homens? Por quê? O pensamento evolutivo trouxe alguns esclarecimentos para essas questões, conforme discutido no Quadro 17.2.

Outro exemplo envolve o assassinato. A maioria dos assassinatos é causada por membros da família, o que parece violar o princípio da aptidão inclusiva. Os psicólogos evolutivos prognosticaram, com base nesse princípio, que os assassinatos familiares envolveriam primariamente padrastratos, sem parentesco genético, que fazem mal aos seus enteados, em vez de pais biológicos e seus próprios filhos, uma hipótese que foi confirmada (Daly e Wilson, 1999; Tooley et al., 2006), embora as explicações culturais não possam ser completamente excluídas (Burgess e Draais, 1999).

Como exemplo final, consideremos o enjoo matinal, que durante os três primeiros meses de gravidez inclui aversão a ali-

mentos, além de náusea. Em vez de pensar no enjoo matinal como algo ruim, os evolucionistas sugeriram que ele pode ser uma adaptação para prevenir que a mãe consuma toxinas que causam prejuízo ao feto em desenvolvimento (Nesse e Williams, 1996). A aversão a alimentos durante a gravidez envolve tipicamente alimentos que contêm toxinas, como álcool, café e carne, mas dificilmente inclui aqueles sem toxinas, como pão e cereais (Flaxman e Sherman, 2000). Além do mais, a aversão a alimentos geralmente desaparece depois dos primeiros três meses da gravidez, que é o período mais sensível do desenvolvimento dos órgãos do feto. Uma evidência em apoio a essa hipótese é que as mulheres que não têm enjoo matinal durante o primeiro trimestre têm uma probabilidade três vezes maior de ter um aborto espontâneo do que aquelas que têm enjoo matinal (Profet, 1992).

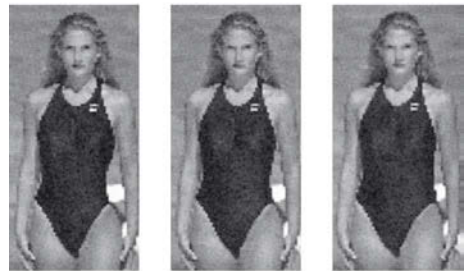
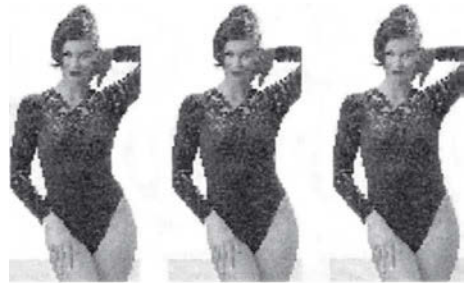
Os psicólogos evolutivos estudaram muitas outras adaptações comportamentais, como o conflito pais-filhos, as preferências por hábitos particulares e a cooperação e o conflito nos grupos. Conforme indicado em livros recentes, os psicólogos evolutivos tentam resolver grandes questões como, por exemplo, por que nós matamos (Buss, 2006b), por que mentimos (Smith, 2004), por que pensamos (Gardenfors, 2006; Geary, 2005), por que sofremos transtorno de estresse pós-traumático (Cantor, 2005), por que acreditamos em deuses (Atran, 2005; Dawkins, 2006; Dennett, 2006; Wolpert, 2007), e as implicações da psicologia evolutiva na política pública (Crawford e Salmon, 2004). Os livros de psicologia evolutiva também tratam de temas de entretenimento, como por que nós compramos (Saad, 2007), por que gostamos de arte (Pinker, 2002) e por que gostamos de literatura (Barash e Barash, 2005; Gottschall e Wilson, 2005). Também surgiram livros de críticos da psicologia evolutiva (Buller, 2005a; Fisher, 2004).

QUADRO 17.2**ESCOLHA PELA BELEZA**

Todo mundo sabe que a maioria dos homens prefere mulheres atraentes, mas por quê? Em 1992, um livro popular chamado *O mito da beleza* argumentava que a beleza é uma mera construção cultural (Wolf, 1992). Em 1999, um livro chamado *Sobrevivência do mais bonito* causou um rebuliço ao argumentar que a beleza é algo muito mais profundo, que vai até os nossos genes (Etcoff, 1999). A hipótese é que a aparência de uma mulher dá indicações sobre a sua fertilidade.

Por exemplo, muitas culturas compartilham conceitos similares de beleza que propagandeiam saúde e fertilidade, como um cabelo brilhoso e pele clara. Também os bebês aos três meses olham durante um tempo mais longo para rostos que os adultos acham atraentes (Langlois et al., 1991). Além do mais, as mães de bebês mais atraentes são mais carinhosas e brincam mais com seus filhos do que as mães de bebês menos atraentes (Langlois et al., 1995). Uma metanálise de pesquisas sobre a atração facial nas diferentes culturas sugere que regularidade, simetria e dimorfismo sexual definem os padrões de beleza (Rhodes, 2006). Não é apenas um rosto bonito: em muitas culturas, uma cintura de circunferência pequena em relação à circunferência dos quadris, uma figura do tipo ampulheta, é encarada como mais bonita (Furnham, Moutafi e Baguma, 2002; Singh, 1993; 2004). O valor adaptativo da figura tipo ampulheta pode ser porque ele sugere saúde nas mulheres (Schutzwohl, 2006; Weeden e Sabini, 2005).

Com maquiagem e cirurgia plástica, as mulheres criam o que é chamado de estímulo supernormal, que exagera o que é desejável evolutivamente em mulheres jovens, como cor dos lábios e das bochechas, lábios e seios grandes e pernas bem torneadas, que são acentuadas pelos sapatos de salto alto. “O mito da beleza” enfoca a beleza nas mulheres, mais do que nos homens, porque se considera que estes são menos buscados por sua beleza e mais por sua capacidade de prover recursos à sua prole. Em quase todas as culturas, os homens preferem mulheres atraentes mais jovens e as mulheres preferem homens mais velhos com *status* social mais elevado, comportamentos que apoiam a hipótese de que o jogo do acasalamento concentra-se na fertilidade das mulheres e no poder dos homens (Gangestad e Scheyd, 2005). Entretanto, pesquisas recentes sugerem que, como a figura da ampulheta, a atratividade sexual nos homens também é um marcador geral de “bons genes” e, por essa razão, as mulheres também preferem parceiros com boa aparência, especialmente quando se trata de parceiros eventuais e quando elas estão férteis (Gangestad et al., 2007).



Uma proporção de 0,70 entre quadril-cintura é vista como mais atraente em todas as culturas. Embora as modelos atuais tenham ficado mais magras, a sua proporção quadril-cintura permaneceu em 0,70. Nas fotos ao lado, da esquerda para a direita, foi usado um programa “morph”* de computador para afinar a cintura de cada modelo (R. Henss, “Waist-to-hip ratio and female attractiveness. Evidence from photographic stimuli and methodological considerations”, em *Personality and Individual Differences*, 2000, p. 504).

* N. de T.: Programa que transforma gradualmente uma imagem em outra.

GENERALIDADES

Margo Wilson e **Martin Daly** são psicólogos evolutivos na Universidade de McMaster, no Canadá. Behavioristas animais por formação, eles estavam trabalhando na ecologia do comportamento dos roedores do deserto, na Califórnia, quando uma questão em um seminário de graduação em sociobiologia os atraiu para a pesquisa sobre a violência na família adotiva e depois para o tema mais geral do conflito familiar no animal humano. Eles logo concluíram que a violência letal, embora rara e extrema, possibilita uma visão excepcionalmente clara sobre o conflito interpessoal, e que muitas hipóteses novas a respeito da epidemiologia do suicídio (quem tem maior ou menor risco de ser morto por quem) poderiam se desenvolver a partir de uma perspectiva evolutiva.



Daly e Wilson seguiram trabalhando no comportamento humano e não humano durante muitos anos e continuam convencidos de que se manter a par dos desenvolvimentos em biologia evolutiva e encarar a socialização humana dentro de uma estrutura comparativa ampla são aspectos essenciais. Ambos são membros fundadores e ex-presidentes da Sociedade Interdisciplinar Human Behavior and Evolution Society e, de 1996 a 2006, editaram a revista da sociedade, *Evolution and Human Behavior*. Sua pesquisa atual relaciona-se a correr riscos e investimentos para o futuro, efeitos da desigualdade de renda, conflito conjugal e psicologia das relações familiares.

O impacto da psicologia evolutiva está começando a ser sentido na psicologia cognitiva, social, da personalidade, do desenvolvimento, clínica e até mesmo cultural (Buss, 2005a; Gangestad e Simpson, 2007; Goetz e Shackelford, 2006). Deve ser enfatizado que, mesmo que comportamentos particulares sejam adaptativos em um sentido evolutivo, isso de maneira alguma significa que tais comportamentos são moralmente aceitáveis ou desejáveis. Encontrar adaptações desenvolvidas não implica determinismo genético ou que o comportamento seja imutável. De fato, pode-se argumentar que um dos propósitos da sociedade seja tornar possível que os nossos cérebros da idade da pedra se ajustem ao mundo moderno.

Resumindo

Os psicólogos evolutivos focalizam-se em temas abrangentes sobre a espécie, como o uso

da linguagem, o maior investimento das mães do que dos pais na sua prole e as expressões faciais que são encontrados em todas as culturas. Este nível de análise que considera adaptações típicas da espécie (instintos) em uma escala de tempo evolutiva é diferente da maioria da pesquisa genética comportamental, que enfoca as origens das diferenças individuais, genéticas e ambientais, dentro da espécie nas populações atuais. Existe um interesse crescente na integração dessas perspectivas.

RESUMO

O livro de Charles Darwin de 1859 sobre a origem das espécies convenceu o mundo científico de que as espécies se desenvolveram uma a partir da outra em vez de serem criadas de forma definitiva. A aptidão reprodutiva é a chave para a seleção natural. As lacunas na teoria da evolução de Darwin aconteceram porque o mecanismo da hereditariedade, o gene, não era conhecido naquela época. A teoria

de Darwin foi ampliada para levar em consideração a aptidão inclusiva e a seleção familiar, estudos que vão além do foco de Darwin na aptidão reprodutiva individual e que levaram a hipóteses como as diferenças no investimento parental entre as mães e os pais. Embora Darwin tenha observado que a seleção natural afetava tanto o comportamento quanto a estrutura física, só recentemente é que o pensamento evolutivo foi incluído no pensamento atual das ciências do comportamento.

A genética da população investiga as forças que alteram as frequências alélicas e genotípicas. Como a genética do comportamento focaliza-se na variabilidade genética dentro de uma espécie, os tipos de seleção natural que aumentam a variação genética em uma população são especialmente interessantes, como, por exemplo, os polimorfismos balanceados devidos à vantagem do heterozigoto ou à seleção dependente de frequência. A endogamia e o pareamento variado alte-

ram as frequências genotípicas, mas não as alélicas. Embora a endogamia possa reduzir a variabilidade genética, a sua raridade na espécie humana torna insignificantes seus efeitos na população. O pareamento variado, por outro lado, aumenta a variabilidade genotípica para muitos traços comportamentais.

O pensamento evolutivo está se tornando cada vez mais influente na psicologia. A maior parte da psicologia evolutiva leva em consideração as diferenças médias entre as espécies dentro de uma escala evolutiva do tempo. Este nível de análise é diferente do que ocorre na maior parte da genética do comportamento, que enfoca as diferenças individuais contemporâneas. Embora seja mais difícil testar rigorosamente as hipóteses evolutivas, foi encontrado apoio para hipóteses relativas a adaptações comportamentais (instintos), como os medos e as fobias e as diferentes estratégias de acasalamento para machos e fêmeas.

Prever o futuro da genética do comportamento não é um assunto a ser contemplado com uma bola de cristal, porque o ritmo dos desenvolvimentos recentes dá a certeza de que este campo vai prosperar, especialmente na medida em que a genética do comportamento continuar a seguir a tendência das pesquisas. Este ritmo é impulsionado por novos achados, métodos e projetos, tanto em genética quantitativa quanto em genética molecular. Um excelente balanço feito pela Sociedade Americana de Genética Humana sobre o futuro da genética do comportamento está disponível na Revista da Sociedade (Sherman et al., 1997) e online (<http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-28.htm>).

Outra razão do otimismo sobre o contínuo crescimento da genética nas Ciências do Comportamento é que os principais pesquisadores incorporaram estratégias genéticas em suas avaliações (Plomin, 1993). Essa tendência cresceu com muito mais força agora que o custo do acesso à pesquisa genética é apenas a coleta de um pouco de células bucais a partir da qual o DNA é extraído de amostras de gêmeos ou adotados, o que não é difícil de ser obtido. Essa tendência é importante porque as melhores pesquisas em genética do comportamento provavelmente serão feitas por cientistas do comportamento que não são originalmente geneticistas. Os especialistas do campo comportamental vão se deter aos traços e teorias que são pontos-chave para estas áreas e vão interpretar seus achados de modo a obter avanços mais importantes. Por essa razão, uma motivação importante para escrever-

mos este livro é atrair a ajuda da próxima geração de cientistas do comportamento e lhes apontar oportunidades.

GENÉTICA QUANTITATIVA

Não resta dúvida de que o futuro irá testemunhar a aplicação e as estratégias de pesquisa genética que utiliza gêmeos e adotados e os modelos animais a outros traços do comportamento. A genética do comportamento começou a dar seus primeiros passos já nas aplicações possíveis, mesmo dentro dos domínios dos transtornos cognitivos (Capítulo 7), das habilidades cognitivas (capítulos 8 e 9), da psicopatologia (capítulos 10-12) e da personalidade (Capítulo 13). Por exemplo, quanto às habilidades cognitivas, a maior parte das pesquisas enfocou a habilidade cognitiva geral e os principais fatores de grupo das habilidades cognitivas. O futuro da pesquisa genética quantitativa nesta área reside na análise mais apurada das habilidades cognitivas e no uso de abordagens à cognição por meio do processamento da informação, da psicologia cognitiva e da imagem cerebral. Quanto à psicopatologia, a pesquisa genética começou recentemente a considerar outros transtornos além da esquizofrenia e dos transtornos de humor. Ainda resta muito a ser aprendido sobre os transtornos na infância, por exemplo. O tema sobre a personalidade é tão complexo que pode manter os pesquisadores ocupados por décadas, especialmente se eles forem além dos questionários de autorrelato para outras

medidas como as observações. Um território rico para exploração futura é a ligação entre psicopatologia e personalidade.

As habilidades e transtornos cognitivo; e a psicopatologia e a personalidade têm sido alvos da grande maioria das pesquisas genéticas nas Ciências do Comportamento porque essas áreas tradicionalmente levaram em consideração as diferenças individuais. As três novas áreas que estão começando a ser exploradas geneticamente foram descritas nos capítulos 14 e 17: a psicologia da saúde, do envelhecimento e a psicologia evolutiva. Algumas das áreas mais antigas da psicologia (percepção, aprendizagem e linguagem, por exemplo) não enfatizaram as diferenças individuais e em consequência, ainda têm de ser exploradas sistematicamente a partir de uma perspectiva genética. Disciplinas inteiras dentro das ciências sociais e do comportamento, como economia, educação e sociologia, ainda estão essencialmente intocadas pela pesquisa genética.

A pesquisa genética nas Ciências do Comportamento vai continuar a avançar para além de simplesmente demonstrar que os fatores genéticos são importantes ou de fazer estimativas de herdabilidades. As questões sobre *se* e *o quanto* os fatores genéticos afetam as variáveis mensuradas e os transtornos de comportamento representam os primeiros passos que são importantes para o entendimento das origens das diferenças individuais. Mas estes são apenas os primeiros passos. Os passos seguintes envolvem a pergunta *como*, por meio de que mecanismos os genes têm seus efeitos. Como os efeitos genéticos se revelam no desenvolvimento? Quais são os caminhos biológicos entre os genes e o comportamento? Como natureza e criação interagem e se correlacionam? Exemplos dessas três direções para a pesquisa genética em psicologia (genética do desenvolvimento, genética multivariada e genética “ambiental”) já foram vistos no decorrer

dos capítulos anteriores. O futuro verá mais pesquisas desse tipo à medida que a genética do comportamento continuar a avançar para além de meramente documentar a influência genética.

A análise genética do desenvolvimento leva em consideração as mudanças e também a continuidade ao longo do desenvolvimento da vida humana. Podem ser feitos dois tipos de perguntas referentes ao desenvolvimento. Primeiro, os componentes genéticos e ambientais da variância se alteram durante o desenvolvimento? O exemplo mais impressionante até o momento envolve a habilidade cognitiva geral (Capítulo 8). Os efeitos genéticos vão se tornando mais importantes ao longo da vida, pelo menos até o envelhecimento. O ambiente familiar compartilhado é importante na infância, mas a sua influência torna-se pouco significativa após a adolescência. A segunda pergunta refere-se ao papel dos fatores genéticos e ambientais nas mudanças e na continuidade de uma idade para outra durante o desenvolvimento. Utilizando-se novamente a habilidade cognitiva geral como exemplo, encontramos um grau surpreendente de continuidade genética desde a infância até a idade adulta. No entanto, também foram encontradas algumas evidências de mudança genética, por exemplo, durante a transição do início para a metade da infância, quando começa a educação formal. As descobertas desenvolvimentais importantes provavelmente não estão limitadas ao desenvolvimento cognitivo. O que acontece é que até agora a maior parte das pesquisas genéticas do comportamento focalizaram-se no desenvolvimento cognitivo.

A pesquisa genética multivariada aborda a covariância de cada traço considerado isoladamente. Um achado surpreendente em relação às habilidades cognitivas específicas é que muitos fatores genéticos afetam a maioria das habi-

lidades e dos transtornos cognitivos (Capítulo 9). Em relação à psicopatologia, a questão-chave é por que muitos transtornos ocorrem concomitantemente. A pesquisa genética multivariada sugere que a sobreposição genética dos transtornos pode ser responsável por essa comorbidade (Capítulo 11). Outra questão básica em psicopatologia é a heterogeneidade. Existem subtipos que são geneticamente distintos? A análise genética multivariada é de suma importância para a investigação das causas de comorbidade e heterogeneidade e para a identificação das constelações mais herdáveis (comorbidade) e dos componentes (heterogeneidade) da psicopatologia.

Duas outras direções gerais para a pesquisa genética multivariada são as ligações entre o normal e o anormal e entre comportamento e biologia. Uma questão fundamental é até que ponto os efeitos genéticos e ambientais sobre os transtornos são meramente os extremos quantitativos dos mesmos fatores genéticos e ambientais que afetam o resto da distribuição. Ou os transtornos são diferentes em tipo, não apenas em quantidade, da variação normal do comportamento? A análise genética multivariada também pode ser usada para investigar os mecanismos pelos quais os fatores genéticos influenciam o comportamento por meio da identificação genética das correlações entre o comportamento e os processos biológicos, como os sistemas neurotransmissores. Não se pode pressupor que a ligação das associações entre biologia e comportamento seja necessariamente de origem genética. Faz-se necessária uma análise genética multivariada para investigar até que ponto os fatores genéticos são mediadores dessas associações.

A genética “ambiental” vai continuar a explorar a interface entre natureza e criação. Conforme descrito no Capítulo 16, a pesquisa genética fez algumas das

descobertas mais importantes a respeito do ambiente em décadas recentes, especialmente sobre o ambiente não compartilhado e o papel da genética na experiência. Podem ser previstas novas descobertas sobre os mecanismos ambientais à medida que o ambiente continuar a ser investigado no contexto de modelos de estudos eficientes a abordagem genética sensíveis geneticamente. Ainda resta muito a ser aprendido sobre as interações e as correlações entre natureza e criação.

Em resumo, não é necessária uma bola de cristal para prever que a pesquisa genética comportamental vai continuar a se desenvolver à medida que se voltar para outras áreas do comportamento e, especialmente, quando for além de perguntas rudimentares como *se* e *o quanto* para perguntar *como*. Essas pesquisas se tornarão cada vez mais importantes ao guiarem a pesquisa genética molecular até os componentes e conjuntos mais herdáveis ao longo da vida humana, na medida em que eles interagem e se correlacionam com o ambiente. Em troca, a genética do desenvolvimento, multivariada e “ambiental”, será transformada pela genética molecular.

GENÉTICA MOLECULAR

As ciências do comportamento estão no começo de uma nova era em que as técnicas da genética molecular vão revolucionar a pesquisa genética ao identificar os genes específicos que contribuem para a variância genética de variáveis e transtornos complexos. A tentativa é de encontrar não o gene para um traço, mas os múltiplos genes (*loci* dos traços quantitativos, QTLs) que estão associados ao traço de uma maneira probabilística, em vez de predeterminada. O ritmo empolgante da genética molecular (Capítulo 6) nos leva a prever que os cientistas do comportamen-

to usarão rotineiramente os marcadores de DNA como uma ferramenta nas suas pesquisas para identificar algumas das diferenças genéticas relevantes entre os indivíduos. Os marcadores de DNA podem ser incorporados com vantagens ao modelo de pesquisa que considera as diferenças individuais. Esta é uma previsão segura porque já está acontecendo nas pesquisas sobre a demência e o declínio cognitivo nos idosos. Agora é uma prática padrão nas pesquisas desta área aproveitar as informações sobre risco genético fornecidas pelo marcador de DNA da apolipoproteína E (Capítulo 7), mesmo quando os pesquisadores estão interessados primariamente nos mecanismos de risco psicossocial. Para reforçar esta previsão de que os cientistas do comportamento utilizarão rotineiramente o DNA nas suas pesquisas, temos o fato de que o DNA não custa caro para ser obtido e os microarranjos fazem com que a genotipagem seja cada vez mais barata, mesmo para traços complexos para os quais são genotipados centenas ou milhares de marcadores de DNA.

Para responder às perguntas de como os genes influenciam o comportamento, nada pode ser mais importante do que a identificação dos genes responsáveis pela influência genética disseminada no comportamento. Quando forem encontrados os genes específicos, poderão ser feitas perguntas mais precisas, utilizando-se genótipos mensurados. Os efeitos dos genes mudam durante o desenvolvimento? Os genes se correlacionam com alguns aspectos de um traço, mas não com outros (heterogeneidade), ou os seus efeitos se estendem a vários traços (comorbidade)? Os genes dos transtornos também estão associados a dimensões normais, e vice-versa? Os efeitos genéticos interagem ou se correlacionam com o ambiente?

As ciências do comportamento terão um papel importante a desempenhar na compreensão dos caminhos entre os ge-

nes e o comportamento (Capítulo 15). Em contraste com a pesquisa genômica funcional “de baixo para cima” sobre as células, a pesquisa genômica comportamental “de cima para baixo” provavelmente trará bons resultados em termos de previsão, diagnóstico, intervenção e prevenção dos transtornos de comportamento. A genômica do comportamento representa o futuro da genética do comportamento a longo prazo, quando inúmeros genes específicos que respondem por parte da influência genética atuante sobre as variáveis e sobre os transtornos de comportamento. A genômica do comportamento poderá dar importantes contribuições no sentido de compreender as funções dos genes, e o DNA abre novos horizontes científicos para a compreensão do comportamento. A genômica funcional “de baixo para cima” vai por fim se encontrar no cérebro com a genômica comportamental “de cima para baixo”. A maior contribuição para a Ciência é que o estudo do DNA servirá como um denominador comum que vai integrar diversas disciplinas.

Também prevemos que a análise do DNA será utilizada rotineiramente na clínica. Um dos pontos fortes da análise do DNA é a possibilidade de predição do risco muito antes do transtorno aparecer. Essa capacidade preditiva permitirá o uso de intervenções que previnam o transtorno em vez de tentar reverter um transtorno depois da sua manifestação de já ter causado danos colaterais. A genética molecular também poderá posteriormente possibilitar uma medicina comportamental individualizada, usando diagnósticos e programas de tratamento baseados nos genes.

Por essas razões, é de suma importância que os cientistas do comportamento estejam preparados para aproveitar os estimulantes avanços em genética molecular. Da mesma forma que agora consideramos que ter conhecimentos sobre

computadores é uma meta essencial a ser atingida durante a educação elementar e secundária, os alunos das Ciências do Comportamento deverão ser instruídos em genética para que se preparem para este futuro. Caso contrário, esta oportunidade dos cientistas do comportamento irá escapular à revelia dos geneticistas, e a genética é um tema importante demais para ser deixado só para os geneticistas! Os clínicos usam o acrônimo “DNA” para registrar uma observação de que o cliente “não compareceu” (em inglês, *did not attend*) é muito importante para o futuro das ciências do comportamento que DNA signifique ácido desoxirribonucleico, e não “*did not attend*”.

NATUREZA E CRIAÇÃO

A controvérsia gerada em torno da pesquisa genética do comportamento durante a década de 1970 (Capítulo 8) já enfraqueceu em grande parte. Um dos muitos sinais da sua crescente aceitação é que a genética do comportamento foi reconhecida pela Associação Americana de Psicologia na celebração do seu centenário em 1992 como um dos dois temas que melhor representam o futuro da pesquisa psicológica (Plomin e McClearn, 1993a). Esta é uma das mudanças mais marcantes na história moderna da psicologia. Na verdade, a aceitação da influência genética pelas Ciências do Comportamento está crescendo tanto que ameaça tragar a segunda mensagem proveniente da pesquisa genética comportamental. A primeira mensagem é que os genes desempenham um papel surpreendentemente importante em todos os traços comportamentais. A segunda mensagem é igualmente importante: as diferenças individuais nos traços comportamentais complexos se devem tanto às influências ambientais quanto às influências genéticas.

A primeira mensagem vai se destacar mais durante a próxima década quando forem identificados mais genes responsáveis pela ampla influência da genética nas ciências do comportamento. Conforme explicado no Capítulo 5, deve ser enfatizado que os efeitos genéticos nos traços complexos descrevem *o que é*. Tais achados não predizem *o que poderia ser* ou determinam *o que deveria ser*. Os genes não são o destino. Os efeitos dos genes representam propensões probabilísticas, não uma programação predeterminada. Ver Quadro 6.4 sobre o filme de ficção científica *GATTACA*, em que os indivíduos são escolhidos para serem educados e terem um emprego com base no seu DNA. (Ver também uma discussão das consequências médicas e sociais do Projeto Genoma Humano escritas pelo seu diretor [Collins et al., 2003; Collins e McKusick, 2001].)

Um ponto relacionado é que, para traços complexos, como os comportamentais, os efeitos do QTL se referem às médias dos efeitos em uma população, não a um indivíduo particular. Por exemplo, uma das associações mais fortes de DNA a um transtorno complexo do comportamento é a associação entre o alelo 4 do gene que codifica a apolipoproteína E e o início tardio da demência (Capítulo 7). Diferentemente dos transtornos simples de único gene, essa associação de QTL não quer dizer que o alelo 4 é necessário ou suficiente para o desenvolvimento da demência. Muitas pessoas com demência não têm o alelo e muitas pessoas com o alelo não têm demência. Um gene particular pode estar associado a um grande aumento na média do risco para um transtorno, mas ele provavelmente será um preditor fraco em nível individual. A importância dessa questão refere-se aos perigos de se rotularem os indivíduos com base nas médias da população.

Influência genética não quer dizer que o ambiente não seja importante. Pelo

contrário, a pesquisa genética fornece as melhores evidências disponíveis da importância das influências ambientais e produziu alguns dos achados mais importantes sobre o ambiente e sobre como ele afeta o desenvolvimento (Capítulo 16).

A relação entre genética e igualdade, uma questão que se esconde nas sombras causando certa apreensão a respeito da genética, foi discutida no Capítulo 5. A questão principal é que encontrar diferenças genéticas entre os indivíduos não compromete o valor da igualdade social. A essência de uma democracia é que todas as pessoas devem ter igualdade legal *apesar* das suas diferenças genéticas. O conhecimento isolado não justifica, de forma alguma, as decisões sociais e políticas. Os valores são tão importantes quanto o conhecimento no processo de tomada de decisão. As decisões, tanto boas quanto más, podem ser tomadas com ou sem conhecimento. No entanto, os achados científicos são frequentemente mal empregados e os cientistas, assim como o resto da população, precisam se preocupar em diminuir esse uso impróprio. Entretanto, acreditamos firmemente que podem ser tomadas melhores decisões com o conhecimento do que sem ele. Não há nada a ganhar se enfiarmos a cabeça na areia e fingirmos que as diferenças genéticas não existem.

O fato de se encontrar influência genética cria novos problemas a serem considerados. Por exemplo, as evidências de influência genética poderiam ser usadas para justificar o *status quo*? As pessoas com risco genético serão rotuladas e discriminadas? Quando forem encontrados os genes para traços comportamentais, os pais os utilizarão no pré-natal para selecionar filhos “artistas”? Novos conhecimentos também oferecem novas oportunidades. Por exemplo, encontrar os genes associados a um transtorno particular aumenta as possibilidades de se encon-

trarem as prevenções e intervenções ambientais que sejam especialmente efetivas para o transtorno. Saber que determinadas crianças apresentam um risco genético aumentado para um transtorno poderá possibilitar que se previna ou amenize o transtorno antes que ele apareça, em vez de tentar tratá-lo depois do seu aparecimento e de ter causado outros problemas. Além do mais, não se deve pressupor que, uma vez encontrado um gene associado a algum transtorno, o próximo passo lógico seja livrar-se dele. Por exemplo, genes que persistem na população podem ser o resultado da seleção estabilizante (Capítulo 17), o que poderia significar que os genes têm resultados bons e também ruins.

Duas outras questões devem ser levantadas a este respeito. Primeiramente, avanços científicos mais consistentes criam novos problemas. Por exemplo, considere a triagem pré-natal para defeitos genéticos. Este avanço tem benefícios óbvios em termos de detecção de alterações cromossômicas e genéticas antes do nascimento. Combinado com o aborto, pode aliviar os pais e a sociedade da tremenda carga dos defeitos congênitos graves. Contudo, isso também levanta problemas éticos referentes ao aborto e cria a possibilidade de abusos como, por exemplo, a triagem compulsória e o aborto obrigatório. Apesar dos problemas criados pelos avanços na Ciência, não iríamos querer impedir a circulação do conhecimento e os de seus benefícios para nos poupar do confronto com tais problemas.

O segundo ponto é que é errado pressupor que as explicações ambientais são boas e que as genéticas são perigosas. Danos tremendos foram causados pelo ambientalismo que prevaleceu até a década de 1960, quando então o pêndulo balançou de volta para uma visão mais equilibrada que reconhecia as influências tanto genéticas quanto ambientais. Por exemplo, o ambientalismo levou a que

se colocasse a culpa dos problemas das crianças sobre o que seus pais haviam feito a elas nos primeiros anos de vida. Imagine que, na década de 1950, você estivesse entre 1% dos pais que tinham um filho que se tornou esquizofrênico no final da adolescência. Depois de você ter enfrentado toda uma vida de preocupações, alguém lhe dissesse que a esquizofrenia foi causada pelo o que você fez à criança nos seus primeiros anos de vida. O sentimento de culpa seria avassalador. E, o pior de tudo, tais acusações aos pais não eram corretas. Não existe evidência de que o tratamento inicial dos pais cause esquizofrenia. Embora o ambiente seja importante, por mais evidentes que os fatores ambientais possam ser, eles não são fatores ambientais compartilhados pela família. E, o que é mais importante, nós sabemos agora que a esquizofrenia é influenciada substancialmente por fatores genéticos.

Nossa esperança para o futuro é de que a próxima geração de cientistas tenha

a curiosidade em saber do que se tratava toda essa preocupação sobre natureza-criação. Esperamos que eles digam: “É claro, precisamos levar em conta natureza e criação para a compreensão do comportamento”. A conjunção entre natureza e criação é verdadeiramente *e*, não *versus*.

A mensagem básica da genética do comportamento é que cada um de nós é um indivíduo. O reconhecimento das diferenças individuais e o respeito a elas é essencial para a ética do valor individual. Uma atenção adequada às necessidades individuais, incluindo a provisão de circunstâncias ambientais que otimizem o desenvolvimento de cada pessoa, é um ideal utópico e não mais alcançável do que outras utopias. No entanto, poderemos nos aproximar mais deste ideal se reconhecermos a individualidade, em vez de a ignorarmos. A aquisição do conhecimento necessário justifica uma alta prioridade, porque a individualidade humana é o recurso natural fundamental da nossa espécie.

APÊNDICE

Métodos estatísticos em genética do comportamento

SHAUN PURCELL

INTRODUÇÃO

A genética quantitativa oferece uma teoria consistente e vários métodos para a investigação da etiologia genética e ambiental de qualquer característica que possa ser mensurada, incluindo traços contínuos e discretos. Conforme discutido no Capítulo 6, a genética quantitativa e a genética molecular estão se unindo no estudo dos traços quantitativos complexos. Em ambos os campos, métodos estatísticos e epidemiológicos consistentes foram desenvolvidos para abordar uma série de questões relacionadas:

- Os genes influenciam este resultado?
- Que tipos de efeitos genéticos estão em operação?
- Os efeitos genéticos podem explicar as relações entre este e outros resultados?
- Onde os genes estão localizados?
- Que característica(s) específica(s) dos genes causa(m) certos resultados?
- Os efeitos genéticos operam igualmente em diferentes populações e ambientes?

Este Apêndice apresenta alguns dos métodos que estão por trás dessas perguntas de modo a apresentar as bases lógicas dos métodos e também uma discussão sobre as direções que este campo de pesquisas está seguindo, incluindo a genética molecular. É abordada tanto a genética quantitativa (com ênfase na abordagem de adequação do modelo

para estimar componentes de variância com traços complexos) quanto a genética molecular (com ênfase nas abordagens da *linkage* e associação para o mapeamento dos genes).

Iniciamos por uma breve visão geral de algumas das ferramentas estatísticas que são comumente usadas na pesquisa em genética do comportamento: variância, covariância, correlação, regressão e matrizes. Embora não seja preciso ser um estatístico plenamente treinado para usar a maioria dos métodos genéticos comportamentais, o conhecimento dos principais conceitos estatísticos subjacentes à pesquisa genética quantitativa possibilita que se avaliem as ideias, as hipóteses e as limitações por trás dos métodos.

Depois disso, apresentamos o modelo genético quantitativo clássico, que relaciona as propriedades de um gene com a variação em um fenótipo quantitativo. Este modelo relativamente simples forma a base da maioria dos métodos em genética quantitativa. Examinamos, então, como a análise das correlações familiares pode ser usada para inferir a natureza etiológica subjacente de um traço, dado nosso conhecimento da forma como os genes funcionam. O modelo básico divide a variância de um único traço em porções atribuíveis a efeitos genéticos aditivos, efeitos ambientais compartilhados e efeitos ambientais não compartilhados. Os instrumentos de ajuste ao modelo e de análise de trajetória são apresentados neste contexto. Também são levadas em consideração as ampliações do modelo

QUADRO A.1**MÓDULOS INTERATIVOS DE GENÉTICA DO COMPORTAMENTO**

Os *Módulos interativos de genética do comportamento* são uma série de programas interativos de computador acompanhados de guias de texto, que são projetados para transmitir informações sobre os métodos de análise genética comportamental moderna a estudantes e pesquisadores iniciantes neste campo. Atualmente, 11 módulos que abrangem o material deste Apêndice podem ser acessados no site <http://statgen.iop.kcl.ac.uk/bgim>. Tomados em conjunto, os módulos listados a seguir vão desde os fundamentos estatísticos básicos da análise genética quantitativa até uma introdução a algumas das técnicas analíticas mais avançadas.

- **Variância:** introduz o conceito de variância, o que ela representa, como é calculada e como pode ser usada para avaliar as diferenças individuais em algum traço quantitativo. Também é apresentado o conceito de escore padrão.
- **Covariância:** demonstra como a covariância estatística pode ser usada para representar a associação entre duas medidas.
- **Correlação e regressão:** é uma exploração da relação entre a variância, a covariância, a correlação e os coeficientes de regressão.
- **Matrizes:** oferece um calculador simples de matriz.
- **Modelo de único gene:** apresenta o modelo biométrico básico usado para descrever os efeitos de genes individuais, em termos de valores genéticos aditivos e desvios da dominância.
- **Componentes da variância – ACE:** ilustra a divisão da variância nos componentes genético aditivo, ambiental compartilhado e ambiental não compartilhado no contexto de gêmeos MZ e DZ.
- **Famílias:** demonstra a relação entre variância genética aditiva e dominância, variância ambiental compartilhada e não compartilhada e correlações familiares esperadas para diferentes tipos de parentes.
- **Adequação do modelo 1:** define um diagrama simples de passos que devem ser seguidos para o cálculo de covariância entre variáveis observáveis e permite que o usuário ajuste manualmente os coeficientes dos passos para encontrar o modelo mais adequado; inclui um modelo de gêmeos ACE e modelos aninhados que podem ser comparados com o modelo ACE completo.
- **Adequação do modelo 2:** realiza a análise da probabilidade máxima de dados univariados de gêmeos e apresenta as estimativas do parâmetro para submodelos aninhados.
- **Análise multivariada:** modela a etiologia genética e ambiental de dois traços.
- **Análise de extremos:** ilustra a análise de extremos DF e a das diferenças individuais com o objetivo de explorar como esses dois métodos podem nos informar sobre as ligações entre a variação normal e os escores extremos.

Para aqueles que desejam aprofundar seu estudo da análise estatística, é fornecido um guia para ajudá-lo a começar a análise dos seus próprios dados e também um conjunto de dados simulados que podem ser usados para explorar mais estes métodos. São descritas análises genéticas que usam pacotes estatísticos disponíveis como o *Stata*, e também uma introdução ao *Mx*, um pacote consistente para a adequação do modelo que está disponível gratuitamente e que é de autoria de Mike Neale.

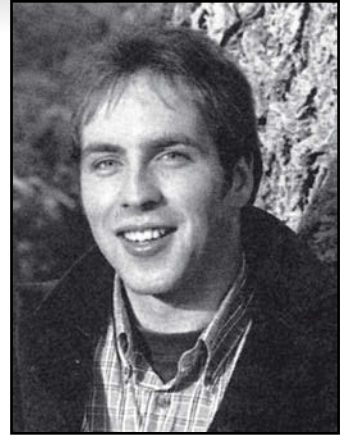
básico: análise multivariada, análise dos extremos e interações entre genes e ambientes, por exemplo.

Finalmente, veremos como as informações genéticas moleculares sobre *loci* específicos podem ser incorporadas. Des-

sa forma, a localização cromossômica dos genes pode ser mapeada. Este trabalho abre caminho para o estudo da função genética em nível molecular, o próximo passo vital se realmente quisermos saber *como* nossos genes nos fazem ser o que somos.

GENERALIDADES

Shaun Purcell desenvolve ferramentas estatísticas e de computação para modelos de estudos genéticos, detecção de variantes de genes que influenciam traços humanos complexos e dissecação desses efeitos dentro do contexto mais amplo de outros fatores genéticos e ambientais. Atualmente é professor assistente na Faculdade de Medicina de Harvard, sediado na Unidade de Genética Psiquiátrica e de Neurodesenvolvimento do Hospital Geral de Massachussets. Também é membro associado do Instituto Broad de Harvard and MIT e do seu Iniciativa em Doações Psiquiátricas. Durante a graduação, de 1992 a 1995, estudou psicologia experimental na Universidade de Oxford; em 1996, teve a oportunidade de desenvolver o interesse por estudos estatísticos enquanto trabalhava para desenvolver seu mestrado em ciência na University College London. Em 1997, filiou-se ao Centro para Pesquisa Social Genética e Psiquiatria do Desenvolvimento, em Londres, para iniciar seu Ph.D. com Pak Sham e Robert Plomin, trabalhando em um projeto concebido para mapear os *loci* de traços quantitativos da ansiedade e depressão. Seu trabalho atual envolve estudos de associação genômica para transtorno bipolar e esquizofrenia, e também o desenvolvimento de instrumentos para estudos genômicos.



Variação e covariação: descrições estatísticas das diferenças individuais

A genética do comportamento interessa-se pelo estudo das diferenças individuais: a detecção dos fatores que fazem com que os indivíduos de uma população sejam diferentes uns dos outros. Como um primeiro passo, ela se interessa por avaliar a importância relativa dos fatores genéticos e ambientais que causam as diferenças individuais. Para avaliar a importância desses fatores, precisamos conseguir medir as diferenças individuais. Essa tarefa requer uma teoria estatística elementar.

Uma população é definida como o grupo completo de todos os indivíduos de um grupo em estudo. Exemplos de população vão incluir grupos como todos os humanos, todas as mulheres americanas entre 20 e 25 anos no ano 2000, ou todas as estrelas de uma galáxia. Podemos medir características como desembaraço, inteligência, peso ou temperatura para cada um dos indivíduos de uma população. Es-

tamos interessados em avaliar como essas características variam *dentro* das populações (por exemplo, entre crianças do sexo masculino com 2 anos) e *entre* elas (por exemplo, bebês do sexo masculino *versus* do sexo feminino).

Se forem estudados todos os indivíduos em um grupo, poderão ser calculadas exatamente as estatísticas da população, como a média ou a variância. Contudo, em geral não é prático que se avalie cada indivíduo de uma população, portanto recorreremos a uma *amostragem* dos indivíduos. Um conceito-chave na amostragem é que, idealmente, ela deve ser obtida *aleatoriamente*. Uma amostra não aleatória como, por exemplo, os 20% das meninas mais altas de 11 anos, daria uma estimativa aumentada (tendenciosa) da altura média das meninas de 11 anos. Uma estimativa da altura média na população coletada a partir de uma amostra aleatória não seria, *sobre a média*, tendenciosa. No entanto, é importante que se reconheça que a média estimada para uma população amostral feita com base em uma

amostra aleatória pode variar um pouco em relação à média de toda a população. O tamanho dessa variação dependerá do tamanho da amostra e do acaso. Precisamos saber de quanto esperamos que seja essa variação, de modo que saibamos o quanto são acuradas as estimativas dos parâmetros da população. Essa avaliação da precisão é de suma importância quando queremos comparar populações.

Depois de definirmos uma população, vários *parâmetros*, como média, variação e variância, podem ser descritos para o traço que desejamos estudar. Igualmente, quando temos uma amostra da população, podemos calcular a *estatística* a partir da amostra que corresponde aos parâmetros da população. Nem sempre a medida da amostra é a melhor estimativa do parâmetro correspondente à população. Essa discrepância distingue a estatística descritiva da inferencial.

Média

A média aritmética é uma das estatísticas mais simples e mais úteis. Ela é uma medida do centro de uma distribuição e é a média estatística familiar usada no discurso diário. É muito simples de se computar, sendo a soma de todos os valores das observações dividida pelo número de observações na amostra:

$$\mu = \Sigma x / N$$

onde Σx é a soma de todas as observações no grupo de tamanho N . Estritamente falando, a média só é rotulada de μ (pronuncia-se “mu”) se ela for computada para a população inteira. Geralmente ela será calculada a partir de uma amostra, e a média de uma variável, digamos x , é escrita como \bar{x} (leia “x barra”).

A média é especialmente útil quando se comparam grupos. Considerando-se uma estimativa de quanto as médias são

precisas, torna-se possível comparar as médias de dois ou mais grupos. Os exemplos podem incluir se as mulheres são mais hábeis verbalmente do que os homens, se os camundongos albinos são menos ativos do que outros camundongos ou se a luz se move mais rápido do que o som.

Algumas medidas físicas, como o número de milímetros de precipitação pluviométrica por ano, são obviamente bem ordenadas, tanto que a diferença entre 38 e 40 milímetros é o mesmo que a diferença entre 53 e 55 milímetros, ou seja, 2 milímetros. Muitas medidas físicas têm a mesma escala ao longo da distribuição, que é chamada de escala *de intervalo*. Em pesquisa comportamental, contudo, frequentemente é difícil de se obterem medidas que estejam em uma escala de intervalo. Algumas medidas são *binárias*, consistindo simplesmente na presença ou ausência de uma doença ou sintoma. A média de uma variável binária com escore 0 para ausente e 1 para presente indica a proporção da amostra que tem o sintoma ou doença presente e assim, mais uma vez, a média é um resumo útil. Contudo, nem todas as medidas podem ser resumidas efetivamente como médias. O problema começa quando existem várias categorias ordenadas, como “nunca/às vezes/frequentemente/sempre”. Mesmo que esses itens sejam classificados como 0, 1, 2 e 3, a média nos diz pouco a respeito das frequências em cada categoria. Esse problema é ainda maior quando as categorias não podem ser ordenadas, como a afiliação religiosa. Aqui a média não teria utilidade alguma.

Variância

A variância é uma estatística que nos diz o quanto os escores estão espalhados. Esta é uma medida das diferenças individuais na população, o foco da

maior parte das análises genéticas do comportamento. As variâncias também são importantes quando se avaliam as diferenças entre as médias do grupo. As análises genéticas do comportamento são tipicamente menos focadas nas diferenças dos grupos, embora tais análises sejam centrais para a maioria das ciências quantitativas. Por exemplo, um pesquisador pode querer perguntar se um grupo controle difere significativamente de um experimental em uma determinada medida, ou se meninos e meninas diferem na quantidade de comida que ingerem. A testagem das diferenças entre as médias é frequentemente realizada com um método estatístico chamado análise da variância (ANOVA). Na verdade, as diferenças individuais são tratadas com o termo “erro” na ANOVA.

A abordagem usual para o cálculo da variância, estabelecida por R. A. Fisher (1922), um dos fundadores da genética quantitativa, é tirar a média dos desvios médios elevados ao quadrado. Fisher mostrou que a média dos desvios ao quadrado tinham mais propriedades estatísticas desejáveis do que outras medidas da variância que pudessem ser consideradas, tais como a diferença média absoluta. Em particular, o desvio médio elevado ao quadrado é a estatística mais precisa.

O cálculo da variância (frequentemente escrito como s^2) é simples:

1. Calcule a média.
2. Considere os escores os desvios em relação à média.
3. Calcule o quadrado dos desvios e some-os.
4. Divida a soma pelo número de observações menos 1.

Ou, escrito como uma fórmula:

$$s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}$$

Uma segunda abordagem comumente utilizada envolve computar a contribuição de cada observação para a variância e corrigir para a média no final. Este método alternativo produz a mesma resposta, mas ele pode ser mais eficiente com o uso do computador. Observe que $N - 1$ em vez de N é usado para calcular a média do quadrado do desvio para produzir estimativas não tendenciosas da variância (por razões técnicas e estatísticas).

As variâncias vão de zero em diante: não existe uma variância negativa. Uma variância zero indicaria que não há variação na amostra (isto é, todos os indivíduos teriam exatamente o mesmo escore). Quanto maior amplitude dos escores, maior a variância.

Com traços binários “sim/não” ou “afetado/não afetado”, é difícil medir a variância. Podemos imaginar que um traço binário é observado porque existe uma distribuição normal subjacente de *probabilidade* do traço, causada por efeitos aditivos de um grande número de fatores, cada um de pequeno efeito. O traço binário que observamos aparece porque existe um limiar, e apenas aqueles com probabilidade acima do limiar expressam o traço. Não podemos observar diretamente a probabilidade subjacente, portanto, pressupomos que ela tem variância de unidade (1). Se a variância da distribuição subjacente fosse aumentada, simplesmente alteraria a proporção de sujeitos que estão acima do limiar. Ou seja, a alteração da variância é equivalente à alteração do limiar. Em geral, com dados binários não é possível distinguir entre alterações na média e alterações na variância, mas será possível se os dados forem ordinais, com pelo menos três categorias ordenadas.

Depois de medir a variância, a análise genética quantitativa tem por objetivo separá-la, isto é, dividir a variância total em partes atribuíveis a componentes genéticos e ambientais. Essa tarefa requer a

introdução de outro conceito estatístico, a covariância. Antes de nos voltarmos para a covariância, faremos uma breve digressão para considerar uma outra maneira de expressar escores que facilita comparações das médias e variâncias.

Escores padronizados

Tipos diferentes de medidas têm escalas diferentes, o que pode causar problemas quando se fazem comparações entre elas. Por exemplo, as diferenças na altura podem ser expressas em termos métricos ou comuns (imperiais).* Em uma população, o valor absoluto da variância da altura vai depender da escala usada para medi-la. A unidade de variância será em centímetros quadrados ou polegadas quadradas. Se extrairmos a raiz quadrada da variância, obteremos uma medida da extensão que tem a mesma unidade do traço observado, chamada de *desvio padrão* (*s*). O desvio padrão também tem várias propriedades estatísticas convenientes. Se um traço for normalmente distribuído (curva em sino), então 95% de todas as observações se localizarão dentro de dois desvios padrão em cada um dos lados da média.

O exemplo da medida da altura demonstra as dificuldades que podem ser encontradas quando queremos comparar medidas em escalas diferentes. No caso das medidas métricas e comuns da altura, que medem a mesma coisa, o problema da escala pode ser facilmente superado com o uso de fórmulas de conversão padrão. Em psicologia, contudo, as medidas frequentemente não terão uma escala fixa. Um questionário que mede a extroversão pode ter uma escala de 0 a 12, de 1 a 100 ou de -4 a +4. Se a escala for arbitrária,

faz sentido que se faça com que todas as medidas tenham a mesma escala padronizada.

Suponha que tenhamos dados sobre dois questionários confiáveis, *A* e *B*, que medem a extroversão, cada um de uma população diferente. Digamos que a medida *A* tenha uma variação de 0 a 12 e um escore médio de 6,4, enquanto a medida *B* tenha uma variação de 0 a 50 com uma média de 24. Se fôssemos avaliar dois indivíduos, um com pontuação 8 na medida *A* e o outro com pontuação 30 na medida *B*, como poderíamos dizer qual pessoa é mais extrovertida? A técnica mais comumente utilizada é *padronizar* as medidas. A fórmula para calcular um escore padronizado *z* a partir de um escore bruto *x* é:

$$z = \frac{x - \bar{x}}{\sqrt{s_x^2}}$$

onde s_x^2 é a variância de *x*. Ou seja, expressamos os escores em unidades de desvio padrão. Por exemplo, se calcularmos que a medida *A* tem uma variância de 4, então o desvio padrão será $\sqrt{4} = 2$. Se expressarmos os escores como o número de desvios padrão da média, então um escore de 2 unidades do escore bruto acima da média na medida *A* será +1 unidade de desvio padrão. Os escores brutos que se igualarem à média do escore bruto passarão a ser 0 nas unidades de desvio padrão. Um escore bruto de 2 se tornará $(2 - 6,4)/2 = -2,2$. Assim sendo, um escore de 8 em uma medida *A* corresponde a um escore padronizado de $(8 - 6,4)/2 = 0,8$ unidades do desvio padrão acima da média.

Também podemos fazer o mesmo com a medida *B*, para que possamos fazer comparações independentes de esca-

* N. de T.: Sistema de pesos e medidas usado na Inglaterra.

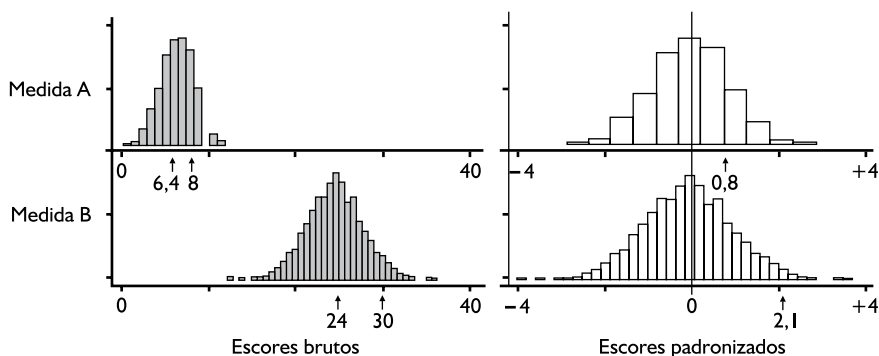


FIGURA A.1

Escores padronizados. Os escores brutos nas duas medidas não podem ser equiparados diretamente. A padronização das duas medidas para que se tenha uma média de 0 e um desvio padrão de 1 facilita a comparação das medidas A e B.

las entre as duas medidas de extroversão. Se a medida B tiver uma variância de 8 (e, portanto, um desvio padrão de $\sqrt{8}$), então o escore bruto de 30 corresponde a um escore padronizado de $(30 - 24)/\sqrt{8} = 2,1$. Podemos, assim, concluir que o indivíduo B é mais extrovertido do que o indivíduo A, isto é, $2,1 > 0,8$ (Figura A.1). Converter as medidas em escores padronizados também permite testes estatísticos da significância dessas diferenças (teste z).

Considera-se que os testes padronizados têm a propriedade *soma zero* (eles sempre terão uma média de 0) e unidade de desvio padrão (isto é, um desvio padrão de 1). Como já vimos, a padronização é útil quando se comparam medidas diferentes da mesma coisa. Na verdade, a padronização pode ser usada para comparar medidas diferentes de coisas diferentes (por exemplo, se um indivíduo particular é mais extremo em altura ou em extroversão). Contudo, existem algumas situações em que os escores padronizados podem ser enganosos. A padronização dentro dos grupos (ou seja, o uso de estimativas da média e do desvio padrão daquele grupo) vai destruir as diferenças entre os grupos. Todos os grupos terminarão com média

zero, o que vai ocultar alguma variação real entre os grupos. Observe que estava implícito no exemplo dado que as medidas A e B são prováveis, e que as duas populações são equivalentes com respeito à distribuição da “verdadeira” extroversão.

Covariância

Outra estatística fundamental que está subjacente à teoria da genética do comportamento é a *covariância*; uma estatística que nos informa a respeito da relação entre duas características (digamos altura e peso). Tal estatística é chamada de estatística *bivariada*, em contraste com a média e variância, que são ambas *univariadas*. Se duas variáveis estiverem associadas (isto é, se elas *covariarem* juntas), teremos razão em acreditar que essa covariação ocorre porque uma característica influencia a outra. Ou então poderíamos suspeitar que ambas têm uma causa comum. Entretanto, a covariância por si só não pode nos dizer *por que* duas variáveis estão associadas: ela é apenas uma medida da magnitude da associação. A Figura A.2 mostra quatro relações possíveis entre duas variáveis, X e Y, cada uma das quais

poderia resultar em uma covariância similar entre as duas variáveis. Por exemplo, é obviamente errado pensar que o peso de um indivíduo *causa* a sua altura, mas é justo dizer que a altura de um indivíduo determina, em parte, o seu peso. Deve ser observado que é preciso cuidado na interpretação de *todas* as estatísticas. Os métodos de análise das vias (conforme revisado anteriormente) oferecem uma oportunidade de começar a “diferenciar” a causação de uma “mera” correlação, es-

pecialmente quando aplicada a conjuntos de dados que diferem nos fatores genéticos e ambientais.

Um primeiro passo sensato na investigação da relação entre duas variáveis contínuas é começar com um *diagrama*. O diagrama mostrado na Figura A.3 representa 200 observações. Neste exemplo, fica aparente que as duas medidas não são independentes. Quando *X* aumenta (a escala para *X* aumenta para a direita), vemos que os escores em *Y* também tendem a au-

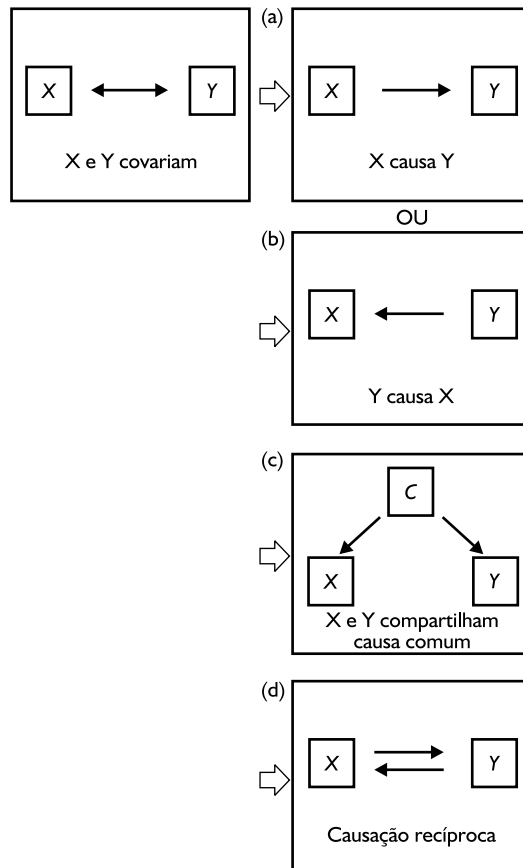


FIGURA A.2

Causas de covariação. Duas variáveis que covariam por várias razões: (a, b) Uma variável pode causar a outra, ou (c) as duas variáveis podem ser influenciadas por uma terceira variável (C), ou (d) as duas variáveis podem influenciar a outra. A estatística da covariância não consegue discriminar entre essas alternativas.

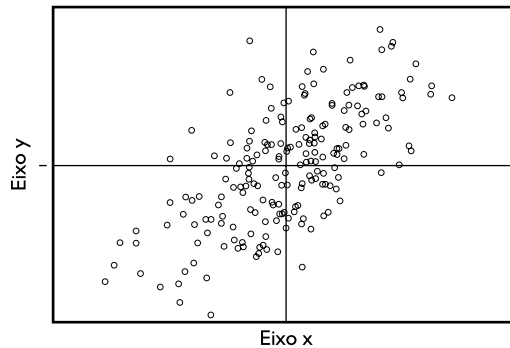
**FIGURA A.3**

Diagrama representando 200 observações medidas com duas variáveis, X e Y. Como se pode ver, X e Y não são independentes porque as observações com valores mais altos para X também tendem a ter valores mais altos para Y.

mentar. A covariância é uma medida que tenta quantificar este tipo de relação (assim como a correlação e os coeficientes de regressão, apresentados anteriormente).

O cálculo da covariância é feito em boa parte da mesma forma como o cálculo da variância. Entretanto, em vez de elevar ao quadrado os desvios da média, calculamos o produto cruzado dos desvios da primeira variável com os da segunda. Para computar a covariância, poderíamos:

1. Calcular a média de X.
2. Calcular a média de Y.
3. Expressar os escores como desvios das médias.
4. Calcular o produto dos desvios para cada par de dados e somá-los.
5. Dividir por $N - 1$ para obter uma estimativa da covariância.

Escrita como fórmula, a covariância é:

$$\text{Cov}_{XY} = \frac{\sum(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{N - 1}$$

Os valores da covariância podem variar entre mais e menos infinito. Valores negativos significam que os escores de uma medida tendem a estar associa-

dos a baixos escores na outra medida. A covariância 0 significa que não existe relação *linear* entre as duas medidas.

O fato de a covariância medir apenas associações lineares é uma questão importante. Considere os dois diagramas na Figura A.4. Nenhum desses dois grupos de dados bivariados apresenta associação *linear* entre as duas variáveis, portanto ambos têm uma covariância zero. Contudo, existe uma diferença clara entre os dois grupos de dados: em um, as observações são verdadeiramente *independentes*; no outro, fica claro que as variáveis estão relacionadas, mas não de uma forma linear.

Uma chave para o entendimento da covariância é entender o que a fórmula para o seu cálculo está realmente fazendo. A Figura A.5 representa os quatro quadrantes do diagrama. As linhas de intersecção no meio representam o valor médio de cada variável. Quando os escores são expressos como desvios da média, todos os que estão à esquerda da linha vertical (ou abaixo da linha horizontal) ficarão negativos; todos os valores à direita da linha vertical (ou acima da linha horizontal) ficarão positivos. Assim sendo, como o produto de

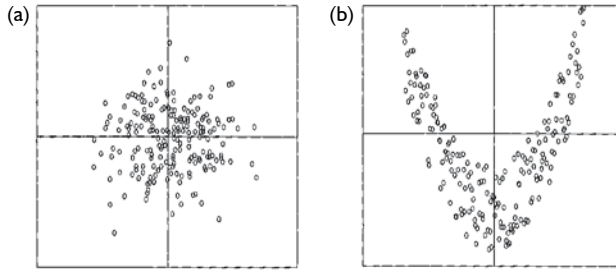


FIGURA A.4

Covariância e independência. A estatística da covariância representa a associação linear. Os dois diagramas representam grupos de dados com uma covariância zero. (a) As duas variáveis neste grupo de dados são verdadeiramente independentes; ou seja, o valor médio de uma variável é independente do valor da outra. (b) As variáveis neste grupo de dados não estão relacionadas linearmente, mas elas claramente não são independentes.

dois números positivos e o de dois números negativos são positivos, e como o produto de um positivo e um negativo é sempre negativo, a contribuição que cada observação faz para a covariância dependerá do quadrante em que ela se situar. As observações no quadrante superior direito e inferior esquerdo (os dois números acima da média e os dois abaixo da média, respectivamente) darão uma contribuição positiva para a covariância. Quanto mais afastada da origem (o ponto bivariado onde se dá a intersecção das duas médias), maior será a contribuição. As observações nos outros dois quadrantes tenderão a decrescer a covariância. Se todos os pontos de dados bivariados fossem distribuídos igualmente por todo este espaço, as contribuições positivas à covariância tenderiam a ser anuladas por um número igual de contribuições negativas, resultando em uma estatística de covariância próxima a zero. Uma alta covariância positiva significaria que a maior parte de pontos dos dados se situam no quadrante inferior esquerdo e superior direito; uma grande covariância negativa significaria que a maior parte de pontos de dados se situam no quadrante superior esquerdo e inferior direito.

Variância de uma soma

A covariância também é importante para o cálculo da soma de duas variáveis. Essa estatística é relevante para a nossa discussão posterior a respeito do modelo genético quantitativo básico. Digamos que você tem as variáveis X e Y e que você conhece as suas variâncias e a covariância entre elas. Qual seria a variância de $(X + Y)$? Se todos os dados estiverem disponíveis, você poderá se decidir por calcular uma nova variável, que é a soma das duas variáveis, e depois calcular a sua variância da maneira comum. Ou então, se você conhece apenas a estatística resumida, poderá usar a seguinte fórmula:

$$\text{Var}(X + Y) = \text{Var}(X) + \text{Var}(Y) + 2\text{Cov}(X,Y)$$

$(-,+) \rightarrow -$	$(+,+) \rightarrow +$
$(-,-) \rightarrow +$	$(+,-) \rightarrow -$

FIGURA A.5

Cálculo da covariância. A contribuição que cada observação faz para a covariância vai depender do quadrante em que ela cair.

Em outras palavras, a variância de uma soma é a soma de duas variâncias mais duas vezes a covariância entre as duas medidas. Se duas variáveis não são correlacionadas, então o termo de covariância será zero e a variância da soma será simplesmente a soma das variâncias. Como será visto mais adiante, a matemática da variância é crítica na formulação do modelo genético para a descrição de traços complexos.

Correlação e regressão

Já vimos como o uso de escores padronizados pode ajudar quando trabalhamos com medidas que têm escalas diferentes. Quando criamos um escore padronizado, usamos informações sobre a variância de uma medida para recolocar na escala os dados brutos. Conforme mencionado anteriormente, a covariância entre as duas medidas é dependente das escalas dos dados brutos e pode variar de mais até menos infinito. Podemos usar as informações sobre a variância de duas medidas para padronizar a sua estatística de covariância de uma forma análoga à criação dos escores padronizados. Uma estatística de covariância padronizada desta maneira é chamada de *correlação*.

A correlação é calculada a partir da divisão da covariância pela raiz quadrada do produto das duas variâncias de cada medida. Assim sendo, a correlação entre X e Y (r_{XY}) é:

$$r_{XY} = \frac{\text{Cov}_{XY}}{\sqrt{s_x^2 s_y^2}}$$

onde Cov_{XY} é a covariância e s_x^2 e s_y^2 são as variâncias. Se tanto X quanto Y forem variáveis padronizadas (isto é, s_x e s_y , e portanto também s_x^2 e s_y^2 , ambas iguais a 1), então a correlação será a mesma que a covariância (como pode ser visto na fórmula apresentada).

As correlações (tipicamente classificadas como r) sempre variam de +1 até -1. Uma correlação de +1 indica uma relação *linear* positiva perfeita entre duas variáveis. Uma correlação de -1 representa uma relação linear negativa perfeita. Uma correlação 0 significa que não há relação linear entre as duas variáveis (da mesma forma que uma covariância 0 significa que não há relação linear). O tipo de correlações que podemos esperar observar no mundo real provavelmente estará entre 0 e +1. Como exatamente interpretamos as correlações dos valores intermediários? Uma correlação, por exemplo, de 0,4 significa que as duas medidas são as mesmas em 40% das vezes? Em suma, não. O que ela reflete, conforme visto na equação apresentada, é a proporção da variância que é compartilhada pelas duas medidas. (O quadrado de uma correlação, r^2 , é uma estatística comumente usada que indica a proporção da variância em uma variável que pode ser prevista por outra. Para as correlações entre familiares, é mais aplicável a correlação r , que representa a proporção da variância que é comum a todos os membros da família.)

A regressão está relacionada à correlação, na medida em que ela também examina a relação entre duas variáveis. A regressão se refere à *predição*, na medida em que ela pergunta se o conhecimento do valor de uma variável para um indivíduo nos ajuda a prever qual será o valor em outra variável.

Os coeficientes de regressão (frequentemente chamados de b) podem ser calculados com o uso de um método similar ao usado para os coeficientes de correlação. O coeficiente de regressão de “ y em x ” (isto é, considerando-se X , qual é nossa melhor hipótese para o valor de Y) divide a covariância entre X e Y pela variância da variável (X) a partir da qual estamos fazendo a predição (em vez de padronizar

a covariância, dividindo pelo produto dos desvios padrão de X e Y):

$$b = \frac{Cov_{XY}}{s_X^2}$$

Considerando-se este coeficiente de regressão, uma equação relacionando X e Y pode ser escrita:

$$\hat{Y} = bX + c$$

onde c é chamado de constante da regressão. Conforme a Figura A.6, essa equação descreve uma linha reta (a *linha de regressão dos mínimos quadrados*) que pode ser traçada através dos pontos observados e representa a melhor previsão de Y , levando em consideração as informações sobre X (\hat{Y} , pronunciado “y chapéu”). A equação significa que, se houver um aumento em uma unidade em X , Y vai aumentar em média b unidades.

As equações de regressão também podem ser usadas para analisar relações não lineares mais complexas entre duas variáveis. Por exemplo, a variável Y pode ser uma função do quadrado de X como também do próprio X . Incluiríamos, portanto, o termo ordem superior na equação para descrever a relação entre X e Y :

$$\hat{Y} = b_1X^2 + b_2X + c$$

Esta equação descreve uma linha de regressão dos quadrados mínimos (ou seja, uma curva parabólica se b_1 não for igual a zero).

É possível calcular-se a discrepância, ou erro, entre os valores previstos de Y considerando-se X e os verdadeiros valores de Y observados na amostra ($Y - \hat{Y}$). Essas discrepâncias são chamadas de *residuais*, e geralmente é útil calcular a variância dos residuais. A partir da primeira equa-

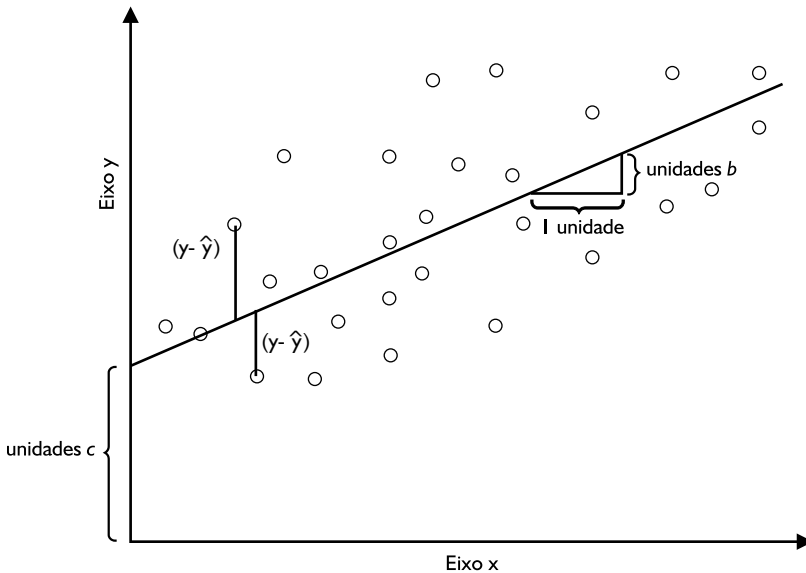


FIGURA A.6

Regressão linear. A regressão de uma linha de melhor adequação entre X e Y está representada pela equação \hat{Y} . Para cada aumento de unidade em X , esperamos que Y aumente b unidades. As duas barras verticais representam os desvios entre os valores esperados e os valores observados de Y . A soma dos desvios quadrados é usada para calcular a variância residual de Y , isto é, a variância em Y não justificada por X . A constante de regressão c representa o valor de Y quando X é zero (na origem).

ção de regressão dada anteriormente, se X e Y fossem totalmente não relacionadas, então b seria estimado próximo de zero e c seria a média de Y (porque este valor representa a *melhor projeção* de Y se você não tem outras informações). Neste caso, a variância do erro residual seria a mesma que a variância de Y . Até onde o conhecimento de X realmente ajuda a projetar Y , o coeficiente de regressão se tornará significativamente não zero, e termo erro irá diminuir.

Podemos dividir a variância de uma variável, Y , na parte que está associada com outra variável X , e na parte que é independente de X . Em termos de uma regressão de Y em X , essa divisão está refletida na variância dos valores previstos de Y (a variância de Y) em oposição à variância dos residuais (a variância de $(Y - \hat{Y})$). A correlação entre as duas variáveis pode na verdade ser usada para estimar estes valores de uma maneira simples:

$$s_{\hat{y}}^2 = r^2 s_y \quad \text{and} \quad s_{y-\hat{y}}^2 = (1 - r^2) s_y^2$$

Uma técnica comum baseada na regressão pode ser usada para “regredir” ou “ajustar” os efeitos de uma variável sobre outra. Por exemplo, podemos querer estudar a relação entre a habilidade verbal e o gênero nas crianças. Entretanto, também sabemos que a habilidade verbal está relacionada com a idade, mas não queremos que os efeitos da idade confundam essa análise. Podemos calcular uma medida da habilidade verbal que esteja ajustada à idade realizando uma regressão da habilidade verbal sobre a idade. Para todos os indivíduos, subtraímos seu valor previsto (considerando a idade) do seu valor observado para criar uma variável nova que represente a habilidade verbal sem os efeitos da variação relacionada com a idade: a nova variável não vai se correlacionar com a idade. Se na amostra houver diferenças médias em idade entre meni-

nos e meninas, então os seus efeitos na habilidade verbal terão sido efetivamente removidos.

Matrizes

A pessoa que lê artigos em periódicos e livros sobre genética do comportamento mais cedo ou mais tarde provavelmente vai se deparar com as *matrizes*: “em *linkage* de QTLs a *matriz* de variância-covariância entre irmãos é modelada em termos de alelos compartilhados que são idênticos nos descendentes” ou “a *matriz* das médias genotípicas pode ser observada...”. O que são matrizes e por que as utilizamos? Esta seção apresenta uma breve introdução às matrizes colocando essas frases no contexto.

As *matrizes* são comumente usadas em Genética do Comportamento para representar informações de uma maneira concisa e fácil de manipular. Uma matriz é simplesmente um bloco de *elementos* organizados em linhas e colunas. Por exemplo,

$$\begin{pmatrix} 34 & 23 \\ 56 & 17 \\ 65 & 38 \end{pmatrix}$$

é uma matriz com três linhas e duas colunas. Tipicamente, uma matriz será organizada de forma tal que cada linha e cada coluna tenha um significado associado. Nesse exemplo, a matriz reflete os escores de três estudantes (cada linha representando um estudante) nos exames de Inglês e Francês (a primeira coluna representando o escore em Inglês e a segunda em Francês). Os elementos são geralmente indexados pela sua linha e coluna: e_{ij} refere-se ao escore do estudante i no teste j .

A matriz apresentada representa os dados brutos. De forma similar, a planilha de valores em programas estatísticos

como SPSS pode ser pensada como uma grande matriz. Talvez a forma de matriz mais comumente encontrada seja a matriz de correlação, que é usada para representar estatísticas descritivas de dados brutos (correlações) de um modo ordenado. Em uma matriz de correlação, o elemento na linha i e coluna j representa a correlação de pares entre as variáveis i e j .

Esta é uma matriz de correlação entre três variáveis diferentes:

$$\begin{pmatrix} 1.00 & 0.73 & 0.14 \\ 0.73 & 1.00 & 0.37 \\ 0.14 & 0.37 & 1.00 \end{pmatrix}$$

As matrizes de correlação têm várias propriedades facilmente reconhecíveis. Primeiro, uma matriz de correlação sempre será *quadrada*, tendo o mesmo número de linhas e colunas. Para variáveis n , a matriz de correlação será uma matriz $n \times n$. A *diagonal* de uma matriz quadrada é o conjunto de elementos para os quais o número de linhas é igual ao número de colunas. Portanto, em termos de correlações, esses elementos representam a correlação de uma variável com ela mesma, que sempre será 1. Além disso, as matrizes de correlação sempre serão *simétricas* em relação à diagonal, ou seja, o elemento r_{ij} é igual a r_{ji} . Essa simetria representa o simples fato de que a correlação entre A e B é a mesma que a correlação entre B e A . É prática comum não se escrever os elementos redundantes da parte superior externa da diagonal caso se saiba que uma matriz é simétrica. A nossa matriz de correlação é então escrita:

$$\begin{pmatrix} 1.00 & & \\ 0.73 & 1.00 & \\ 0.14 & 0.37 & 1.00 \end{pmatrix}$$

As matrizes de correlação são frequentemente apresentadas em artigos de periódicos em forma tabular para resumir as análises de correlação.

Um tipo intimamente relacionado de matriz que ocorre com mais frequência em análise genética do comportamento é a matriz de *variância-covariância*. No lugar das correlações, os elementos de uma matriz de variância-covariância $n \times n$ são as variâncias n ao longo da diagonal e as covariâncias $(n - 1)n/2$ na parte inferior externa da diagonal. Uma matriz de correlação é uma matriz de variância-covariância *padronizada*, assim como uma correlação é uma covariância padronizada. A matriz de variância-covariância para as três variáveis na matriz de correlação apresentada anteriormente seria:

$$\begin{pmatrix} 2.32 & & \\ 1.43 & 1.64 & \\ 0.43 & 0.98 & 4.21 \end{pmatrix}$$

Uma matriz de variância-covariância pode ser transformada em uma matriz de correlação: $r_{ij} = v_{ij} / \sqrt{v_{ii}v_{jj}}$, onde r_{ij} são os elementos novos da matriz de correlação e v_{ij} são os elementos da matriz de variância-covariância. Essa é essencialmente uma reformulação da equação para o cálculo das correlações dadas acima em notação de matriz. Observe que em uma matriz de correlação são perdidas as informações sobre a magnitude relativa das variâncias entre as diferentes variáveis (porque todas elas são padronizadas em 1). No entanto, conforme mencionado anteriormente, como as correlações não são dependentes da escala, elas são mais fáceis de interpretar do que as covariâncias e, portanto, melhores para propósitos descritivos.

As matrizes podem ser adicionadas ou subtraídas umas das outras, desde que todas as matrizes tenham o mesmo número de linhas e de colunas:

$$\begin{pmatrix} 4 & -5 \\ 1 & 2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -2 & x \\ 0 & y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2 & x-5 \\ 1 & y+2 \end{pmatrix}$$

Observe que aqui os elementos das matrizes não são simples termos numéricos. Eles podem ser tão complexos quanto você desejar. A beleza da notação de uma matriz é podermos rotular matrizes de modo que elas possam se referir a muitos elementos com uma simples letra, digamos, **A**. As matrizes geralmente são escritas em negrito.

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &= \begin{pmatrix} 4 & -5 \\ 1 & 2 \end{pmatrix} \\ \mathbf{B} &= \begin{pmatrix} -2 & x \\ 0 & y \end{pmatrix} \\ \mathbf{A} - \mathbf{B} &= \begin{pmatrix} 6 & -5 & -x \\ 1 & 2 & -y \end{pmatrix} \end{aligned}$$

As outras operações de álgebra comuns com matriz são a multiplicação, a inversão e transposição. A multiplicação de matrizes não funciona da mesma forma que a adição de matrizes (aquele tipo de multiplicação de elemento por elemento é na verdade chamada de *produto de Kronecker*). Diferentemente da multiplicação normal, em que $ab = ba$, na multiplicação de matrizes \mathbf{AB} é diferente de \mathbf{BA} . Para que **A** seja multiplicada por **B**, a matriz **A** deve ter o mesmo número de colunas que **B** tem de linhas. A matriz resultante terá tantas linhas quanto **A** e tantas colunas quanto **B**. Cada elemento é a soma dos produtos de cada linha de **A** e cada coluna de **B**. A seguir apresentamos dois exemplos:

$$\begin{pmatrix} a & c & e \\ b & d & f \end{pmatrix} \begin{pmatrix} g & h & i \\ j & k & l \\ m & n & o \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} ag+cj+em & ah+ck+en & ai+cl+eo \\ bg+dj+fm & bh+dk+fn & bi+dl+fo \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 3 & 3 & 0 \\ 1 & -2 & 5 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 7 & 2 \\ 3 & 2 \\ 8 & 4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 30 & 12 \\ 41 & 18 \end{pmatrix}$$

O equivalente à divisão é chamado matriz de inversão e é complexo de calcular, especialmente para matrizes grandes. Somente as matrizes quadradas têm um inverso, escrito \mathbf{A}^{-1} . A inversão de matrizes desempenha um papel central na solução de problemas de adequação do modelo.

Finalmente, a transposição de uma matriz, \mathbf{A}' , é a matriz **A**, mas com linhas e colunas trocadas. Assim sendo, se **A** for uma matriz de 3 x 2, então \mathbf{A}' será uma matriz de 2 x 3 (observe que as linhas são dadas primeiro):

$$\begin{pmatrix} 2 & 3 \\ 0 & -1 \\ -2 & 1 \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} 2 & 0 & -2 \\ 3 & -1 & 1 \end{pmatrix}$$

Existem muitas outras operações que podem ser realizadas com matrizes além dos exemplos simples aqui apresentados. Contudo, a familiarização básica com os tipos de matrizes e operações com elas é útil pelo menos para se saber que, quando artigos e livros de genética do comportamento se referem a matrizes, eles não estão necessariamente falando de alguma coisa complicada. A utilidade principal das matrizes é a conveniência da sua apresentação. É o significado real dos elementos que é o importante.

GENÉTICA QUANTITATIVA

O modelo biométrico

Quando dizemos que um traço é herdável ou genético, estamos querendo dizer que pelo menos um gene tem um efeito mensurável sobre aquele traço. Embora a maioria dos traços comportamentais pareça depender de muitos genes, ainda assim é importante que se revisem as propriedades de um único gene, porque os modelos mais complexos são construídos sobre essas fundações. Começaremos examinando o modelo genético quantitativo básico que descreve matematicamente bases genéticas e ambientais de um traço.

Alelo e genótipo

O par de alelos que um indivíduo carrega em um *locus* particular constitui o que chamamos de *genótipo* para aquele *locus*. Imagine que, em um *locus* particular, duas formas de um gene, denominadas A_1 e A_2 (este seria chamado de um *locus* *bialélico*), existam na população. Como os indivíduos têm duas cópias de cada gene (um do pai e outro da mãe), eles terão um dos três genótipos: eles podem ter dois alelos A_1 ou dois A_2 , em cujo caso se diz que são homocigotos para aquele alelo particular. Ou então, podem carregar uma cópia de cada alelo, em cujo caso se diz que eles são heterocigotos para aquele *locus*. Escreveríamos os três genótipos como A_1A_1 , A_1A_2 e A_2A_2 (ou, usando uma notação diferente, AA , Aa e aa).

Para os *loci* *bialélicos*, os dois alelos vão ocorrer na população em frequências particulares. Se contássemos todos os alelos em uma população e três quartos fossem A_1 , então diríamos que A_1 teria uma frequência alélica de 0,75. Como essas frequências devem somar 1, sabemos que A_1 tem uma frequência de 0,25. É prática

comum denotar as frequências alélicas de um *locus* *bialélico* como p e q (portanto, aqui p é a frequência alélica do alelo A_1 , que é 0,75, e q é a frequência de A_2 , que é 0,25). Levando isso em consideração, podemos prever as frequências genotípicas. Formalmente, se os dois alelos A_1 e A_2 tiverem frequências alélicas p e q diferentes, então, com pareamento aleatório, esperaríamos observar os três genótipos A_1A_1 , A_1A_2 e A_2A_2 em frequências p^2 , $2pq$ e q^2 , respectivamente. (ver Quadro 2.2 e Capítulo 17.)

Valores genotípicos

A seguir, precisamos de uma forma para descrever qualquer efeito dos alelos em um *locus*, seja em qual *locus* estejamos interessados. Diz-se que um *locus* está *associado a* um traço se alguns dos seus alelos estiverem associados a diferentes valores em relação à média daquele traço na população. Para doenças qualitativas (isto é, doenças que estão presentes ou ausentes), pode ser necessário e suficiente um único alelo para desenvolver a doença. Neste caso, o alelo que predispõe à doença age de uma maneira dominante ou recessiva. Portar um alelo dominante resultará na doença, independentemente do outro alelo naquele *locus*; inversamente, se o alelo que predispõe à doença for recessivo, então a doença só se desenvolverá em indivíduos homocigotos para aquele alelo.

Contudo, para um traço quantitativo, precisamos de uma forma de especificar *o quanto* um alelo afeta o traço. Considerando-se apenas um *locus* com dois alelos, A_1 e A_2 , definimos o valor médio de um dos homocigotos (digamos A_1A_1) como a e o valor médio do outro homocigoto (A_2A_2) como $-a$. O valor do heterocigoto (A_1A_2) é denominado d e é dependente do modo de ação do gene. Se

não existir dominância, d será zero (ou seja, o ponto médio dos escores dos dois homozigotos). Se o alelo A_1 for dominante em relação a A_2 , então d será maior do que zero. Se a dominância for completa (isto é, se o valor observado para A_1A_2 for igual a A_1A_1), então $d = +a$.

Efeitos aditivos

Os valores genotípicos observados para um único *locus* podem ser definidos em termos de um *valor genético aditivo* e um *desvio de dominância*. O valor genético aditivo de um *locus* se relaciona ao efeito médio de um alelo. Conforme ilustrado na Figura A.7, o valor genético aditivo é o valor genotípico esperado em função do número de um alelo particular (digamos, A_1) naquele *locus*, seja 0, 1 ou 2 (cada alelo A_1 aumenta o escore de um indivíduo em unidades A).

Os valores genéticos aditivos são importantes na genética do comportamento porque representam até que ponto os genótipos se reproduzem de forma similar dos pais para os descendentes. Se um genitor tem uma cópia de um determinado alelo, digamos A_1 , então cada descendente tem 50% de chance de receber um alelo A_1 . Se um descendente receber um alelo A_1 , então o seu efeito aditivo vai contribuir para o fenótipo na mesma proporção que ele contribuiu para o fenótipo do genitor. Ou seja, ele levará a um aumento na semelhança do fenótipo entre pai-filho, independentemente a presença de outros alelos naquele *locus* ou em outros *loci*.

Desvio de dominância

A dominância expressa até que ponto os efeitos dos alelos em um *locus* não

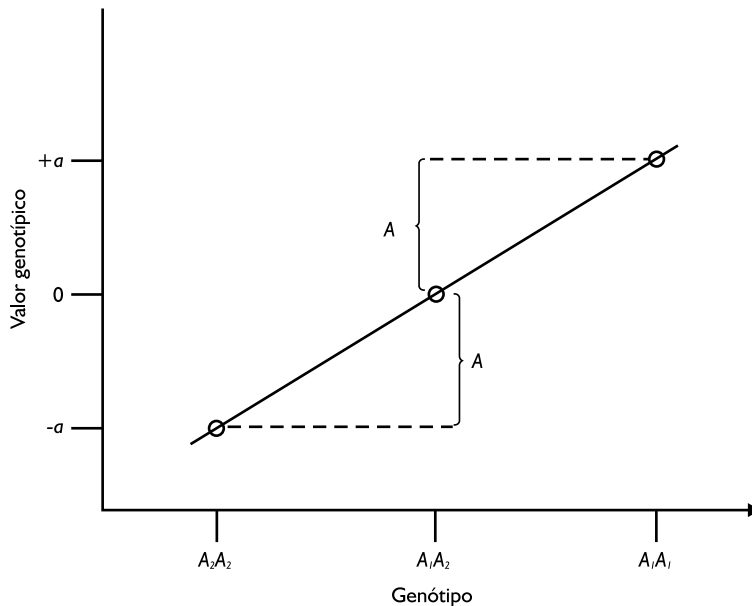


FIGURA A.7

Valores genéticos aditivos. O número de alelos A_1 prediz os valores genéticos aditivos. Como não há dominância (e presumindo-se uma frequência alélica igual), os valores genéticos aditivos são iguais aos valores genotípicos. (A , valor adicionado por cada alelo A_1).

“se somam” simplesmente para produzir valores genotípicos. O desvio de dominância é a diferença entre os valores genotípicos reais e o que seria esperado sob um modelo estritamente aditivo. A Figura A.8 representa os desvios (chamados de D) dos valores genotípicos esperados (ou aditivos) a partir dos valores genotípicos reais que ocorrem se houver um efeito de dominância no *locus*.

A variância de dominância genética representa a influência genética que não se reproduziu de forma similar do pai para o filho. Dizer que o efeito de um *locus* envolve dominância é equivalente a dizer que o valor genotípico de um indivíduo resulta da combinação de alelos naquele *locus* particular. Entretanto, os descendentes recebem apenas um alelo de cada genitor, não uma combinação de dois alelos. Portanto, a influência genética devida à dominância não será transmitida de pai para filho.

Dessa forma, os valores genéticos aditivos e de dominância são definidos de modo a serem independentes uns dos outros.

Modelo poligênico

Podemos não só considerar os efeitos aditivos e não aditivos em um único *locus*, como também podemos somar esses efeitos entre *loci*. Este conceito é a essência da extensão poligênica do modelo de único gene. Assim como os valores genéticos aditivos são o somatório da média dos efeitos de dois alelos em um único *locus*, eles também podem ser somados nos muitos *loci* que podem influenciar um caráter fenotípico particular. Igualmente, os desvios de dominância dos valores genéticos aditivos também podem ser somados em todos os *loci* que influenciam um caráter. Assim, é relativamente fácil generalizar o

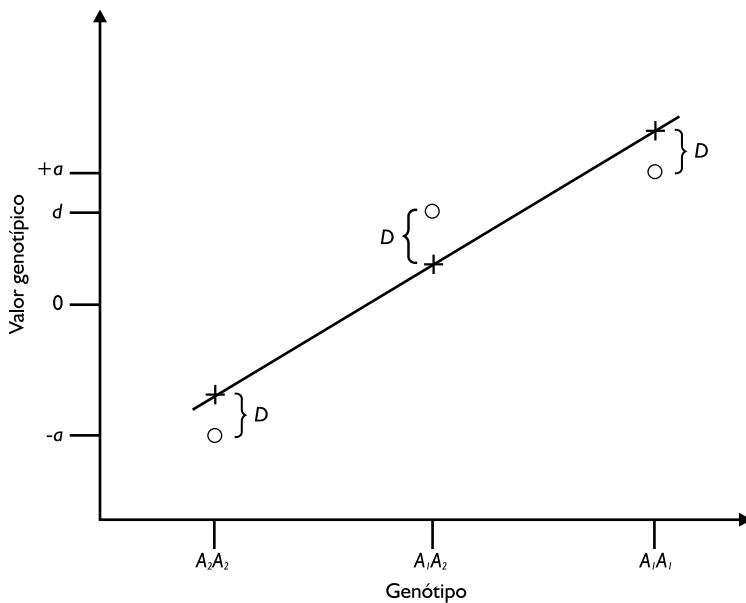


FIGURA A.8

Desvios de dominância. Os valores genotípicos (círculos) se desviam dos valores esperados sob um modelo aditivo (cruzes) quando existe dominância (isto é, d é diferente de 0). (D , desvio do esperado atribuído à dominância.)

modelo de gene único para um modelo poligênico com muitos *loci*, cada um com seus próprios efeitos aditivos e não aditivos. Segundo um modelo *aditivo*, o efeito genético G sobre o fenótipo representa a soma dos efeitos de diferentes *loci*.

$$G = G_1 + G_2 + \dots + G_N$$

Essa expressão sugere que os efeitos de diferentes alelos simplesmente se somam, ou seja, não existe interação entre alelos onde o efeito de um alelo, digamos G_1 , seja modificado pela presença do alelo com efeito G_2 . O modelo poligênico precisa levar em conta a possibilidade de que os efeitos de diferentes *loci* não se somam de forma independente, mas interagem um com o outro, uma interação chamada de *epistasia*. Por exemplo, imagine dois *loci*, cada um com um alelo que aumenta o escore de um indivíduo em 1 ponto em um determinado traço. Se não houver epístase, ter um alelo de risco em ambos os *loci* aumentará o escore em 2 pontos. Contudo, se houver epístase, ter alelos de risco nos dois *loci* possivelmente levará a um aumento de 10 pontos. A epístase, portanto, complica a análise, mas existe evidência de que tais fenômenos podem ser muito relevantes para certos traços complexos. Em outras palavras, a dominância é uma interação *intra**loci* entre os alelos, enquanto a epístase é a interação *inter**loci*, ou seja, entre os *loci*.

A contribuição genética total para um fenótipo é G , que é a soma de todos os efeitos genéticos aditivos A , todos os desvios de dominância D e todos os efeitos da interação epistática I :

$$G = A + D + I$$

Modelo dos valores fenotípicos e componentes da variância

A teoria da genética quantitativa afirma que o fenótipo de cada indivíduo

é composto de contribuições genéticas e ambientais. Nenhum fenótipo comportamental será inteiramente determinado por efeitos genéticos; portanto, sempre devemos esperar um efeito ambiental, E (do inglês: *environment*), o qual também inclui erro de medida, no fenótipo F . Em termos algébricos,

$$F = G + E$$

onde, por conveniência, pressupomos que F representa o desvio individual em relação à média da população em vez de um escore absoluto. De qualquer forma, a genética do comportamento não está primariamente interessada no escore de um indivíduo. Ao contrário, o foco está na explicação das causas das diferenças fenotípicas em uma população. Por exemplo, por que alguns indivíduos são mais extrovertidos do que outros? Ou por que alguns são alcoólistas?

Na verdade, muitas vezes não há uma forma direta de se determinar a magnitude relativa dos desvios genéticos e ambientais de qualquer indivíduo, se não obtivermos o DNA dos outros indivíduos. Contudo, em uma amostra de indivíduos, especialmente daqueles com parentesco genético, é possível estimar as variâncias dos termos F , G e E . Essa abordagem é chamada de abordagem dos componentes de variância e se baseia na equação que nos mostrou como calcular a variância de uma soma.

Lembremos que:

$$\text{Var}(X + Y) = \text{Var}(X) + \text{Var}(Y) + 2\text{Cov}(X, Y)$$

Invertendo essa expressão, ela nos dá um método para dividir a variância de uma variável que é um composto de partes constituintes. Ou seja, nosso objetivo é “decompor a variância” de um traço em partes constituintes das origens genética e ambiental da variação.

Para simplificação, não vamos considerar a epistasia; portanto, $F = G + E = A$

+ $D + E$. A variância de F é igual à soma da variância dos componentes separados, A , D e E , mais duas vezes a covariância entre eles:

$$\begin{aligned}\text{Var}(F) &= \text{Var}(A + D + E) \\ &= \text{Var}(A) + \text{Var}(D) + \text{Var}(E) + \\ &\quad 2\text{Cov}(A, D) + 2\text{Cov}(A, E) + 2\text{Cov}(D, E)\end{aligned}$$

No início parece de difícil manipulação, até nos darmos conta de que podemos usar algumas suposições teóricas do nosso modelo para restringir esta equação. Por definição, as influências genéticas aditivas são independentes dos desvios de dominância. Ou seja, $\text{Cov}(A, D)$ será necessariamente igual a zero, portanto este termo pode ser deixado de fora do modelo. Outra suposição que podemos querer fazer (mas que não é necessariamente verdadeira) é que as influências genéticas e ambientais não são correlacionadas. Isto é equivalente a dizer que $\text{Cov}(A, E)$ e $\text{Cov}(D, E)$ são iguais a zero e por isso podem ser deixados de fora do modelo. Veremos posteriormente que existem motivos detalhados para que essa suposição possa não ser mantida, o que é chamado de *correlação genes-ambiente* (ver também o Capítulo 16). Mas, por enquanto, o nosso modelo simplificado se escreve como:

$$\text{Var}(F) = \text{Var}(A) + \text{Var}(D) + \text{Var}(E)$$

Uma observação sobre a notação: as variâncias são frequentemente escritas de outras formas. Por exemplo, aqui nós simbolizamos a variância genética aditiva como $\text{Var}(A)$. Como veremos, este termo é frequentemente escrito de maneira diferente, dependendo do contexto (principalmente por razões históricas). Na adequação de modelo formal, poderia ser usada a letra grega minúscula sigma ao quadrado com um símbolo subscrito (σ_A^2). Um valor similar calculado no contexto de comparação de correlações familiares (herdabilidade no sentido estrito, apresentada posteriormente) tradicionalmente simbo-

lizado como h^2 , enquanto é escrito como a^2 no contexto da análise dos caminhos (também a ser apresentada posteriormente). Na maioria das circunstâncias, contudo, todos eles se referem, *grosso modo*, à mesma coisa.

Em conclusão, poderia parecer que não conseguimos muitas coisas ao simplesmente levar em consideração as variâncias em vez dos valores. No entanto, como será discutido, os métodos em genética quantitativa podem usar estes modelos para fazer a estimativa da contribuição relativa das influências genéticas e ambientais para a variância fenotípica.

Varição ambiental

Como a natureza dos efeitos ambientais é mais variada e mutável do que a natureza subjacente da influência genética, não é possível decompor este termo em partes constituintes de uma maneira simples. Isto é, se detectamos influência genética, saberemos que este efeito deve ser o resultado de pelo menos um gene; e saberemos alguma coisa sobre as propriedades dos genes.

Entretanto, se detectamos influência ambiental em um traço, não podemos presumir mecanismo algum. Porém, a genética do comportamento é capaz de investigar as influências ambientais de duas maneiras principais. Como vamos ver mais adiante, estudos baseados em famílias, cujas amostras são de gêmeos ou parentes adotivos, permitem que as influências ambientais sejam divididas entre as que são compartilhadas pelos parentes (isto é, aquelas que fazem com que os parentes sejam parecidos uns com os outros) e as que são não compartilhadas (isto é, aquelas que não fazem com que os parentes sejam parecidos uns com os outros). Este tipo de análise não está no nível das variáveis ambientais específicas mensuradas.

Uma segunda abordagem é medir realmente um aspecto específico do ambiente (por exemplo, *estatus* socioeconômico parental ou conteúdo nutricional da dieta) e incorporá-lo à análise genética. Por exemplo, podemos querer dividir a variação no traço devido à origem ambiental medida se considerarmos que ela representa uma causa de variância *do ruído* no traço (isto é, tratá-la como uma covariada). Ou, então, podemos acreditar que um ambiente seja importante na expressão da influência genética. Por exemplo, poderíamos suspeitar que o estresse provoca vulnerabilidades genéticas que levam à depressão. Assim sendo, poderia ser esperado que a depressão apresentasse maior influência genética em indivíduos que experimentam estresse. Nesse caso, não iríamos querer nos adaptar aos efeitos da variável ambiental. Tal circunstância é chamada de interação genes-ambiente (interação $G \times E$). Em termos de modelo genético quantitativo,

$$F = G + E + (G \times E)$$

onde ($G \times E$) não representa necessariamente uma multiplicação entre efeitos, mas algum efeito interativo de genes e ambiente que é independente dos seus efeitos principais.

Estimativa dos componentes de variância

Na seção anterior, analisamos um modelo biométrico simples, descrevendo a variação em fenótipos observados em termos de várias origens de variação genética e ambiental. Nesta seção, consideramos como podemos usar dados familiares para fazer a estimativa dos parâmetros-chave de tais modelos, com um foco na herdabilidade quando estimada a partir do clássico estudo de gêmeos, introduzindo a estimativa da probabilidade máxima e a adequação de modelo.

Genes e famílias

Até agora, montamos um modelo genético geral da etiologia da variação em um traço entre os indivíduos. Um passo importante na genética quantitativa é incorporar conhecimentos das leis básicas de hereditariedade que nos permitam ampliar nosso modelo para incluir a covariância entre os parentes. Conceitualmente, a maior parte das análises em genética do comportamento contrasta a semelhança fenotípica entre indivíduos aparentados (que é medida) com a sua semelhança genética (que é conhecida a partir da genética). Se os indivíduos que têm um parentesco genético mais próximo também tenderem a ser mais parecidos em um traço mensurado, então essa tendência evidencia que o traço é herdável – ou seja, o traço é pelo menos parcialmente influenciado pelos genes.

Quando estudamos famílias, não estamos interessados apenas na variância de um traço. O foco principal está na covariância entre os parentes. Vimos anteriormente como podemos estudar duas variáveis, como altura e peso e indagar se elas estão associadas uma com a outra. Da mesma forma, as covariâncias e correlações também podem ser usadas para indagar se uma variável única está associada entre os membros da família. Por exemplo, irmãos e irmãs tendem a ser parecidos na altura ou não? Se medíssemos a altura em pares de irmãos, poderíamos calcular a covariância entre a altura de um indivíduo e a do seu irmão. Se a covariância fosse igual a zero, isso significaria que irmãos e irmãs não têm uma probabilidade maior de ter alturas similares do que quaisquer dois indivíduos não aparentados escolhidos aleatoriamente na população. Se a covariância for maior do que zero, isso significa que indivíduos mais altos tendem a ter irmãos e irmãs mais altos. A análise genética quantitativa

tenta determinar quais são os fatores que podem fazer com que os parentes sejam parecidos, sua natureza compartilhada e a sua criação compartilhada.

Parentesco genético nas famílias

Um indivíduo tem duas cópias de cada gene, um herdado do pai e outro da mãe. Quando um indivíduo transmite uma cópia de cada gene para a sua descendência, existe uma chance igual de que o gene herdado do pai ou o herdado da mãe seja transmitido. A partir desses dois fatos simples, podemos calcular a proporção esperada de compartilhamento de genes entre indivíduos de diferentes parentescos genéticos. Os irmãos que compartilham os dois pais biológicos vão compartilhar nenhum, um ou dois alelos em cada *locus*. Para os *loci* autossômicos, existe uma chance de 50% de que os irmãos compartilhem o mesmo alelo paterno (duas formas de compartilhar, duas formas de não compartilhar, todas com igual probabilidade) e, de maneira correspondente, uma chance de 50% de compartilharem o mesmo alelo materno. Portanto, irmãos têm uma chance de $0,50 \times 0,50 = 0,25$ (25%) de compartilharem os alelos tanto paternos quanto maternos; uma chance de $(1,00 - 0,50) \times (1,00 - 0,50) = 0,25$ (25%) de não compartilharem alelos; uma chance de $1,00 - 0,25 - 0,25 = 0,50$ (50%) de compartilharem um alelo. A média, ou o esperado de alelos compartilhados, é, portanto, $(0 \times 0,25) + (1 \times 0,5) + (2 \times 0,25) = 1$. Assim sendo, no caso da média, os irmãos vão compartilhar metade da variação genética aditiva que poderia potencialmente contribuir para a variação fenotípica, porque eles compartilham um dos dois alelos. Como os irmãos têm apenas uma chance de 25% de compartilhar os dois alelos, no caso da média, os irmãos vão compartilhar um quarto da

variação genética dominante que poderia potencialmente contribuir para a variação fenotípica.

Para outros tipos de parentes, podemos formular o seu parentesco genético esperado em termos de componentes genéticos de variância. Os pares pai-filho sempre compartilham precisamente um alelo: eles vão compartilhar metade dos efeitos genéticos aditivos que contribuem para a variação na população, mas nenhum dos efeitos genéticos dominantes. Os meio-irmãos, que têm apenas um genitor em comum, compartilham apenas um quarto da variância genética aditiva, mas nenhuma variância dominante (porque eles nunca podem herdar dois alelos no mesmo *locus* que sejam provenientes do mesmo genitor).

A maioria dos estudos em genética do comportamento focaliza-se nos gêmeos. Geneticamente, os pares de irmãos por parte de pai e mãe e os pares de gêmeos DZ são equivalentes. Portanto, enquanto gêmeos DZ só vão compartilhar metade da variância genética aditiva e um quarto da variância de dominância, os gêmeos MZ vão compartilhar toda a sua composição genética e, conseqüentemente, os componentes de variância genética aditiva e de dominância serão compartilhados completamente.

Esses coeficientes de parentesco genético estão resumidos na Tabela A.1. Compartilhar a variância genética aditiva e dominante contribui para a correlação fenotípica entre os parentes. Conforme mencionado anteriormente, as correlações entre parentes estimam diretamente a proporção da variância compartilhada entre eles. Portanto, podemos pensar na correlação familiar como a soma de todos os componentes de variância compartilhados por dois parentes.

Contudo, não apenas os genes são compartilhados entre a maioria dos parentes. Os indivíduos que têm parentesco

genético têm maior probabilidade de vivenciar ambientes similares do que aqueles sem parentesco. Se um fator ambiental influenciar uma variável, então compartilhar esse ambiente também vai contribuir para a correlação fenotípica entre os parentes. Conforme explicado no Capítulo 16, a genética do comportamento divide conceitualmente as influências ambientais em dois tipos distintos no que se refere ao seu impacto nas famílias. Os ambientes que são compartilhados pelos membros da família e que tendem a fazer com que os membros sejam mais parecidos em um traço particular são chamados de influências ambientais compartilhadas. Em contraste, as influências ambientais não compartilhadas não contribuem para que os membros de uma família sejam mais parecidos em relação a um determinado traço.

A maior parte da análise genética do comportamento direciona-se para três componentes da variância: genético aditivo, ambiental compartilhado e ambiental não compartilhado. Como vamos ver, esta abordagem tripartida está subjacente na estimativa da herdabilidade por meio da comparação das correlações de gêmeos, e é o modelo básico usado em análises mais sofisticadas de adequação de modelo. Este modelo é frequentemente mencionado como o modelo ACE: “A” para efeitos genéticos aditivos, “C” para o ambiente comum (compartilhado) e “E” para o ambiente não compartilhado.

Herdabilidade

Conforme explicado no Capítulo 5, a herdabilidade é a proporção da variância fenotípica que é atribuível à variância genotípica. Existem dois tipos de herdabilidade: *herdabilidade no sentido amplo* que refere-se a todas as origens de variância genética, com os genes operando de uma maneira aditiva ou não; e a *herdabilidade no sentido estrito* que refere-se apenas à proporção de variância fenotípica explicada pelos efeitos genéticos aditivos. Assim sendo, a herdabilidade no sentido estrito dá uma indicação de até que ponto um traço produz descendentes muito similares aos pais (“raça pura”), ou seja, o grau de semelhança que é esperado entre pai-filho. A herdabilidade no sentido amplo, por outro lado, dá uma indicação de até que ponto fatores genéticos de algum tipo são responsáveis pela variação do traço na população.

Somos capazes de fazer a estimativa da herdabilidade de um traço mediante a comparação das correlações entre certos tipos de membros da família. Para simplificar, vamos supor que as únicas influências sobre um traço são efeitos genéticos aditivos e efeitos ambientais que são compartilhados ou não compartilhados entre os membros da família. Podemos descrever a correlação que observamos entre diferentes tipos de parentes em termos dos componentes da variância que eles

TABELA A.1
Coeficientes de parentesco genético

PAR RELACIONADO	PROPORÇÃO DE VARIÇÃO GENÉTICA ADITIVA COMPARTILHADA	PROPORÇÃO DE VARIÇÃO GENÉTICA DE DOMINÂNCIA COMPARTILHADA
Pai e filho (PF)	$\frac{1}{2}$	0
Meio-irmãos (MI)	$\frac{1}{4}$	0
Irmãos plenos (IP)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
Gêmeos não idênticos (DZ)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
Gêmeos idênticos (MZ)	1	1

compartilham. Por exemplo, esperamos que a correlação entre irmãos represente metade da variância genética aditiva e, por definição, que representa toda a variância ambiental compartilhada, mas nada da não compartilhada. Conforme mencionado anteriormente, a variância genética aditiva é tradicionalmente simbolizada por h^2 neste contexto (representando a herdabilidade no sentido restrito). A variância ambiental compartilhada é simbolizada como c^2 (o ambiente não-compartilhado é e^2). Assim,

$$r_{FS} = \frac{h^2}{2} + c^2 .$$

Suponha que entre irmãos observássemos uma correlação de 0,45 para um determinado traço. Não conseguiríamos formular o que é h^2 e c^2 a partir dessa única informação porque, como refletido na equação apresentada, natureza e criação são compartilhadas pelos irmãos. Contudo, por meio da comparação de grupos de correlações entre certos tipos diferentes de parentes, somos capazes de estimar o balanço relativo dos efeitos genéticos e ambientais. O modelo de estudo mais comum usa pares de gêmeos MZ e DZ. As correlações expressas em termos de componentes da variância compartilhada são, portanto,

$$\begin{aligned} r_{MZ} &= h^2 + c^2 \\ r_{DZ} &= \frac{h^2}{2} + c^2 . \end{aligned}$$

Subtraindo a segunda equação da primeira, teremos

$$\begin{aligned} r_{MZ} - r_{DZ} &= h^2 - \frac{h^2}{2} + c^2 - c^2 \\ &= \frac{h^2}{2} \\ h^2 &= 2(r_{MZ} - r_{DZ}) . \end{aligned}$$

Ou seja, a herdabilidade no sentido estrito é calculada como duas vezes a diferença entre as correlações observadas em pares de gêmeos MZ e DZ. A proporção da variância atribuível aos efeitos ambientais compartilhados pode ser facilmente estimada como a diferença entre a correlação dos MZ e a herdabilidade ($c^2 = r_{MZ} - h^2$). Como fizemos a estimativa desses dois componentes da variância a partir das correlações, que são padronizadas, h^2 e c^2 representam as *proporções* da variância. O componente final da variância em que estamos interessados é a ambiental não compartilhada, e^2 . Essa estatística não aparece na equação que descreve as correlações entre parentes, é claro. Contudo, sabemos que h^2 , c^2 e e^2 devem somar 1 se elas representarem proporções; portanto,

$$\begin{aligned} h^2 + c^2 + e^2 &= 1 \\ [2(r_{MZ} - r_{DZ})] + [r_{MZ} - 2(r_{MZ} - r_{DZ})] + e^2 &= 1 \\ \therefore r_{MZ} + e^2 &= 1 \\ \therefore e^2 &= 1 - r_{MZ} . \end{aligned}$$

Essa conclusão é intuitiva: como gêmeos MZ são geneticamente idênticos, qualquer variância que não for compartilhada entre eles (ou seja, até onde a correlação de gêmeos MZ não for 1) tem que ser variância de origem ambiental não compartilhada.

Consideremos um exemplo: suponha que observamos uma correlação de 0,64 em gêmeos MZ e de 0,44 em gêmeos DZ. Tomando duas vezes a diferença entre as correlações, podemos concluir que o traço tem uma herdabilidade de 0,4 [= 2 X (0,64 - 0,44)]. Ou seja, 40% de variação na população da qual tiramos a amostra é atribuível aos efeitos aditivos dos genes. O ambiente familiar compartilhado, portanto, responde por 24% ($c^2 = 0,64 - 0,4 = 0,24$) da variância; o ambiente não compartilhado responde por 36% ($e^2 = 1 - 0,64 = 0,36$).

Um padrão de resultados como o que acabamos de descrever sugeriria que

os genes desempenham um papel significativo nas diferenças individuais para este traço e as diferenças entre as pessoas são aproximadamente metade devido à natureza, metade devido à criação. Entretanto, levantamos várias hipóteses para chegarmos a essa conclusão. Essas hipóteses serão consideradas mais integralmente no contexto de adequação do modelo, mas vamos mencionar duas hipóteses imediatas. Primeiro, presumimos que a dominância não é importante para esse traço (sem mencionar outras interações mais complexas, tais como a epistasia). Presumimos que todos os efeitos genéticos são aditivos (sendo por isso que h^2 representa herdabilidade no sentido estrito). Se essa hipótese não fosse verdadeira, a estimativa de herdabilidade seria tendenciosa. Segundo, presumimos que gêmeos MZ e DZ diferem apenas em termos de parentesco genético. Isto é, o mesmo termo do ambiente compartilhado, c^2 , aparece nas duas equações MZ e DZ. Se os pais tratam os gêmeos idênticos de forma mais parecida do que tratam os não idênticos, essa hipótese pode resultar em correlações MZ mais altas em comparação com as DZ. Esta hipótese, que em teoria é possível de ser testada, é chamada de *hipótese dos ambientes iguais* (ver Capítulo 5). Violações da hipótese superestimariam a importância dos efeitos genéticos.

Outros tipos de familiares podem ser estudados para calcular a herdabilidade; por exemplo, poderíamos comparar as correlações para irmãos e meio-irmãos. Contudo, nem todas as comparações serão informativas. A comparação da correlação entre irmãos e entre pai e filho não vai ajudar a estimar a herdabilidade (porque esses parentes não diferem em termos de variância genética aditiva compartilhada). É preferível estudar gêmeos por várias razões. Pode ser demonstrado que, por razões estatísticas, os gêmeos possibilitam uma precisão maior na determinação da

herdabilidade porque proporções maiores de variância são compartilhadas por gêmeos MZ. Além disso, gêmeos se equiparam muito mais em relação a influências etárias, familiares e sociais do que os meio-irmãos e filhos. A interpretação do ambiente compartilhado é muito menos clara para pais e filhos.

Estudos genéticos quantitativos também podem confrontar membros da família que são geneticamente similares, mas que não compartilharam influência ambiental alguma. Essa comparação é a base do estudo de adoção. A forma mais simples desse tipo de estudo é a dos gêmeos MZ criados separados. Como eles são idênticos geneticamente, mas não compartilham as influências ambientais, a correlação estima diretamente a herdabilidade. Ou seja, se não houve nenhuma atribuição seletiva, qualquer propensão à semelhança entre gêmeos MZ criados separados será atribuída às influências dos genes compartilhados.

Adequação do modelo e o modelo clássico de gêmeos

Comparações simples entre correlações de gêmeos podem indicar se as influências genéticas são importantes para um traço. Essa é a primeira pergunta importante que qualquer análise quantitativa deve fazer. Examinaremos aqui algumas das técnicas mais formais que podem ser usadas para analisar dados genéticos informativos e para fazer outras perguntas mais complicadas.

As abordagens de adequação do modelo envolvem a construção de um modelo que descreva alguns dados observados. Nos estudos genéticos quantitativos, os dados observados que modelamos são tipicamente as matrizes de variância-covariância para os membros da família. O modelo irá, então, consistir em uma ma-

triz de variância-covariância formulada em termos de *parâmetros* variados. Eles serão tipicamente os componentes da variância (genética aditiva, etc.) que encontramos anteriormente. Várias combinações de valores diferentes para os parâmetros do modelo vão gerar diferentes matrizes esperadas de variância-covariância. Os objetivos da adequação do modelo são dois:

1. selecionar o modelo com o menor número de parâmetros que...
2. gere expectativas que se pareçam o máximo possível com os dados observados da maneira mais próxima possível.

Como veremos, existe uma compensação entre o número de parâmetros em um modelo e a precisão com a qual ele pode modelar os dados observados.

Se fôssemos adequar o modelo ACE aos dados observados de MZ e DZ, as três estimativas de parâmetro selecionadas para combinar as matrizes de variância-covariância esperadas com as observadas

corresponderiam diretamente às estimativas de herdabilidade e das influências ambientais compartilhadas e não compartilhadas que calculamos anteriormente de uma maneira relativamente simples. Por que iríamos querer realizar uma adequação mais complicada do modelo? Existem muitas boas razões. Primeiramente, esses cálculos somente serão válidos *se* o modelo ACE for um reflexo verdadeiro da realidade. A adequação do modelo permite que diferentes tipos de modelos sejam testados e comparados explicitamente. Ela também facilita o cálculo dos intervalos de confiança em torno das estimativas dos parâmetros. É comum que se leia algo como: " $h^2 = 0,35 (0,28 - 0,42)$ ", o que significa que a herdabilidade foi estimada em 35%, mas existe uma chance de 95% de que, mesmo que não seja exatamente 35%, ela pelo menos esteja dentro da variação de 28 a 42%. A adequação do modelo também pode incorporar muitos tipos diferentes de estruturas familiares e modelos de dados multivariados além de incluir qualquer

GENERALIDADES

Michael C. Neale, Ph.D., é professor no Departamento de Psiquiatria e Genética Humana, na Universidade de Virginia Commonwealth, e professor de Métodos Estatísticos para Genética do Comportamento na Universidade Livre de Amsterdã. É codiretor do Instituto de Psiquiatria e Genética do Comportamento na Virginia e diretor do programa de especialização. Nascido e criado na Inglaterra, o Dr. Neale fez treinamento em genética do comportamento como estudante de graduação com o Dr. David Fulker e reslizou seu pós-doutoramento com o Dr. Lindon Eaves. Em 1990, Neale começou o desenvolvimento do software *Mx* para modelagem estatística, que foi amplamente utilizado em uma grande variedade de estudos genéticos para estimar herdabilidade, interação genótipo x ambiente, *linkage* e associação genética. A sua motivação para desenvolver o *software* deveu-se em parte à frustração com os instrumentos da época e em parte ao desejo de simplificar tarefas complexas de análises de dados para o usuário médio e, ao mesmo tempo, fornecer uma estrutura com a qual pudessem ser realizadas análises mais avançadas. Boa parte dos seus esforços atuais está voltado ao desenvolvimento do modelo, cujo objetivo é estabelecer (a) se uma hipótese pode ser testada com os dados disponíveis e (b) em caso positivo, como fazer isso da maneira mais eficiente. Seu trabalho metodológico recente focou a avaliação dos fenótipos, particularmente nas áreas dos transtornos psiquiátricos e do abuso de substância.



informação genética ou ambiental *mensurada* que possamos ter, com o objetivo de melhorar nossas estimativas e explorar as interações potenciais dos efeitos genéticos e ambientais, ou testar se os *loci* específicos estão ou não associados ao traço.

Começamos pelo básico. Imagine que nós avaliamos um traço em uma população de gêmeos; que nós não avaliamos DNA algum, nem qualquer outro fator ambiental que pudesse influenciar o traço; e que nós resumimos nossos dados em duas matrizes de variância-covariância: uma para pares de gêmeos MZ e outra para DZ. Portanto, nossos “dados observados” são seis estatísticas únicas:

$$\begin{pmatrix} \text{Var}_1^{MZ} \\ \text{Cov}_{12}^{MZ} & \text{Var}_2^{MZ} \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} \text{Var}_1^{DZ} \\ \text{Cov}_{12}^{DZ} & \text{Var}_2^{DZ} \end{pmatrix}$$

Usando o nosso conhecimento do modelo genético quantitativo conforme descrito anteriormente, podemos começar a construir um modelo que descreve as duas matrizes de variância-covariância para gêmeos. Isto é, supomos que a variação observada do traço se deve a uma certa mistura de efeitos genéticos aditivos, genéticos de dominância, de ambientais compartilhados e de ambientais não compartilhados (vamos ignorar a epistasia e outras interações).

A adequação do modelo começa pela criação de um modelo explícito da matriz da variância-covariância para famílias, em termos de componentes de variância genética e ambiental. Voltando ao modelo genético básico, o fenótipo, F , é uma função dos efeitos genéticos aditivos, A , e de dominância, D . Além disso, incluímos efeitos ambientais, que são compartilhados, C , ou não compartilhados, E . (*Nota*: o modelo básico não fez essa distinção porque ele é primariamente formulado para

descrever a variação em uma população de indivíduos *sem parentesco*, isto é, E referia-se a *todos* os efeitos ambientais.)

$$F = A + D + C + E$$

Em termos de variâncias, portanto, lembrando todas as hipóteses formuladas sob o modelo de gene único que se aplica a este passo (sem correlação genes-ambiente, por exemplo), obtemos:

$$\sigma_P^2 = \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2$$

onde, usando a notação de adequação do modelo, $\sigma_{A/D/C/E}^2$ (pronunciado “sigma”) representa os componentes da variância associados aos quatro tipos de efeito e σ_P^2 é a variância fenotípica.

Para construir nosso modelo de gêmeos, precisamos registrar explicitamente cada elemento das matrizes de variância-covariância em termos dos parâmetros do modelo. Já definimos a variância do traço em termos dos componentes da variância:

$$\sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2$$

Vamos escrever este símbolo para todos os quatro elementos de variância no modelo. Observe que estamos modelando variâncias e covariâncias em vez de correlações; isso é feito frequentemente em adequação do modelo porque capta mais informações (a variância e a covariância) do que uma correlação. O parâmetro σ_A^2 não vai estimar diretamente a herdabilidade no sentido estrito. Precisamos dividir o componente da variância genética aditiva pela variância total:

$$\sigma_A^2 / \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2$$

Formulamos a hipótese de que os componentes da variância são idênticos em todos os indivíduos. Ou seja, escrevemos a mesma expressão para todos os quatro elementos da variância. Essa su-

posição implica que os efeitos dos genes e dos ambientes sobre um indivíduo não são alterados pelo fato de ele ser membro de um par de gêmeos MZ ou DZ. Além disso, ela presume que os indivíduos não receberam a designação de gêmeo 1 ou gêmeo 2 de uma forma que fizesse com que a variância do gêmeo 1 fosse diferente da variância do gêmeo 2. Por exemplo, se o gêmeo que nasceu primeiro fosse sempre codificado como gêmeo 1, então, dependendo da natureza do traço, essa hipótese não seria confirmada. (Este problema é por vezes evitado pela “entrada dupla” dos pares de gêmeos de modo que cada indivíduo seja inserido duas vezes, uma vez como gêmeo 1 e uma vez como gêmeo 2, quando se calculam as matrizes de variância-covariância observadas. Este método vai garantir, é claro, que o gêmeo 1 e o gêmeo 2 tenham variâncias iguais).

O termo de covariância entre gêmeos é também uma função dos componentes da variância, no sentido de até que ponto eles são compartilhados entre os gêmeos, conforme dito anteriormente. Toda a variância genética aditiva e de dominância, assim como a variância ambiental compartilhada, é compartilhada pelos gêmeos MZ. Esses componentes contribuem inteiramente para a covariância entre gêmeos MZ. Os gêmeos DZ compartilham metade da variância genética aditiva, um quarto da variância genética de dominância, toda a variância ambiental compartilhada e nada da não compartilhada. As contribuições desses componentes para a covariância dos DZ estão em proporção com esses coeficientes de compartilhamento.

Portanto, para os pares de gêmeos MZ, a matriz de variância-covariância é modelada como:

$$\begin{pmatrix} \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2 & \\ \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 & \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2 \end{pmatrix}$$

enquanto, para os gêmeos DZ, ela é

$$\begin{pmatrix} \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2 & \\ \frac{\sigma_A^2}{2} + \frac{\sigma_D^2}{4} + \sigma_C^2 & \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_C^2 + \sigma_E^2 \end{pmatrix}.$$

Essas duas matrizes representam o nosso modelo. Diferentes valores de σ_A^2 , σ_D^2 , σ_C^2 , e σ_E^2 resultarão em diferentes matrizes da variância-covariância esperada. Essas matrizes são “esperadas”, no sentido de que, se os valores dos parâmetros do modelo forem verdadeiros, então estas serão as matrizes com médias calculadas que esperaríamos observar se repetíssemos o experimento por um grande número de vezes.

Como exemplo, considere um traço com uma variância de 5. Imagine que a variação neste traço foi inteiramente devida a um equilíbrio igual entre efeitos genéticos aditivos e efeitos ambientais não compartilhados. Em termos do modelo, esta hipótese é equivalente a dizer que σ_A^2 e σ_E^2 são ambos iguais a 2,5, enquanto σ_D^2 e σ_C^2 são iguais a 0. Se isso fosse verdade, então quais matrizes de variância-covariância nós esperaríamos observar para gêmeos MZ e DZ? Simplesmente substituindo esses valores, esperaríamos observar, para gêmeos MZ:

$$\begin{pmatrix} 2,5+0+0+2,5 & \\ 2,5+0+0 & 2,5+0+0+2,5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 5 & \\ 2,5 & 5 \end{pmatrix}$$

e, para gêmeos DZ,

$$\begin{pmatrix} 2,5+0+0+2,5 & \\ \frac{2,5}{2} + \frac{0,0}{4} + 0 & 2,5+0+0+2,5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 5 & \\ 1,25 & 5 \end{pmatrix}.$$

Para recapitular, já vimos como um conjunto específico de valores de parâmetros vai resultar em um determinado conjunto esperado de matrizes de variância-covariância para gêmeos. Esse resultado

não é, por si só, muito útil. Nós não sabemos os verdadeiros valores destes parâmetros. Estes são os valores que realmente estamos tentando descobrir! A adequação de modelo nos ajuda a estimar os valores dos parâmetros que são mais prováveis de serem verdadeiros por meio da avaliação dos valores esperados produzidos por muitos grupos de valores de parâmetros. O grupo de valores de parâmetros que produz matrizes esperadas que mais se aproximam das matrizes observadas são escolhidos como as *estimativas de parâmetro de melhor ajuste*. Elas representam as melhores estimativas dos verdadeiros valores dos parâmetros. Devido à natureza interativa do ajuste do modelo (avaliando muitos grupos diferentes de valores de parâmetros), ela é uma técnica de análise muito extensa que só pode ser realizada com o uso de computadores.

Um exemplo do princípio de ajuste do modelo

Suponha que, para um determinado traço, observemos as seguintes matrizes de variância-covariância para pares MZ e DZ, respectivamente (note que as variâncias observadas são parecidas, embora não idênticas):

$$\begin{pmatrix} 2,81 & \\ 2,13 & 3,02 \\ 3,17 & \\ 1,54 & 3,06 \end{pmatrix}.$$

O ajuste do modelo começaria por substituir *qualquer* conjunto de parâmetros de modo a gerar as matrizes esperadas. Suponha que substituíssemos $\sigma_A^2 = 0,7$, $\sigma_D^2 = 0,2$, $\sigma_C^2 = 1,2$ e $\sigma_E^2 = 0,8$. Estes valores apenas representam uma “primeira hipó-

tese” que será avaliada e melhorada pelo processo de adequação de modelo. Esses valores significam que 24% $[0,7/(0,7 + 0,2 + 1,2 + 0,8)]$ da variação fenotípica é atribuível a efeitos genéticos aditivos. Se esses forem os valores verdadeiros, a matriz da variância-covariância que esperaríamos observar para gêmeos MZ é

$$\begin{pmatrix} 0,7+0,2+1,2+0,8 & \\ 0,7+0,2+1,2 & 0,7+0,2+1,2+0,8 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2,9 & \\ 2,1 & 2,9 \end{pmatrix}$$

enquanto, para gêmeos DZ, ela é

$$\begin{pmatrix} 0,7+0,2+1,2+0,8 & \\ \frac{0,7}{2} + \frac{0,2}{4} + 1,2 & 0,7+0,2+1,2+0,8 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2,9 & \\ 2,1 & 2,9 \end{pmatrix}.$$

Comparando essas expectativas com as estatísticas observadas, podemos ver que elas são numericamente similares, mas não exatamente iguais. Precisamos de um método exato para determinar *o quanto é bom* o ajuste entre as matrizes esperadas e as observadas. O ajuste do modelo pode, portanto, continuar, mudando os valores dos parâmetros para aumentar a *qualidade do ajuste* entre os valores esperados que dependem do modelo e os valores observados com base na amostra. Quando tiver sido encontrado um conjunto de valores que não possa ser vencido pela qualidade do modelo, eles serão apresentados como o “produto” dos programas de Ajuste do modelo, as estimativas de melhor ajuste. Esse processo é chamado de *otimização*. Seria ineficaz avaliar *todos* os possíveis grupos de valores dos parâmetros. Na maioria dos modelos, avaliar cada conjunto seria de fato virtualmente impossível, dada a tecnologia de computação atual. Em vez disso, a otimização tentará mudar os parâmetros de uma forma inteligente. Uma maneira de se pensar sobre esse processo é compará-lo com aquele jogo infantil “mais quente – mais frio”: onde o objetivo é refinar cada vez mais a adivi-

nhação de onde está o objeto escondido, em vez de procurá-lo exaustivamente em cada poadgada da sala.

Existem muitos índices de ajuste. Um simples e bom teste é o teste do qui-quadrado (χ^2). Essa estatística avalia essencialmente a significância das discrepâncias entre os valores esperados e os observados por meio da comparação do quanto é provável que os dados observados estejam dentro do modelo. Os testes de qualidade de ajuste pelo teste do χ^2 quanto à significância com o objetivo de indicar se o modelo apresenta ou não uma boa aproximação aos dados. Se ela for baixa (isto é, não significativa), isso indicará que os valores observados *não se desviam significativamente* dos valores esperados. Entretanto, um valor baixo do χ^2 não significa necessariamente que os valores dos parâmetros que estão sendo testados sejam as estimativas de melhor ajuste. Conforme já mencionamos, valores diferentes para os quatro parâmetros podem fornecer um melhor ajuste.

O fato de podermos registrar um modelo que acreditamos ser uma descrição e acurada dos processos no mundo real que afetam um traço não significa necessariamente que podemos obter valores para seus parâmetros. No exemplo anterior, não conseguiríamos estimar os quatro parâmetros (variâncias genéticas aditivas e de dominância, variâncias ambientais compartilhadas e não compartilhadas) a partir dos nossos dados sobre gêmeos. Em termos mais simples, estamos fazendo perguntas demais a partir de poucas informações.

Considere o que acontece quando mudamos os valores dos parâmetros para ver se podemos melhorar o ajuste do modelo. Tente substituir $\sigma_A^2 = 0,1$, $\sigma_D^2 = 0,6$ e $\sigma_E^2 = 0,8$ e você notará que obteremos as duas mesmas matrizes esperadas de variância-covariância para gêmeos MZ e

DZ que obtivemos com o conjunto anterior de parâmetros. Os dois conjuntos teriam, portanto, uma adequação idêntica e assim, não conseguiríamos distinguir essas duas explicações alternativas das observações. Este fenômeno pode tornar muito difícil o ajuste, ou mesmo impossível. Este é um exemplo de um modelo que não é *identificado*.

O modelo ACE

Embora não pretendamos buscar aqui a prova, os pesquisadores demonstraram que não podemos indagar simultaneamente sobre efeitos genéticos aditivos, efeitos genéticos de dominância e efeitos ambientais compartilhados se as únicas informações que tivermos forem provenientes de gêmeos MZ e DZ criados juntos.

Em praticamente todas as circunstâncias, vamos querer manter no modelo o componente da variância ambiental não compartilhada. Queremos mantê-lo em parte porque o erro de medida aleatória é modelado como um efeito ambiental não compartilhado; e não queremos ter um modelo que presuma não haver erro de medida (é improvável que se adapte bem). Mais comumente, iríamos então modelar a variância genética aditiva e a variância ambiental compartilhada. Conforme mencionado anteriormente, tal modelo é chamado de modelo ACE.

Se tivéssemos razões para suspeitar que a variância genética de dominância estivesse afetando um traço, poderíamos então adequar um modelo ADE em vez disso. Se a correlação de gêmeos MZ for mais do que duas vezes a correlação de gêmeos DZ, uma explicação seria que os efeitos genéticos de dominância desempenham um papel muito grande para aquele traço (uma explicação que sugeriria a adequação de um modelo ADE.)

O modelo ACE (e o ADE) é um modelo identificado. Ou seja, o melhor ajuste entre as matrizes esperadas e as observadas é produzido por um e apenas um grupo de valores dos parâmetros. Desde que as covariâncias dos gêmeos sejam positivas e a covariância dos MZ não seja menor do que a dos DZ (ambas as quais são facilmente justificadas biologicamente como demandas razoáveis), o modelo ACE sempre será capaz de selecionar um único grupo de parâmetros que melhor justifique as estatísticas observadas.

Se fôssemos modelar os escores padronizados (de modo que as diferenças nos elementos observados de variância não pudessem reduzir o ajuste), então sob o modelo ACE os parâmetros de melhor ajuste sempre terão uma qualidade de ajuste do χ^2 precisamente igual a zero. Tal modelo é chamado de modelo saturado. Imagine que, para um traço padronizado (isto é, com uma variância de 1), encontremos uma covariância de MZ de 0,6 (esta pode ser considerada como a correlação de gêmeos MZ, é claro) e uma covariância de DZ de 0,4. Existe, de fato, um e apenas um grupo de valores para esses três parâmetros do modelo ACE que vai produzir os valores esperados que combinem exatamente com esses valores observados. Neste caso, existem $\sigma_A^2 = 0,4$, $\sigma_C^2 = 0,2$ e $\sigma_E^2 = 0,4$. Substituindo-os para o modelo, obteremos para gêmeos MZ:

$$\begin{pmatrix} 0,4+0,2+0,4 & \\ 0,4+0,2 & 0,4+0,2+0,4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1,0 & \\ 0,6 & 1,0 \end{pmatrix}$$

e para gêmeos DZ:

$$\begin{pmatrix} 0,4+0,2+0,4 & \\ \frac{0,4}{2}+0,2 & 0,4+0,2+0,4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1,0 & \\ 0,4 & 1,0 \end{pmatrix}.$$

Não existem outros valores que σ_A^2 , σ_C^2 , e σ_E^2 possam receber para produzir as

mesmas matrizes esperadas de variância-covariância. Essa propriedade não significa que os valores vão necessariamente refletir o verdadeiro equilíbrio dos efeitos genéticos e ambientais. Eles vão refletir os verdadeiros valores somente se o modelo (ACE, ADE ou algum outro) for bom. Todas as estimativas de parâmetros são dependentes do modelo: podemos apenas concluir que, se o modelo ACE for um bom modelo, então o resultado será o balanço entre os efeitos genéticos e ambientais. No entanto, podemos testar diferentes modelos relativos uns aos outros para obter uma noção do quanto o modelo é uma aproximação satisfatória ou não da realidade subjacente. Entretanto, só poderemos comparar modelos se eles forem *aninhados*. Um modelo está aninhado em outro se, e somente se, aquele modelo resulta da restrição a zero de um ou mais dos componentes da variância no modelo superior. Por exemplo, podemos suspeitar que o ambiente compartilhado desempenha um papel significativo em relação a um determinado traço. Podemos testar essa suposição ajustando até zero o componente da variância do ambiente compartilhado e comparando a adequação do modelo completo à adequação desse modelo reduzido. O modelo aninhado é importante porque forma a base para o teste e para a seleção entre modelos diferentes dos nossos dados.

Um princípio geral da ciência é a parcimônia: preferir sempre uma teoria mais simples se ela esclarecer igualmente as observações. Esse conceito, frequentemente chamado de *navalha de Occam* (*Occam's razor*), está explícito no ajuste de modelo. Depois de obter as estimativas para os componentes da variância genética e ambiental sob um modelo ACE, poderíamos perguntar se podemos deixar de fora do modelo o termo de ambiente compartilhado. O nosso modelo AE mais simples proporcionaria uma adequação

comparável para os dados? Em vez de estimar o componente de variância do ambiente compartilhado, consideramos que ele seja zero (o que é equivalente a ignorá-lo ou a removê-lo do modelo). O modelo AE está, por conseguinte, aninhado no modelo ACE. Conseguimos calcular a qualidade do ajuste do modelo ACE, que estima três parâmetros para explicar os dados, e a qualidade da adequação do modelo AE, que estima apenas dois parâmetros para explicar os mesmos dados. Qualquer modelo com menos parâmetros não vai se adequar tão bem quanto um modelo sensível com mais parâmetros. A questão é se a redução do ajuste é significativamente pior em relação à “vantagem” de se ter menos parâmetros em um modelo mais parcimonioso.

Em nosso exemplo, o modelo ACE vai estimar $\sigma_A^2=0,4$; $\sigma_C^2=0,2$; e $\sigma_E^2=0,4$. Conforme vimos anteriormente, a substituição desses valores e apenas esses valores vai produzir matrizes esperadas de variância-covariância que combinam perfeitamente com os observados (porque estamos modelando escores padronizados, ou correlações). Em contraste, considere o que acontece sob o modelo AE com os mesmos dados. A Tabela A.2 mostra que o modelo AE não consegue justificar este grupo particular de valores observados. Tal modelo é chamado de *subidentificado*. Essa condição não é necessariamente

problemática: em geral, os modelos subidentificados devem ser favorecidos. Como um modelo saturado *sempre* poderá adequar perfeitamente os dados observados, a qualidade da adequação não significa realmente nada. Contudo, se um modelo subidentificado *adequar* os dados, então devemos prestar atenção. Ele não é uma adequação de mera necessidade estatística. Talvez ele seja um modelo de dados melhor e mais parcimonioso. A Tabela A.2 representa três grupos diferentes dos valores para os dois parâmetros que tentam explicar os dados observados. Como mostrado, o modelo AE não parece ser capaz de modelar nossas estatísticas observadas tão bem quanto o modelo ACE.

Se colocarmos em funcionamento um programa de adequação de modelo como o *Mx*, poderemos determinar formalmente quais valores para σ_A^2 e σ_E^2 , proporcionam o melhor ajuste para o modelo AE e se essa adequação é ou não significativamente pior do que a do modelo saturado ACE. Além disso, podemos adequar um modelo CE (que implica que qualquer covariação entre gêmeos não é devida a fatores genéticos) e um modelo E (que implica que não existe covariação significativa entre os gêmeos em qualquer caso). Os resultados são apresentados na Tabela A.3, mostrando os valores otimizados dos parâmetros para os diferentes modelos.

TABELA A.2
Adequação do modelo AE a três grupos de valores dos parâmetros

PARÂMETROS		VARIÂNCIA	COVARIÂNCIA MZ	COVARIÂNCIA DZ
σ_A^2	σ_E^2			
OBSERVADOS				
–	–	1,0	0,6	0,4
ESPERADOS				
0,6	0,4	1,0	0,6	0,3
0,7	0,3	1,0	0,7	0,35
0,8	0,2	1,0	0,8	0,4

TABELA A.3
Estimativas de parâmetro univariado de melhor adequação

PARÂMETROS	VARIÂNCIA	COVARIÂNCIA MZ	COVARIÂNCIA DZ	χ^2	GL*
Modelo AE σ_A^2 σ_E^2 0,609 0,382	0,991	0,609	0,304	1,91	4
Modelo CE σ_C^2 σ_E^2 0,5 0,5	1,000	0,500	0,500	6,75	4
Modelo E σ_E^2 1,000	1,000	0,000	0,000	92,47	5

* gl. graus de liberdade.

Como esses modelos não são saturados, eles não podem necessariamente garantir uma adequação perfeita aos dados. O ajuste de um parâmetro para se adequar perfeitamente à covariância de gêmeos MZ atrai a covariância de gêmeos DZ ou a estimativa da variância para fora da linha e vice-versa. Vemos aqui que o modelo AE estimou a variância e a covariância de MZ com muita precisão ao selecionar os parâmetros otimizados $\sigma_A^2=0,609$ e $\sigma_E^2=0,382$, mas a covariância esperada de DZ se afasta substancialmente do valor observado de 0,4. Mas esse afastamento é significativo? As duas últimas colunas dão o χ^2 e os *graus de liberdade* associados (*gl*) do teste. Como temos seis estatísticas observadas, das quais estamos estimando dois parâmetros sob o modelo AE, dizemos que temos $6 - 2 = 4$ graus de liberdade. Os graus de liberdade, portanto, representam uma medida de quanto o modelo é simples ou complexo. Precisamos saber isso quando decidimos qual é o modelo mais parcimonioso. O modelo E, por exemplo, estima apenas um parâmetro e, portanto, tem $6 - 1 = 5$ graus de liberdade.

O teste para saber se um modelo aninhado mais simples é mais parcimonioso

ou não é bem simples: examinamos a diferença na qualidade do χ^2 de adequação entre os dois modelos. A diferença em graus de liberdade entre os dois modelos é usada para determinar se a diferença no ajuste é significativa ou não. Se for, então dizemos que o submodelo aninhado *não* oferece uma boa justificativa dos dados quando comparado com a qualidade de Ajuste do modelo mais completo. Os testes χ^2 calculados em nosso exemplo na Tabela A.3 são dependentes do tamanho da amostra. Estas cifras estão baseadas em 150 gêmeos MZ e 150 DZ.

O modelo ACE estima três parâmetros a partir das seis estatísticas observadas, portanto tem três graus de liberdade; o χ^2 é sempre 0,0 porque o modelo é saturado. Assim sendo, a diferença de ajuste entre os modelos ACE e AE é de $1,91 - 0 = 1,91$ com $4 - 3 = 1$ grau de liberdade. A observação deste valor χ^2 em tabelas de significância nos diz que ele não é significativo no nível $p = 0,05$ (de fato, $p = 0,17$). Um valor p inferior a 0,05 indica que a probabilidade do acaso ser responsável pelos resultados observados é menor que 5%. Isso é comumente aceito como evidência suficiente para rejeitar uma hipótese nula, que

afirma que não está presente efeito algum. Assim sendo, como o modelo AE não apresenta uma redução significativa no ajuste quando comparado com o modelo ACE, esse resultado fornece evidências de que o ambiente compartilhado não é importante (isto é, que σ_C^2 não é substancialmente maior do que 0,0) para este traço.

E quanto aos modelos CE e E? O ajuste do modelo CE é reduzido por um valor χ^2 de 6,75, também para um ganho de um grau de liberdade. Essa redução no ajuste é significativa no nível $p = 0,05$ ($p = 0,0093$). Essa redução significativa na qualidade do ajuste sugere que os efeitos genéticos aditivos são importantes para este traço (isto é, que $\sigma_A^2 > 0,0$). Não é de surpreender que o modelo E apresente uma redução ainda maior no ajuste ($\Delta\chi^2 = 92,47$ para dois graus de liberdade: $p < 0,00001$), confirmando assim o fato óbvio de que os membros dos dois tipos de gêmeos apresentam realmente um grau razoável de semelhança uns com os outros.

Análise de trajetórias

Este tipo de adequação do modelo que descrevemos até aqui está intimamente relacionado com um campo da estatística chamado *análise de trajetórias*. Ela proporciona uma forma visual e intuitiva para descrever e explorar qualquer tipo de modelo que descreva algum dado observado. Essas *trajetórias*, desenhadas como flechas, refletem o efeito estatístico de uma variável sobre outra, independente de todas as outras variáveis, que são chamadas de *coeficientes de regressão parcial*. As *variáveis* podem ser traços medidos (quadrados) ou componentes de variância *latentes* (não medidos; círculos) do nosso modelo. O modelo ACE de gêmeos pode ser representado como o diagrama da trajetória na Figura A.9.

As flechas curvas com setas duplas entre as variáveis latentes representam a covariância entre elas. A ligação de 1,0/0,5 na covariância entre as duas variáveis latentes A indica que em gêmeos

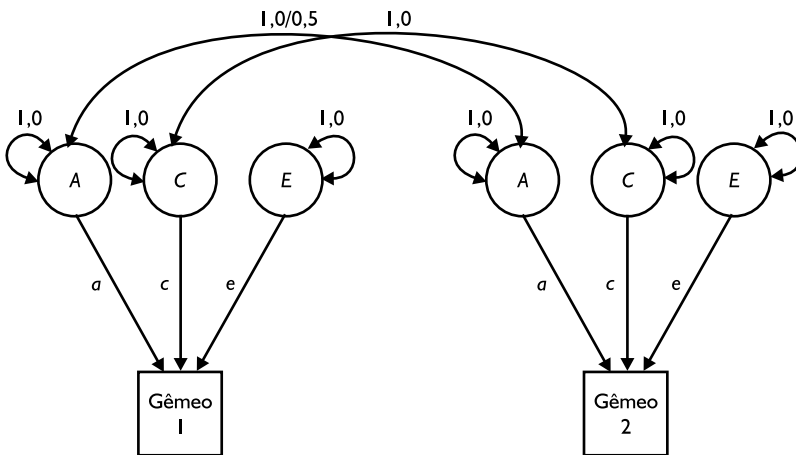


FIGURA A.9

Diagrama da trajetória de ACE. Esse diagrama é equivalente à formulação da matriz do modelo ACE. São estimados os coeficientes da trajetória (a , c e e) em vez dos componentes da variância (os quais se presumem que sejam 1).

MZ essa ligação de covariância é 1,0; em gêmeos DZ, 0,5. As ligações de covariância entre os termos *C* e *E* representam, portanto, o compartilhamento definido anteriormente desses componentes de variância entre gêmeos (ou seja, nenhuma ligação implica uma covariância 0). A flecha circular com duas setas em cada variável latente representa a variância daquela variável. Em nosso ajuste de modelo anterior, estimamos a variância dessas variáveis, chamando-as de σ_A^2 , σ_C^2 e σ_E^2 . Em nosso diagrama de trajetória, fixamos todas as variâncias em 1,0. Em vez disso, estimamos os coeficientes dos caminhos, que rotulamos como *a*, *c* e *e*. As diferenças aqui são muito superficiais. O diagrama e os modelos anteriores são matematicamente idênticos.

Para entender um diagrama de trajetória e como ele se relaciona com os tipos de modelos que já discutimos, precisamos conhecer algumas regras básicas da análise de trajetória. A covariância entre duas variáveis é representada pelo percurso de todas as trajetórias que as conectam. Existem certas regras sobre as direções em que as trajetórias podem ou não ser traçadas, como lidar com as trajetórias curvas, etc., mas o princípio é simples. Para cada trajetória, multiplicamos todos os coeficientes das trajetórias juntamente com as variâncias das variáveis latentes que se cruzam. Somamos essas trajetórias para calcular a covariância esperada. A variância do primeiro gêmeo é, portanto, *a* (subido pela primeira trajetória) vezes 1,0 (a variância da variável latente *A*) vezes *a* (de volta pela trajetória) mais o mesmo para variáveis latentes *C* e *E*. Isso equivale a $(a \times 1,0 \times a) + (c \times 1,0 \times c) + (e \times 1,0 \times e) = a^2 + c^2 + e^2$. Assim, em vez de estimar os componentes da variância, escrevemos o modelo para estimar os coeficientes das trajetórias. Essa abordagem é usada por razões práticas (por exemplo, isso significa que as estimativas da variância sempre

permanecem positivas, sendo o quadrado do coeficiente da trajetória). A covariância entre gêmeos é derivada de uma forma similar. Quando traçamos os duas trajetórias entre os gêmeos, obtemos $(a \times 1,0 \times a) + (c \times 1,0 \times c)$ para gêmeos MZ e $(a \times 0,5 \times a) + (c \times 1,0 \times c)$ para gêmeos DZ. Ou seja, $a^2 + c^2$ para gêmeos MZ e $0,5a^2 + c^2$ para gêmeos DZ, como antes.

Dessa forma, vimos como um diagrama de trajetórias construído adequadamente implica em uma matriz esperada de variância-covariância (ou correlação) para as variáveis observadas no modelo. Conforme foi observado, é padrão que os parâmetros nos diagramas de trajetórias sejam coeficientes de trajetórias em vez de componentes da variância, embora, para propósitos mais básicos, essa substituição faça pouca diferença. Qualquer diagrama de trajetórias pode ser convertido em um modelo que pode ser registrado como termos algébricos nos elementos das matrizes de variância-covariância e vice-versa.

Análise multivariada

Até aqui nos detivemos na análise de apenas um fenótipo por vez. Este método é frequentemente chamado de abordagem *univariada* por estudar a natureza genético-ambiental da *variância de um traço*. Contudo, se forem avaliadas múltiplas medidas para cada indivíduo, a abordagem de ajuste de modelo se amplia naturalmente para analisar a base genético-ambiental da *covariância entre traços múltiplos*. Por exemplo, a correlação entre depressão e ansiedade se deve aos genes que influenciam os dois traços, ou ela é em grande parte devida aos ambientes que agem como fatores de risco para a depressão e a ansiedade? Se pensarmos em uma correlação como sendo essencialmente o reflexo de fatores compartilha-

dos em algum ponto das trajetórias etiológicas dos dois traços, a análise genética multivariada poderá nos informar sobre a natureza desses fatores compartilhados. O desenvolvimento da genética quantitativa multivariada é um dos avanços mais importantes na genética do comportamento durante as duas últimas décadas.

A essência da análise genética multivariada é a análise da *variância cruzada* em familiares. Ou seja, podemos perguntar se o traço *X* está associado ao traço *Y* de outro membro da família. A análise das trajetórias oferece uma forma fácil de se visualizar a análise multivariada. O diagrama das trajetórias para uma análise genética multivariada de duas medidas é mostrado na Figura A.10. Os novos parâmetros neste modelo são r_A , r_C e r_E . Esses símbolos representam a *correlação genética*, a *correlação ambiental compartilhada* e a *correlação ambiental não compartilhada*, respectivamente. Uma correlação genética de 1,0 significa que todas as influências

genéticas aditivas no traço *X* também afetam o traço *Y*. Uma correlação ambiental compartilhada de 0 significaria que as influências ambientais que fazem com que os gêmeos sejam mais parecidos na medida *X* são independentes daquelas que fazem com que eles sejam mais parecidos na medida *Y*. A correlação fenotípica entre *X* e *Y* pode, portanto, ser dissecada em constituintes genéticos e ambientais. Uma correlação genética alta significaria que, se for encontrado um gene para um traço, existe uma chance razoável de que este gene também influencie o segundo traço.

A análise genética multivariada pode modelar mais de duas variáveis; podem ser incluídas quantas medidas quisermos. Nos termos da matriz, em vez de modelarmos uma matriz de 2×2 , modelamos uma de $2n \times 2n$, em que n é o número de variáveis no modelo. Em um caso de bivariância, se chamarmos as medidas *X* e *Y* nos Gêmeos 1 e 2 (de modo que X_1 repre-

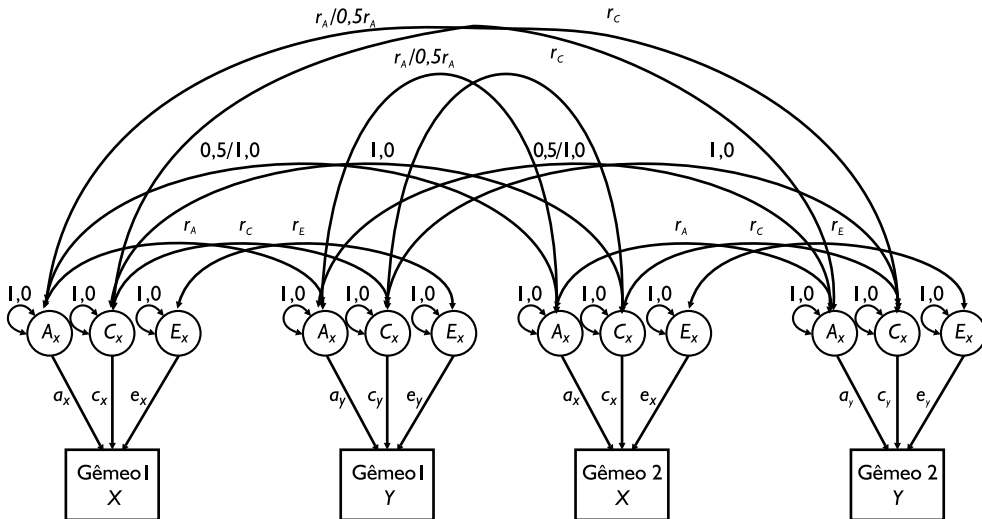


FIGURA A.10

Diagrama das trajetórias do ACE multivariado. Este diagrama representa um modelo multivariado ACE. A matriz esperada da variância-covariância (apresentada na Tabela A.4) pode ser derivada deste diagrama por meio do traçado das trajetórias.

correlação ambiental não compartilhada entre esses traços.

As correlações ambientais genéticas, ambientais compartilhadas e ambientais não compartilhadas são independentes das herdabilidades univariadas. Ou seja, dois traços podem ter herdabilidades baixas, mas uma correlação genética alta. Isso significaria que, embora provavelmente existam uns poucos genes de pequeno efeito que influenciam esses dois traços, o gene que influenciar um traço provavelmente também influenciará o outro. Dessa forma, a análise das três correlações etiológicas pode começar a nos dizer não apenas *se* os dois traços estão correlacionados, mas também *por que* eles estão correlacionados.

Imagine que medimos três traços, X, Y e Z, em uma amostra de gêmeos MZ e DZ (400 pares de cada). O que uma análise genética multivariada seria capaz de nos dizer sobre as relações entre esses traços? Examinando as correlações fenotípicas, observamos que cada traço está moderadamente correlacionado com os outros dois:

$$\begin{pmatrix} 1,00 & & \\ 0,42 & 1,00 & \\ 0,30 & 0,45 & 1,00 \end{pmatrix}.$$

Naturalmente, estaríamos interessados nas correlações de gêmeos para essas medidas, tanto as correlações univariadas em gêmeos quanto as *cross-trait*. Para gêmeos MZ, observaríamos:

$$\begin{pmatrix} 0,78 & & \\ 0,44 & 0,91 & \\ 0,08 & 0,39 & 0,70 \end{pmatrix}$$

enquanto para gêmeos DZ veríamos:

$$\begin{pmatrix} 0,40 & & \\ 0,23 & 0,61 & \\ 0,04 & 0,23 & 0,58 \end{pmatrix}$$

Assim sendo, as correlações de gêmeos ao longo da diagonal representam correlações de gêmeos univariadas. Por exemplo, podemos ver que a correlação entre gêmeos MZ para o traço Y é 0,91. Os elementos fora da diagonal representam as correlações *cross-twin* e *cross-trait*. Por exemplo, a correlação entre o traço X de um indivíduo com o traço Y do seu co-gêmeo é 0,23 para gêmeos DZ. Submeter nossos dados à análise formal de ajuste de modelo proporciona estimativas otimizadas dos parâmetros univariados (herdabilidade, proporção de variância atribuível ao ambiente compartilhado e ao ambiente não compartilhado) apresentados na Tabela A.5.

Ou seja, os traços X e Y parecem ser fortemente herdáveis. O traço Z parece menos herdável, embora um quarto da variação na população de gêmeos ainda seja devido a fatores genéticos. Os resultados mais interessantes surgem quando se examina a estrutura multivariada ou os dados. As estimativas do parâmetro de melhor ajuste para a correlação genética, a matriz de correlação do ambiente compartilhado, e a matriz de correlação do ambiente não compartilhado, respecti-

TABELA A.5
Estimativas de melhor ajuste do parâmetro univariado

TRAÇO	ESTIMATIVA OTIMIZADA (%) ^a		
	b ²	c ²	e ²
X	74	4	22
Y	60	31	9
Z	23	47	30

^a b², herdabilidade ou variância genética aditiva; c², variância ambiental compartilhada; e², variância ambiental não compartilhada.

vamente, são apresentadas nas seguintes matrizes:

$$\begin{pmatrix} 1,00 & & & \\ 0,44 & 1,00 & & \\ 0,11 & 0,75 & 1,00 & \\ & & & \end{pmatrix}$$

Matriz de correlação genética

$$\begin{pmatrix} 1,00 & & & \\ 0,98 & 1,00 & & \\ 0,17 & 0,26 & 1,00 & \\ & & & \end{pmatrix}$$

Matriz de correlação ambiental compartilhada

$$\begin{pmatrix} 1,00 & & & \\ 0,10 & 1,00 & & \\ 0,89 & 0,46 & 1,00 & \\ & & & \end{pmatrix}$$

Matriz de correlação ambiental não compartilhada

Essas correlações contam uma história interessante a respeito da natureza subjacente à associação entre os três traços. Embora no aspecto geral dos traços X , Y e Z pareçam ser todos moderadamente intercorrelacionados, a análise genética do comportamento revelou um padrão não uniforme de fontes de associação genética e ambiental subjacentes.

A correlação genética entre os traços Y e Z é alta ($r_A = 0,75$), portanto qualquer gene que cause impacto em Y provavelmente também afetará Z e vice-versa. A contribuição dos fatores genéticos compartilhados para a correlação fenotípica entre dois traços é chamada de *herdabilidade bivariada*. Essa estatística é calculada pelo traçado das trajetórias genéticas que contribuem para a correlação fenotípica; neste caso, a_Y e r_A (correlação $Y-Z$) e a_Z . Em outras palavras, a herdabilidade bivariada é o produto da raiz quadrada das duas herdabilidades univariadas multiplicado pela correlação genética. No caso dos traços Y e Z , esse cálculo é igual a $\sqrt{0,60} \times 0,75 \times \sqrt{0,23} = 0,28$. Confor-

me mostrado em uma matriz anterior, a correlação fenotípica entre os traços Y e Z é 0,45. Portanto, mais da metade (62% = $0,28/0,45$) da correlação entre os traços Y e Z pode ser explicada por genes compartilhados. Observe que extraímos a raiz quadrada das herdabilidades univariadas porque, em termos de análise de trajetórias, apenas traçamos a trajetória uma vez devido ao calcular a herdabilidade univariada. Deveríamos voltar na trajetória, por isso o cálculo.

A mesma lógica pode ser aplicada às influências ambientais. Focar nos traços Y e Z , traçar os caminhos das influências ambientais compartilhadas e não compartilhadas produz valores de $0,10$ ($\sqrt{0,31} \times 0,26 \times \sqrt{0,47}$) e $0,07$ ($\sqrt{0,09} \times 0,46 \times \sqrt{0,30}$) para as estimativas bivariadas. Observe que essas se somam à correlação fenotípica, conforme esperado ($0,28 + 0,10 + 0,07 = 0,45$).

Em contraste, a correlação entre os traços X e Z ($r = 0,30$) não é mediada predominantemente pela influência genética compartilhada: $\sqrt{0,74} \times 0,11 \times \sqrt{0,23}$; apenas 13% dessa correlação fenotípica é devida aos genes.

Um aspecto interessante deste tipo de análise é que ela pode potencialmente revelar uma forte sobreposição genética entre dois traços herdáveis mesmo quando a correlação fenotípica está perto de 0. Esse cenário poderia surgir se houvesse, por exemplo, uma correlação ambiental não compartilhada negativa – isto é, certos ambientes (não compartilhados entre os membros da família) tendem a tornar os indivíduos diferentes quanto aos dois traços. Considere o seguinte exemplo: dois traços têm herdabilidades univariadas de 0,50 e não têm influências ambientais compartilhadas; portanto, o ambiente não compartilhado vai responder pelos 50% restantes da variância. Se os traços tivessem uma correlação genética de 0,75, mas uma correlação ambiental não compartilhada

de -0,75, então a correlação fenotípica seria 0. A correlação fenotípica é a soma das trajetórias $(\sqrt{0,5} \times 0,75 \times \sqrt{0,5}) + (\sqrt{0,5} \times -0,75 \times \sqrt{0,5}) = 0,0$. Este exemplo mostra que a correlação fenotípica por si só não nos diz necessariamente muita coisa a respeito das etiologias compartilhadas dos traços.

O modelo anterior é apenas uma forma de modelo multivariado. Diferentes modelos que levantam hipóteses diferentes sobre a natureza subjacente dos traços podem ser ajustados ao teste se uma explicação mais parcimoniosa se adequar aos dados. Por exemplo, o modelo de trajetórias independentes de fator comum pressupõe que cada medida tem efeitos genéticos e ambientais específicos (subscrito "S") assim como gerais (subscrito "C") que criam as correlações entre todas as medidas. A Figura A.11 apresenta um diagrama esquemático das trajetórias como uma versão deste modelo para três traços. Por questão de conveniência, o diagrama representa apenas um gêmeo. O modelo completo teria os três traços para ambos os gêmeos,

e as variáveis latentes A e C teriam as ligações apropriadas de covariância entre os gêmeos. Neste diagrama de trajetórias, os fatores gerais estão na parte inferior.

Um modelo similar, só que mais restrito, é o modelo de trajetória comum de fator comum que pressupõe que os efeitos genéticos e ambientais comuns se acumulam em uma variável latente, *L*, que por sua vez se acumula em todas as medidas do modelo. Considera-se que este modelo seja mais restrito porque são estimados menos parâmetros, a variância-covariância esperada não é tão livre para modelar alguns padrões de correlações fenotípicas *cross-twin* do mesmo traço e *cross-twin cross-trait*. A Figura A.12 representa este modelo (novamente, para apenas um gêmeo).

O modelo de trajetórias independentes de fator comum está inserido no modelo multivariado mais geral apresentado anteriormente. O modelo de trajetórias independentes de fator comum está inserido em ambos. Esses modelos podem, portanto, ser testados uns contra os outros para ver qual oferece a explicação mais

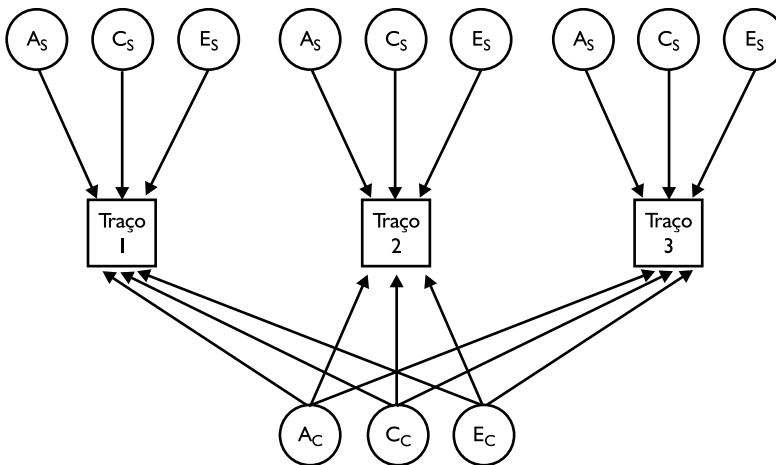


FIGURA A.11

Diagrama de trajetórias independentes de fator comum. Este é um diagrama parcial, para um gêmeo. A, efeitos genéticos aditivos; C, efeitos ambientais compartilhados; E, efeitos ambientais não compartilhados; S (subscrito), efeitos específicos; C (subscrito), efeitos gerais.

parcimoniosa das observações. Observe que estes modelos multivariados também podem variar quanto a serem modelos ACE, ADE, CE, AE ou E.

Uma forma mais específica de modelo multivariado que foi alvo de muito interesse é o modelo *longitudinal*. Ele é apropriado para modelos de estudos que tomam medidas repetidas de um traço durante um período (digamos, o QI aos 5; 10; 15; e 20 anos). Tais modelos podem ser usados para elucidar a etiologia da continuidade e mudança em um traço ao longo do tempo e são especialmente eficientes no estudo da interação da composição genética e o ambiente.

Efeitos complexos que incluem interação genes-ambiente

Com o objetivo de simplificação (e parcimônia), todos os modelos do tipo

ACE que examinamos até aqui apresentaram vários pressupostos a respeito da natureza das influências genéticas e ambientais que operam sobre o traço. No entanto, nem sempre a natureza corresponde às nossas expectativas. Nesta seção, revisaremos brevemente algumas das “complexidades” que podem ser incorporadas aos modelos de influência genética e ambiental.

Conforme mencionado anteriormente, uma característica importante da abordagem de adequação do modelo é que, além de ser flexível, ela tende a formular pressupostos bastante evidentes do modelo. Um deles é o *pressuposto dos ambientes iguais* de que gêmeos MZ e DZ recebem ambientes igualmente similares (ver Capítulo 5). O pressuposto está implícito no modelo. Estimamos o mesmo parâmetro para os efeitos ambientais compartilhados para gêmeos MZ e DZ. Este pressuposto pode nem sempre ser verdadeiro na práti-

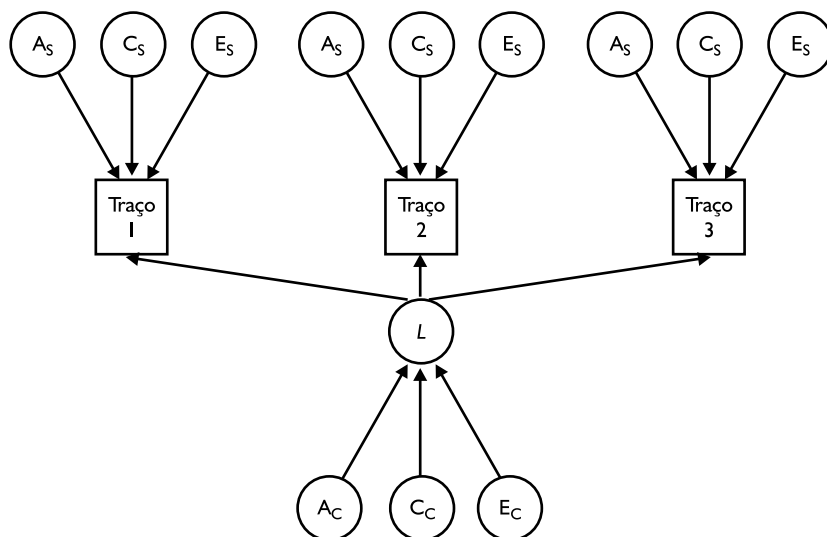


FIGURA A.12

Diagrama de trajetórias multivariadas do modelo de trajetória comum de fator comum. Este é um diagrama parcial, para um dos gêmeos. A, efeitos genéticos aditivos; C, efeitos ambientais compartilhados; E, efeitos ambientais não compartilhados; S (subscrito), efeitos específicos; C (subscrito), efeitos gerais; L, variável latente.

ca. Podemos contar com desigualdades no ambiente em nosso modelo? Infelizmente, não sem reunirmos mais informações. A abordagem de ajuste do modelo é flexível, mas ela não pode fazer tudo. Este problema é um exemplo de como o modelo experimental e a análise devem trabalhar de mãos dadas para tentar resolver essas questões. Por exemplo, a pesquisa comparou gêmeos MZ que foram tomados erroneamente como DZ, e vice-versa, para estudar se os gêmeos MZ são de fato tratados de forma mais parecida, conforme indicado no Capítulo 5.

Outro pressuposto dos modelos usados até aqui é o pareamento aleatório na população. Quando uma união não aleatória (ou variada) acontece (Capítulo 8), então os *loci* para um traço estarão correlacionados entre os cônjuges. Essa correlação inesperada levará a que os irmãos e gêmeos DZ compartilhem mais da metade da variação genética, uma situação que será tendenciosa quanto às estimativas derivadas dos nossos modelos. Na adequação do modelo, os efeitos do pareamento variado pode ser modelado (e, portanto, justificado) se forem reunidas informações adequadas sobre os genitores.

A covariância entre parentes quanto a um traço pode emergir de várias origens que não são consideradas em nossos modelos básicos. Conforme mencionado anteriormente, a causa compartilhada não é o único processo pelo qual a covariação pode surgir. O fenótipo de um gêmeo pode influenciar *diretamente* o fenótipo do outro, por exemplo, porque o cogêmeo ocupa grande parte do ambiente do seu irmão. Ter um cogêmeo agressivo pode influenciar níveis de agressão como um resultado da exposição direta ao comportamento agressivo do outro. Este efeito é chamado de *interação entre irmãos*. No contexto da análise multivariada, é possível que um traço *X* na verdade cause um traço *Y* no mesmo indivíduo, em vez de um gene ou

ambiente causar algum impacto em ambos. Essas situações podem ser modeladas através do uso de abordagens padrão. Se tais fatores forem importantes, mas forem ignorados no ajuste do modelo, eles serão tendenciosos na estimativa das influências genéticas e ambientais.

Outra forma pela qual o modelo básico pode ser ampliado é contar com uma possível heterogeneidade na amostra. As influências genéticas e ambientais podem ser diferentes em meninos e meninas no mesmo traço, ou em jovens *versus* idosos. A herdabilidade é apenas uma estatística baseada em uma amostra: uma herdabilidade de 70% da variação *na amostra* pode ser justificada pelos efeitos genéticos. Esse resultado pode ocorrer devido ao fato do traço ser completamente herdável em 70% da amostra e não ser completamente herdado em 30%. Esta amostra seria considerada heterogênea. Existe algo diferente e potencialmente interessante em relação aos 30% que desejamos estudar. As abordagens padrão de modelo de ajuste que estudamos até aqui deixariam o pesquisador alheio a tais efeitos.

Para encontrar a heterogeneidade, podem-se utilizar várias abordagens. Por exemplo, os índices potenciais de heterogeneidade (por exemplo, sexo ou idade) podem ser incorporados ao modelo. Poderíamos perguntar: a herdabilidade aumenta com a idade? Ou poderíamos testar um modelo que tivesse estimativas de parâmetro separadas para meninos e meninas quanto aos efeitos genéticos contra o modelo aninhado com apenas um parâmetro para ambos os sexos. Amostras de gêmeos DZ do mesmo sexo e de sexos opostos podem ser arranjados separadamente para testar as diferenças etiológicas quantitativas e qualitativas entre homens e mulheres. Este modelo de análise é chamado de *modelo de limitação do sexo*, e ele pode questionar se a magnitude dos efeitos genéticos e ambientais é similar

em homens e mulheres. Além disso, tais modelos são potencialmente capazes de testar se os *mesmos* genes são importantes para ambos os sexos, independentemente da magnitude do efeito.

Outras complicações incluem a não aditividade, como epistasia, interação genes-ambiente e correlação genes-ambiente. Esses três tipos de efeitos foram definidos segundo o modelo biométrico da seção anterior. A epistasia é uma interação gene-gene; a interação G x E é aquela entre efeitos genéticos e os ambientes; a correlação G-E ocorre quando certos genes estão associados a certos ambientes. Como exemplo de epistasia, imagine que um alelo no *locus A* somente predisponha à depressão se aquele indivíduo também tiver um determinado alelo no *locus B*. Como exemplo de interação genes-ambiente, imagine que o alelo no *locus A* pode ter algum efeito somente em indivíduos que vivem em ambientes carentes. Esses tipos de efeitos dificultam o modelo de ajuste porque existem muitas formas pelas quais eles podem ocorrer. Os modelos de estudo tradicionais de gêmeos não oferecem muita esperança para a identificação destes efeitos. Uma correlação de MZ que seja muito mais alta do que duas vezes a correlação de DZ seria sugestiva de epistasia, mas os modelos na verdade não podem ir além na quantificação de tais efeitos.

Embora o modelo de ajuste possa frequentemente ser ampliado para incorporar efeitos mais complexos, em geral não é possível incluir *todas* essas “modificações” ao mesmo tempo. As abordagens de sucesso vão tipicamente selecionar tipos específicos de modelos que se adequariam *a priori*, com base no conhecimento etiológico existente dos traços em estudo.

Um desenvolvimento animador no modelo de ajuste envolve incorporar à análise as variáveis mensuráveis nos indivíduos. Mensurar os alelos em *loci* específicos, ou variáveis ambientais específicas,

torna viável a detecção de efeitos específicos, complexos e interativos, como também forma a base para técnicas modernas de mapeamento dos genes, como vamos revisar na seção final.

Mediação ambiental

Os estudos em genética do comportamento demonstraram de forma convincente que os genes desempenham um papel significativo em muitos traços e doenças humanas. Em consequência, mais do que estimar a herdabilidade e outras quantidades genéticas de interesse, há a necessidade de que os modelos de estudos geneticamente informativos, como o estudo de gêmeos, esclareçam a natureza dos *efeitos ambientais*.

Embora possamos saber que um ambiente e um resultado apresentam uma correlação estatística, com frequência não entendemos a verdadeira natureza dessa associação. Por exemplo, uma associação pode ser causal se o ambiente afetar diretamente o resultado. Ou, então, a associação pode surgir apenas como um reflexo de algum outro fator subjacente compartilhado, possivelmente genético, que influencia tanto o ambiente quanto o resultado. Conforme foi ilustrado com detalhes no Capítulo 16, muitas medidas “ambientais” realmente apresentam influência genética. Por meio de um modelo geneticamente informativo para controlar os fatores genéticos, os pesquisadores conseguem fazer inferências mais consistentes a respeito dos fatores ambientais. Um modelo simples, mas consistente, é focalizar-se nas medidas ambientais que predizem as diferenças fenotípicas entre gêmeos MZ.

Análise de extremos

Quando dividimos a variância de um traço em porções atribuíveis a efeitos ge-

néticos e ambientais, estamos analisando as origens das *diferenças individuais* em toda a abrangência do traço. Quando examinamos um traço quantitativo, podemos estar mais interessados em uma ponta, ou um extremo, daquele traço. Em vez de perguntarmos o que faz com que os indivíduos sejam diferentes em um traço, podemos querer indagar o que faz com que o escore dos indivíduos seja alto naquele traço.

Considere um traço como a habilidade para leitura. Baixos níveis de habilidade para leitura têm significância clínica; indivíduos com escore muito baixo tenderão a ser diagnosticados como tendo transtorno de leitura. Podemos querer indagar o que faz com que as pessoas tenham transtornos de leitura, em vez de questionar o que influencia a habilidade da leitura nos indivíduos. Podemos realizar uma análise qualitativa onde a variável dependente seja simplesmente um *Sim* ou um *Não* para indicar se os indivíduos têm ou não transtorno da leitura (isto é, escore baixo). Se utilizarmos a medida de um traço quantitativo (como um escore em um teste de habilidade para leitura) que acreditamos estar relacionada ao transtorno de leitura, podemos querer conservar essa informação extra. Na verdade, podemos indagar se o transtorno de leitura está etiológicamente relacionado com o *continuum* da habilidade de leitura ou se ele representa uma síndrome distinta. Neste último caso, os fatores que tendem a fazer com que o escore dos indivíduos seja mais baixo em uma tarefa de habilidade para leitura em toda a população não serão os mesmos que fazem as pessoas terem transtorno de leitura. Um modelo baseado na regressão para a análise de dados de gêmeos, DF (DeFries-Fulker) análise de extremos, aborda essas questões, analisando as médias em contraste com as variâncias. A metodologia da análise de extremos DF está descrita no Capítulo 7.

GENÉTICA MOLECULAR

O mapeamento dos genes para traços quantitativos (*loci* de traços quantitativos, ou QTLs) e doenças é uma área em franco desenvolvimento na genética do comportamento. O objetivo é identificar a região cromossômica em que reside um QTL (por meio da *análise de ligação gênica ou linkage*) ou indicar as variantes ou os genes específicos envolvidos (por meio da *análise da associação*). O ponto de partida para essas duas abordagens em genética molecular é coletar o DNA, seja de famílias ou de amostras de indivíduos sem parentesco, e mensurar diretamente o genótipo (uma ou mais variantes) para estudar sua relação com o fenótipo. O processo de mensurar os genótipos é chamado de *genotipagem*, pelo qual obtemos o genótipo de um ou mais *marcadores* (variantes de DNA) em cada indivíduo. A tecnologia de genotipagem se desenvolveu rapidamente durante as duas últimas décadas. Enquanto estudos anteriores consideravam apenas um punhado de marcadores, os estudos modernos em genética molecular podem agora genotipar meio milhão de variantes ou mais, em *estudos de associação* ao longo de todo o genoma, a última palavra no momento.

Revisaremos aqui brevemente as duas técnicas complementares da *linkage* e análise de associação. A *linkage* testa se o padrão de herança nas famílias em um *locus* específico se correlaciona ou não com o padrão de similaridade do traço. A associação, por outro lado, testa diretamente se alelos específicos em marcadores específicos estão correlacionados ou não a escores aumentados ou diminuídos em um traço ou com prevalência de doença.

Embora existam outras técnicas moleculares que podem ser aplicadas a traços comportamentais complexos, restringimos nosso foco, nesta seção, a abordagens que

correlacionam dados de marcador do genótipo ao fenótipo. Outras abordagens não tratadas aqui incluem a *análise da expressão* que utiliza microarranjo (para ver se os padrões de expressão dos genes, a quantidade de RNA produzido em tipos particulares de células, estão relacionados com o fenótipo), o *sequenciamento de DNA* (para estudar em cada indivíduo todo o código de uma região do DNA, por exemplo, para ver se mutações raras, que não estão representadas por marcadores comuns polimórficos, estão relacionadas ao fenótipo) e a *epigenética* (que examina outras características do genoma além das variações no padrão de bases de DNA que são herdadas, como os padrões de metilação).

Análise da linkage

Conforme descrito no Capítulo 2, Mendel cunhou duas “leis” famosas, com base em seus estudos com ervilhas de jardim. A primeira delas, a “lei da segregação”, afirma basicamente que cada pessoa recebe uma cópia paterna e uma materna de cada gene, cuja cópia posteriormente é transmitida a cada um dos seus filhos aleatoriamente. A segunda, a “lei da segregação independente”, acrescenta que cada alelo (isto é, paterno ou materno) de um gene particular que um indivíduo possa transmitir ao seu filho não depende da transmissão de alelos de outros genes. Em outras palavras, Mendel acreditava que a transmissão de quaisquer dois genes é estatisticamente independente, da mesma forma como acontece quando se atira uma moeda por duas vezes, implicando quatro combinações possíveis.

Entretanto, Mendel não acertou 100%. Existe uma exceção importante, quando os dois genes, vamos chamá-los de *A* e *B*, estão próximos um do outro no mesmo cromossomo. Nesse caso, diríamos que *A* e *B* estão *ligados* ou *em linkage*.

É importante dizer que podemos explorar a propriedade da *linkage* (os genes próximos tendem a ser cotransmitidos de um genitor para seu filho) para localizar genes que afetam os fenótipos, em *análise da linkage*, conforme descrito a seguir.

Padrões de circulação dos genes nas famílias

Se os genes *A* e *B* estivessem em cromossomos diferentes, então a segunda lei de Mendel se manteria. Porém, considere o que acontece quando eles não estão, conforme mostra a Figura A.13. Ela mostra as transmissões possíveis de um pai e uma mãe para seu filho a partir da ilustração de cromossomos que contém os genes *A* e *B* muito próximos um do outro. Toda essa região entre *A* e *B* o pai transmitiu ao seu filho a mesma cópia que ele recebeu do seu pai. Em contraste, vemos que, durante a meiose (processo de formação das células), os cromossomos maternos passaram por um evento de recombinação, tal que a mãe transmitiu ao seu filho um mosaico dos cromossomos da sua mãe e do seu pai.

Se a combinação ocorre ou não em determinada posição, é um processo mais ou menos aleatório. É importante salientar que, quanto mais distantes dois pontos estiverem em um cromossomo, mais provável será que eles sejam separados por uma recombinação (tecnicamente, separados por um *número ímpar de eventos de recombinação*, já que pode ocorrer mais de um por cromossomo). Contudo, dois genes que estão muito próximos um do outro no mesmo cromossomo terão a tendência a não serem separados pela recombinação e assim, eles tenderão a ser cotransmitidos de pai para filho (ou seja, ou os dois são transmitidos, ou então nenhum dos dois é). Conforme mencionado anteriormente, essa tendência é chamada *da linkage*.

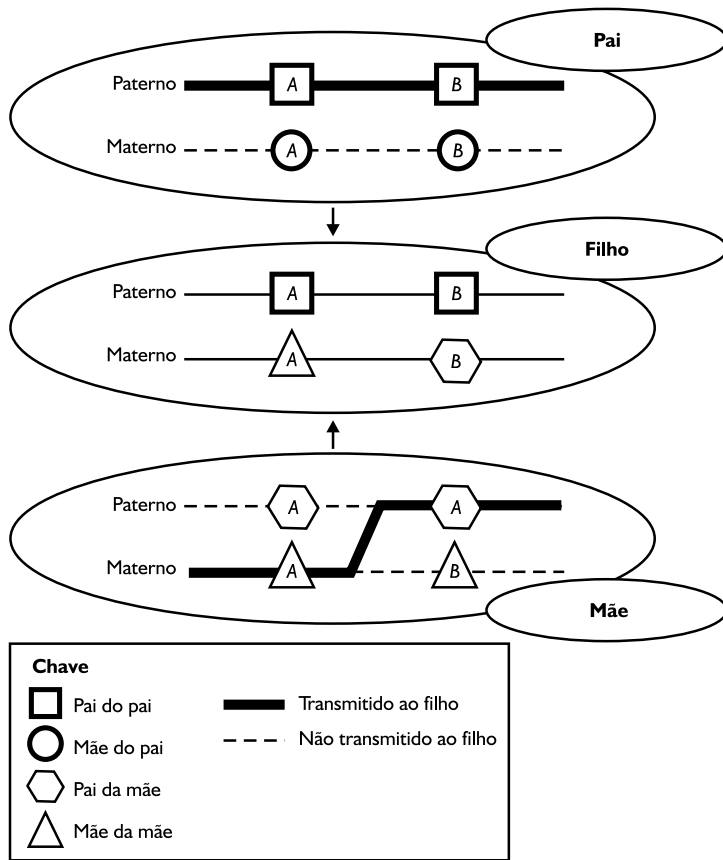


FIGURA A.13
Recombinação de cromossomos durante a meiose.

Investigação genômica usando a linkage

Mas qual é a relevância da *linkage* para o mapeamento dos genes? Como ela nos ajuda a encontrar os genes que influenciam fenótipos particulares? Primeiro, a análise da *linkage* foi de importância central para a criação de mapas do genoma: ao estudarem se variantes particulares do DNA são ou não cotransmitidas nas famílias, os pesquisadores conseguiram inferir a ordem relativa e as posições desses marcadores ao longo de cada cromossomo. Em segundo lugar, a análise da *linkage* pode ajudar a detectar as correlações genótipo-fenótipo. Em vez de consi-

derar os marcadores em dois genes, *A* e *B*, é possível considerar-se a *ligação* entre um marcador e um fenótipo. Se o marcador e o fenótipo forem cotransmitidos igualmente nas famílias, podemos inferir a presença de um gene que influencia o fenótipo que está ligado ao marcador.

Uma análise da *linkage* típica pode envolver a genotipagem de algumas centenas de marcadores microssatélites altamente informativos (com muitos alelos) espalhados pelo genoma, em um conjunto de famílias com múltiplas gerações ou múltiplos descendentes. Com frequência os marcadores que são testados não desempenham um papel funcional sobre o

traço. Eles são selecionados meramente porque são polimórficos na população. Os marcadores são usados para reconstruir estatisticamente o padrão de distribuição dos genes nessas famílias considerando todas as posições dos marcadores ao longo de um cromossomo. Esse estudo, frequentemente chamado de *busca genômica*, proporciona uma forma elegante de estudar todo o genoma na busca por regiões que possam abrigar genes relacionados ao fenótipo. Em relação aos traços para doenças, a forma mais simples da análise da *linkage* é considerar famílias com pelo menos dois irmãos afetados. Se uma região cromossômica estiver ligada à doença, espera-se que os dois irmãos tenham herdado a exatamente a mesma região de seus pais com uma maior do que a esperada se dependesse do acaso, como uma consequência deles compartilharem a mesma doença.

Na prática, existem muitas variações e fatores complicadores de análise da *linkage* (por exemplo, envolvendo famílias maiores, traços contínuos e de doenças, a aplicação de diferentes modelos estatísticos e pressupostos, a inclusão de estruturas de componentes de variância conforme descrito anteriormente, que também incorporam dados do marcador).

A análise clássica da *linkage* (paramétrica) baseia-se em um pequeno número de grandes famílias (genealogias) e formula explicitamente a distância entre um *locus* marcador teste e um *locus* suposto relacionado à doença. O termo *locus da doença* (em oposição ao QTL) reflete o fato de que a *linkage* clássica está voltada primariamente para o mapeamento dos genes de traços dicotômicos como os de doenças. A *linkage* clássica requer que um modelo do *locus* da doença seja especificado *a priori*, em termos de frequências alélicas e modo de ação (recessivo ou dominante). A Figura A.14 mostra um exemplo de uma genealogia em que um gene dominante está causando uma doença.

Entretanto, a abordagem análise clássica da *linkage* não é tão adequada aos traços complexos, pois é difícil especificar qualquer modelo se a expectativa é de que um grande número de *loci* de pequeno efeito cause impacto sobre um traço. A abordagem alternativa de análise da *linkage* é a análise não paramétrica, ou de compartilhamento de alelos, que simplesmente testa se o compartilhamento de alelos em um *locus* se correlaciona com a similaridade do traço, conforme foi descrito para os pares de irmãos afetados. Para os traços quantitativos, a análise da *linka-*

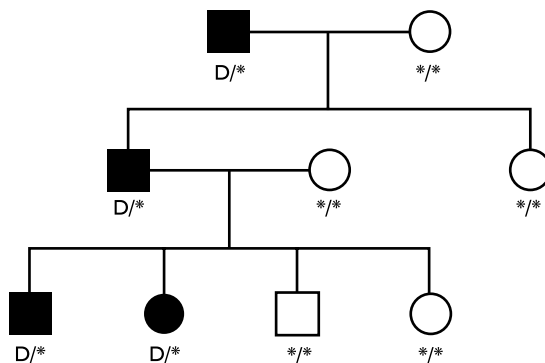


FIGURA A.14

Genealogia para o alelo de uma doença dominante (D) transmitida pelo pai. Os asteriscos referem-se a outros alelos além de D.

ge é frequentemente realizada no centro familiar usando uma estrutura de componentes da variância similar à que foi descrita para a análise de gêmeos. Utilizando dados do marcador, podemos subdividir uma amostra de pares de irmãos entre aqueles que compartilham ao longo de cada cromossomo 0, 1 ou 2 cópias exatas do mesmo DNA parental correspondente à uma posição particular. Se o *locus* do teste estiver ligado ao traço, então a correlação entre irmãos deverá aumentar o valor do compartilhamento. Considerando-se qualquer posição, é como se estivessemos efetivamente classificando os irmãos em pares não aparentados (os que compartilham 0 naquela posição particular), pares pai-filho (que compartilham 1) e gêmeos MZ (que compartilham 2) e adequando o tipo de modelo genético quantitativo descrito e finalmente, comparando esses grupos da mesma forma que comparamos gêmeos MZ e DZ.

Em geral, a análise da *linkage* tem se mostrado extremamente eficiente no mapeamento de muitos genes de doenças raras de grande efeito (para exemplos, ver capítulos 6 e 7). Para muitos traços complexos (que com frequência são altamente herdáveis, mas não influenciados por apenas um ou dois genes importantes), a análise da *linkage* foi menos direta. Embora possa se fazer uma busca efetiva em todo o genoma com um número relativamente pequeno de marcadores, ela não tem o poder de detectar genes de pequeno efeito e apresenta resolução limitada. Em muitos casos, o agrupamento de famílias suficientemente informativas também pode ser difícil.

Análise de associação

Durante a década passada, a análise de associação se transformou na abordagem de escolha para muitos pesquisado-

res que tentavam mapear genes de pequeno efeito para traços complexos. De muitas maneiras, esse tipo de análise faz uma pergunta mais simples em comparação com a análise da *linkage*. Enquanto a análise da *linkage* disseca os padrões de compartilhamento genotípico e fenotípico entre indivíduos aparentados, a análise de associação testa diretamente se existe uma correlação genótipo-fenótipo. A associação é significativamente mais eficiente do que a análise da *linkage* para detectar pequenos efeitos, mas é necessário genotipar um número muito maior de marcadores para abranger a mesma região genômica. Tradicionalmente, os pesquisadores tenderiam a restringir a análise de associação a uns poucos genes “candidatos” ou a regiões do genoma envolvidas em estudos da *linkage* anteriores. Já os avanços modernos na tecnologia da genotipagem, que permitem que centenas de milhares de marcadores sejam genotipados por indivíduo, tornaram viáveis os estudos em escala muito grande.

Análise de associação baseada na população

Imagine que um gene particular com dois alelos, A_1 e A_2 , é tido como um QTL de uma medida quantitativa da habilidade cognitiva. Para testar esta hipótese, um pesquisador pode reunir uma amostra de indivíduos sem parentesco, quantificar este fenótipo e genotipá-los quanto a este *locus* particular (portanto saberemos se o indivíduo tem o genótipo A_1A_1 , A_1A_2 ou A_2A_2), e então perguntar se o fenótipo depende do genótipo. A análise aplicada a este caso poderia ser uma análise de regressão entre fenótipo (a variável dependente) e o genótipo (a variável independente, correspondente ao número de alelos A_1 que um indivíduo tem, isto é, 0, 1 ou 2). Da mesma forma, se o fenótipo fosse, por sua vez uma doença, poderia

ser realizado um *estudo de caso-controle*, em que uma amostra de casos (pessoas com uma doença particular, por exemplo) é comparada com uma amostra-controle (pessoas sem a doença, mas que idealmente combinam de alguma outra forma com a amostra dos casos). Se a frequência de um alelo particular ou genótipo for significativamente mais alta (ou mais baixa) em relação à amostra-controle, poderia ser concluído que o gene apresenta uma associação com a doença. Por exemplo, conforme discutido no Capítulo 7, a frequência do alelo *ApoE4* do gene que codifica a apolipoproteína E é de aproximadamente 40% entre os indivíduos com doença de Alzheimer e em torno de 15% entre os controles.

Considere o seguinte exemplo de uma análise de associação baseada na doença. Os dados básicos para um marcador bialélico podem ser apresentados em uma tabela de contingência de 3 x 2 de *status* da doença por genótipo. Neste caso, as contagens de células se referem ao número de indivíduos em cada uma das seis categorias.

	Caso	Controle
A_1A_1	64	41
A_1A_2	86	88
A_2A_2	26	42

Seria possível realizar um teste de associação baseado no teste da qui-quadrado de independência em uma tabela de contingência. Muitas vezes porém, tais dados são pouco informativos para cálculos alélicos, em contraste aos cálculos genotípicos. Neste caso, cada indivíduo contribui duas vezes (se o marcador for autossômico): os indivíduos A_1A_1 contribuem com dois alelos A_1 , os A_2A_2 contribuem com dois alelos A_2 e os A_1A_2 contribuem com um de cada. A tabela de contingência de 2 x 2 representa agora o número de “alelos caso” e “alelos controle”. Um teste basea-

do nesta tabela considera implicitamente um modelo implicitamente baseado nesta tabela assume um modelo de avaliação do efeito de cada alelo que, se verdadeiro, será mais informativo do que uma análise genotípica.

	Caso	Controle
A_1	$64 \times 2 + 86 = 214$	$41 \times 2 + 88 = 170$
A_2	$26 \times 2 + 86 = 138$	$42 \times 2 + 88 = 172$

O teste da qui-quadrado de Pearson para esta tabela é 8,63 (que tem um valor-*p* associado de 0,003, pois este é um teste de 1 grau de liberdade). Pacotes de programas estatísticos padrões podem ser usados para calcular esse tipo de associação. Frequentemente o efeito será descrito como uma proporção relativa, em que o valor 1 indica que não há efeito algum, o valor significativamente maior do que 1 representa um fator de risco (de A_1 , neste caso), e um valor significativamente menor do que 1 representa um efeito protetor. Se as quatro células da tabela 2 x 2 forem simbolizadas como *a*, *b*, *c* e *d*:

	Caso	Controle
A_1	<i>a</i>	<i>c</i>
A_2	<i>b</i>	<i>d</i>

então a proporção relativa será calculada ad/bc . Neste exemplo, a proporção relativa será, portanto, $(214 \times 172)/(138 \times 170) = 1,57$; indicando que A_1 aumenta o risco para a doença. Para muitos traços complexos, os pesquisadores esperam proporções relativas muito pequenas, tais como 1,2 ou 1,1, para marcadores individuais; cujos efeitos são difíceis de detectar estatisticamente. Se a doença for rara, uma proporção relativa poderá ser interpretada como um *risco relativo*, significando, neste exemplo, que cada cópia extra do alelo A_1 que um indivíduo possui aumenta o seu risco de apresentar a doença com

um fator de 1,57. Portanto, se os indivíduos A_2A_2 tiverem, variável de confusão, a um risco para a doença de 1%, então os indivíduos A_1A_2 teriam um risco esperado de 1,57%, e os indivíduos A_1A_1 teriam um risco de $1,57\% \times 1,5\% = 2,46\%$.

Estratificação da população e associação com base familiar

Na seção anterior observamos que as amostras devem ser bem combinadas. Em qualquer estudo de adoção, é particularmente crucial que as amostras sejam combinadas em termos de etnia. A falha na combinação adequada pode resultar em *estratificação da população* (um tipo de confusão), que causa resultados falsos em que as diferenças entre os grupos confundem a busca dos efeitos biologicamente relevantes dentro do grupo. Por exemplo, imagine um estudo de caso-controle em que a amostra na realidade seja proveniente de dois grupos étnicos distintos. Além disso, imagine que um grupo esteja super-representado pelos casos em comparação aos controles (isso pode ocorrer se a doença for mais prevalente em um grupo, ou se apenas refletir as diferenças na forma como indivíduos do grupo-caso e os do controle foram investigados). Um gene que seja mais comum em um dos grupos étnicos do que no outro erroneamente se mostrará em associação com a doença devido à essa terceira variável, a etnia. Quase sempre essas associações serão completamente equivocadas (ou seja, o gene não tem associação causal com a doença).

Saber que a correlação não representa a casualidade é, obviamente, de importância máxima para qualquer estudo epidemiológico. Porém, com frequência, em genética estamos menos preocupados em descobrir a causalidade por si só do que em ter uma evidência correlacional *útil* (isto é, que possa ser usada na localiza-

ção de um gene próximo que seja o fator causador da doença, conforme descrito a seguir na seção sobre a associação indireta). O problema com a estratificação da população é que ela tenderá a fornecer um grande número de pistas falsas que absolutamente não terão interpretação útil.

Por sorte, existem muitas formas de se evitar o possível problema devido à estratificação da população nos estudos de associação. A mais óbvia é aplicar princípios experimentais e epidemiológicos de randomização que sejam sólidos e fazer uso de protocolos de amostragem apropriados. Outra alternativa é usar famílias para testar a associação, já que a maioria dos membros de uma família necessariamente se equipara quanto à etnia. Por exemplo, no caso de irmãos discordantes quanto à doença de Alzheimer, esperaríamos que os irmãos afetados tivessem uma frequência mais alta do alelo *ApoE4* do gene que codifica a apolipoproteína E do que aqueles não afetados. Observe que isso é diferente da análise da *linkage*, que está baseada no compartilhamento de regiões cromossômicas nas famílias, em vez de testar os efeitos de alelos específicos entre as famílias.

Um modelo de estudo comum com base em associações familiares é o *teste de desequilíbrio de transmissão* (TDT), que envolve uma amostra de indivíduos afetados e seus pais. Já os indivíduos do grupo-controle são os “irmãos fantasmas” dos casos, pois são os indivíduos que apresentaram os alelos que os pais não transmitiram aos seus filhos afetados. O teste se focaliza apenas nos pais que são heterozigotos (por exemplo, que tenham um alelo A_1 e um A_2) e indaga se um alelo foi transmitido com maior frequência para o filho afetado. Se nenhum dos alelos estiver associado à doença, podemos esperar a transmissão de 50:50 dos dois alelos, conforme definido pela primeira lei de Mendel.

Embora os modelos de associação baseados em famílias controlem contra a estratificação da população (e permitam que outras hipóteses específicas sejam testadas como, por exemplo, os efeitos do *imprinting*, para o qual a origem de um alelo é importante), eles são em geral menos eficientes, pois mais indivíduos precisam ser incluídos na amostra para que se atinja a mesma eficiência do modelo baseado na população. Recentemente, devido à crescente capacidade de genotipar grandes números de marcadores, surgiu outra abordagem para a estratificação da população. A partir do uso de marcadores selecionados aleatoriamente no genoma e da aplicação de métodos estatísticos já é possível, empiricamente, deduzir e avaliar a descendência em modelos de estudo populacionais.

Associação indireta e análise de haplótipos

Na análise da *linkage*, não se considera que os marcadores testados tenham uma função; eles meramente fornecem informações sobre os padrões de herança de regiões cromossômicas. Igualmente, na análise de associação, não consideramos necessariamente que o marcador a ser testado seja a variante funcional, o variante causal. Isso acontece porque, quando testamos algum outro marcador, também estamos testando implicitamente os efeitos dos marcadores que estão à sua volta, pois os alelos que estão em posições próximas estarão correlacionados ao nível da população. Este fenômeno está muito relacionado à *linkage*, e é de fato chamado de *desequilíbrio de ligação*.

Uma correlação entre os marcadores no nível da população significa que conhecer o genótipo de uma pessoa quanto a um marcador temos informações sobre seu genótipo em relação a um segundo marcador. Essa correlação não aleatória entre

os marcadores, ou *desequilíbrio de ligação*, na verdade reflete a nossa ancestralidade compartilhada. Por muitas gerações, a recombinação reorganizou o genoma, mas, assim como ocorre com um imperfeito emparelhamento de cartas, restam alguns vestígios da organização anterior. Como herdamos trechos de cromossomos que contêm muitos alelos, certos cordões de alelos tenderão a ser preservados ao acaso. A menos que esses cordões sejam separados pela recombinação, os cordões de alelos que se situam no mesmo trecho cromossômico de DNA (chamado de *haplótipos*) podem se tornar frequentes ao nível da população. Considerando-se três marcadores, *A*, *B* e *C* (cada um com alelos codificados 1 e 2), pode haver apenas três haplótipos na população

$$A_1B_1C_1 \quad 80\%$$

$$A_2B_2C_2 \quad 12\%$$

$$A_1B_2C_2 \quad 8\%$$

Neste exemplo, a posse de um alelo A_2 faz com que você tenha muito mais probabilidade de possuir alelos B_2 e C_2 (100% das vezes, na verdade) do que se você possuísse um alelo A_1 (agora apenas $8/(8 + 80) = 9\%$ das vezes). Diríamos, assim, que o marcador *A* está em *desequilíbrio de ligação* com *B* e *C* (e vice-versa).

O *desequilíbrio de ligação* leva à associação indireta; por exemplo, se *B* fosse o QTL a ser analisado, a análise de associação em relação a *A* ainda nos traria a associação entre os alelos, ainda que diminuída, devido à correlação nos alelos, embora ele estivesse um pouco atenuado. Em contraste, genotipar *C* em vez de *B* recuperaria todas as informações, sendo ele, um perfeito substituto para *B*.

É possível utilizar as informações dos haplótipos na análise de associação, testando os haplótipos em vez dos genótipos. No exemplo apresentado, poderia-

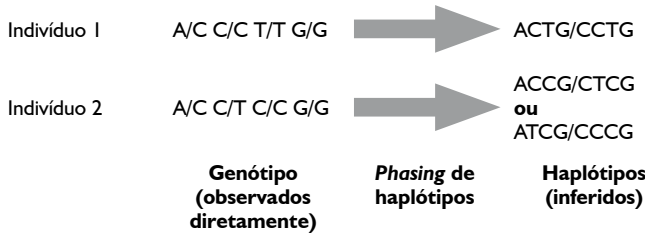


FIGURA A.15
Genótipos observados e haplótipos inferidos.

mos perguntar se o número de cópias do haplótipo $A_2B_2C_2$ que um indivíduo possui prediz o fenótipo. Combinando-se os marcadores múltiplos deste modo (chamado de *análise de associação baseada no haplótipo*), podem-se extrair informações extras sem genotipagem extra. Por exemplo, imagine um quarto locus não genotipado, D . Neste caso, o haplótipo $A_1B_2C_2$ é um informativo perfeito para D (pois ele está completamente correlacionado com o alelo $D2$), enquanto nenhum dos três marcadores individuais originais está.

- $A_1B_1C_1D_1$ 80%
- $A_2B_2C_2D_1$ 12%
- $A_1B_2C_2D_2$ 8%

Qualquer indivíduo vai possuir dois desses haplótipos (um herdado do pai, outro da mãe), por exemplo, $A_1B_1C_1$ e $A_2B_2C_2$ se considerarmos apenas os três marcadores genotipados. Entretanto, geralmente não observamos os haplótipos diretamente. Em vez disso, observamos os genótipos, que nesse caso seriam A_1A_2 para o primeiro marcador, B_1B_2 para o segundo e C_1C_2 para o último. Conforme ilustrado na Figura A.15, os genótipos por si só não contêm informações sobre os haplótipos, portanto nem sempre poderá ser possível determinarem-se sem ambiguidade quais haplótipos um indivíduo possui. (Uma combinação particular de genótipos pode ser compatível com mais de um par

de haplótipos.) Contudo, podem ser usadas técnicas estatísticas para estimar as frequências dos diferentes haplótipos possíveis, o que por sua vez pode ser usado para supor qual par de haplótipos é mais provável, dados os genótipos de um indivíduo (este processo é chamado de *inferência de haplótipos*).

O HapMap e estudos de associação genômicas

No exemplo apresentado, não teria sido ótimo se soubéssemos antes que os marcadores B e C eram informativos perfeitos um do outro, ou que o marcador D poderia ser previsto por um haplótipo A , B e C ? Sabendo disso, provavelmente não iríamos querer desperdiçar dinheiro genotipando todos os marcadores, quando genotipar um subgrupo daria exatamente as mesmas informações. Na verdade, atualmente geralmente já sabemos antecipadamente, graças ao Projeto HapMap (<http://www.hapmap.org/>). Essa foi uma ampla pesquisa internacional dos padrões de desequilíbrio de *ligação* ao longo do genoma, realizada com inúmeras populações diferentes, focalizando polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), a forma mais comum de variação no genoma humano. Os SNPs são marcadores bialélicos, os alelos sendo A, C, G e T (isto é, as quatro bases de nucleotídeo do DNA).

Para muitas variantes comuns, o HapMap mostra que existem muitas alternativas que podem servir como informativos perfeitos no genoma; ou seja, há muita redundância. Isso significa que é possível medir quase toda a variação comum no genoma humano usando um grupo muito menor de SNPs. Esse conceito é chamado de *tagging* e determina de forma efetiva como escolher adequadamente os marcadores a serem genotipados.

Baseada em esforços genômicos de grande escala, como o HapMap e novas

tecnologias de genotipagem, a análise de associação chegou recentemente a esta conclusão lógica: o *estudo da associação genômica* (GWAS; do inglês *The genome-wide association study*). Como o nome sugere, ele envolve a genotipagem de centenas de milhares de marcadores, usualmente em grandes amostras de caso-controle. A expectativa é de que tais estudos combinem a força da análise da associação genômica, de abordagem imparcial, com a geração anterior de busca por *linkage* no genoma.

aconselhamento genético

Fornecer informações a respeito dos riscos e cargas genéticas, além de ajudar os indivíduos a chegarem a uma conclusão a partir destas informações de modo a tomarem suas próprias decisões referentes às ações.

adaptação inclusiva

Aptidão reprodutiva de um indivíduo, mais uma somada à influência desta aptidão sobre a aptidão familiar que é geneticamente compartilhada pelo indivíduo.

adequação do modelo

Em genética quantitativa, é um método para testar a qualidade da adequação entre um modelo de parentesco genético e ambiental e os dados observados. Podem ser comparados modelos diferentes, e o modelo de melhor adequação é usado para estimar os parâmetros genéticos e ambientais.

alelo

Formas alternativas de um gene em um *locus*, por exemplo, A_1 e A_2 .

alvo gênico

Quando mutações que são criadas em um gene específico e podem ser transferidas para um embrião.

ambiente compartilhado

Fatores ambientais responsáveis pela semelhança entre os membros da família.

ambiente não compartilhado

Influências ambientais que não contribuem para a semelhança entre os membros da família.

aminoácido

Um dos 20 componentes fundamentais das proteínas, especificados pelo código de DNA em trinca.

amniocentese

Procedimento médico, utilizado para diagnóstico pré-natal, em que uma pequena quantidade do líquido amniótico é extraído do âmnio que envolve um feto em desenvolvimento. Como parte do fluido contém células do feto, os cromossomos fetais podem ser examinados e os genes fetais podem ser avaliados.

amplificação de todo o genoma

Utilização de algumas enzimas de restrição em PCRs para cortar em pedaços e amplificar todo o genoma. Isso torna os microarranjos possíveis.

análise da *linkage* de QTL

Análise de *ligação gênica* que procura *linkages* de pequeno efeito, *loci* de traços quantitativos (QTLs). Mais amplamente utilizada no modelo da *linkage* do QTL com pares de irmãos afetados.

análise de classe latente

Técnica multivariada que agrupa traços ou sintomas em classes hipotéticas subjacentes ou latentes.

análise de extremos de DF

Análise da semelhança familiar que se vale dos escores quantitativos dos parentes dos probandos em vez de apenas avaliar um diagnóstico dicotômico dos parentes e avaliar a concordância. (Em contraste, ver o *modelo do limiar de predisposição*.)

análise de *ligação*

Técnica que detecta *linkages* entre marcadores de DNA e traços, utilizada para mapear genes nos cromossomos. (Ver também *marcador de DNA*; *linkage*; *mapeamento*.)

análise genética do desenvolvimento

Análise da mudança e da continuidade dos parâmetros genéticos e ambientais durante o desenvolvimento. Aplicada a dados longitudinais,

avalia as influências genéticas e ambientais nas mudanças e na continuidade a cada idade.

análise genética multivariada

Análise genética quantitativa da covariância entre traços.

antecipação

A gravidade de um transtorno é aumentada ou surge mais precocemente nas gerações subsequentes. Em alguns transtornos, sabe-se que esse fenômeno é devido à expansão das sequências repetitivas do DNA.

antecipação genética

Ver *antecipação*.

associação alélica

Associação entre as frequências alélicas e um fenótipo. Por exemplo, a frequência do alelo 4 do gene que codifica a apolipoproteína E é de aproximadamente 40% em indivíduos com doença de Alzheimer e de 15% em indivíduos-controle que não têm a doença.

associação genômica

Estudo de associação que avalia a variação do DNA ao longo do genoma.

associação indireta

Associação entre um traço e um marcador de DNA que não é causada por polimorfismo funcional. Em contraste com a *associação direta*, em que o marcador de DNA é o polimorfismo funcional.

autossomo

Qualquer cromossomo que não seja os cromossomos sexuais X ou Y. Os humanos têm 22 pares de cromossomos autossômicos e 1 par de cromossomos sexuais.

banda (cromossômica)

Segmento cromossômico definido pelas técnicas de coloração cromossômica.

bioinformática

Técnicas e recursos para se estudar o genoma, o transcriptoma e o proteoma, tais como as sequências e funções do DNA, os mapas de expressão gênica e a estruturas de proteínas.

bloco haplótipo

Uma série de SNPs que são altamente correlacionados (ou seja, raramente separados por recombinação).

caso índice

Ver *probando*.

células somáticas

Todas as células do corpo, exceto os gametas.

centimorgan (cM)

Medida da distância genética em um cromossomo. Dois *loci* estão separados por 1cM se houver uma chance de 1% de recombinação devido a troca entre cromátides em uma única geração. Nos humanos, 1cM corresponde a aproximadamente 1 milhão de pares de base.

centrômero

Região cromossômica sem genes onde as cromátides são mantidas juntas durante a divisão celular.

código em trinca

Ver *códon*.

códon

Sequência de três pares de base que codifica um aminoácido particular ou a terminalização de uma cadeia.

colocação seletiva

Adoção de crianças em famílias em que os pais adotivos são similares aos pais biológicos das crianças.

comorbidade

Presença de mais de um transtorno ou doença.

compartilhamento de alelos

Presença de 0, 1 ou 2 dos alelos dos pais em dois irmãos (um par de irmãos).

complexo de histocompatibilidade principal (MHC)

Região altamente polimórfica em uma região cromossômica densa em genes (cromossomo humano 6) com genes particularmente envolvidos em funções imunes.

concordância

Presença de uma condição particular em dois membros da família, como em gêmeos.

consanguinidade

Acasalamento entre indivíduos com parentesco genético.

córion

Bolsa dentro da placenta que envolve o embrião. Em dois terços das vezes, gêmeos idênticos compartilham o mesmo córion.

correlação genótipo-ambiente

Influência genética sobre a exposição ao ambiente, experiências que estão correlacionadas às propensões genéticas.

correlação

Índice de semelhança que varia de 0,00 indicando ausência de semelhança até 1,00 indicando semelhança perfeita.

cromátide

Um membro de um cromossomo recém-replicado em um par cromossômico, que pode se recombinado com uma cromátide de um cromossomo homólogo durante a meiose.

cromossomo

Estrutura composta principalmente de cromatina, que contém DNA, e reside no núcleo das células. Do latim, “corpo colorido”, porque os cromossomos podem ser corados diferencialmente do restante da célula. (ver também *autossomo*.)

cromossomo sexual

Ver *autossomo*.

crossover

Ver *recombinação*.

depressão por endogamia

Uma redução na probabilidade e na fertilidade que pode ocorrer após o cruzamento consanguíneo, o que torna mais provável que os descendentes tenham os mesmos alelos em algum *locus* e que os traços deletérios recessivos sejam expressos.

desequilíbrio de ligação

Violação do equilíbrio de Hardy-Weinberg, em que os marcadores não estão correlacionados. É utilizada mais frequentemente para descrever o quanto

os marcadores de DNA estão próximos em um cromossomo; um desequilíbrio de *ligação* de 1,0 significa que os alelos dos marcadores de DNA estão perfeitamente correlacionados; 0,0 significa que existe completa associação não aleatória.

desigual

Divisão irregular dos membros de um par de cromossomos durante a meiose.

diátese-estresse

Tipo de interação genótipo-ambiente em que os indivíduos com risco genético para um transtorno (diátese) são especialmente sensíveis aos efeitos dos ambientes de risco (estresse).

dizigótico (DZ)

Gêmeos fraternos, ou não idênticos; literalmente, “dois zigotos”.

DNA (ácido desoxirribonucleico)

Molécula de duas fitas que codifica informações genéticas. As duas fitas são unidas por pontes de hidrogênio entre duas das quatro bases, com a adenina ligada à timina e a citosina ligada à guanina.

dominância

Um alelo que produz um fenótipo particular quando presente no estado heterozigoto. O efeito de um alelo depende do efeito do outro. (Compare com *epistasia*, que se refere aos efeitos não aditivos entre os genes em diferentes *loci*.)

eletroforese

Método usado para separar os fragmentos de DNA por tamanho. Quando uma carga elétrica é aplicada a fragmentos de DNA em um gel, fragmentos menores migram para mais longe.

endofenótipo

Fenótipo “interno” ou intermediário que não envolve um comportamento declarado.

enzima de restrição

Reconhece sequências curtas de DNA específicas e corta o DNA naquele ponto.

epigenética

Modificações do DNA que afetam a expressão dos genes sem mudar a sequência do DNA que

pode ser “herdada” quando as células se dividem. Pode estar envolvida em mudanças desenvolvimentais de longo prazo na expressão dos genes.

epigenoma

Eventos epigenéticos ao longo do genoma.

epistasia

Interação não aditiva entre os genes em diferentes *loci*. O efeito de um gene depende do efeito de outro. (Compare com *dominância*, que se refere aos efeitos não aditivos entre alelos no mesmo locus. Ver também *variância genética não aditiva*.)

equilíbrio de Hardy-Weinberg

As frequências alélicas e genotípicas permanecem as mesmas, geração após geração, na ausência de forças como a seleção natural, que as altera.

escore LOD

Logaritmo das probabilidades, um termo estatístico que indica se dois *loci* estão ligados ou não. É comumente aceito que um escore LOD acima de +3 apresenta *ligação*, e um escore de -2 exclui *ligação*.

estimativa do risco de morbidade

Cálculo da incidência, que é uma estimativa do risco de ser afetado.

estudo de famílias

Avaliação da semelhança entre pais e filhos com parentesco genético e entre irmãos que vivem juntos. A semelhança pode ser devida à hereditariedade ou ao ambiente familiar compartilhado.

estudo de gêmeos

Comparação entre gêmeos idênticos e fraternos para estimar os componentes genéticos e ambientais da variância a partir das semelhanças entre eles.

estudo de linhagens consanguíneas

Comparação de linhagens consanguíneas, produzidas a partir do acasalamento entre irmãos e irmãs por pelo menos 20 gerações. As diferenças entre as linhagens podem ser atribuídas às suas diferenças genéticas quando as linhagens são criadas no mesmo ambiente de laboratório. As diferenças entre as linhagens estimam as influências

ambientais, porque todos os indivíduos dentro de uma linhagem consanguínea são praticamente idênticos geneticamente.

estudo de seleção

Seleção de um fenótipo durante várias gerações por meio da seleção de pais com escores altos para o fenótipo, cruzando-os e avaliando os seus descendentes para determinar a resposta à seleção. Os estudos de seleção bidirecional também selecionam na outra direção, isto é, para escores baixos.

estudos de adoção

Uma variedade de estudos que usa a separação do parentesco biológico e social acarretada pela adoção para avaliar a importância relativa das influências genéticas e ambientais. Mais comumente, a estratégia envolve uma comparação da semelhança dos adotados com seus pais biológicos, que não os criaram e com seus pais adotivos. Também pode envolver a comparação de irmãos com parentesco genético e irmãos sem parentesco genético (adotados) criados na mesma família.

éxon

Sequência de DNA transcrita em RNAm e traduzida em proteína. (Compare com *intron*.)

expectativa de vida

Ver *estimativa do risco de morbidade*.

expressão da variável

Um único efeito genético pode resultar em manifestações variáveis em diferentes indivíduos.

expressão dos genes

Transcrição do DNA em RNAm.

F₁, F₂

Descendentes na primeira e na segunda gerações após o acasalamento entre duas linhagens puras.

familiar

Semelhança entre os membros da família.

farmacogenética e farmacogenômica

A genética e a genômica das respostas a drogas.

fenótipo

Característica observada de um indivíduo, que resulta dos efeitos combinados do genótipo e do ambiente.

frequência alélica

Frequência de uma forma alternativa de um gene na população. Por exemplo, a frequência do alelo da fenilcetonúria (PKU) é de aproximadamente 1%. (Em contraste, ver *frequência fenotípica*.)

frequência dos genes

Pode se referir à *frequência alélica* ou à *frequência genotípica*.

frequência genotípica

Frequência em que um determinado genótipo aparece em um grupo considerando os pares de alelos que são herdados pelos indivíduos. A frequência genotípica dos indivíduos com PKU (homozigotos para o alelo recessivo da PKU) é de 0,0001. A frequência genotípica dos portadores da PKU (que são heterozigotos para o alelo da PKU) é de 0,02. (Ver Quadro 2.2.)

gameta

Célula reprodutiva madura (espermatozoide ou óvulo) que contém um grupo de cromossomos haploides (metade).

gene candidato

Um gene cuja função sugere que ele possa estar associado a um traço. Por exemplo, os genes da dopamina são considerados candidatos à hiperatividade porque o fármaco mais comumente usado para tratar a hiperatividade, o metilfenidato, age sobre o sistema dopamínico.

gene homeobox

Uma classe de genes que é altamente conservada nas espécies animais. Esses genes agem como interruptores que controlam o ritmo do desenvolvimento de diferentes partes do corpo, por meio da codificação de uma proteína que aciona cascatas de outros genes.

gene

Unidade básica da herança. Sequência de bases de DNA que codifica um produto particular. Inclui sequências de DNA que regulam a transcrição.

(Ver também *alelo*; *locus*.)

genealogia

A árvore familiar. Diagrama que descreve a história genealógica de uma família, mostrando especificamente a herança de uma condição particular nos membros da família.

genética de população

Estudo das frequências alélicas e genotípicas nas populações e das forças que mudam essas frequências, tais como a seleção natural.

genética genômica

Análise dos genes ao longo do genoma que afeta a expressão gênica. (Ver *transcriptoma*.)

genética molecular

Investigação dos efeitos de genes específicos ao nível do DNA. Em contraste com a *genética quantitativa*, que investiga os componentes genéticos e ambientais da variância.

genética quantitativa

Teoria das influências de genes múltiplos que, juntamente com a variação ambiental, resultam em distribuições quantitativas (contínuas) de fenótipos. Os métodos da genética quantitativa (como os métodos de gêmeos e de adoção para a análise humana; e os métodos de linhagem consanguínea e seleção para a análise de não humanos) estimam a contribuição genética e ambiental para a variância e covariância fenotípica em uma população.

genoma

Todas as sequências de DNA de um organismo. O genoma humano contém aproximadamente 3 bilhões de pares de base de DNA.

genômica comportamental

Estudo de como os genes funcionam no genoma em nível comportamental de análise. Em contraste com a *genômica funcional*, a genômica comportamental é uma abordagem global na compreensão de como os genes funcionam em termos do comportamento de todo o organismo.

genômica funcional

Estudo de como os genes funcionam em termos da definição das vias entre os genes, o cére-

bro e o comportamento. Geralmente envolve uma abordagem que vai do específico ao geral, começando com as moléculas em uma célula, em contraste com a *genômica comportamental*.

genótipo

Constituição genética de um indivíduo, ou a combinação de alelos em um *locus* particular.

genótipo haploide (haplótipo)

Sequência de DNA em um cromossomo. Em contraste com o *genótipo*, que se refere a um par de cromossomos, a sequência de DNA em um cromossomo é chamada de *genótipo haploide*, que foi abreviada para *haplótipo*.

herdabilidade

Proporção das diferenças fenotípicas entre os indivíduos que podem ser atribuídas a diferenças genéticas em uma população particular. A *herdabilidade no sentido amplo* envolve todas as origens aditivas e não aditivas de variância genética, enquanto a *herdabilidade no sentido estrito* está limitada à variância genética aditiva.

heterose

Ver *vigor híbrido*.

heterozigosidade

Presença de alelos diferentes em um determinado *locus* nos dois membros de um par de cromossomos.

homozigosidade

Presença do mesmo alelo em um determinado *locus* nos dois membros de um par de cromossomos.

hot spot recombinacional

Sítio cromossômico sujeito a muitas recombinações. Frequentemente marca as fronteiras dos blocos haplótipos.

imprinting gamético

Ver *imprinting genômico*.

imprinting genômico

Processo pelo qual um alelo em um determinado *locus* é expresso de forma diferente, dependendo dele ter sido herdado da mãe ou do pai.

imprinting

Ver *imprinting genômico*.

inato

Capacidades e restrições desenvolvidas, que não são influenciadas pela experiência.

instinto

Tendência comportamental inata.

interação genótipo-ambiente

Sensibilidade ou suscetibilidade genética aos ambientes. Em genética quantitativa, a interação genótipo-ambiente está geralmente limitada a interações estatísticas, como os efeitos genéticos que diferem em ambientes diferentes.

intergenômico

98% do genoma que está entre as regiões codificadoras dos genes.

íntron

Sequência de DNA dentro de um gene que é transcrita em RNAm, e que é emendada a outros do mesmo gene antes da transformação em proteína. (Comparar com *éxon*.)

irmãos adotivos

Crianças sem parentesco genético adotadas pela mesma família e criadas juntas.

irmãos plenos

Indivíduos que têm os dois pais biológicos (de nascimento) em comum.

kilobase (kb)

1.000 pares de base do DNA.

linhagens endogâmicas recombinantes

Linhagens endogâmicas derivadas de acasalamentos entre irmão-irmã a partir de um cruzamento inicial de duas linhagens com progenitores puros. Chamada de *recombinante* porque, nas gerações F_2 e subsequentes, os cromossomos das linhagens do progenitor se recombinam e inter-cambiam partes. Usadas para mapear genes.

linkage

Grande proximidade de *loci* em um cromossomo. A *linkage* é uma exceção à segunda lei de Mendel da variação independente, porque os *loci* que

estão muito próximos não são herdados de forma independente nas famílias.

loci de traço quantitativo (QTL)

Genes de que causam efeito de diferentes intensidades em sistemas de genes múltiplos que contribuem para a variação quantitativa (contínua) em um fenótipo.

locus (plural: loci)

Localização de um gene específico em um cromossomo. Termo em latim para “lugar”.

mapa genético

Representação visual das distâncias relativas entre os genes ou os marcadores genéticos nos cromossomos.

mapeamento

Ligação de marcadores de DNA a um cromossomo e a regiões específicas dos cromossomos.

marcador de DNA

Um polimorfismo no próprio DNA, como polimorfismo no comprimento de fragmentos de restrição (RFLP) ou polimorfismo de sequência genômica simples (SSR).

marcador microsatélite

Dois, três ou quatro pares de base de DNA que são repetidos até uma centena de vezes. Diferentemente dos SNPs, que em geral têm apenas dois alelos, os marcadores microsatélites frequentemente têm muitos alelos que são herdados de maneira mendeliana.

meio-irmãos

Indivíduos que têm apenas um genitor biológico (de nascimento) em comum.

meiose

Divisão celular que ocorre durante a formação dos gametas e resulta na redução, pela metade, do número de cromossomos, de modo que cada gameta contenha um membro de cada par de cromossomos.

metilação

Processo epigenético mediante o qual a expressão do gene é desativada ao se acrescentar um grupo metil.

microarranjo

Comumente conhecido como *chips* dos genes, os microarranjos são superfícies do tamanho de um selo postal com centenas de milhares de sequências de DNA que servem como sondas para detectar a expressão dos genes ou polimorfismos de nucleotídeo único.

microarranjo tipo tiling

Um microarranjo que cobre, ou “coloca telhas em”, todo o genoma para analisar os níveis transcripcionais de um genoma.

microRNA

Uma classe de RNA não codificador com apenas 21 pares de base.

mistura de DNA

Combinação de alguns nanogramas de DNA de cada indivíduo de um grupo para estimar as frequências dos alelos daquele grupo. Especialmente valioso nos estudos de associação genômica com amostras muito grandes porque, em vez de usar um microarranjo para cada indivíduo de um grupo, pode ser usado um microarranjo para a mistura dos DNAs de todos os indivíduos do grupo.

mitose

Divisão celular que ocorre em células somáticas em que um célula duplica a si mesma e ao seu DNA.

modelo de estudo baseado em linkage de QTL entre pares de irmãos afetados

Modelo da *linkage* de QTL que envolve pares de irmãos que satisfazem os critérios para um transtorno. A ligação entre marcadores de DNA é avaliada por meio do compartilhamento de alelos dentro dos pares de irmãos, que partilham 0, 1 ou 2 alelos de um marcador de DNA. (ver Quadro 6.1.)

modelo de limiar de probabilidade

Modelo que pressupõe que os transtornos dicotômicos são devidos a probabilidades genéticas subjacentes que estão distribuídas normalmente. O transtorno somente aparece quando um limiar de predisposição é ultrapassado.

modelo dialélico

Intercruzamento completo de três ou mais cruzamentos consanguíneos e comparação de todos os cruzamentos F_1 possíveis entre eles.

modificação pós-translacional

Mudança química nos polipeptídios (sequências de aminoácidos) depois que eles foram traduzidos do RNAm.

monozigótico (MZ)

Gêmeos idênticos; literalmente, “um zigoto”.

mutação dirigida

Processo mediante o qual um gene é modificado de uma forma específica para alterar a sua função, como os nocautes. Chamados de *transgênicos* quando o gene mutado é transferido de outra espécie.

mutação

Uma mudança herdável nas sequências dos pares de base do DNA.

neuroma

Efeitos do genoma sobre o cérebro.

nocaute

Desativação de um gene específico do genoma.

núcleo

Parte da célula que contém os cromossomos.

par de bases (pb)

Um degrau na escada em espiral da dupla hélice do DNA, consistindo de adenina ligada à timina, ou citosina ligada à guanina.

pareamento variado

Pareamento não aleatório que resulta em semelhança entre os cônjuges. O pareamento variado pode ser negativo (“os opostos se atraem”), mas em geral é positivo.

parente de primeiro grau

Ver *parentesco genético*.

parente de segundo grau

Ver *parentesco genético*.

parente de terceiro grau

Ver *parentesco genético*.

parentesco genético

Extensão ou grau de genes em comum entre os parentes. Os *parentes de primeiro grau* do probando (pais e irmãos) são 50% similares geneticamente. Os *parentes de segundo grau* do probando (avós, tias e tios) são 25% similares geneticamente. Os *parentes de terceiro grau* do probando (primos) são 12,5% similares geneticamente.

pequeno RNA de de pequena interferência (siRNA)

Ver *interferência do RNA (RNAi)*

perfil da expressão gênica

Avaliação da expressão de todos os genes no genoma simultaneamente através do uso de microarranjos.

pleiotropia

Efeitos múltiplos de um gene.

polimorfismo balanceado

Variabilidade genética que é mantida em uma população, por exemplo, por meio da seleção contra homocigotos dominantes e recessivos.

polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)

Tipo mais comum de polimorfismo do DNA que envolve uma mutação em um único nucleotídeo. Os SNPs (pronunciados “snips”) podem produzir uma mudança em uma sequência de aminoácidos (chamada de não sinônimos).

polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição (RFLP)

Marcador de DNA caracterizado pela presença ou ausência de uma sequência particular de DNA (ponto de restrição) reconhecida por uma enzima de restrição específica, que corta o DNA naquele ponto. Tais pontos são reconhecidos pela variação no comprimento dos fragmentos de DNA gerados depois que o DNA é digerido com a enzima de restrição particular.

polimorfismo

Locus com dois ou mais alelos. Em grego, “múltiplas formas”.

portador

Indivíduo heterozigoto em um determinado *locus* que carrega um alelo normal e um alelo mutante recessivo, e que parece fenotipicamente normal.

pré-mutação

Produção de óvulos ou espermatozoides com um número expandido instável de repetições (até 200 repetições do X frágil).

primer (iniciadores)

Pequenas sequências de DNA (geralmente 20 bases) que marcam o ponto de partida para a replicação do DNA. Os *primers* em cada lado de um polimorfismo marcam as fronteiras de uma sequência de DNA que deve ser amplificada pela PCR.

probando

O caso índice a partir de quem outros membros da família são identificados.

proporção relativa

Estatística do tamanho do efeito para uma associação, calculada como a proporção de um alelo nos casos, dividida pela proporção do alelo nos controles. Uma proporção relativa de 1,0 significa que não existe diferença na frequência de alelos entre os casos e os controles.

proteoma

Todas as proteínas traduzidas a partir do DNA (do transcriptoma).

psicofarmacogenética e psicofarmacogenômica

A genética e a genômica das respostas comportamentais a drogas.

psicologia e psiquiatria evolutiva

Campos que enfocam o valor adaptativo do comportamento como uma função da seleção natural.

QTL de expressão (eQTL)

Tratando a expressão do gene como um fenótipo, QTLs que exercem influência genética

sobre expressão dos genes podem ser identificados.

reação em cadeia da polimerase (PCR)

Método para amplificar uma sequência particular de DNA.

recessivo

Alelo que produz um fenótipo particular somente quando presente no estado homozigoto.

recombinação

Durante a meiose, os cromossomos trocam partes por meio do *crossing over* entre cromátides.

repetição expandida de trinucleotídeo

Uma sequência repetida de três pares de base, tais como a repetição CGG responsável pelo X frágil, que aumenta em número de repetições ao longo de várias gerações.

repetições de sequências simples (SSR)

Marcadores de DNA que consistem em duas, três ou quatro bases de DNA que se repetem várias vezes e estão distribuídos pelo genoma por razões desconhecidas. A mais comum é a repetição de duas bases (dinucleotídeo) de CA (citosina seguida pela adenina).

ribossomo

Pequena estrutura densa no interior da célula (citoplasma) que polimeriza a sequência de aminoácidos na ordem ditada pelo RNAm.

RNA de interferência (RNAi)

Uso de RNA de fita dupla para mudar a expressão do gene que compartilha a sua sequência. Também chamado de *pequeno RNA de interferência* (siRNA), porque degrada transcritos complementares de RNA.

RNA mensageiro (RNAm)

RNA processado que deixa o núcleo da célula e serve como molde para a síntese de proteína no corpo da célula.

RNA não codificador

RNA que é transcrito, mas não traduzido em sequências de aminoácido. Pode regular a expressão dos genes ligando-se ao RNAm.

segregação

A variação independente é a segunda lei da hereditariedade de Mendel. Ela afirma que a herança em um *locus* não é afetada pela herança de outro *locus*. As exceções à lei ocorrem quando os genes herdados estão muito próximos no mesmo cromossomo. Essas *ligações gênicas* possibilitam mapear os genes nos cromossomos.

segregação

Processo mediante o qual dois alelos em um *locus*, um de cada genitor, se separam durante a formação dos gametas. A lei da segregação de Mendel é a sua primeira lei da hereditariedade.

seleção direcional

Seleção natural que opera contra um alelo particular, geralmente uma seleção contra um alelo deletério. (Ver também *seleção estabilizante* e *polimorfismo balanceado*.)

seleção estabilizante

Seleção que mantém a variação genética dentro de uma população, por exemplo, a seleção para valores fenotípicos intermediários.

seleção natural

Força propulsora da evolução, em que os alelos de um indivíduo são distribuídos com base no número relativo dos seus descendentes que sobrevivem e se reproduzem.

sequência de DNA

A ordem dos pares de base de uma das fitas da dupla hélice do DNA.

sequência de repetições

Sequências curtas de DNA (duas, três ou quatro bases de nucleotídeos de DNA) que se repetem desde poucas vezes até algumas dezenas de vezes. Usadas como marcadores de DNA.

sintenia

Loci no mesmo cromossomo. *Homologia de sintenia* refere-se à ordenação similar de *loci* em regiões cromossômicas em espécies diferentes.

sociobiologia

Uma extensão da teoria evolutiva que tem seu enfoque na adequação inclusiva e seleção familiar.

splicing alternativo

Mecanismo pelo qual o RNAm é processado de modo a gerar transcritos diferentes que são então traduzidos em proteínas diferentes. Mais da metade dos genes humanos apresentam processamento alternativo de RNAm.

suposição dos ambientes iguais

Em estudos de gêmeos, a suposição de que os ambientes são similares para gêmeos idênticos e fraternos.

tamanho do efeito

Proporção das diferenças individuais para o traço na população responsáveis por um fator particular. Por exemplo, a herdabilidade estima o tamanho do efeito das diferenças genéticas entre os indivíduos.

traço de múltiplos genes

Ver *traço poligênico*.

traço dicotômico

Ver *transtorno qualitativo*.

traço ligado ao sexo

Ver *traço ligado ao X*.

traço ligado ao X

Um fenótipo influenciado por um gene no cromossomo X.

traço poligênico

Traço influenciado por muitos genes.

tradução

União de aminoácidos em cadeias peptídicas com base nas informações codificadas no RNAm. Ocorre nos ribossomos do citoplasma da célula.

transcrição

Síntese de uma molécula de RNA a partir do DNA no núcleo da célula.

transcriptoma

O conjunto de RNA transcrito a partir do DNA genômico.

transgênico

Contendo um DNA externo. Por exemplo, a mutação dirigida a um gene que pode ser usada para substituir um gene funcional por um não funcional com o objetivo de interromper o funcionamento do gene.

transtorno qualitativo

Um traço e/ou, geralmente um diagnóstico.

trissomia

A existência de três cópias de um cromossomo particular devido à não disjunção.

variância genética aditiva

Diferenças individuais causadas pelos efeitos independentes dos alelos ou *loci* que “se somam”. Contrasta com *variância genética não aditiva*, em que os efeitos dos alelos ou *loci* interagem.

variância genética não aditiva

Diferenças individuais devidas aos efeitos de alelos (dominância) ou *loci* (epistasia) que interagem com outros alelos ou *loci*. (Em comparação, ver *variância genética aditiva*.)

variante do número de cópias (VNC)

Polimorfismo que envolve a duplicação de longos trechos de DNA, frequentemente incluindo

genes que codificam proteínas e também genes que não codificam. Frequentemente usada mais amplamente para se referir a todas as variações estruturais no DNA, incluindo inserções e deleções.

variável quantitativa

Traços psicológicos e físicos que são distribuídos continuamente dentro de uma população, por exemplo, habilidade cognitiva geral, altura e pressão arterial.

vigor híbrido

Aumento na probabilidade e na fertilidade que pode ocorrer durante o acasalamento, por exemplo, quando são cruzadas linhagens consanguíneas. O aumento em heterozigosidade mascara os efeitos dos alelos recessivos deletérios.

X frágil

Os pontos frágeis são constrições nos cromossomos que ocorrem quando os cromossomos são corados ou colocados em cultura. O X frágil é um ponto frágil no cromossomo X, que é a segunda causa mais importante, após a síndrome de Down, de retardo mental em homens, e é devida a uma repetição expandida de trinucleotídeos.

zigoto

Célula, ou óvulo fertilizado, resultante da união de um espermatozoide e um óvulo.

REFERÊNCIAS

- Abecasis, G.R., Cardon, L.R., & Cookson, W.O. (2000). A general test of association for quantitative traits in nuclear families. *American Journal of Human Genetics*, 66, 279-292.
- Abelson, J.F., Kwan, K.Y., O'Roak, B.J., Baek, D.Y., Stillman, A.A., Morgan, T.M., et al. (2005). Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science*, 310, 317-320.
- Abelson, P., & Kennedy, D. (2004). The obesity epidemic. *Science*, 304, 1413.
- Addington, A.M., Gornick, M., Duckworth, J., Sporn, A., Gogtay, N., Bobb, A., et al. (2005). *GAD1* (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (*GAD67*), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Molecular Psychiatry*, 10, 581-588.
- Aebersold, R., & Mann, M. (2003). Mass spectrometry-based proteomics. *Nature*, 422, 198-207.
- Agrawal, A., Heath, A.C., Grant, J.D., Pergadia, M.L., Statham, D.J., Bucholz, K.K., et al. (2006). Assortative mating for cigarette smoking and for alcohol consumption in female Australian twins and their spouses. *Behavior Genetics*, 36, 553-566.
- Agrawal, A., Jacobson, K.C., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2002). A twin study of sex differences in social support. *Psychological Medicine*, 32, 1155-1164.
- Agrawal, N., Sinha, S.N., & Jensen, A.R. (1984). Effects of inbreeding on Raven matrices. *Behavior Genetics*, 14, 579-585.
- Ainsworth, M.D.S., Blehar, M.C., Waters, E., & Wall, S. (1978). *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Alarcon, M., DeFries, J.C., Light, J.G., & Pennington, B.F. (1997). A twin study of mathematics disability. *Journal of Learning Disabilities*, 30, 617-623.
- Alarcon, M., Plomin, R., Fulker, D.W., Corley, R., & DeFries, J.C. (1998). Multivariate path analysis of specific cognitive abilities data at 12 years of age in the Colorado Adoption Project. *Behavior Genetics*, 28, 255-264.
- Allen, M.G. (1976). Twin studies of affective illness. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1476-1478.
- Allison, D.B., Cui, X., Page, G.P., & Sabripour, M. (2006). Microarray data analysis: From disarray to consolidation and consensus. *Nature Reviews Genetics*, 7, 55-65.
- Althoff, R.R., Faraone, S.V., Rettew, D.C., Morley, C.P., & Hudziak, J.J. (2005). Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7, 598-609.
- Altmuller, J., Palmer, L.J., Fischer, G., Scherb, H., & Wjst, M. (2001). Genomewide scans of complex human diseases: True linkage is hard to find. *American Journal of Human Genetics*, 69, 936-950.
- Amir, R.E., Van den Veyber, L.B., Wan, M., Tran, C.Q., Francke, D., & Oghbi, H.Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23, 185-188.
- Anderson, L.T., & Ernst, M. (1994). Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 67-81.
- Andreasen, N.C. (Ed.) (2005). *Research advances in genetics and genomics: Implications for psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Andrews, G., Morris-Yates, A., Howie, P., & Martin, N. (1991). Genetic factors in stuttering confirmed. *Archives of General Psychiatry*, 48, 1034-1035.
- Andrews, G., Stewart, G., Allen, R., & Henderson, A.S. (1990). The genetics of six neurotic disorders: A twin study. *Journal of Affective Disorders*, 19, 23-29.
- Anholt, R.R., & Mackay, T.E. (2004). Quantitative genetic analyses of complex behaviours in *Drosophila*. *Nature Reviews Genetics*, 5, 838-849.
- Antoch, M.P., Song, E.J., Chang, A.M., Vitaterna, M.H., Zhao, Y., Wilsbacher, L.D., et al. (1997). Functional identification of the mouse circadian clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell*, 89, 655-667.
- Antonarakis, S.E., & Epstein, C.J. (2006). The challenge of Down syndrome. *Trends in Molecular Medicine*, 12, 473-479.
- Antonarakis, S.E., Lyle, R., Dermitzakis, E.T., Raymond, A., & Deutsch, S. (2004). Chromosome 21

- and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics*, *5*, 725-738.
- Arseneault, L., Moffitt, T.E., Caspi, A., Taylor, A., Rijdsdijk, E.V., Jaffee, S.R., et al. (2003). Strong genetic effects on cross-situational antisocial behaviour among 5-year-old children according to mothers, teachers, examiner-observers, and twins' self-reports. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *44*, 832-848.
- Arvey, R.D., Bouchard, T.J., Jr., Segal, N.L., & Abraham, L.M. (1989). Job satisfaction: Environmental and genetic components. *Journal of Applied Psychology*, *74*, 187-192.
- Asbury, K, Dunn, J.E, Pike, A, & Plomin, R (2003). Nonshared environmental influences on individual differences in early behavioral development: An MZ differences study. *Child Development*, *74*, 933-943.
- Asbury, K, Dunn, J. E., & Plomin, R (2006a). The use of discordant MZ twins to generate hypotheses regarding non-shared environmental influence on anxiety in middle childhood. *Social Development*, *15*, 564-570.
- Asbury, K, Dunn, J.E, & Plomin, R (2006b). Birthweight-discordance and differences in early parenting relate to monozygotic twin differences in behaviour problems and academic achievement at age 7. *Developmental Science*, *9*, F22-F31.
- Asbury, K, Wachs, T., & Plomin, R (2005). Environmental moderators of genetic influence on verbal and nonverbal abilities in early childhood. *Intelligence*, *33*, 643-661.
- Atran, S. (2005). *In gods we trust: The evolutionary landscape of religion*. Oxford: Oxford University Press.
- Bacchelli, E., & Maestrini, E. (2006). Autism spectrum disorders: Molecular genetic advances. *American Journal of Medical Genetics. Part C: SetJitnars in Medical Genetics*, *142*, 13-23.
- Badner, J.A., & Gershon, E.S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *7*, 405-411.
- Bailey, A, Palferman, S., Heavey, L., & Le Couteur, A. (1998). Autism: The phenotype in relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *28*, 369-392.
- Bailey, A., Phillips, W, & Rutter, M. (1996). Autism: Towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*, 89-126.
- Bailey, J.M., Dunne, M.P, & Martin, N.G. (2000). Genetic and environmental influences on sexual orientation and its correlates in an Australian twin sample. *Journal of Personality and Social Psychology*, *78*, 524-536.
- Bailey, J.M., & Pillard, RC (1991). A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 1089-1096.
- Bailey, J.M., Pillard, RC, Dawood, K., Miller, M.B., Farrer, L.A, Trivedi, S., et al. (1999). A family history study of male sexual orientation using three independent samples. *Behavior Genetics*, *29*, 79-86.
- Bailey, J.M., Pillard, R.C, Neale, M.C, & Agyei, Y. (1993). Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 217-223.
- Bailey, J.N., Breidenthal, S.E., Jorgensen, M.J., McCracken, J.T., & Fairbanks, LA (2007). The association of *DRD4* and novelty seeking is found in a nonhuman primate model. *Psychiatric Genetics*, *17*, 23-27.
- Bakermans-Kranenburg, M.J., Van Uzendoorn, M.H., Bokhorst, C.L., & Schuengel, C (2004). The importance of shared environment in infant-father attachment: A behavioral genetic study of the attachment q-sort. *Journal of Family Psychology*, *18*, 545-549.
- Bakwin, H. (1971). Enuresis in twins. *American Journal of Diseases in Children*, *21*, 222-225.
- Bakwin, H. (1973). Reading disability in twins. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *15*, 184-187.
- Ball, D., & Collier, D. (2002). Substance misuse. In P McGuffin, M.J. Owen, & I.I. Gottesman (Eds.), *Psychiatric genetics and genomics* (pp. 267-302). Oxford: Oxford University Press.
- Baltes, PB. (1993). The aging mind: Potential and limits. *Gerontologist*, *33*, 580-594.
- Barash, D.P., & Barash, N.R (2005). *Madame Bovary's ovaries: A Darwinian look at literature*. New York: Delacorte Press.
- Baron, M., Freimer, N.E, Risch, N., Lerer, B., & Alexander, J.R. (1993). Diminished support for linkage between manic depressive illness and X-chromosome markers in three Israeli pedigrees. *Nature Genetics*, *3*, 49-55.
- Baron, M., Gruen, R, Asnis, L., & Lord, S. (1985). Familial transmission of schizotypal and borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, *142*, 927-934.
- Bartels, M. (2007). An update on longitudinal twin and family studies. *Twin Research and Human Genetics*, *10*, 3-12.

- Bartels, M., Rietveld, M.J., van Baal, G.C., & Boomsma, D.I. (2002a). Genetic and environmental influences on the development of intelligence. *Behavior Genetics*, 32, 237-249.
- Bartels, M., Rietveld, M.J., van Baal, G.C., & Boomsma, D.I. (2002b). Heritability of educational achievement in 12-year-olds and the overlap with cognitive ability. *Twin Research*, 5, 544-553.
- Bashi, J. (1977). Effects of inbreeding on cognitive performance. *Nature*, 266, 440-442.
- Bates, G.P. (2005). History of genetic disease: The molecular genetics of Huntington disease-A history. *Nature Reviews Genetics*, 6, 766-773.
- Bates, T.C., Luciano, M., Castles, A., Coltheart, M., Wright, M.J., & Martin, N.G. (2007). Replication of reported linkages for dyslexia and spelling and suggestive evidence for novel regions on chromosomes 4 and 17. *European Journal of Human Genetics*, 15, 194-203.
- Baum, A., & Posluszny, D.M. (1999). Health psychology: Mapping biobehavioral contributions to health and illness. *Annual Review of Psychology*, 50, 137-163.
- Bearden, e.E., & Freimer, N.E. (2006). Endophenotypes for psychiatric disorders: Ready for primetime? *Trends in Genetics*, 22, 306-313.
- Beaujean, A.A. (2005). Heritability of cognitive abilities as measured by mental chronometric tasks: A meta-analysis. *Intelligence*, 33, 187-201.
- Bell, e.G., Walley, A.J., & Froguel, P. (2005). The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics*, 6, 221-234.
- Bellack, A.S. (2006). Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: Concordance, contrasts, and implications. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 432-442.
- Bender, E.G., Linden, M.G., & Robinson, A. (1993). Neuropsychological impairment in 42 adults with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics. Part E: Neuropsychiatric Genetics*, 48, 169-173.
- Benjamin, J., Ebbstein, R., & Belmaker, R.H. (2002). *Molecular genetics and the human personality*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, e., Greenburg, B.D., Murphy, D.L., & Hamer, D.H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12, 81-84.
- Bennett, B., Carosone-Link, P., Zahniser, N.R., & Johnson, T.E. (2006). Confirmation and fine mapping of ethanol sensitivity quantitative trait loci, and candidate gene testing in the LXS recombinant inbred mice. *Journal of Pharmacological Experimental Theory*, 319, 299-307.
- Bennett, B., Downing, e., Parker, e., & Johnson, T.E. (2006). Mouse genetic models in alcohol research. *Trends in Genetics*, 22, 367-374.
- Benzer, S. (1973). Genetic dissection of behavior. *Scientific American*, 229, 24-37.
- Berezikov, E., Thuemmler, E., van Laake, L.W., Kondova, I., Bontrop, R., Cuppen, E., et al. (2006). Diversity of microRNAs in human and chimpanzee brain. *Nature Genetics*, 38, 1375-1377.
- Bergeman, e.S. (1997). *Aging: Genetic and environmental influences*. Newbury Park, CA: Sage.
- Bergeman, e.S., Chipuer, H.M., Plomin, R., Pedersen, N.L., McClearn, G.E., Nesselroade, J.R., et al. (1993). Genetic and environmental effects on openness to experience, agreeableness, and conscientiousness: An adoption/twin study. *Journal of Personality*, 61, 159-179.
- Bergeman, e.S., Plomin, R., McClearn, G.E., Pedersen, N.L., & Friberg, L. (1988). Genotype-environment interaction in personality development: Identical twins reared apart. *Psychology and Aging*, 3, 399-406.
- Bergeman, C.S., Plomin, R., Pedersen, N.L., & McClearn, G.E. (1991). Genetic mediation of the relationship between social support and psychological wellbeing. *Psychology and Aging*, 6, 640-646.
- Bergeman, C.S., Plomin, R., Pedersen, N.L., McClearn, G.E., & Nesselroade, J.R. (1990). Genetic and environmental influences on social support: The Swedish Adoption/Twin Study of Aging. *Journal of Gerontology*, 45, 101-106.
- Bernards, R. (2006). Exploring the uses of RNAi-gene knockdown and the Nobel Prize. *The New England Journal of Medicine*, 355, 2391-2393.
- Bertelsen, A. (1985). Controversies and consistencies in psychiatric genetics. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 71, 61-75.
- Bertram, L., McQueen, M.B., Mullin, K., Blacker, D., & Tanzi, R.E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer's disease genetic association studies: The AlzGene database. *Nature Genetics*, 39, 17-23.
- Bertram, L., & Tanzi, R.E. (2004). Alzheimer's disease: One disorder, too many genes? *Human Molecular Genetics*, 13, R135-R141.
- Bessman, S.P., WiJliamson, M.L., & Koch, R. (1978). Diet, genetics, and mental retardation interaction between phenylketonuric heterozygous mother and fetus to produce non-specific diminution of IQ: Evidence in support of the justification

- hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 78, 1562-1566.
- Betsworth, D.G., Bouchard, T.J., Jr., Cooper, C.R., Grotevant, H.D., Hansen, J.I.C., Scarr, S., et al. (1994). Genetic and environmental influences on vocational interests assessed using adoptive and biological families and twins reared apart and together. *Journal of Vocational Behavior*, 44, 263-278.
- Bickle, J. (2003). *Philosophy and neuroscience: A ruthlessly reductive account*. Boston: Kluwer Academic.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., et al. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention-deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738.
- Bienvenu, T., & Chelly, J. (2006). Molecular genetics of Rett syndrome: When DNA methylation goes unrecognized. *Nature Reviews Genetics*, 7, 415-426.
- Biesecker, B.B., & Marteau, T. (1999). The future of genetic counseling: An international perspective. *Nature Genetics*, 22, 133-137.
- Binder, E.B., & Holsboer, E. (2006). Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Annals of Medicine*, 38, 82-94.
- Bishop, D.V. (2006). What causes specific language impairment in children? *Current Directions in Psychological Science*, 15, 217-221.
- Blaser, R., & Gerlai, R. (2006). Behavioral phenotyping in zebrafish: Comparison of three behavioral quantification methods. *Behavior Research Methods*, 38, 456-469.
- Blonigen, D.M., Hicks, B.M., Krueger, R.E., Patrick, C.J., & Iacono, W.G. (2006). Continuity and change in psychopathic traits as measured via normal-range personality: A longitudinal-biometric study. *Journal of Abnormal Psychology*, 115, 85-95.
- Bloom, E.E., & Kupfer, D.J. (1995). *Psychopharmacology: A fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- Bobb, A.J., Castellanos, F.X., Addington, A.M., & Rapoport, J.L. (2006). Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B, 551-565.
- Bock, G.R., & Goode, J.A. (1996). *Genetics of criminal and anti-social behaviour*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Bohman, M. (1996). Predisposition to criminality: Swedish adoption studies in retrospect. In G.R. Bock & J.A. Goode (Eds.), *Genetics of criminal and antisocial behaviour* (pp. 99-114). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Bohman, M., Cloninger, C.R., Sigvardsson, S., & von Knorring, A.L. (1982). Predisposition to petty criminals in Swedish adoptees. I. Genetic and environmental heterogeneity. *Archives of General Psychiatry*, 39, 12 3 3-12 41.
- Bohman, M., Cloninger, C.R., von Knorring, A.L., & Sigvardsson, S. (1984). An adoption study of somatoform disorders. III. Cross-fostering analysis and genetic relationship to alcoholism and criminality. *Archives of General Psychiatry*, 41, 872-878.
- Bokhorst, C.L., Bakermans-Kranenburg, M.J., Fearon, R.M., van Ijzendoorn, M.H., Fonagy, P., & Schuengel, C. (2003). The importance of shared environment in mother-infant attachment security: A behavioral genetic study. *Child Development*, 74, 1769-1782.
- Bolinskey, P.K., Neale, M.C., Jacobson, K.C., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2004). Sources of individual differences in stressful life event exposure in male and female twins. *Twin Research*, 7, 33-38.
- Bolton, D., Eley, T.C., O'Connor, T.G., Perrin, S., Rabe-Hesketh, S., Rijdsdijk, F.E., et al. (2006). Prevalence and genetic and environmental influences on anxiety disorders in 6-year-old twins. *Psychological Medicine*, 36, 335-344.
- Bolton, D., & Hill, J. (2004). *Mind, meaning and mental disorder: The nature of causal explanation in psychology and psychiatry*. Oxford: Oxford University Press.
- Book, J.A. (1957). Genetical investigation in a north Swedish population: The offspring of first-cousin marriages. *Annals of Human Genetics*, 21, 191-221.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3, 872-882.
- Borkenau, P., Riemann, R., Spinath, F.M., & Angleitner, A. (2006). Genetic and environmental influences on person X situation profiles. *Journal of Personality*, 74, 1451-1480.
- Bouchard, C., Tremblay, A., Depres, J., Nadeau, A., Lupien, P.J., Theriault, G., et al. (1990). The response to long-term overfeeding in identical twins. *New England Journal of Medicine*, 322, 1477-1482.
- Bouchard, T.J., Jr., & Loehlin, J.C. (2001). Genes, evolution, and personality. *Behavior Genetics*, 31, 243-273.

- Bouchard, T.J., Jr., Lykken, D.T, McGue, M., Segal, N.L., & Tellegen, A. (1990). Sources of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, 250, 223-228.
- Bouchard, T.J., Jr., Lykken, D.T, McGue, M., Segal, N.L., & Tellegen, A (1997). Genes, drives, environment, and experience: EPD theory revised. In CP Benbow & D. Lubinski (Eds.), *Intellectual talent: Psychometric and social issues* (pp. 5-43). Baltimore: John Hopkins University Press.
- Bouchard, T.J., Jr., & McGue, M. (1981). Familial studies of intelligence: A review. *Science*, 212, 1055-1059.
- Bouchard, T.J., Jr., & Propping, P (Eds.). (1993). *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Bovet, D. (1977). Strain differences in learning in the mouse. In A Oliverio (Ed.), *Genetics, environment and intelligence* (pp. 79-92). Amsterdam: North-Holland.
- Bovet, D., Bovet-Nitti, E, & Oliverio, A. (1969). Genetic aspects of learning and memory in mice. *Science*, 163, 139-149.
- Braeckman, B.P., & Vanfleteren, J.R (2007). Genetic control of longevity in *C. elegans*.: *Experimental Gerontology*, 42, 90-98.
- Brandenburg, NA, Friedman, R.M., & Silver, S.E. (1990). The epidemiology of childhood psychiatric disorders: Prevalence findings from recent studies. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 76-83.
- Brandt, J., Welsh, KA., Brietner, J.C., Folstein, M.E, Helms, M., & Christian, J.C (1993). Hereditary influences on cognitive functioning in older men: A study of 4000 twin pairs. *Archives of Neurology*, 50, 599-603.
- Bratko, D., (1997). Twin studies of verbal and spatial abilities. *Personality and Individual Differences*, 23, 365-369.
- Bratko, D., & Butkovic, A (2007). Stability of genetic and environmental effects from adolescence to young adulthood: Results of Croatian longitudinal twin study of personality. *Twin Research and Human Genetics*, 10, 151-157.
- Braungart, J.M., Fulker, D. W, & Plomin, R. (1992). Genetic mediation of the home environment during infancy: A sibling adoption study of the HOME. *Developmental Psychology*, 28, 1048-1055.
- Braungart, J.M., Plomin, R., DeFries, J.c., & Fulker, D.W (1992). Genetic influence on tester-rated infant temperament as assessed by Bayley's Infant Behavior Record: Nonadoptive and adoptive siblings and twins. *Developmental Psychology*, 28, 40-47.
- Bray, G.A. (1986). Effects of obesity on health and happiness. In KE. Brownell & J.P Foreyt (Eds.), *Handbook of eating disorders: Physiology, psychology and treatment of obesity, anorexia, and bulimia* (pp. 1-44). New York: Basic Books.
- Breen, EM., Plomin, R., & Wardle, J. (2006). Heritability of food preferences in young children. *Physiological Behavior*, 88, 443-447.
- Breitner, J.C., Welsh, KA., Gau, B.A., McDonald, WM., Steffens, D.C., Saunders, A.M., et al. (1995). Alzheimer's disease in the National Academy of Sciences-National Research Council Registry of Aging Twin Veterans. IH. Detection of cases, longitudinal results, and observations on twin concordance. *Archives of Neurology*, 52, 763-771.
- Brennan, P.A., Mednick, S.A., & Jacobsen, B. (1996). Assessing the role of genetics in crime using adoption cohorts. In G.R. Bock & J.A. Goode (Eds.), *Genetics of criminal and anti-social behaviour* (pp. 115-128). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Brett, D., Pospisil, H., Valcárcel, J., Reich, J., & Bork, P (2002). Alternative splicing and genome complexity. *Nature Genetics*, 30, 29-30.
- Broadhurst, P.L. (1978). *Drugs and the inheritance of behaviour*. New York: Plenum.
- Brody, N. (1992). *Intelligence* (2nd ed.). New York: Academic Press.
- Broms, U., Silventoinen, K, Madden, P.A., Heath, A.C., & Kaprio, J. (2006). Genetic architecture of smoking behavior: A study of Finnish adult twins. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 64-72.
- Brouwer, S.I., van Beijsterveldt, T.c., Bartels, M., Hudziak, J.J., & Boomsma, D.I. (2006). Influences on achieving motor milestones: A twin-singleton study. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 424-430.
- Brown, S.D., Hancock, J.M., & Gates, H. (2006). Understanding mammalian genetic systems: The challenge of phenotyping in the mouse. *PLoS Genetics*, 2, E118.
- Brunner, H.G. (1996). MAOA deficiency and abnormal behaviour. In G.R. Bock & J.A. Goode (Eds.), *Genetics of criminal and anti-social behaviour* (pp. 155-164). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Brunner, H.G., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H., & van Oost, B.A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262, 578-580.

- Bruun, K, Markkananen, T., & Partanen, J. (1966). *Inheritance of drinking behaviour: A study of adult twins*. Helsinki, Finland: Finnish Foundation for Alcohol Research.
- Buchwald, D., Herrell, R., Ashton, S., Belcourt, M., Schmaling, K, Sullivan, P., et al. (2001). A twin study of chronic fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 63, 936-943.
- Buck, KJ., Crabbe, J.c., & Belknap, J.K (2000). Alcohol and other abused drugs. In D.W Pfaff, WH. Berrettini, T.H. Joh, & S.c. Maxson (Eds.), *Genetic influences on neural and behavioral functions* (pp. 159-183). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Buck, KJ., Rademacher, B.S., Metten, P., & Crabbe, J.G (2002). Mapping murine 10ei for physical dependence on ethanol. *Psychopharmacology*, 160, 398-407.
- Bulfield, G., Siller, WG., VVight, PAL., & Moore, KJ. (1984). X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 81, 1189-1192.
- Bulik, GM. (2005). Exp10ring the gene-environment nexus in eating disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30,335-339.
- Bulik, GM., Sullivan, PE, Tozzi, E, Furberg, H., Lichtenstein, P, & Pedersen, N.L. (2006). Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63, 305-312.
- Bulik, GM., Sullivan, PE, Wade, T.D., & Kendler, KS. (2000). Twin studies of eating disorders: A review. *International Journal of Eating Disorders*, 27, 1-20.
- Buller, D.J. (2005a). *Adapting minds: Evolutionary psychology and the persistent quest for human nature*. London: Bradford Books.
- Buller, D.J. (2005b). Evolutionary psychology: The emperor's new paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 277-283.
- Bullock, B.M., Deater-Deckard, K, & Leve, L.D. (2006). Deviant peer affiliation and problem behavior: A test of genetic and environmental influences. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 34, 29-41.
- Burgess, R.L., & Draais, A.A. (1999). Beyond the "Cinderella effect"-Life history theory and child maltreatment. *Human Nature*, 10, 373-398.
- Burke, KG, Burke, J.D., Roe, D.S., & Regier, DA. (1991). Comparing age at onset of major depression and other psychiatric disorders by birth cohorts in five D.S. community populations. *Archives of General Psychiatry*, 48, 789-795.
- Burks, B. (1928). The relative influence of nature and nurture upon mental development: A comparative study on foster parent-foster child resemblance. *Yearbook of the National Society for the Study of Education. Part 1*, 27, 219-316.
- Burt, S.A., Krueger, R.E, McGue, M., & Iacono, W (2003). Parent-child conflict and the comorbidity among childhood externalizing disorders. *Archives of General Psychiatry*, 60, 505-513.
- Burt, S.A., McGue, M., Carter, L.A., & Iacono, WG. (2007). The different origins of stability and change in antisocial personality disorder symptoms. *Psychological Medicine*, 37, 27-38.
- Burt, SA., McGue, M., Iacono, WG., & Krueger, R.E (2006). Differential parent-child relationships and adolescent externalizing symptoms: Cross-lagged analyses within a monozygotic twin differences design. *Developmental Psychology*, 42, 1289-1298.
- Burt, S.A., McGue, M., Krueger, RE, & Iacono, WG. (2005). How are parent-child conflict and childhood externalizing symptoms related over time? Results from a genetically informative cross-lagged study. *Development and Psychopathology*, 17, 145-165.
- Busjahn, A. (2002). Twin registers across the globe: What's out there in 2002? *Twin Research*, 5, v-vi.
- Buss, A.H., & Plomin, R. (1984). *Temperament: Early developing personality traits*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Buss, D.M. (1994a). *The evolution of desire: Strategies of human mating*. New York: Basic Books.
- Buss, D.M. (1994b). The strategies of human mating. *American Scientist*, 82, 238-249.
- Buss, D.M. (1995). Evolutionary psychology-A new paradigm for psychological science. *Psychological Inquiry*, 6, 1-30.
- Buss, D.M. (2003). *The evolution of desire: strategies of human mating*, revised edition. New York: Basic Books.
- Buss, D.M. (Ed.). (2005a). *The handbook of evolutionary psychology*. New York: Wiley. Buss, D.M. (2005b). *The murderer next door: Why the mind is designed to kill*. New York: Penguin Press.
- Buss, D.M. (2007). *Evolutionary psychology: The new science of the mind* (3rd ed.). Boston: Allyn & Bacon.
- Buss, D.M., & Greiling, H. (1999). Adaptive individual differences. *Journal of Personality*, 67, 209-243.
- Butcher, L.M., Meaburn, E., Craig, I., Schalkwyk, L.c., & Plomin, R (2006). A genomewide associa-

- tion scan for GE interplay in childhood. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 722.
- Butcher, L.M., Meaburn, E., Dale, P.S., Sham, P., Schalkwyk, L.c., Craig, I.W, et al. (2005). Association analysis of mild mental impairment using DNA pooling to screen 432 brain-expressed single-nucleotide polymorphisms. *Molecular Psychiatry*, 10, 384-392.
- Butcher, L.M., Meaburn, E., Knight, J., Sham, P., Schalkwyk, L.c., Craig, I.W, et al. (2005). SNPs, microarrays, and pooled DNA: Identification of four loci associated with mild mental impairment in a sample of 6000 children. *Human Molecular Genetics*, 14, 1315-1325.
- Butcher, L.M., Meaburn, E., Liu, L., RiU, L., Al-Chalabi, A, Plomin, R, et al. (2004). Genotyping pooled DNA on microarrays: A systematic genome screen of thousands of SNPs in large samples to detect QTLs for complex traits. *Behavior Genetics*, 34, 549-555.
- Butler, R.J., Galsworthy, M.J., Rijdsdijk, F., & Plomin, R (2001). Genetic and gender influences on normal bladder control: A study of 2900 3-year-old twin pairs. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 35, 177-183.
- Byrne, B., Samuelsson, S., Wadsworth, S., Hulslander, J., Corley, R, DeFries, J.c., et al. (2007). Longitudinal twin study of early literacy development: Preschool through grade 1. *Reading and Writing*, 20, 77-102.
- Byrne, B., Wadsworth, S., Corley, R, Samuelsson, S., Quain, P, DeFries, J.c., et al. (2005). Longitudinal twin study of early literacy development: Preschool and kindergarten phases. *Scientific Studies of Reading*, 9, 219-235.
- Cadoret, R.J., Cain, C.A, & Crowe, R.R (1983). Evidence for gene-environment interaction in the development of adolescent antisocial behaviour. *Behavior Genetics*, 13, 301-310.
- Cadoret, R.J., O'Gorman, T.W, Heywood, E., & Troughton, E. (1985). Genetic and environmental factors in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 9, 155-164.
- Cadoret, R.J., & Stewart, M.A. (1991). An adoption study of attention-deficit hyperactivity aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Comprehensive Psychiatry*, 32, 73-82.
- Cadoret, R.J., Yates, W.R, Troughton, E., & Woodworth, G. (1995). Gene-environment interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 916-924.
- Caldwell, B.M., & Bradley, R.H. (1978). *Home observation for measurement of the environment*. Little Rock: University of Arkansas.
- Callinan, P.A., & Feinberg, A.P (2006). The emerging science of epigenomics. *Human Molecular Genetics*, 15, R95-R101.
- Camp, N.J., Lowry, M.R, Richards, R.L., Plenk, A.M., Carter, c., Hensel, C.H., et al. (2005). Genome-wide linkage analyses of extended Utah pedigrees identifies loci that influence recurrent, early-onset major depression and anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 135, 85-93.
- Cannon, T.D., Mednick, S.A., Parnas, J., Schulsinger, F., Praestholm, J., & Vestergaard, A (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I Contributions of genetic and perinatal factors. *Archives of General Psychiatry*, 50, 551-564.
- Canter, S. (1973). Personality traits in twins. In G. Claridge, S. Canter, & W.L Hume (Eds.), *Personality differences and biological variations* (pp. 21-51). New York: Pergamon Press.
- Cantor, C. (2005). *Evolution and posttraumatic stress*. London: Routledge.
- Cantwell, D.P (1975). Genetic studies of hyperactive children: Psychiatric illness in biological and adoptive parents. In R.R Fieve, D. Rosenthal, & H. BriU (Eds.), *Genetic research in psychiatry* (pp. 273-280). Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Capecchi, M.R (1994). Targeted gene replacement. *Scientific American*, 270, 52-59.
- Capron, c., & Duyme, M. (1989). Assessment of the effects of socioeconomic status on IQ in a family cross-fostering study. *Nature*, 340, 552-554.
- Capron, c., & Duyme, M. (1996). Effect of socioeconomic status of biological and adoptive parents on WISC-R subtest scores of their French adopted children. *Intelligence*, 22, 259-275.
- Cardno, A.G., & Gottesman, I.I (2000). Twin studies of schizophrenia: From bowand-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 12-17.
- Cardno, A.G., Jones, L.A, Murphy, K.c., Sanders, R.D., Asherson, P.J., Owen, M.J., et al. (1998). Dimensions of psychosis in affected sibling pairs. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 841-850.
- Cardno, A.G., Rijdsdijk, F.Y., Sham, P.c., Murray, R.M., & McGuffin, P (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 159, 539-545.

- Cardon, L.R (1994a). Height, weight and obesity. In J.c. DeFries, R Plomin, & D.W Fulker (Eds.), *Nature and nurture during middle childhood* (pp. 165-172). Cambridge, MA: BlackweU.
- Cardon, L.R (1994b). Specific cognitive abilities. In J.c. DeFries, R Plomin, & D.W Fulker (Eds.), *Nature and nurture during middle childhood* (pp. 57-76). Oxford: Blackwell.
- Cardon, L.R, & Abecasis, G.R (2003). Using haplotype blocks to map human complex trait loci. *Trends in Genetics*, 19, 13 5-140.
- Cardon, L.R., & Bell, J. (2001). Association study designs for complex diseases. *Nature Genetics*, 2, 91-99.
- Cardon, L.R, & Fulker, D.W (1993). Genetics of specific cognitive abilities. In R Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 99-120). Washington, DC: American Psychological Association.
- Cardon, L.R, Smith, S.D., Fulker, D.W, Kimberling, W.J., Pennington, B.F., & DeFries, J.c. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, 266, 276-279.
- Carey, G. (1986). Sibling imitation and contrast effects. *Behavior Genetics*, 16, 319-341. Carey, G. (1992). Twin imitation for anti-social behavior: Implications for genetic and family environmental research. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 18-25.
- Carmelli, D., Swan, G.E., & Cardon, L.R. (1995). Genetic mediation in the relationship of education to cognitive function in older people. *Psychology of Aging*, 10,48-53.
- Carninci, P (2006). Tagging mammalian transcription complexity. *Trends in Genetics*, 22, 501-510.
- Caron, M.G. (1996). Images in neuroscience. Molecular biology, II. A dopamine transporter mouse knockout. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1515.
- Carroll, J.B. (1993). *Human cognitive abilities*. New York: Cambridge University Press. Carroll, J.B. (1997). Psychometrics, intelligence, and public policy. *Intelligence*, 24, 25-52.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W, et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Caspi, A., & Moffitt, T.E. (1995). The continuity of maladaptive behaviour: From description to understanding of antisocial behaviour. In D. Cicchetti & D.J. Cohen (Eds.), *Developmental psychopathology*, Volume 2: *Risk, disorder, and adaptation* (pp. 472-511). New York: Wiley.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., et al. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57,1117-1127.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Morgan, J., Rutter, M., Taylor, A., Arseneault, L., et al. (2004). Maternal expressed emotion predicts children's antisocial behavior problems: Using monozygotic-twin differences to identify environmental effects on behavioral development. *Developmental Psychology*, 40, 149-161.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W, Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Cassidy, S.B., & Schwartz, S. (1998). Prader-Willi and Angelman syndromes: Disorders of genomic imprinting. *Medicine*, 77, 140-151.
- Casto, S.D., DeFries, J.c., & Fulker, D.W (1995). Multivariate genetic analysis of Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) factors. *Behavior Genetics*, 25, 25-32.
- Cattell, R.B. (1982). *The inheritance of personality and ability*. New York: Academic Press. Chapman, N.H., 190, R.P, Thomson, J.B., Matsushita, M., Brkanac, Z., Holzman, T, et al. (2004). Linkage analyses of four regions previously implicated in dyslexia: Confirmation of a locus on chromosome 15q. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 131, 67-75.
- Chawla, S. (1993). Demographic aging and development. *Generations*, 17, 20-23. Chen, L., & Woo, S.L. (2005). Complete and persistent phenotypic correction of phenylketonuria in mice by site-specific genome integration of murine phenylalanine hydroxylase cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102,15581-15586.
- Cherniske, E.M., Carpenter, T.O., Klaiman, C., Young, E., Bregman, J., Insogna, K., et al. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 131,255-264.
- Cherny, S.S., Fulker, D.W, Emde, R.N., Robinson, J., Corley, R.P, Reznick, J.S., et al. (1994). Continuity and change in infant shyness from 14 to 20 months. *Behavior Genetics*, 24, 365-379.
- Cherny, S.S., Fulker, D.W, & Hewitt, J.K. (1997). Cognitive development from infancy to middle childhood. In R.J. Sternberg & E.L. Grigorenko (Eds.), *Intelligence, heredity and environment* (pp. 463-482). Cambridge: Cambridge University Press.

- Chesler, E.J., Lu, L., Shou, S., Qu, Y., Gu, J., Wang, J., et al. (2005). Complex trait analysis of gene expression uncovers polygenic and pleiotropic networks that modulate nervous system function. *Nature Genetics*, 37, 233-242.
- Cheung, V.G., Conlin, L.K., Weber, T.M., Arcaro, M., Jen, K.Y., Morley, M., et al. (2003). Natural variation in human gene expression assessed in lymphoblastoid cells. *Nature Genetics*, 33, 422-425.
- Chipuer, H.M., & Plomin, R. (1992). Using siblings to identify shared and non-shared HOME items. *British Journal of Developmental Psychology*, 10, 165-178.
- Chipuer, H.M., Plomin, R., Pedersen, N.L., McClearn, G.E., & Nesselroade, J.R. (1993). Genetic influence on family environment: The role of personality. *Developmental Psychology*, 29, 110-118.
- Chipuer, H.M., Rovine, M.J., & Plomin, R. (1990). LISREL modeling: Genetic and environmental influences on IQ revisited. *Intelligence*, 14, 11-29.
- Christensen, K., Johnson, T.E., & Vaupel, J.W. (2006). The quest for genetic determinants of human longevity: Challenges and insights. *Nature Reviews Genetics*, 7, 436-448.
- Christensen, K., Petersen, L., Skytthe, A., Herskind, A.M., McGue, M., & Bingley, P. (2006). Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: Follow-up study. *British Medical Journal*, 333, 1095.
- Christensen, K., Vaupel, J.W., Holm, N.V., & Yashlin, A.I. (1995). Mortality among twins after age 6: Foetal origins hypothesis versus twin method. *British Medical Journal*, 310, 432-436.
- Christiansen, K.O. (1977). A preliminary study of criminality among twins. In S. Mednick & K.O. Christiansen (Eds.), *Biosocial bases of criminal behavior* (pp. 89-108). New York: Gardner Press, Inc.
- Christiansen, L., Frederiksen, H., Schousboe, K., Skytthe, A., Wurmb-Schwark, N., Christensen, K., et al. (2003). Age- and sex-differences in the validity of questionnaire-based zygosity in twins. *Twin Research*, 6, 275-278.
- Chua, S.e., Jr., Chung, W.K., Wu-Peng, X.S., Zhang, Y., Liu, S.M., Tartaglia, L., et al. (1996). Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*, 271, 994-996.
- Churchill, G.A., Airey, D.e., Allayee, H., Angel, J.M., Attie, A.D., Beatty, J., et al. (2004). The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits. *Nature Genetics*, 36, 113 3-113 7.
- Cichowski, K., Shih, T.S., Schmitt, E., Santiago, S., Reilly, K., McLaughlin, M.E., et al. (1999). Mouse models of tumor development in neurofibromatosis type 1. *Science*, 286, 2172-2176.
- Claridge, G., & Hewitt, J.K. (1987). A biometrical study of schizotypy in a normal population. *Personality and Individual Differences*, 8, 303-312.
- Clementz, B.A., McDowell, J.E., & Zisook, S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenic patients and their first-degree biological relatives. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 277-287.
- Cloninger, C.R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44, 573-588.
- Cloninger, C.R. (2002). The relevance of normal personality for psychiatrists. In J. Benjamin, R. Ebstein, & R.H. Belmaker (Eds.), *Molecular genetics and human personality*. New York: American Psychiatric Press.
- Cloninger, C.R., Bohman, M., & Sigvardsson, S. (1981). Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry*, 38, 861-868.
- Cloninger, C.R., Sigvardsson, S., Bohman, M., & von Knorring, A.L. (1982). Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees: A cross fostering analysis of gene-environment interaction. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1242-1247.
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., & Przybeck, T.R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.
- Cobb, J.P., Mindrinos, M.N., Miller-Graziano, C., Calvano, S.E., Baker, H.v., Xiao, W., et al. (2005). Application of genome-wide expression analysis to human health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102, 4801-4806.
- Cohen, B.H. (1964). Family patterns of mortality and life span. *Quarterly Review of Biology*, 39, 130-181.
- Cohen, P., Cohen, J., Kasen, S., Velez, C.N., Hartmark, C., Johnson, J., et al. (1993). An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. I. Age and gender-specific prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 851-867.
- Collier, D.A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., et al. (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: Possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1, 453-460.

- Collins, AC. (1981). A review of research using short-sleep and long-sleep mice. In G.E. McClearn, RA Deitrich, & VG. Erwin (Eds.), *Development of animal models as pharmacogenetic tools* (6th ed.). USDHHS-NIAAA Research Monof5Faph No. 6 (pp. 161-170). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Collins, F.S. (2006a). *The language of God: A scientist presents evidence for belie!* New York: Simon & Schuster.
- Collins, F.S. (2006b). 2005 William Allan Award address. No longer just looking under the lamp-post. *American Journal of Human Genetics*, 79, 421-426.
- Collins, F.S., Green, E.D., Guttmacher, A.E., & Guyer, M.S. (2003). A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422, 835-847.
- Collins, F.S., & McKusick, VA (2001). Implications of the Human Genome Project for medical science. *Journal of the American Medical Association*, 285, 540-544.
- Constantino, J.N., & Todd, RD. (2003). Autistic traits in the general population: A twin study. *Archives of General Psychiatry*, 60, 524-530.
- Cook, E.H., Jr., Courchesne, RY., Cox, N.J., Lord, C., Gonen, D., Guter, S.J., et al. (1998). Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15 q 11-13 markers. *American Journal of Human Genetics*, 62, 1077-1083.
- Cooper, RM., & Zubek, J.P (1958). Effects of enriched and restricted early environments on the learning ability of bright and dull rats. *Canadian Journal of Psychology*, 12, 159-164.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, WJ., Shmechel, D.E., Gaskell, Pc., Jr., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 7, 180-184.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Stritunatter, WJ., Schmechel, D.E., Gaskell, Pc., Small, G.W, et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921-923.
- Coren, S. (2005). *The intelligence of dogs: A guide to the thoughts, emotions, and inner lives of our canine companions*. New York: Simon & Schuster.
- Correa, C.R, & Cheung, Y.G. (2004). Genetic variation in radiation-induced expression phenotypes. *American Journal of Human Genetics*, 75, 885-890.
- Costa, EE (2005). Non-coding RNAs: New players in eukaryotic biology. *Gene*, 357, 83-94.
- Costa, PT, & McCrae, RR (1994). Stability and change in personality from adolescence through adulthood. In C.E Haverson, Jr., G.A. Kohnstamm, & RP. Martin (Eds.), *The developing structure of temperament and personality from infancy to adulthood* (pp. 139-150). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Costa, R, & Kyriacou, c.P (1998). Functional and evolutionary implications of variation in clock genes. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 659-664.
- Cotton, N.S. (1979). The familial incidence of alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, 40,89-116.
- Coude, EX., Mignot, c., Lyonnet, S., & Munnich, A. (2006). Academic impairment is the most frequent complication of neurofibromatosis type-1 (NF1) in children. *Behavior Genetics*, 36, 660-664.
- Crabbe, J.c., Belknap, J.K, & Buck, KJ. (1994). Genetic animal models of alcohol and drug abuse. *Science*, 264,1715-1723.
- Crabbe, J.c., & Harris, RA. (1991). *The genetic basis of alcohol and drug actions*. New York: Plenum.
- Crabbe, J.c., Kosobud, A., Young, E.R., Tam, B.R., & McSwigan, J.D. (1985). Bidirectional selection for susceptibility to ethanol withdrawal seizures in *Mus musculus* *Behavior Genetics*, 15, 521-536.
- Crabbe, J.c., Phillips, TJ., Buck, KJ., Cunningham, c.L., & Belknap,J.K (1999). Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: Recent progress and future directions. *Trends in Neurosciences*, 22, 173-179.
- Crabbe, J.c., Phillips, TJ., Feller, D.J., Hen, R, Wenger, C.D., Lessov, C.N., et al. (1996). Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5- HT 1B serotonin receptors. *Nature Genetics*, 14, 98-101.
- Crabbe, J.c., Phillips, TJ., Harris, RA., Arends, MA, & Koob, G.E (2006). Alcoholrelated genes: Contributions from studies with genetically engineered mice. *Addiction Biology*, 11, 195-269.
- Crabbe, J.c., Wahlsten, D., & Dudek, B.c. (1999). Genetics of mouse behavior: Interactions with laboratory environment. *Science*, 284, 1670-1672.
- Craddock, N., & Forty, L. (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*, 14, 660-668.
- Craddock, N., O'Donovan, M.C., & Owen, M.J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: Dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, 42, 193-204.
- Craddock, N., & Owen, M.J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186, 364-366.

- Craddock, N., Owen, M.J., & O'Donovan, M.C. (2006). The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: Evidence and lessons. *Molecular Psychiatry*, 11, 446-458.
- Crawford, C.B., & Salmon, c.A. (2004). *Evolutionary psychology, public policy and personal decisions*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Crawford, D.C., Acuna, J.M., & Sherman, S.L. (2001). FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genetics in Medicine*, 3, 359-371.
- Crawley, J.N. (2003). Behavioral phenotyping of rodents. *Comparative Medicine*, 53, 140-146.
- Crawley, J.N. (2007). *What's wrong with my mouse: Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice* (2nd ed.). \Vilmington, DE: \Viley-Liss.
- Cronk, N.J., Slutske, W.S., Madden, P.A., Bucholz, K.K., Reich, W., & Heath, A.C. (2002). Emotional and behavioral problems among female twins: An evaluation of the equal environments assumption. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 829-837.
- Crow, T.J. (1985). The two syndrome concept: Origins and current states. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 471-486.
- Crowe, R.R. (1972). The adopted offspring of women criminal offenders: A study of their arrest records. *Archives of General Psychiatry*, 27, 600-603.
- Crowe, R.R. (1974). An adoption study of anti-social personality. *Archives of General Psychiatry*, 31, 785-791.
- Cruts, M., van Duijn, C.M., Backhovens, H., van den Broeck, M., & Wehnert, A. (1998). Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 7, 43-51.
- Cummings, J.L., & Benson, D.F. (1992). *Dementia: A clinical approach*. Boston: Butterworth.
- Curry, J., Bebb, G., Moffat, J., Young, D., Khaidakov, M., Mortimer, A., et al. (1997). Similar mutant frequencies observed between pairs of monozygotic twins. *Human Mutation*, 9, 445-451.
- Dale, P.S., Simonoff, E., Bishop, D.V.M., Eley, T.C., Oliver, B., Price, T.S., et al. (1998). Genetic influence on language delay in two-year-old children. *Nature Neuroscience*, 1, 324-328.
- Daly, M., & Wilson, M. (1999). *The truth about Cinderella*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Daniels, J.K., Owen, M.J., McGuffin, P., Thompson, L., Determan, D.K., Chorney, K., et al. (1994). IQ and variation in the number of fragile X CGG repeats: No association in a normal sample. *Intelligence*, 19, 45-50.
- Darvasi, A. (1998). Experimental strategies for the genetic dissection of complex traits in animal models. *Nature Genetics*, 18, 19-24.
- Darwin, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. London: John Murray.
- Darwin, C. (1871). *The descent of man and selection in relation to sex*. London: John Murray.
- Darwin, C. (1877). A biographical sketch of an infant. *Mind*, 2, 285-294.
- Darwin, C. (1896). *Journal of researches into the natural history and geology of the countries visited during the voyage of H.M.S. Beagle round the world under the command of Captain Fitz Roy, T.N.* New York: Appleton.
- Dasgupta, B., & Gutmann, D.H. (2003). Neurofibromatosis 1: Closing the GAP between mice and men. *Current Opinion in Genetics and Development*, 13, 20-27.
- Davidson, J.R.T., Hughes, D., Blazer, D.G., & George, L. (1991). Posttraumatic stress disorder in the community: An epidemiological study. *Psychological Medicine*, 21, 713-721.
- Davis, M.H., Luce, e., & Kraus, S.J. (1994). The heritability of characteristics associated with dispositional empathy. *Journal of Personality*, 62, 369-391.
- Davis, R.L. (2004). Olfactory learning. *Neuron*, 44, 31-48.
- Davis, R.L. (2005). Olfactory memory formation in *Drosophila*: From molecular to systems neuroscience. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 275-302.
- Dawkins, R. (1976). *The selfish gene*. New York: Oxford University Press.
- Dawkins, R. (2006). *The God delusion*. Bantam Press.
- Deary, L.J. (2000). *Looking down on human intelligence: From psychometrics to the brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Deary, L.J. (2001). Human intelligence differences: Towards a combined experimental differential approach. *Trends in Cognitive Science*, 5, 164-170.
- Deary, L.J., Pattie, A., Wilson, V., & Whalley, L.J. (2005). The cognitive cost of being a twin: Two whole-population surveys. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 376-383.
- Deary, L.J., Spinath, E.M., & Bates, T. (2006). Genetics of intelligence. *European Journal of Human Genetics*, 14, 690-700.

- Deary, L.J., Whiteman, M.e., Pattie, A., Starr, J.M., Hayward, e., Wright, A.E, et al. (2002). Cognitive change and the APOE epsilon 4 allele. *Nature*, 418, 932.
- Deary, L.J., Whiteman, M.e., Pattie, A., Starr, J.M., Hayward, e., Wright, A.E, et al. (2004). Apolipoprotein E gene variability and cognitive functions at age 79: A follow-up of the Scottish mental survey of 1932. *Psychological Aging*, 19, 367-371.
- Deary, L.J., Whiteman, M.e., Starr, J.M., Whalley, L.J., & Fox, H.e. (2004). The impact of childhood intelligence on later life: Following up the Scottish mental surveys of 1932 and 1947. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 130-147.
- Deary, L.J., Wright, A.E, Harris, S.E., Whalley, L.J., & Starr, J.M. (2004). Searching for genetic influences on normal cognitive aging. *Trends in Cognitive Science*, 8, 178-184.
- Deater-Deckard, K., & O'Connor, T.G. (2000). Parent-child mutuality in early childhood: Two behavioral genetic studies. *Developmental Psychology*, 36, 561-570.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., & Engel, A.K. (2006). Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 558-563.
- de Castro, J.M. (1999). Behavioral genetics of food intake regulation in free-living humans. *Nutrition*, 15, 550-554.
- Decker, S.N., & Vandenberg, S.G. (1985). Colorado twin study of reading disability. In D.E. Gray & J.E. Kavanagh (Eds.), *Biobehavioral measures of dyslexia* (pp. 123-135). Parkton, MD: York Press.
- Deconinck, N., & Dan, B. (2007). Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: Current hypotheses. *Pediatric neurology*, 36, 1-7.
- DeFries, J.C., & Alarcón, M. (1996). Genetics of specific reading disability. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 2, 39-47.
- DeFries, J.e., & Fulker, D.W (1985). Multiple regression analysis of twin data. *Behavior Genetics*, 15,467-473.
- DeFries, J.e., & Fulker, D.W (1988). Multiple regression analysis of twin data: Etiology of deviant scores versus individual differences. *Aeta Geneticae Medicae et Gemellologicae*, 37, 205-216.
- DeFries, J.e., Fulker, D.W, & LaBuda, M.e. (1987). Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature*, 329, 537-539.
- DeFries, J.c., Gervais, M.C., & Thomas, EA (1978). Response to 30 generations of selection for open-field activity in laboratory mice. *Behavior Genetics*, 8, 3-13.
- DeFries, J.c., & Gillis,J.J. (1993). Genetics and reading disability. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 121-145). Washington, DC: American Psychological Association.
- DeFries, J.C., Johnson, R.c., Kuse, A.R., McClearn, G.E., Polovina,J., Vandenberg, S.G., et al. (1979). Familial resemblance for specific cognitive abilities. *Behavior Genetics*, 9, 23-43.
- DeFries, J.C., Knopik, V.S., & Wadsworth, S.J. (1999). Colorado Twin Study of reading disability. In D.D. Duane (Ed.), *Reading and attention disorders: Neurobiological correlates* (pp. 17-41). Baltimore: York Press.
- DeFries, J.c., Vandenberg, S.G., & McClearn, G.E. (1976). Genetics of specific cognitive abilities. *Annual Review of Genetics*, 10, 179-207.
- DeFries, J.c., Vogler, G.P, & LaBuda, M.C. (1986). Colorado Family Reading Study: An overview. In J.L. Fuller & E.c. Simmel (Eds.), *Perspectives in behavior genetics* (pp. 29-56). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- de Geus, E.J., Wright, M.J., Martin, N.G., & Boomsma, D.I. (2001). Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics*, 31, 489-495.
- Delaval, K., & Feil, R. (2004). Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting. *Current Opinion in Genetic Development*, 14, 188-195.
- DeLisi, L.E., Mirsky, A.E, Buchsbaum, M.S., van Kammen, D.P, Berman, K.E, Caton, c., et al. (1984). The Genain quadruplets 25 years later: A diagnostic and biochemical followup. *Psychiatric Research*, 13, 59-76.
- Dennett, D.C. (2006). *Breaking the spell: Religion as a natural phenomenon*. St Albans, UK: Allen Lane.
- Derks, E.M., Dolan, C.v., & Boomsma, D.I. (2006). A test of the equal environment assumption (EEA) in multivariate twin studies. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 403-411.
- Detterman, D.K. (1986). Human intelligence is a complex system of separate processes. In R.J. Sternberg & D.K. Detterman (Eds.), *What is intelligence? Contemporary viewpoints on its nature and measurement* (pp. 57-61). Norwood, NJ: Ablex.
- Devlin, B., Daniels, M., & Roeder, K. (1997). The heritability of IQ. *Nature*, 388, 468-471.
- de Vries, B.B.A., Pfundt, R., Leisink, M., Koolen, D.A., Vissers, L.E.L.M., Janssen, I.M., et al. (2005). Diagnostic genome profiling in mental retardation. *American Journal of Human Genetics*, 77,606-616.

- de Waal, E (1996). *Good natured: The origins of right and wrong in humans and other animals*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- de Waal, E (2002). Evolutionary psychology: The wheat and the chaff. *Current Directions in Psychological Science*, 11, 187-191.
- Dick, D.M., Agrawal, A., Schuckit, M.A., Bierut, L., Hinrichs, A., Fox, L., et al. (2006a). Marital status, alcohol dependence, and GABRA2: Evidence for gene-environment correlation and interaction. *Journal of Studies on Alcohol*, 67, 185-194.
- Dick, D.M., Aliev, E., Bierut, L., Goate, A., Rice, J., Hinrichs, A., et al. (2006b). Linkage analyses of IQ in the collaborative study on the genetics of alcoholism (COGA) sample. *Behavior Genetics*, 36, 77-86.
- Dick, D.M., & Bierut, L.J. (2006). The genetics of alcohol dependence. *Current Psychiatry Reports* 011:S, 8, 151-157.
- Dick, D.M., Jones, K., Saccone, N., Hinrichs, A., Wang, J.c., Goate, A, et al. (2006c). Endophenotypes successfully lead to gene identification: Results from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Behavior Genetics*, 36, 112-126.
- Dick, D.M., Rose, R.J., Viken, R.J., Kaprio, J., & Koskenvuo, M. (2001). Exploring gene-environment interactions: Socioregional moderation of alcohol use. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 625-632.
- DiLalla, L.F., & Gottesman, I.I. (1989). Heterogeneity of causes for delinquency and criminality: Lifespan perspectives. *Development and Psychopathology*, 1, 339-349.
- Dinwiddie, S.H., Hoop, J., & Gershon, E.S. (2004). Ethical issues in the use of genetic information. *International Review of Psychiatry*, 16, 320-328.
- DiPetrillo, K, Wang, X., Stylianou, I.M., & Paigen, B. (2005). Bioinformatics toolbox for narrowing rodent quantitative trait loci. *Trends in Genetics*, 21, 683-692.
- Dobzhansky, T. (1964). *Heredity and the nature of man* New York: Harcourt, Brace & World.
- Donarum, EA, Halperin, RE, Stephan, DA, & Narayanan, V. (2006). Cognitive dysfunction in NF1 knock-out mice may result from altered vesicular trafficking of APP/DRD3 complexo *BMC Neuroscience*, 7,22.
- D'Onofrio, B.M., Turkheimer, E.N., Eaves, L.J., Corey, L.A, Berg, K, Solaas, M.H., et al. (2003). The role of the children of twins design in elucidating causal relations between parent characteristics and child outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 44, 1130-1144.
- D'Onofrio, B.M., Turkheimer, E., Emery, R.E., Slutske, W.S., Heath, A.c., Madden, P.A., et al. (2006). A genetically informed study of the processes underlying the association between parental marital instability and offspring adjustment. *Developmental Psychology*, 42,486-499.
- Draghici, S., Khatri, P, Eklund, A.C., & Szallasi, Z. (2006). Reliability and reproducibility issues in DNA microarray measurements. *Trends in Genetics*, 22, 101-109.
- Dubnau, J., & Tully, T. (1998). Gene discovery in *Drosophila*: New insights for learning and memory. *Annual Review of Neurosciences*, 21, 407-444.
- Dunn, J.F, & Plomin, R. (1986). Determinants of maternal behavior toward three-year-old siblings. *British Journal of Developmental Psychology*, 4, 127-137.
- Durk, J.F, & Plomin, R. (1990). *Separate lives: Why siblings are so different*. New York: Basic Books.
- Duyme, M., Dumaret, A.c., & Tomkiewicz, S. (1999). How can we boost IQs of "dull children"? A late adoption study. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 96, 8790-8794.
- Dworkin, R.H. (1979). Genetic and environmental influences on person-situation interactions. *Journal of Research in Personality*, 13, 279-293.
- Dworkin, R.H., & Lenzenweger, M.F. (1984). Symptoms and the genetics of schizophrenia: Implications for diagnosis. *American Journal of Psychiatry*, 14, 1541-1546.
- Dykens, E.M., & Hodapp, R.M. (2001). Research in mental retardation: Toward an etiologic approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 49-71.
- Dykens, E.M., Hodapp, R.M., & Leckman, J.F. (1994). *Behavior and development in fragile X syndrome*. London: Sage.
- Eaves, L., Foley, D., & Silberg, J. (2003). Has the 'equal environments' assumption been tested in twin studies? *Twin Research*, 6, 486-489.
- Eaves, L., Rutter, M., Silberg, J.L., Shillady, L., Maes, H., & Pickles, A. (2000). Genetic and environmental causes of covariation in interview assessments of disruptive behavior in child and adolescent twins. *Behavior Genetics*, 30, 321-334.
- Eaves, L.J. (1976). A model for sibling effects in man. *Heredity*, 36, 205-214. Eaves, L.J., D'Onofrio, B., & Russell, R (1999). Transmission of religion and attitudes. *Twin Research*, 2, 59-61.
- Eaves, L.J., & Eysenck, H.J. (1976). Genetical and environmental components of inconsistency and unrepeatability in twins' responses to a neuroticism questionnaire. *Behavior Genetics*, 6, 145-160.

- Eaves, L.J., Eysenck, H.J., & Martin, N.G. (1989). *Genes, culture, and personality: An empirical approach*. London: Academic Press.
- Eaves, L.J., Heath, A.C., Martin, N.G., Maes, H., Neale, M., Kendler, K., et al. (1999). Comparing the biological and cultural inheritance of personality and social attitudes in the Virginia 30,000 study of twins and their relatives. *Twin Research*, 2, 62-80.
- Eaves, L.J., Heath, A.C., Neale, M.C., Hewitt, J.K., & Martin, N.G. (1998). Sex differences and non-additivity in the effects of genes in personality. *Twin Research*, 1, 131-137.
- Eaves, L.J., Kendler, K.S., & Schulz, S.c. (1986). The familial sporadic classification: Its power for the resolution of genetic and environmental etiological factors. *Journal of Psychiatric Research*, 20, 115-130.
- Eaves, L.J., Silberg, J.L., Hewitt, J.K., Meyer, J., Rutter, M., Simonoff, E., et al. (1993). Genes, personality and psychopathology: A latent class analysis of liability to symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in twins. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 285-303). Washington, DC: American Psychological Association.
- Eaves, L.J., Silberg, J.L., Meyer, J.M., Maes, H.H., Simonoff, E., Pickles, A., et al. (1997). Genetics and developmental psychopathology: 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 965-980.
- Ebstein, R.P. (2006). The molecular genetic architecture of human personality: Beyond self-report questionnaires. *Molecular Psychiatry*, 11, 427-445.
- Ebstein, R.P., & Belmaker, R.R. (1997). Saga of an adventure gene: Novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (*D4DR*) exon III repeat polymorphism. *Molecular Psychiatry*, 2, 381-384.
- Ebstein, R.P., & Kotler, M. (2002). Personality, substance abuse, and genes. In J. Benjamin, R. Ebstein, & R.H. Belmaker (Eds.), *Molecular genetics and human personality* (pp. 151-163). Washington, DC: American Psychiatric Press
- Ebstein, R.P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., et al. (1996). Dopamine D4 receptor (*D4DR*) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12, 78-80.
- Eckman, P. (1973). *Darwin and facial expression: A century of research in review*. New York: Academic Press.
- Edenberg, H.J., & Foroud, T. (2006). The genetics of alcoholism: Identifying specific genes through family studies. *Addiction Biology*, 11, 386-396.
- Egeland, J.A., Gerhard, D.S., Pauls, D.L., Sussex, J.N., Kidd, K.K., Allen, C.R., et al. (1987). Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*, 325, 783-787.
- Ehringer, M.A., Rhee, S.H., Young, S., Corley, R., & Hewitt, J.K. (2006). Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: A study of twins and their siblings. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 34, 1-17.
- Ehrman, L. (1972). A factor influencing the rare male mating advantage in *Drosophila*. *Behavior Genetics*, 2, 69-78.
- Eisenstein, M. (2006). Protein arrays: Growing pains. *Nature*, 444, 959-962.
- Eley, T.C., Bolton, D., O'Connor, T.G., Perrin, S., Smith, P., & Plomin, R. (2003). A twin study of anxiety-related behaviours in pre-school children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 945-960.
- Eley, T.C., Collier, D., & McGuffin, P. (2002). Anxiety and eating disorders. In P. McGuffin, M.J. Owen, & L.L. Gottesman (Eds.), *Psychiatric genetics and genomics* (pp. 303-340). Oxford: Oxford University Press.
- Eley, T.C., Lichtenstein, P., & Stevenson, J. (1999). Sex differences in the aetiology of aggressive and non-aggressive antisocial behavior: Results from two twin studies. *Child Development*, 70, 155-168.
- Elkins, L.J., McGue, M., & Iacono, W.G. (1997). Genetic and environmental influences on parent-son relationships: Evidence for increasing genetic influence during adolescence. *Developmental Psychology*, 33, 351-363.
- Engle, S.J., Womer, D.E., Davies, P.M., Boivin, G., Sahota, A., Simmonds, H.A., et al. (1996). HPRT-APRT-deficient mice are not a model for Lesch-Nyhan syndrome. *Human Molecular Genetics*, 5, 1607-1610.
- Erlenmeyer-Kimling, L. (1972). Gene-environment interactions and the variability of behavior. In L. Ehrman, G.S. Omenn, & E. Caspari (Eds.), *Genetics, environment, and behavior* (pp. 181-208). San Diego: Academic Press.
- Erlenmeyer-Kimling, L., & Jarvik, L.F. (1963). Genetics and intelligence: A review. *Science*, 142, 1477-1479.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Squires-Wheeler, E., Adamo, D.H., Bassett, A.S., Cornblatt, B.A., Kes-

- tenbaum, C.J., et al. (1995). The New York high-risk project: Psychoses and cluster A personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 52, 857-865.
- Estourgie-van Burk, G.F., Bartels, M., van Beijsterveldt, T.C., Delemarre-van de Waal, H.A., & Boomsma, D.L. (2006). Body size in five-year-old twins: Heritability and comparison to singleton standards. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 646-655.
- Etcoff, N. (1999). *Survival of the prettiest: The science of beauty*. London: Little, Brown & Co.
- Evans, W.E., & Relling, M.V. (2004). Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, 429, 464-468.
- Eysenck, H.J. (1952). *The scientific study of personality*. London: Routledge & Kegan Paul.
- Fagard, R., Bielen, E., & Amery, A. (1991). Heritability of aerobic power and anaerobic energy generation during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 70, 357-362.
- Fagard, R.H., Loos, R.J., Beunen, G., Derom, C., & Vlietinck, R. (2003). Influence of chorionicity on the heritability estimates of blood pressure: A study in twins. *Journal of Hypertension*, 21, 1313-1318.
- Falconer, D.S. (1965). The inheritance of liability to certain diseases estimated from the incidence among relatives. *Annals of Human Genetics*, 29, 51-76.
- Falconer, D.S., & Mackay, T.E.C. (1996). *Introduction to quantitative genetics* (4th ed.). Harlow, UK: Longman.
- Fang, P., Lev-Lehman, E., Tsai, T.E., Matsuura, T., Benton, C.S., Sutcliffe, J.S., et al. (1999). The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelman syndrome. *Human Molecular Genetics*, 8, 129-135.
- Fantino, E., & Logan, C.A. (1979). *The experimental analysis of behavior*. San Francisco: Freeman.
- Faraone, S.V. (2004). Genetics of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America*, 27, 303-321.
- Faraone, S.V., Biederman, J., & Monuteaux, M.C. (2000). Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: Evidence for a familial subtype. *Biological Psychiatry*, 48, 21-29.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313-1323.
- Faraone, S.V., Tsuang, M.T., & Tsuang, D.W. (2002). *Genetics of mental disorders: What practitioners and students need to know*. New York: Guilford Press.
- Farmer, A., Elkin, A., & McGuffin, P. (2007). The genetics of bipolar affective disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 8-12.
- Farmer, A., Scourfield, J., Martin, N., Cardno, A., & McGuffin, P. (1999). Is disabling fatigue in childhood influenced by genes? *Psychological Medicine*, 29, 279-282.
- Farmer, A.E., McGuffin, P., & Gottesman, I.I. (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia: Scrutinizing the validity of the definition. *Archives of General Psychiatry*, 44, 634-641.
- Fearon, R.M., van Ijzendoorn, M.H., Fonagy, P., Bakermans-Kranenburg, M.J., Schuengel, C., & Bokhorst, C.L. (2006). In search of shared and nonshared environmental factors in security of attachment: A behavior-genetic study of the association between sensitivity and attachment security. *Developmental Psychology*, 42, 1026-1040.
- Federenko, L.S., Schlotz, W., Kirschbaum, C., Bartels, M., Hellhammer, D.H., & Wust, S. (2006). The heritability of perceived stress. *Psychological Medicine*, 36, 375-385.
- Fehr, E., & Fischbacher, U. (2003). The nature of human altruism. *Nature*, 425, 785-791.
- Feigon, S.A., Waldman, L.D., Levy, E., & Hay, D.A. (2001). Genetic and environmental influences on separation anxiety disorder symptoms and their moderation by age and sex. *Behavior Genetics*, 31, 403-411.
- Felsenfeld, S. (1994). Developmental speech and language disorders. In J.C. DeFries, R. Plomin, & D.W. Fulker (Eds.), *Nature and nurture during middle childhood* (pp. 102-119). Oxford: Blackwell.
- Felsenfeld, S., Kirk, K.M., Zhu, G., Statham, D.J., Neale, M.C., & Martin, N.G. (2000). A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behavior Genetics*, 30, 359-366.
- Felsenfeld, S., & Plomin, R. (1997). Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 40, 778-791.
- Ferner, R.E. (2007). Neurofibromatosis 1. *European Journal of Human Genetics*, 15, 131-138.
- Finch, C.E., & Ruvkun, G. (2001). The genetics of aging. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2, 435-462.

- Finkel, D., & McGue, M. (2007). Genetic and environmental influences on intraindividual variability in reaction time. *Experimental Aging Research*, 33, 13-35.
- Finkel, D., Wille, D.E., & Matheny, A.P., Jr. (1998). Preliminary results from a twin study of infant-caregiver attachment. *Behavior Genetics*, 28, 1-8.
- Finn, C.T., & Smoller, J.W. (2006). Genetic counseling in psychiatry. *Harvard Review of Psychiatry*, 14, 109-121.
- Fischer, P.J., & Breakey, W.R. (1991). The epidemiology of alcohol, drug and mental disorders among homeless persons. *American Psychologist*, 46, 1115-1128.
- Fisher, R.A. (1918). The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 52, 399-433.
- Fisher, R.A. (1922). On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 222, 309-368.
- Fisher, R.A. (1930). *The genetical theory of natural selection*. Oxford: Clarendon Press.
- Fisher, R.C. (2004). *Why men won't ask for directions: The seductions of sociobiology*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Fisher, S.E., & DeFries, J.C. (2002). Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 767-780.
- Fisher, S.E., & Francks, C. (2006). Genes, cognition and dyslexia: Learning to read the genome. *Trends in Cognitive Science*, 10, 250-257.
- Fisher, S.E., Francks, C., Marlow, A.J., MacPhie, I.L., Newbury, D.F., Cardon, L.R., et al. (2002). Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nature Genetics*, 30, 86-91.
- Fisher, S.E., Marlow, A.J., Lamb, J., Maestrini, E., Williams, D.F., Richardson, A.J., et al. (1999). A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 64, 146-156.
- Flaxman, S.M., & Sherman, P.W. (2000). Morning sickness: A mechanism for protecting mother and embryo. *The Quarterly Review of Biology*, 75, 113-148.
- Fletcher, R. (1990). *The Cyril Burt scandal: Case for the defense*. New York: Macmillan.
- Flint, J. (2004). The genetic basis of neuroticism. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, 28, 307-316.
- Flint, J., Corley, R., DeFries, J.C., Fulker, D.W., Gray, J.A., Miller, S., et al. (1995). A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science*, 269, 1432-1435.
- Flint, J., & Munafo, M.R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 37, 163-180.
- Flint, J., Valdar, W., Shifman, S., & Mott, R. (2005). Strategies for mapping and cloning quantitative trait genes in rodents. *Nature Reviews Genetics*, 6, 271-286.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297-321.
- Folstein, S.E., & Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics*, 2, 943-955.
- Foster, K., Foster, H., & Dickson, J.G. (2006). Gene therapy progress and prospects: Duchenne muscular dystrophy. *Gene Therapy*, 13, 1677-1685.
- Fountoulakis, M., & Kossida, S. (2006). Proteomics-driven progress in neurodegeneration research. *Electrophoresis*, 27, 1556-1573.
- Fountoulakis, M., Tsangaris, G.T., Maris, A., & Lubec, G. (2005). The rat brain hippocampus proteome. *Journal of Chromatography. B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 819, 115-129.
- Fraga, M.F., Ballestar, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L., et al. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102, 10604-10609.
- Frayling, T.M., Timpson, N.J., Weedon, M.N., Zeggini, E., Freathy, R.M., Lindgren, C.M., et al. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316, 889-894.
- Freenim, F.N., Holzinger, K.J., & Mitchell, B. (1928). The influence of environment on the intelligence, school achievement, and conduct of foster children. *Yearbook of the National Society for the Study of Education*, 27, 103-217.
- Freitag, C.M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Molecular Psychiatry*, 12, 2-22.
- Fulker, D.W. (1979). Nature and nurture: Heredity. In H.J. Eysenck (Ed.), *The structure and measurement of intelligence* (pp. 102-132). New York: Springer-Verlag.

- Fulker, D.W, Cardon, L.R, DeFries, J.C., Kimberling, W.J., Pennington, B.F., & Smith, S.D. (1991). Multiple regression analysis of sib-pair data on reading to detect quantitative trait loci. *Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal*, 3, 299-313.
- Fulker, D.W, Cherny, S.S., & Cardon, L.R (1993). Continuity and change in cognitive development. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 77-97). Washington, DC: American Psychological Association.
- Fulker, D.W, Cherny, S.S., Sham, P., & Hewitt, J.K. (1999). Combined linkage and association sib-pair analysis for quantitative traits. *American Journal of Human Genetics*, 64, 259-267.
- Fulker, D.W, DeFries, J.C., & Plomin, R (1988). Genetic influence on general mental ability increases between infancy and middle childhood. *Nature*, 336, 767-769.
- Fulker, D.W, Eysenck, S.B.G., & Zuckerman, M. (1980). A genetic and environmental analysis of sensation seeking. *Journal of Research in Personality*, 14, 261-281.
- Fuller, J.L., & Thompson, W.R (1960). *Behavior genetics*. New York: Wiley.
- Fuller, J.L., & Thompson, W.R (1978). *Foundations of behavior genetics*. St Louis: Mosby.
- Fullerton, J. (2006). New approaches to the genetic analysis of neuroticism and anxiety. *Behavior Genetics*, 36, 147-161.
- Fullerton, J., Cubin, M., Tiwari, H., Wang, C., Bomhra, A., Davidson, S., et al. (2003). Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *American Journal of Human Genetics*, 72, 879-890.
- Furnham, A., Moutafi, J., & Baguma, P. (2002). A cross-cultural study on the role of weight and waist-to-hip ratio on female attractiveness. *Personality and Individual Differences*, 32, 729-745.
- Fyer, A.J., Hamilton, S.P., Durner, M., Haghghi, F., Heiman, G.A., Costa, R., et al. (2006). A third-pass genome scan in panic disorder: Evidence for multiple susceptibility loci. *Biological Psychiatry*, 60, 388-401.
- Fyer, A.J., Manilla, S., Chapman, T.E., Martin, L.Y., & Klein, D.E (1995). Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 564-573.
- Galaburda, A.M., LoTurco, J., Ramus, E., Fitch, R.H., & Rosen, G.D. (2006). From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nature Neuroscience*, 9, 1213-1217.
- Galsworthy, M.J., Paya-Cano, J.L., Liu, L., Monleon, S., Gregoryan, G., Fernandes, C., et al. (2005). Assessing reliability, heritability and general cognitive ability in a battery of cognitive tasks for laboratory mice. *Behavior Genetics*, 35, 675-692.
- Galton, E (1865). Hereditary talent and character. *Macmillan's Magazine*, 12, 157-166, 318-327.
- Galton, E (1869). *Hereditary genius: An enquiry into its laws and consequences*. Cleveland, OH: World, 1992.
- Galton, E (1876). The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture. *Royal Anthropological Institute of Great Britain and Ireland Journal*, 6, 391-406.
- Galton, E (1883). *Inquiries into human faculty and its development*. London: Macmillan.
- Galton, E (1889). *Natural inheritance*. London: Macmillan.
- Gammie, S.C., Garland, T., Jr., & Stevenson, S.A. (2006). Artificial selection for increased maternal defense behavior in mice. *Behavior Genetics*, 36, 713-722.
- Gangestad, S.W., Garver-Apgar, C.E., Simpson, J.A., & Cousins, A.J. (2007). Changes in women's mate preferences across the ovulatory cycle. *Journal of Personality and Social Psychology*, 92, 151-163.
- Gangestad, S.W., Haselton, M.G., & Buss, D.M. (2006). Evolutionary foundations of cultural variation: Evoked culture and mate preferences. *Psychological Inquiry*, 17, 75-95.
- Gangestad, S.W., & Scheyd, G.J. (2005). The evolution of human physical attractiveness. *Annual Review of Anthropology*, 34, 523-548.
- Gangestad, S.W., & Simpson, J.A. (2007). *The evolution of mind: Fundamental questions and controversies*. New York: Guilford Publications.
- Gangestad, S.W., Thornhill, R., & Garver-Apgar, C.E. (2005). Adaptations to ovulation: Implications for sexual and social behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 312-316.
- Gao, W., Li, L., Cao, W., Zhan, S., Lv, J., Qin, Y., et al. (2006). Determination of zygosity by questionnaire and physical features comparison in Chinese adult twins. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 266-271.
- Garber, K., Smith, K.T., Reines, D., & Warren, S.T. (2006). Transcription, translation and fragile X syndrome. *Current Opinion in Genetics and Development*, 16, 270-275.
- Gardenfors, P. (2006). *How homo became sapiens: On the evolution of thinking*. Oxford: Oxford University Press.
- Gardner, H. (2006). *Multiple intelligences: New horizons in theory and practice*. New York: Basic Books.

- Garrigan, D., & Hammer, M.E (2006). Reconstructing human origins in the genomic era. *Nature Reviews Genetics*, 7, 669-680.
- Garver-Apgar, c.E., Gangestad, S.w., Thornhill, R., Miller, R.D., & Olp, J.J. (2006). Major histocompatibility complex alleles, sexual responsivity, and unfaithfulness in romantic couples. *Psychological Science*, 17, 830-835.
- Gatz, M., Pedersen, N.L., Berg, S., Johansson, B., Johansson, K., Mortimer, J.A., et al. (1997). Heritability for Alzheimer's disease: The study of dementia in Swedish twins. *Journals of Gerontology Series A: Biological Science and Medical Science*, 52, M117-M125.
- Gatz, M., Pedersen, N.L., Plomin, R., Nesselroade, J.R., & McClearn, G.E. (1992). Importance of shared genes and shared environments for symptoms of depression in older adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 701-708.
- Gatz, M., Reynolds, C.A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J.A., Berg, S., et al. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry*, 63, 168-174.
- Gayán, J., & Olson, R.K. (2003). Genetic and environmental influences on individual differences in printed word recognition. *Journal of Experimental Child Psychology*, 84, 97-123.
- Gayán, J., Smith, S.D., Cherny, S.S., Cardon, L.R., Fulker, D.W., Brower, A.W, et al. (1999). Quantitative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p. *American Journal of Human Genetics*, 64, 157-164.
- Gayán, J., VVillcutt, E.G., Fisher, S.E., Francks, c., Cardon, L.R., Olson, R.K., et al. (2005). Bivariate linkage scan for reading disability and attention-deficit hyperactivity disorder localizes pleiotropic loci. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 1045-1056.
- Ge, X., Conger, R.D., Cadoret, R.J., Neiderhiser, J.M., Yates, W, Troughton, E., et al. (1996). The developmental interface between nature and nurture: A mutual influence model of child antisocial behaviour and parenting. *Developmental Psychology*, 32, 574-589.
- Geary, D.C. (2005). *The origin of mind: Evolution of brain, cognition, and general intelligence*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Geerts, M., Steyaert, J., & Fryns, J.P (2003). The XYY syndrome: A follow-up study on 38 boys. *Genetic Counseling*, 14, 267-279.
- Gelhorn, H., Stallings, M., Young, S., Corley, R., Rhee, S.H., Christian, H., et al. (2006). Common and specific genetic influences on aggressive and nonaggressive conduct disorder domains. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 570-577.
- Ghazalpour, A, Doss, S., Zhang, B., Wang, S., Plaisier, c., Castellanos, R., et al. (2006). Integrating genetic and network analysis to characterize genes related to mouse weight. *PLoS Genetics*, 2, E130.
- Gibbs, R.A, Weinstock, G.M., Metzker, M.L., Muzny, D.M., Sodergren, E.J., Scherer, S., et al. (2004). Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*, 428, 493-521.
- Giedd, J.N., Clasen, L.S., Wallace, G.L., Lenroot, R.K., Lerch, J.P, Wells, E.M., et al. (2007). XXY (Klinefelter syndrome): A pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*, 119, E232-E240.
- Gillespie, NA, Whitfield, J.B., VWilliams, B., Heath, A.C., & Martin, N.G. (2005). The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5HTTLPR) genotype and major depression. *Psychological Medicine*, 35, 101-111.
- Gillespie, NA, Zhu, G., Heath, A.C., Hickie, LB., & Martin, N.G. (2000). The genetic aetiology of somatic distress. *Psychological Medicine*, 30, 1051-1061.
- Gillis, J.J., Gilger, J.W, Pennington, B.F., & DeFries, J.C. (1992). Attention deficit disorder in reading-disabled twins: Evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 303-315.
- Giot, L., Bader, J.S., Brouwer, c., Chaudhuri, A., Kuang, B., Li, Y., et al. (2003). A protein interaction map of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 302, 1727-1736.
- Giros, E., Jaber, M., Jones, S.R, Wightman, R.M., & Caron, M.G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 606-612.
- Gladkevich, A., Kauffman, H.E, & Korf, J. (2004). Lymphocytes as a neural probe: Potential for studying psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 559-576.
- Glatt, S.J., Everall, LE, Kremen, WS., Corbeil, J., Sasik, R, Khanlou, N., et al. (2005). Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENEP1 up-regulation in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102, 15533-15538.

- Godinho, S.L., & Nolan, EM. (2006). The role of mutagenesis in defining genes in behaviour. *European Journal of Human Genetics*, 14, 651-659.
- Goedert, M., & Spillantini, M.G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, 314, 777-781.
- Goetz, A.T., & Shackelford, T.K. (2006). Modern application of evolutionary theory to psychology: Key concepts and clarifications. *American Journal of Psychology*, 119, 567-584.
- Goldberg, L.R. (1990). An alternative description of personality: The big five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59, 1216-1229.
- Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 325-335.
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, E. (2005). The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6, 521-532.
- Goldner, E.M., Hsu, L., Waraich, P., & Somers, J.M. (2002). Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: A systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 833-843.
- Goldsmith, H.H. (1983). Genetic influences on personality from infancy to adulthood. *Child Development*, 54, 331-355.
- Goldsmith, H.H. (1993). Nature-nurture and the development of personality: Introduction. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 155-160). Washington, DC: American Psychological Association.
- Goldsmith, H.H., Euss, K.A., & Lemery, K.S. (1997). Toddler and childhood temperament: Expanded content, stronger genetic evidence, new evidence for the importance of environment. *Developmental Psychology*, 33, 891-905.
- Goldsmith, H.H., Euss, A.H., Plomin, R., Rothbart, M.K., Chess, S., Hinde, R.A., et al. (1987). Roundtable: What is temperament? Four approaches. *Child Development*, 58, 505-529.
- Goldsmith, H.H., & Campos, J.J. (1986). Fundamental issues in the study of early development: The Denver twin temperament study. In M.E. Lamb, A.L. Erown, & E. Rogoff (Eds.), *Advances in developmental psychology* (pp. 231-283). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Goldstein, D.E., Tate, S.K., & Sisodiya, S.M. (2003). Pharmacogenetics goes genomic. *Nature Reviews Genetics*, 4, 937-947.
- Goleman, D. (2005). *Emotional intelligence*. New York: Eantam Eooks.
- Goncalves, M.A. (2005). A concise peer into the background, initial thoughts and practices of human gene therapy. *BioEssays*, 27, 506-517.
- Goodman, R., & Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 691-709.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (1990). *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.
- Gornick, M.C., Addington, A.M., Sporn, A., Gogtay, N., Greenstein, D., Lenane, M., et al. (2005). Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 831-838.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. New York: Freeman.
- Gottesman, I.I., & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-872.
- Gottesman, I.I., & Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Gottfredson, L.S. (1997). Why g matters: The complexity of everyday life. *Intelligence*, 24, 79-132.
- Gottfredson, L.S. (1999). The nature and nurture of vocational interests. In M.L. Savickas & A.R. Spokane (Eds.), *Vocational interests: Meaning, measurement, and counseling use* (pp. 57-85). Paio Alto, CA: Davies-Black.
- Gottschall, J., & Wilson, D.S. (2005). *The literary animal evolution and the nature of narrative*. Evanston, IL: Northwestern University Press.
- Gould, S.J. (1996). *The mismeasure of man* (2nd ed.). New York: WW Norton.
- Gould, S.J. (1999). *Rocks of ages: Science and religion in the fullness of life*. New York: Ballantine.
- Gould, T.D., & Gottesman, I.I. (2006). Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes, Brain, and Behavior*, 5, 113-119.
- Grados, M.A., & Walkup, J.T. (2006). A new gene for Tourette's syndrome: A window into causal mechanisms? *Trends in Genetics*, 22, 291-293.
- Grant, S.G., Marshall, M.C., Page, K.L., Cumiskey, M.A., & Armstrong, J.D. (2005). Synapse proteomics of multiprotein complexes: En route from

- genes to nervous system diseases. *Human Molecular Genetics*, 14, R225-R234.
- Grant, S.G.N. (2003). An integrative neuroscience program linking genes to cognition and disease. In R. Plomin, J.C. DeFries, L.W. Craig, & P. McGuffin (Eds.), *Behavioral genetics in the postgenomic era* (pp. 123-138). Washington, DC: American Psychological Association.
- Gray, J.R., & Thompson, P.M. (2004). Neurobiology of intelligence: Science and ethics. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 471-482.
- Greenspan, R.J. (1995). Understanding the genetic construction of behavior. *Scientific American*, 272, 72-78.
- Greer, M.K., Brown, F.R., Pai, G.S., Choudry, S.H., & Klein, A.J. (1997). Cognitive, adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 74, 521-525.
- Gregory, S.G., Barlow, K.F., McLay, K.E., Kaul, R., Swarbreck, D., Dunham, A., et al. (2006). The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1. *Nature*, 441, 315-321.
- Grigorenko, E.L., Naples, A., & Chang, J. (2007). Back to Africa: Tracing dyslexia genes in East Africa. *Reading and Writing*, 20, 27-49.
- Grigorenko, E.L., Wood, F.B., Meyer, M.S., Hart, L.A., Speed, W.C., Shuster, A., et al. (1997). Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American Journal of Human Genetics*, 60, 27-39.
- Grigorenko, E.L., Wood, E.E., Meyer, M.S., & Pauls, D.L. (2000). Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: Further confirmation. *American Journal of Human Genetics*, 66, 715-723.
- Grilo, C.M., & Pogue-Geile, M.E. (1991). The nature of environmental influences on weight and obesity: A behavior genetic analysis. *Psychological Bulletin*, 110, 520-537.
- Grof, E., Duffy, A., Cavazzoni, E., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., et al. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 942-947.
- Gunderson, E.P., Tsai, A.L., Selby, J.V., Caan, E., Mayer-Davis, E.J., & Risch, N. (2006). Twins of mistaken zygosity (TOMZ): Evidence for genetic contributions to dietary patterns and physiologic traits. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 540-549.
- Guo, G. (2006). Genetic similarity shared by best friends among adolescents. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 113-121.
- Guo, S. (2004). Linking genes to brain, behavior and neurological diseases: What can we learn from zebrafish? *Genes, Brain, and Behavior*, 3, 63-74.
- Gupta, A.R., & State, M.W. (2007). Recent advances in the genetics of autism. *Biological Psychiatry*, 61, 429-437.
- Gusella, J.E., Tazi, R.E., Anderson, M.A., Hobbs, W., Gibbons, K., Raschtchian, R., et al. (1984). DNA markers for nervous system diseases. *Science*, 225, 1320-1326.
- Gusella, J.E., Wexler, N.S., Conneally, E.M., Naylor, S.L., Anderson, M.A., Tanzi, R.E., et al. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306, 234-238.
- Guthrie, R. (1996). The introduction of newborn screening for phenylketonuria: A personal history. *European Journal of Pediatrics*, 155, 4-5.
- Gutknecht, L., Spitz, E., & Carlier, M. (1999). Long-term effect of placental type on anthropometrical and psychological traits among monozygotic twins: A followup study. *Twin Research*, 1999, 212-217.
- Guze, S.E. (1993). Genetics of Eriquet's syndrome and somatization disorder: A review of family, adoption and twin studies. *Annals of Clinical Psychiatry*, 5, 225-230.
- Guze, S.B., Cloninger, C.R., Martin, R.L., & Clayton, E.J. (1986). A follow-up and family study of Eriquet's syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 149, 17-23.
- Haberstick, E.C., Timberlake, D., Ehringer, M.A., Lessem, J.M., Hopfer, C.J., Smolen, A., et al. (2007). Genes, time to first cigarette and nicotine dependence in a general population sample of young adults. *Addiction*, 102, 655-665.
- Hagerman, R. (1995). Lessons from fragile X syndrome. In G.T. O'Erién & W. Yule (Eds.), *Behavioural phenotypes* (pp. 59-74). London: McKeith Press.
- Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, E.T., Rabinowitz, D., et al. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269, 543-546.
- Hallgren, E. (1957). Enuresis, a clinical and genetic study. *Aeta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica Supplementum*, 114, 1-159.
- Hamer, D.H., & Copeland, E. (1998). *Living with our genes*. New York: Doubleday.
- Hamer, D.H., Hu, S., Magnuson, V.L., Hu, N., & Pattatucci, A.M.L. (1993). A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science*, 261, 321-327.
- Hamilton, A.S., Lessov-Schlaggar, C.N., Cockburn, M.G., Unger, J.E., Cozen, W., & Mack, T.M. (2006).

- Gender differences in determinants of smoking initiation and persistence in California twins. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 15, 1189-1197.
- Hamilton, W.D. (1964). Genetical evolution of social behaviour 11. *Journal of Theoretical Biology*, 7, 17-52.
- Hannon, G.J. (2002). RNA interference. *Nature*, 418, 244-251.
- Hansell, N.K., Wright, M.J., Luciano, M., Geffen, G.M., Geffen, L.B., & Martin, N.G. (2005). Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ. *Behavior Genetics*, 35, 695-706.
- Hanson, D.R., & Gottesman, I.I. (1976). The genetics, if any, of infantile autism and childhood schizophrenia. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 6, 209-234.
- Happé, E., Ronald, A., & Plomin, R. (2006). Time to give up on a single explanation for autism. *Nature Neuroscience*, 9, 1218-1220.
- Harden, K.P., Turkheimer, E., & Loehlin, J.C. (2007). Genotype by environment interaction in adolescents' cognitive aptitude. *Behavior Genetics*, 37, 273-283.
- Hardy, J. (1997). Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience*, 20, 154-159.
- Hardy, J., & Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-356.
- Hardy, J.A., & Hutton, M. (1995). Two new genes for Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 18, 463.
- Hare, R.D. (1993). *Without conscience: The disturbing world of psychopaths among us*. New York: Pocket Books.
- Hariri, A.R., Drabant, E.M., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Mattay, V.S., Egan, M.E., et al. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62, 146-152.
- Hariri, A.R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: The role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 182-191.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, E., Goldman, D., et al. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-403.
- Harlaar, N. (2006). *Individual differences in early reading achievement: Developmental insights from a twin study*. Unpublished doctoral dissertation, University of London.
- Harlaar, N., Butcher, L., Meaburn, E., Craig, I.W., & Plomin, R. (2005a). A behavioural genomic analysis of DNA markers associated with general cognitive ability in 7 year olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 1097-1107.
- Harlaar, N., Hayiou-Thomas, M.E., & Plomin, R. (2005b). Reading and general cognitive ability: A multivariate analysis of 7-year-old twins. *Scientific Studies of Reading*, 9, 197-218.
- Harlaar, N., Spinath, E.M., Dale, P.S., & Plomin, R. (2005c). Genetic influences on early word recognition abilities and disabilities: A study of 7-year-old twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 373-384.
- Harris, C.R. (2003). A review of sex differences in sexual jealousy, including self-report data, psychophysiological responses, interpersonal violence, and morbid jealousy. *Personality and Social Psychology Review*, 7, 102-128.
- Harris, J.A., Vernon, P.A., Johnson, A.M., & Jang, K.L. (2006). Phenotypic and genetic relationships between vocational interests and personality. *Personality and Individual Differences*, 40, 1531-1541.
- Harris, J.R. (1998). *The nurture assumption: Why children turn out the way they do*. New York: The Free Press.
- Harris, J.R., Pedersen, N.L., Stacey, C., McClearn, G.E., & Nesselroade, J.R. (1992). Age differences in the etiology of the relationship between life satisfaction and self-rated health. *Journal of Aging and Health*, 4, 349-368.
- Harrison, P.J., & Law, A.J. (2006). Neuregulin 1 and schizophrenia: Genetics, gene expression, and neurobiology. *Biological Psychiatry*, 60, 132-140.
- Harrison, P.J., & Weinberger, D.R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10, 40-68.
- Harter, S. (1983). Developmental perspectives on the self-system. In E.M. Hetherington (Ed.), *Handbook of child psychology: Socialization, personality, and social development* (4th ed., pp. 275-385). New York: Wiley.
- Hartl, D. (2004). *A primer of population genetics* (3rd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Hartl, D., & Clark, H.G. (2006). *Principles of population genetics* (4th ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.

- Hawkins, R.D., Kandel, E.R., & Bailey, C.H. (2006). Molecular mechanisms of memory storage in *Aplysia*. *The Biological Bulletin*, 210, 174-191.
- Hearnshaw, L.S. (1979). *Cyril Burt, psychologist*. Ithaca, NY: CorneU University Press.
- Heath, A.C., Bucholz, K.K., Madden, P.A.F., Dinwiddie, S.H., Slutski, W.S., Bierut, L.J., et al. (1997). Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, 27, 1396.
- Heath, A.C., Jardine, R., & Martin, N.G. (1989). Interactive effects of genotype and social environment on alcohol consumption. *Journal of Studies on Alcohol*, 50, 38-48.
- Heath, A.C., & Madden, P.A.F. (1995). Genetic influences on smoking behavior. In J.R. Turner, L.R. Cardon, & J.K. Hewitt (Eds.), *Behavior genetic approaches in behavioral medicine* (pp. 45-66). New York: Plenum.
- Heath, A.C., Madden, P.A.F., Bucholz, K.K., Nelson, E.C., Todorov, A., Price, R.K., et al. (2003). Genetic and environmental risks of dependence on alcohol, tobacco, and other drugs. In R. Plomin, J.C. DeFries, L.W. Craig, & P. McGuffin (Eds.), *Behavioral genetics in the postgenomic era* (pp. 309-334). Washington, DC: American Psychological Association.
- Heath, A.C., & Martin, N. (1993). Genetic models for the natural history of smoking: Evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addictive Behaviours*, 18, 19-34.
- Heath, A.C., Neale, M.C., Kessler, R.C., Eaves, L.J., & Kendler, K.S. (1992). Evidence for genetic influences on personality from self-reports and informant ratings. *Journal of Social and Personality Psychology*, 63, 85-96.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. New York: Wiley.
- Hebebrand, J. (1992). A critical appraisal of X-linked bipolar illness: Evidence for the assumed mode of inheritance is lacking. *British Journal of Psychiatry*, 160, 7-11.
- Heiman, N., StaUings, M.C., Young, S.E., & Hewitt, J.K. (2004). Investigating the genetic and environmental structure of Cloninger's personality dimensions in adolescence. *Twin Research*, 7, 462-470.
- Heisenberg, M. (2003). Mushroom body memoir: From maps to models. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 266-275.
- Heitmann, B.L., Kaprio, J., Harris, J.R., Rissanen, A., Korkeila, M., & Koskenvuo, M. (1997). Are genetic determinants of weight gain modified by leisure-time physical activity? A prospective study of Finnish twins. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66, 672-678.
- Hemmings, S.M., & Stein, D.J. (2006). The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 29, 411-444.
- Henderson, N.D. (1967). Prior treatment effects on open field behaviour of mice-A genetic analysis. *Animal Behaviour*, 15, 365-376.
- Henderson, N.D. (1972). Relative effects of early rearing environment on discrimination learning in house mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 72, 505-511.
- Henderson, N.D., Turri, M.G., DeFries, J.C., & Flint, J. (2004). QTL analysis of multiple behavioral measures of anxiety in mice. *Behavior Genetics*, 34, 267-293.
- Herbert, A., Gerry, N.P., McQueen, M.B., Heid, L.M., Pfeufer, A., Illig, T., et al. (2006). A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*, 312, 279-283.
- Herbert, A., Gerry, N.P., McQueen, M.B., Heid, L.M., Pfeufer, A., Illig, T., et al. (2007). Response to comments on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity." *Science*, 315, 187.
- Herrnstein, R.J., & Murray, C. (1994). *The hell curve: Intelligence and class structure in American life*. New York: Free Press.
- Hershberger, S.L., Lichtenstein, P., & Knox, S.S. (1994). Genetic and environmental influences on perceptions of organizational climate. *Journal of Applied Psychology*, 79, 24-33.
- Hershberger, S.L., Plomin, R., & Pedersen, N.L. (1995). Traits and metatraits: Their reliability, stability, and shared genetic influence. *Journal of Personality and Social Psychology*, 69, 673-684.
- Herzog, E.D., Takahashi, J.S., & Block, G.D. (1998). Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neuroscience*, 1, 708-713.
- Heston, L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112, 819-825.
- Hetherington, E.M., & Clingempeel, W.G. (1992). Coping with marital transitions: A family systems perspective. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 57, 1-238.
- Hettema, J.M., Armas, P., Neale, M.C., Kendler, K.S., & Fredrikson, M. (2003). A twin study of the

- genetics of fear conditioning. *Archives of General Psychiatry*, 60, 702-708.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1568-1578.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., Myers, J.M., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2006). A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163, 857-864.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2001). A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 189, 413-420.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., Myers, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 62, 182-189.
- Higuchi, S., Matsushita, S., & Kashima, H. (2006). New findings on the genetic influences on alcohol use and dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 253-265.
- Hill, S.Y., Shen, S., Zezza, N., Hoffman, E.K., Perlin, M., & Allan, W. (2004). A genome-wide search for alcoholism susceptibility genes. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 128, 102-113.
- Hirschhorn, J.N., & Daly, M.-J. (2005). Genomewide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*, 6, 95-108.
- Hirschhorn, J. N., Lohmueller, K., Byrne, E., & Hirschhorn, K. (2002). A comprehensive review of genetic association studies. *Genetics in Medicine*, 4, 45-61.
- Hjelmborg, J., Iachine, I., Skytthe, A., Vaupel, J.W., McGue, M., Koskenvuo, M., et al. (2006). Genetic influence on human lifespan and longevity. *Human Genetics*, 119, 312-321.
- Ho, H., Baker, L., & Decker, S.N. (1988). Covariation between intelligence and speed of cognitive processing: Genetic and environmental influences. *Behavior Genetics*, 18, 247-261.
- Hobcraft, J. (2006). The ABC of demographic behaviour: How the interplays of alleles, brains, and contexts over the life course should shape research aimed at understanding population processes. *Population Studies*, 60, 153-187.
- Hobert, O. (2003). Behavioral plasticity in *C. elegans*: Paradigms, circuits, genes. *Journal of Neurobiology*, 54, 203-223.
- Hodgkinson, S., Mullan, M., & Murray, R.M. (1991). The genetics of vulnerability to alcoholism. In P. McGuffin & R. Murray (Eds.), *The new genetics of mental illness* (pp. 182-197). London: Mental Health Foundation.
- Hofman, M.A., & Swaab, D.E. (2006). Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Aging Research Reviews*, 5, 33-51.
- Hollister, J.M., Mednick, S.A., Brennan, P., & Cannon, T.D. (1994). Impaired autonomic nervous system habituation in those at genetic risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 552-558.
- Holmans, P., Weissman, M.M., Zubenko, G.S., Scheftner, W.A., Crowe, R.R., Depaulo, J.R., Jr., et al. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*, 164, 248-258.
- Hotta, Y., & Benzer, S. (1970). Genetic dissection of the *Drosophila* nervous system by means of mosaics. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 67, 1156-1163.
- Howie, P. (1981). Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Journal of Speech and Hearing Research*, 5, 343-348.
- Hrdy, S.B. (1999). *Mother nature: A history of mothers, infants and natural selection*. London: Pantheon/Chatto & Windus.
- Hu, S., Pattatucci, A.M.L., Patterson, C., Li, L., Fulker, D.W., Cherny, S.S., et al. (1995). Linkage between sexual orientation and chromosome Xq28 in males but not in females. *Nature Genetics*, 11, 248-256.
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., & Koskenvuo, M. (1998). Nocturnal enuresis in a nationwide twin cohort. *Sleep*, 21, 579-585.
- Hudziak, J.J., Derks, E.M., Althoff, R.R., Rettew, D.C., & Boomsma, D.I. (2005). The genetic and environmental contributions to attention-deficit hyperactivity disorder as measured by the Conners' Rating Scales- Revised. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1614-1620.
- Hudziak, J.J., Van Beijsterveldt, C.E., Althoff, R.R., Stanger, C., Rettew, D.C., Nelson, E.C., et al. (2004). Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale: A cross-cultural twin study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 608-616.
- Husén, T. (1959). *Psychological twin research*. Stockholm: Almqvist & Wiksell.
- Huttenhofer, A., Schattner, P., & Polacek, N. (2005). Non-coding RNAs: Hope or hype? *Trends in Genetics*, 21, 289-297.

- Hyman, S.L., Arthur, S.E., & North, K.N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: Subtypes, cognitive profile, and attention-deficit hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 973-977.
- Hyman, S.L., Shores, A., & North, K.N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65, 1037-1044.
- Iervolino, A.C., Pike, A., Manke, B., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Plomin, R. (2002). Genetic and environmental influences in adolescent peer socialization: Evidence from two genetically sensitive designs. *Child Development*, 73, 162-175.
- Inlow, J.K., & Restifo, L.L. (2004). Molecular and comparative genetics of mental retardation. *Genetics*, 166, 835-881. International HapMap Consortium. (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437, 1299-1320.
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860-921.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC). (1998). A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 7, 571-578.
- Ioannides, A.A. (2006). Magnetoencephalography as a research tool in neuroscience: State of the art. *Neuroscientist*, 12, 524-544.
- Ioannidis, J.P., Ntzani, E.E., Trikalinos, T.A., & Contopoulos-Ioannidis, D.G. (2001). Replication validity of genetic association studies. *Nature Genetics*, 29, 306-309.
- Ioannidis, J.P., Trikalinos, T.A., & Khoury, M.J. (2006). Implications of small effect sizes of individual genetic variants on the design and interpretation of genetic association studies of complex diseases. *American Journal of Epidemiology*, 164, 609-614.
- Jacob, H.J., & Kwitek, A.E. (2002). Rat genetics: Attaching physiology and pharmacology to the genome. *Nature Reviews Genetics*, 3, 33-42.
- Jacobs, N., Gestel, S.v., Derom, c., Thiery, E., Vernon, P.A., Derom, R., et al. (2001). Heritability estimates of intelligence in twins: Effect of chorion type. *Behavior Genetics*, 31, 209-217.
- Jacobson, K.c. (2005). Genetic influence on the development of antisocial behavior. In K.S. Kendler & L.J. Eaves (Eds.), *Psychiatric genetics* (pp. 197-232). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Jacobson, K.c., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2002). Sex differences in the genetic and environmental influences on the development of antisocial behavior. *Development and Psychopathology*, 14, 395-416.
- Jacobson, K.c., & Rowe, D.C. (1999). Genetic and environmental influences on the relationships between family connectedness, school connectedness, and adolescent depressed mood: Sex differences. *Developmental Psychology*, 35, 926-939.
- Jacobson, P., Torgerson, J.S., Sjostrom, L., & Bouchard, C. (2007). Spouse resemblance in body mass index: Effects on adult obesity prevalence in the offspring generation. *American Journal of Epidemiology*, 165, 10-11.
- Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33, 245-254.
- Jaffee, S.R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Dodge, K.A., Rutter, M., Taylor, A., et al. (2005). Nature X nurture: Genetic vulnerabilities interact with physical maltreatment to promote conduct problems. *Development and Psychopathology*, 17, 67-84.
- Jaffee, S.R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Polo-Tomas, M., Price, T.S., & Taylor, A. (2004). The limits of child effects: Evidence for genetically mediated child effects on corporal punishment but not on physical maltreatment. *Developmental Psychology*, 40, 1047-1058.
- Jaffee, S.R., & Price, T. (2007). Gene-environment correlations: A review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Molecular Psychiatry*, 12, 432-442.
- James, W. (1890). *Principles of psychology*. New York: Holt.
- Jang, K.L. (1993). *A behavioral genetic analysis of personality, personality disorder, the environment, and the search for sources of nonshared environmental influences*. Unpublished doctoral dissertation, University of Western Ontario, London, Ontario.
- Jang, K.L. (2005). *The behavioral genetics of psychopathology: A clinical guide*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Jang, K.L., Lam, R.W., Livesley, W.J., & Vernon, P.A. (1997). The relationship between seasonal mood change and personality: More apparent than real? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 539-543.
- Jang, K.L., & Livesley, W.J. (1999). Why do measures of normal and disordered personality correlate? A study of genetic comorbidity. *Journal of Personality Disorders*, 13, 10-17.

- Jang, K.L., Livesley, W.J., Ando, J., Yamagata, S., Suzuki, A., Angleitner, A., et al. (2006). Behavioral genetics of the higher-order factors of the Big Five. *Personality and Individual Differences*, 41, 261-272.
- Jang, K.L., Livesley, W.J., & Vernon, P.A. (1996). Heritability of the Big Five dimensions and their facets: A twin study. *Journal of Personality*, 64, 577-591.
- Jang, K.L., Livesley, W.J., Vernon, P.A., & Jackson, D.N. (1996). Heritability of personality disorder traits: A twin study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 94, 438-444.
- Jang, K.L., McCrae, R.R., Angleitner, A., Riemann, R., & Livesley, W.J. (1998). Heritability of facet-level traits in a cross-cultural twin sample: Support for a hierarchical model of personality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74, 1556-1565.
- Jang, K.L., Woodward, T.S., Lang, D., Honer, W.G., & Livesley, W.J. (2005). The genetic and environmental basis of the relationship between schizotypy and personality: A twin study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 153-159.
- Jansen, R.C., & Nap, J.P. (2001). Genetical genomics: The added value from segregation. *Trends in Genetics*, 17, 388-391.
- Jensen, A.R. (1978). Genetic and behavioural effects of nonrandom mating. In R.T. Osbourne, C.E. Noble, & N. Weyl (Eds.), *Human variation: The biopsychology of age, race, and sex* (pp. 51-105). New York: Academic Press.
- Jensen, A.R. (1998). *The g factor: The science of mental ability*. Westport, CT: Praeger.
- Jensen, A.R. (2006). *Clocking the mind: Mental chronometry and individual differences*. Oxford: Elsevier.
- Jepsen, J.R.M., & Michel, M. (2006). ADHD and the symptom dimensions inattention, impulsivity, and hyperactivity—A review of aetiological twin studies from 1996 to 2004. *Nordic Psychology*, 58, 108-135.
- Jinks, J.L., & Fulker, D.W. (1970). Comparison of the biometrical, MAVA, and classical approaches to the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin*, 73, 311-349.
- Jinnah, H.A., Harris, J.C., Nyhan, W.L., & O'Neill, J.P. (2004). The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: An update. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acid*, 23, 1153-1160.
- Jinnah, H.A., Visser, J.E., Harris, J.C., Verdu, A., Larovere, L., Ceballos-Picot, L., et al. (2006). Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain*, 129, 1201-1217.
- Johnson, C., Drgon, T., Liu, Q.R., Walther, D., Edenberg, H., Rice, J., et al. (2006). Pooled association genome scanning for alcohol dependence using 104,268 SNPs: Validation and use to identify alcoholism vulnerability loci in unrelated individuals from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 844-853.
- Johnson, J.M., Castle, J., Garrett-Engle, E., Kan, Z., Loerch, E.M., Armour, C.D., et al. (2003). Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays. *Science*, 302, 2141-2144.
- Johnson, J.M., Edwards, S., Shoemaker, D., & Schadt, E.E. (2005). Dark matter in the genome: Evidence of widespread transcription detected by microarray tiling experiments. *Trends in Genetics*, 21, 93-102.
- Johnson, W., Krueger, R.E., Bouchard, T.J., Jr., & McGue, M. (2002). The personalities of twins: Just ordinary folks. *Twin Research*, 5, 125-131.
- Johnson, W., McGue, M., Gaist, D., Vaupel, J.W., & Christensen, K. (2002). Frequency and heritability of depression symptomatology in the second half of life: Evidence from Danish twins over 45. *Psychological Medicine*, 32, 1175-1185.
- Johnson, W., McGue, M., & Krueger, R.E. (2005). Personality stability in late adulthood: A behavioral genetic analysis. *Journal of Personality*, 73, 523-552.
- Johnson, W., McGue, M., Krueger, R.E., & Bouchard, T.J., Jr. (2004). Marriage and personality: A genetic analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 285-294.
- Jones, E.B., & Murray, R.M. (1991). Aberrant neurodevelopment as the expression of schizophrenia genotype. In P. McGuffin & R. Murray (Eds.), *The new genetics of mental illness* (pp. 112-129). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Jones, S. (1999). *Almost like a whale: The origin of species, updated*. New York: Doubleday.
- Jones, S.R., Gainetdinov, R.R., Jaber, M., Giros, B., Wightman, R.M., & Caron, M.G. (1998). Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 95, 4029-4034.
- Jonsson, E.G., Kaiser, R., Brockmoller, J., Nimgaonkar, V.L., & Crocq, M.A. (2004). Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (*DRD3*) Ser9Gly variant and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 14, 9-12.
- Jordan, K.W., Morgan, T.J., & Mackay, T.F. (2006). Quantitative trait loci for locomotor behavior in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 174, 271-284.

- Joynson, RR. (1989). *The Burt affair*. London: Routledge.
- Katkafi, N., Benjamini, Y., Sakov, A., Elmer, G.I., & Golani, I. (2005). Genotypeenvironment interactions in mouse behavior: A way out of the problem. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102, 4619-4624.
- Kallmann, E.J. (1952). Twin and sibship study of overt male homosexuality. *Journal of Human Genetics*, 4, 136-146.
- Kallmann, E.J., & Kaplan, O.J. (1955). Genetic aspects of mental disorders in later life. In O.J. Kaplan (Ed.), *Mental disorders in later life* (pp. 26-46). Stanford, CA: Stanford University Press.
- Kallmann, E.J., & Roth, R. (1956). Genetic aspects of preadolescent schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 112, 599-606.
- Kamakura, T., Ando, J., & Ono, Y. (2007). Genetic and environmental effects of stability and change in self-esteem during adolescence. *Personality and Individual Differences*, 42, 181-190.
- Kamin, L.J. (1974). *The science and politics of IQ*. Potomac, MD: Lawrence Erlbaum Associates.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Kaplan, D.E., Gayán, J., Ahn, J., Won, T.W., Pauls, D., Olson, R.K., et al. (2002). Evidence for linkage and association with reading disability on 6p21.3-22. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1287-1298.
- Karanjawala, Z.E., & Collins, E.S. (1998). Genetics in the context of medical practice. *Journal of the American Medical Association*, 280, 1533-1544.
- Karmiloff-Smith, A., Grant, J., Berthoud, L., Davies, M., Howlin, P., & Udwin, O. (1997). Language and Williams syndrome: How intact is "intact"? *Child Development*, 68, 246-262.
- Kato, K., & Pedersen, N.L. (2005). Personality and coping: A study of twins reared apart and twins reared together. *Behavior Genetics*, 35, 147-158.
- Kato, T. (2007). Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 61, 3-19.
- Kaufmann, WE. (1996). Mental retardation and learning disabilities: A neuropathological differentiation. In A.J. Capute & P.J. Accardo (Eds.), *Developmental disabilities in infancy and childhood* (pp. 49-70). Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing.
- Kaufmann, WE., & Reiss, A.L. (1999). Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 11-24.
- Keebaugh, A.C., Sullivan, RT., & Thomas, J.W. (2007). Gene duplication and inactivation in the HPRT gene family. *Genomics*, 89, 134-142.
- Keller, L.M., Bouchard, T.J., Jr., Segal, N.L., & Dawes, R.V. (1992). Work values: Genetic and environmental influences. *Journal of Applied Psychology*, 77, 79-88.
- Keller, M.C., & Miller, G. (2006). An evolutionary framework for mental disorders: Integrating adaptationist and evolutionary genetic models. *Behavioral and Brain Sciences*, 29, 429-441.
- Keller, M.C., Coventry, W.L., Heath, A.C., & Martin, N.G. (2005). Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design. *Behavior Genetics*, 35, 707-721.
- Kelsoe, J.R., Ginns, E.I., Egeland, J.A., Gerhard, D.S., Goldstein, A.M., Bale, S.J., et al. (1989). Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature*, 342, 238-242.
- Kendler, K.S. (1988). Familial aggregation of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder. *Archives of General Psychiatry*, 45, 377-383.
- Kendler, K.S. (1996a). Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments revisited. *British Journal of Psychiatry. Supplement* 168, 68-75.
- Kendler, K.S. (1996b). Parenting: A genetic-epidemiologic perspective. *American Journal of Psychiatry*, 153, 11-20.
- Kendler, K.S. (2001). Twin studies of psychiatric illness: An update. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1005-1014.
- Kendler, K.S. (2005). Toward a philosophical structure for psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 433-440.
- Kendler, K.S., Aggen, S.H., Tambs, K., & Reichborn-Kjennerud, T. (2006). Illicit psychoactive substance use, abuse and dependence in a population-based sample of Norwegian twins. *Psychological Medicine*, 36, 955-962.
- Kendler, K.S., & Baker, J.H. (2006). Genetic influences on measures of the environment: A systematic review. *Psychological Medicine*, 19, 1-12.
- Kendler, K.S., Czajkowski, N., Tambs, K., Torgeresen, S., Aggen, S.H., Neale, M.C., et al. (2006). Dimensional representations of DSM-IV cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: A multivariate study. *Psychological Medicine*, 36, 1583-1591.

- Kendler, K.S., & Eaves, L.J. (1986). Models for the joint effects of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, 143, 279-289.
- Kendler, K.S., & Eaves, L.J. (Eds.). (2005). *Psychiatric genetics*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Kendler, K.S., Gardner, c.a., & Prescott, C.A. (2001). Panic syndromes in a population-based sample of male and female twins. *Psychological Medicine*, 31, 989-1000.
- Kendler, K.S., Gardner, c.a., & Prescott, C.A. (2003). Personality and the experience of environmental adversity. *Psychological Medicine*, 33, 1193-1202.
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, c.a., & Pedersen, N.L. (2006a). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 109-114.
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, c.a., & Pedersen, N.L. (2006b). Personality and major depression: A Swedish longitudinal, population-based twin study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1113-1120.
- Kendler, K.S., & Greenspan, R.J. (2006). The nature of genetic influences on behavior: Lessons from "simpler" organisms. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1683-1694.
- Kendler, K.S., Gruenberg, A.M., & Kinney, D.K. (1994). Independent diagnoses of adoptees and relatives, as defined by DSM-II, in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 456-468.
- Kendler, K.S., & Hewitt, J. (1992). The structure of self-report schizotypy in twins. *Journal of Personality Disorders*, 6, 1-17.
- Kendler, K.S., Jacobson, K.c., Gardner, c.a., Gillespie, N., Aggen, S.A., & Prescott, C.A. (2007). Creating a social world: A developmental twin study of peer-group deviance. *Archives of General Psychiatry*, 64, 958-965.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Neale, M.C., & Prescott, C.A. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of General Psychiatry*, 57, 261-269.
- Kendler, K.S., & Karkowski-Shuman, L. (1997). Stressful life events and genetic liability to major depression: Genetic control of exposure to the environment. *Psychological Medicine*, 27, 539-547.
- Kendler, K.S., Kessler, R.c., Walters, E.E., MacLean, c.J., Neale, M.C., Heath, A.c., et al. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 152, 833-842.
- Kendler, K.S., Kuhn, J.w., Vittum, J., Prescott, CA, & Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: A replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 529-535.
- Kendler, K.S., Myers, J., Prescott, C.A., & Neale, M.C. (2001). The genetic epidemiology of irrational fears and phobias in men. *Archives of General Psychiatry*, 58, 257-265.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.c., & Eaves, L.J. (1992). Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments? *Archives of General Psychiatry*, 49, 716-722.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., & Eaves, L.J. (1993a). A test of the equal-environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Behavior Genetics*, 23, 21-27.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.c., & Eaves, L.J. (1993b). A twin study of recent life events and difficulties. *Archives of General Psychiatry*, 50, 789-796.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.c., & Eaves, L.J. (1994). Parental treatment and the equal environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Psychological Medicine*, 24, 579-590.
- Kendler, K.S., & Prescott, C.A. (1998). Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1016-1022.
- Kendler, K.S., & Prescott, C.A. (2006). *Genes, environment, and psychopathology: Understanding the cause of psychiatric and substance use disorders*. New York: Guilford Press.
- Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J., & Neale, M.C. (2003). The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 60, 929-937.
- Kendler, K.S., Prescott, C.A., Neale, M.C., & Pedersen, N.L. (1997). Temperance Board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Archives of General Psychiatry*, 54, 178-184.
- Kendler, K.S., Thomson, L.M., Gilman, S.E., & Kessler, R.C. (2000). Sexual orientation in a U.S. national sample of twin and nontwin sibling pairs. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1843-1846.

- Kenrick, D.T., & Funder, D.C. (1988). Profiting from controversy: Lessons from the person-situation debate. *American Psychologist*, 43, 23-34.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, C.B., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., et al. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Study. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8-19.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., & Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593-602.
- Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., Merikangas, K.R., & Walters, E.E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 617-627.
- Kessler, R.C., Kendler, K.S., Heath, A.C., Neale, M.C., & Eaves, L.J. (1992). Social support, depressed mood, and adjustment to stress: A genetic epidemiological investigation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 62, 257-272.
- Kety, S.S. (1987). The significance of genetic factors in the etiology of schizophrenia: Results from the national study of adoptees in Denmark. *Journal of Psychiatric Research*, 21, 423-430.
- Kety, S.S., Wender, P.H., Jacobsen, B., Ingraham, L.J., Jansson, L., Faber, B., et al. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 51, 442-455.
- Khan, A.A., Jacobson, K.C., Gardner, C.O., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2005). Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *British Journal of Psychiatry*, 186, 190-196.
- Khandjian, E.W., Bechara, E., Davidovic, L., & Bardoni, B. (2005). Fragile X mental retardation protein: Many partners and multiple targets for a promiscuous function. *Current Genomics*, 6, 515-522.
- Kidd, K. (1983). Recent progress on the genetics of stuttering. In C. Ludlow & J. Cooper (Eds.), *Genetic aspects of speech and language disorders* (pp. 197-213). New York: Academic Press.
- Kieseppa, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lonnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1814-1821.
- Kile, B.T., & Hilton, D.J. (2005). The art and design of generic screens: Mouse. *Nature Reviews Genetics*, 6, 557-567.
- Kim, D.H., & Rossi, J.J. (2007). Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nature Reviews Genetics*, 8, 173-184.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., VViuams, B., Newcombe, R., Craig, I.W., et al. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913.
- King, D.P., Zhao, Y., Sangoram, A.M., VVilsbacher, L.D., Tanaka, M., Antoch, M.P., et al. (1997). Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell*, 89, 641-653.
- Kirov, G., Nikolov, I., Georgieva, L., Moskvina, V., Owen, M.J., & O'Donovan, M.C. (2006). Pooled DNA genotyping on Affymetrix SNP genotyping arrays. *BMC Genomics*, 7, 27.
- Kishino, T., Lalande, M., & Wagstaff, J. (1997). UBE3A!E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nature Genetics*, 15, 70-73.
- Klein, R.G., & Mannuzza, S. (1991). Long-term outcome of hyperactive children-A review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 383-387.
- Klose, J., Nock, C., Herrmann, M., Stuhler, K., Marcus, K., Bluggel, M., et al. (2002). Generic analysis of the mouse brain proteome. *Nature Genetics*, 30, 385-393.
- Knafo, A., & Plomin, R. (2006a). Prosocial behavior from early to middle childhood: Generic and environmental influences on stability and change. *Developmental Psychology*, 42, 771-86.
- Knafo, A., & Plomin, R. (2006b). Parental discipline and affection, and children's prosocial behavior: Generic and environmental link. *Journal of Personality and Social Psychology*, 90, 147-164.
- Knight, S.J., & Regan, R. (2006). Idiopathic learning disability and genome imbalance. *Cytogenetic and Genome Research*, 115, 215-224.
- Knight, S.J., Regan, R., Nicod, A., Horsley, S.W., Kearney, L., Homfray, T., et al. (1999). Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet*, 354, 1676-1681.
- Knopik, V.S., Alarcón, M., & DeFries, J.C. (1997). Comorbidity of mathematics and reading deficits: Evidence for a genetic etiology. *Behavior Genetics*, 27, 447-453.
- Knoppen, P. (1985). Rare male mating advantage-A review. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 60, 81-117.

- Ko, CH., & Takahashi, J.S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics*, 15, R271-R277.
- Koenig, L.B., McGue, M., Krueger, R.E., & Bouchar, T.J., Jr. (2005). Genetic and environmental influences on religiousness: Findings for retrospective and current religiousness ratings. *Journal of Personality*, 73, 471-488.
- Koepfen-Schomerus, G., Spinath, EM., & Plomin, R. (2003). Twins and non-twin siblings: Different estimates of shared environmental influence in early childhood. *Twin Research*, 6,97-105.
- Koepfen-Schomerus, G., Wardle, J., & Plomin, R. (2001). A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 25, 838-844.
- Kohnstamm, G.A., Bates, J.E., & Rothbart, M.K. (1989). *Temperament in childhood*. New York: Wiley.
- Kolevzon, A., Smith, C.J., Schmeidler, J., Buxbaum, J.D., & Silverman, J.M. (2004). Familial symptom domains in monozygotic siblings with autism. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 129, 76-81.
- Konopka, R.J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 68, 2112-2116.
- Konradi, C (2005). Gene expression microarray studies in polygenic psychiatric disorders: Applications and data analysis. *Brain Research Reviews*, 50, 142-155.
- Koopmans, J.R., Boomsma, D.I, Heath, A.C, & van Doornen, L.J.P (1995). A multivariate genetic analysis of sensation seeking. *Behavior Genetics*, 25, 349-356.
- Koopmans, J.R., Slutske, WS., van Baal, G.C, & Boomsma, D.I (1999). The influence of religion on alcohol use initiation: Evidence for genotype X environment interaction. *Behavior Genetics*, 29, 445-453.
- Kosik, K.S. (2006). The neuronal microRNA system. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 911-920.
- Kotler, M., Cohen, H., Segman, R., Gritsenko, I, Nemanov, L., Lerer, B., et al. (1997). Excess dopamine D4 receptor (*D4DR*) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Molecular Psychiatry*, 2, 251-254.
- Koukoui, S.D., & Chaudhuri, A. (2007). Neuro-anatomical, molecular genetic, and behavioral correlates of fragile X syndrome. *Brain Research Reviews*, 53, 27-38.
- Kovas, Y, Harlaar, N., Petrill, S.A., & Plomin, R. (2005). 'Generalist genes' and mathematics in 7-year-old twins. *Intelligence*, 5,473-489.
- Kovas, Y, Haworth, CM.A., Dale, P.S., & Plomin, R. (2007).The genetic and environmental origins of learning abilities and disabilities in the early school years. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 72, 1-144 ..
- Kovas, Y, Haworth, CMA, Harlaar, N., Petrill, S.A., Dale, P.S., & Plomin, R. (2007). Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49, 914-922.
- Kovas, Y, Haworth, C.M.A., Petrill, S., & Plomin, R. (in press). Mathematical ability of 10-year-old boys and girls: Genetic and environmental etiology of normal and low performance. *Journal of Learning Disabilities*.
- Kovas, Y, Petrill, S.A., & Plomin, R. (2007). The origins of diverse domains of mathematics: Generalist genes but specialist environments. *Journal of Educational Psychology*, 99, 128-139.
- Kovas, Y., & Plomin, R. (2006). Generalist genes: Implications for cognitive sciences. *Trends in Cognitive Science*, 10, 198-203.
- Kremen, WS., Jacobson, K.C., Xian, H., Eisen, S.A., Waterman, B., Toomey, R., et al. (2005). Heritability of word recognition in middle-aged men varies as a function of parental education. *Behavior Genetics*, 35, 417-433.
- Kringsen, E., & Cramer, G. (1989). Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 873-877.
- Krueger, R.E (1999). The structure of common mental disorders. *Archives of General Psychiatry*, 56, 921-926.
- Krueger, R.E, Caspi, A., Moffitt, TE., Silva, A., & McGee, R. (1996). Personality traits are differentially linked to mental disorders: A multitrait-multidiagnosis study of an adolescent birth cohort. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 299-312.
- Krueger, R.E, Hicks, B.M., Patrick, c.J., Carlson, S.R., Iacono, WG., & McGue, M. (2002). Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: Modeling the externalizing spectrum. *Journal of Abnormal Psychology*, 111,411-424.
- Krueger, R.E,Johnson, W, & Caspi, A. (in press). Behavioral genetics and personality: A new look at the integration of nature and nurture. In L.A. Pervin & O.P John (Eds.), *Handbook of personality: Theory and research* (3rd ed.). New York: Guilford.

- Krueger, R.E., Markon, K.E., & Bouchard, T.J., Jr. (2003). The extended genotype: The heritability of personality accounts for the heritability of recalled family environments in twins reared apart. *Journal of Personality*, 71, 809-833.
- Kuehn, M.R., Bradley, A., Robertson, E.J., & Evans, M.J. (1987). A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice. *Nature*, 326, 295-298.
- Kuntsi, I., Rijdsdijk, E., Ronald, A., Asherson, P., & Plomin, R. (2005). Genetic influences on the stability of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. *Biological Psychiatry*, 57, 647-654.
- Lack, D. (1953). *Darwin's finches*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Lai, C.S., Fisher, S.E., Hurst, J.A., Vargha-Khadem, E., & Monaco, A.P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413, 519-523.
- Lander, E.S. (1999). Array of hope. *Nature Genetics*, 21, 3-4.
- Lanfranco, E., Kamischke, A., Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2004). Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 364, 273-283.
- Langlois, J.H., Ritter, J.M., Casey, R.J., & Sawin, D.B. (1995). Infant attractiveness predicts maternal behaviors and attitudes. *Developmental Psychology*, 31, 464-472.
- Langlois, J.H., Ritter, J.M., Roggman, L.A., & Vaughn, L. (1991). Facial diversity and infant preferences for attractive faces. *Developmental Psychology*, 27, 79-84.
- Larsson, H., Andershed, H., & Lichtenstein, P. (2006). A genetic factor explains most of the variation in the psychopathic personality. *Journal of Abnormal Psychology*, 115, 221-230.
- Larsson, H., Lichtenstein, P., & Larsson, J.O. (2006). Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 973-981.
- Larsson, H., Tuvblad, c., Rijdsdijk, E.V., Andershed, H., Grann, M., & Lichtenstein, P. (2007). A common genetic factor explains the association between psychopathic personality and antisocial behavior. *Psychological Medicine*, 37, 15-26.
- Larsson, J.O., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2004). Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: A longitudinal twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 1267-1275.
- Lau, B., Bretaud, S., Huang, Y., Lin, E., & Guo, S. (2006). Dissociation of food and opiate preference by a genetic mutation in zebrafish. *Genes, Brain, and Behavior*, 5, 497-505.
- Leahy, A.M. (1935). Nature-nurture and intelligence. *Genetic Psychology Monographs*, 17, 236-308.
- Le Conteur, A., Bailey, A., Goode, S., Piclides, A., Robertson, S., Gottesman, I.I., et al. (1996). A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 785-801.
- LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Lee, P.J., Ridout, D., Walter, J.H., & Cockburn, E. (2005). Maternal phenylketonuria: Report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 143-146.
- Legrand, L.N., McGue, M., & Iacono, W.G. (1999). A twin study of state and trait anxiety in childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 953-958.
- Lein, E.S., Hawrylycz, M.J., Ao, N., Ayres, M., Bensinger, A., Bernard, A., et al. (2007). Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature*, 445, 168-176.
- Lerner, I.M. (1968). *Heredity, evolution and society*. San Francisco: Freeman.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Zhang Sabol, S., Greenburg, B.D., Petri, S., et al. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
- Letwin, N.E., Kafkafi, N., Benjamini, Y., Mayo, C., Frank, B.C., Luu, T., et al. (2006). Combined application of behavior genetics and microarray analysis to identify regional expression themes and gene-behavior associations. *The Journal of Neuroscience*, 26, 5277-5287.
- Levinson, D.E., Evgrafov, O.V., Knowles, J.A., Potash, J.B., Weissman, M.M., Scheftner, W.A., et al. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Significant linkage on chromosome 15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers. *American Journal of Psychiatry*, 164, 259-264.
- Levy, D.L., Holzman, P.S., Matthisse, S., & Mendell, N.R. (1993). Eye tracking disfunction and schizophrenia: A critical perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 461-536.
- Levy, R., Mirlesse, V., Jacquemard, E., & Daffos, E. (2002). Prenatal diagnosis of zygosity by fetal DNA analysis, a contribution to the management

- of multiple pregnancies. A series of 31 cases. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 17, 339-342.
- Lewin, B. (2004). *Genes VIII*. New York: Prentice Hall.
- Lewis, C.M., Levinson, D.E., Wise, L.H., DeLisi, L.E., Straub, R.E., Hovatta, L., et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.
- Li, D., Collier, D.A., & He, L. (2006). Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (*NRG1*) gene with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 15, 1995-2002.
- Li, D., Sham, P., Owen, M.J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15, 2276-2284.
- Li, J., & Burmeister, M. (2005). Genetical genomics: Combining genetics with gene expression analysis. *Human Molecular Genetics*, 14, R163-R169.
- Li, L.L., Keverne, E.B., Aparicio, S.A., Ishino, F., Barton, S.e., & Surani, M.A. (1999). Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed *Peg3*. *Science*, 284, 333.
- Li, T., Xu, K., Deng, H., Cai, G., Liu, J., Liu, X., et al. (1997). Association analysis of the dopamine D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Molecular Psychiatry*, 2, 413-416.
- Liang, H., Masoro, E.J., Nelson, J.F., Strong, R., McMahan, E.A., & Richardson, A. (2003). Genetic mouse models of extended lifespan. *Experimental Gerontology*, 38, 1353-1364.
- Lichtenstein, P., Harris, J.R., Pedersen, N.L., & McClearn, G.E. (1992). Socioeconomic status and physical health, how are they related? An empirical study based on twins reared apart and twins reared together. *Social Science and Medicine*, 36, 441-450.
- Lichtenstein, P., Pedersen, N.L., & McClearn, G.E. (1992). The origins of individual differences in occupational status and educational level. *Acta Sociologica*, 35, 13-31.
- Lidsky, A.S., Robson, K., Chandra, T., Barker, P., Ruddle, F., & Woo, S.L.e. (1984). The PKU locus in man is on chromosome 12. *American Journal of Human Genetics*, 36, 527-533.
- Lilienfeld, S.O. (1992). The association between antisocial personality and somatization disorders: A review and integration of theoretical models. *Clinical Psychology Review*, 12, 641-662.
- Lim, L.P., Lau, N.e., Garrett-Engle, P., Grimson, A., Schelter, J.M., Castle, J., et al. (2005). Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 433, 769-773.
- Lindblad-Toh, K., Wade, E.M., Mikkelsen, T.S., Karlsson, E.K., Jaffe, D.B., Kamal, M., et al. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438, 803-819.
- Linney, Y.M., Murray, R.M., Peters, E.R., MacDonald, A.M., Rijdsdijk, F., & Sham, P. (2003). A quantitative genetic analysis of schizotypal personality traits. *Psychological Medicine*, 33, 803-816.
- Lipovechaja, N.G., Kantonistowa, N.S., & Chaganova, T.G. (1978). The role of heredity and environment in the determination of intellectual function. *Medicinskie, Problemy Formirovaniya Livenosti*, 1, 48-59.
- Liu, Q.R., Drgon, T., Walther, D., Johnson, E., Poleskaya, O., Hess, J., et al. (2005). Pooled association genome scanning: Validation and use to identify addiction vulnerability loci in two samples. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102, 11864-11869.
- Liu, X., & Davis, R.L. (2006). Insect olfactory memory in time and space. *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 679-685.
- Livesley, W.J., Jang, K.L., & Vernon, P.A. (1998). Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 55, 941-948.
- Loehlin, J.e. (1989). Partitioning environmental and genetic contributions to behavioral development. *American Psychologist*, 44, 1285-1292.
- Loehlin, J.C. (1992). *Genes and environment in personality development*. Newbury Park, CA: Sage Publications Inc.
- Loehlin, J.C. (1997). Genes and environment. In D. Magnusson (Ed.), *The lifespan development of individuals: Behavioral, neurobiological, and psychosocial perspectives: A synthesis* (pp. 38-51). New York: Cambridge University Press.
- Loehlin, J.c., Horn, J.M., & Willerman, L. (1989). Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development*, 60, 993-1004.
- Loehlin, J.C., Horn, J.M., & Willerman, L. (1990). Heredity, environment, and personality change: Evidence from the Texas Adoption Study. *Journal of Personality*, 58, 221-243.
- Loehlin, J.c., Horn, J.M., & Willerman, L. (1997). Heredity, environment and IQ in the Texas Adoption

- Study. In E.M. Sternberg & E.L. Grigorenko (Eds.), *Intelligence, heredity and environment* (pp. 105-125). New York: Cambridge University Press.
- Loehlin, J.c., & Martin, N.G. (2001). Age changes in personality traits and their heritabilities during the adult years: Evidence from Australian twin registry samples. *Personality and Individual Differences*, 30, 1147-1174.
- Loehlin, J.c., Neiderhiser, J.M., & Reiss, D. (2003). The behavior genetics of personality and the NEAD study. *Journal of Research in Personality*, 37, 373-387.
- Loehlin, J.c., & Nichols, J. (1976). *Heredity, environment and personality*. Austin: University of Texas Press.
- Loehlin, J.c., Willerman, L., & Horn, J.M. (1982). Personality resemblances between unwed mothers and their adopted-away offspring. *Journal of Personality and Social Psychology*, 42, 1089-1099.
- Lohmueller, K.E., Pearce, C.L., Pike, M., Lander, E.S., & Hirschhorn, J.N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33, 177-182.
- Long, J., Knowler, W, Hanson, R., Robin, R., Drbanek, M., Moore, E., et al. (1998). Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 81, 216-221.
- Losoya, S.H, Callor, S., Rowe, D.C., & Goldsmith, H.H (1997). Origins of familial similarity in parenting: A study of twins and adoptive siblings. *Developmental Psychology*, 33, 1012-1023.
- Lovinger, D.M., & Crabbe, J.C. (2005). Laboratory models of alcoholism: Treatment target identification and insight into mechanisms. *Nature Neuroscience*, 8, 1471-1480.
- Lucht, M., Barnow, S., Schroeder, W, Grabe, H.J., Finckh, D., John, D., et al. (2006). Negative perceived paternal parenting is associated with dopamine D2 receptor exon 8 and GABA(A) alpha 6 receptor variants: An explorative study. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 167-172.
- Luciano, M., Posthuma, D., Wright, M.J., de Geus, E.J., Smith, G.A., Geffen, G.M., et al. (2005). Perceptual speed does not cause intelligence, and intelligence does not cause perceptual speed. *Biological Psychology*, 70, 1-8.
- Luciano, M., Wright, M.J., Duffy, D.L., Wainwright, M.A., Zhu, G., Evans, D.M., et al. (2006). Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q. *Behavior Genetics*, 36, 45-55.
- Luciano, M., Wright, M.J., Geffen, G.M., Geffen, L.B., Smith, G.A., & Martin, N.G. (2004). A genetic investigation of the covariation among inspection time, choice reaction time, and IQ subtest scores. *Behavior Genetics*, 34, 41-50.
- Luo, D., Petrill, S.A., & Thompson, L.A. (1994). An exploration of genetic g: Hierarchical factor analysis of cognitive data from the Western Reserve Twin Project. *Intelligence*, 18, 335-348.
- Luo, D., Thompson, L.A., & Detterman, D.K (2006). The criterion validity of tasks of basic cognitive processes. *Intelligence*, 34, 79-120.
- Lykken, D.T. (1982). Research with twins: The concept of emergence. *Psychophysiology*, 19, 361-373.
- Lykken, D.T. (2006). The mechanism of emergence. *Genes, Brain, and Behavior*, 5, 306-310.
- Lykken, D.T., & Tellegen, A. (1993). Is human mating adventitious or the result of lawful choice? A twin study of mate selection. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65, 56-68.
- Lynch, M.A (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological*, 84, 87-136. Lynch, S.K, Turkheimer, E., D'Onofrio, B.M., Mendle, J., Emery, R.E., Slutske, W.S., et al. (2006). A genetically informed study of the association between harsh punishment and offspring behavioral problems. *Journal of Family Psychology*, 20, 190-198.
- Lyons, M.J. (1996). A twin study of self-reported criminal behaviour. In G.R. Bock & J.A. Goode (Eds.), *Genetics of criminal and antisocial behaviour* (pp. 1-75). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Lyons, M.J., Goldberg, J., Eisen, S.A., True, W, Tsuang, M.T., Meyer, J.M., et al. (1993). Do genes influence exposure to trauma: A twin study of combat. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 48, 22-27.
- Lyons, M.J., True, W.R., Eisen, S.A., Goldberg, J., Meyer, J.M., Faraone, S.V, et al. (1995). Differential heritability of adult and juvenile antisocial traits. *Archives of General Psychiatry*, 52, 906-915.
- Lytton, H. (1977). Do parents create or respond to differences in twins? *Developmental Psychology*, 13, 456-459.
- Lytton, H. (1980). *Parent-child interaction: The socialization process observed in twin and singleton families*. New York: Plenum.
- Lytton, H. (1991). Different parental practices- Different sources of influence. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 399-400.

- Ma, D.Q., Cuccaro, M.L., Jaworski, J.M., Haynes, C.S., Stephan, D.A., Parod, J., et al. (2007). Dissecting the locus heterogeneity of autism: Significant linkage to chromosome 12q14. *Molecular Psychiatry*, 12, 376-384.
- Maat-Kievit, A., Vegter-van der Vlis, M., Zoetewij, M., Losekoot, M., van Haeringen, A., & Roos, R. (2000). Paradox of a better test for Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69, 579-583.
- MacBeath, G. (2002). Protein microarrays and proteomics. *Nature Genetics*, 32, Supplement, 526-532.
- MacGillivray, I., Campbell, D.M., & Thompson, B. (1988). *Twining and twins*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Mack, K.J., & Mack, P.A. (1992). Introduction of transcription factors in somatosensory cortex after tactile stimulation. *Molecular Brain Research*, 12, 141-149.
- Mackay, T.F., & Anholt, R.R. (2006). Of flies and man: *Drosophila* as a model for human complex traits. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 7, 339-367.
- Mackintosh, M.A., Gatz, M., Wetherell, J.L., & Pedersen, N.L. (2006). A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: Genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 30-37.
- Mackintosh, N.J. (1995). *Cyril Burt: Fraud or framed?* Oxford: Oxford University Press.
- Mackintosh, N.J. (1998). *IQ and human intelligence*. Oxford: Oxford University Press.
- Macphail, E.M. (1993). *The neuroscience of animal intelligence: From the seahorse to the seahorse*. New York: Columbia University Press.
- Maes, H.H., Neale, M.C., & Eaves, L.J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior Genetics*, 27, 325-351.
- Maes, H.H., Neale, M.C., Kendler, K.S., Martin, N.G., Heath, A.C., & Eaves, L.J. (2006). Genetic and cultural transmission of smoking initiation: An extended twin kinship model. *Behavior Genetics*, 36, 795-808.
- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S., et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 97, 4398-4403.
- Maguire, E.A., Woollett, K., & Spiers, H.J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16, 1091-1101.
- Mahowald, M.B., Verp, M.S., & Anderson, R.R. (1998). Genetic counseling: Clinical and ethical challenges. *Annual Review of Genetics*, 32, 547-559.
- Malykh, S.B., Iskoldsky, N.V., & Gindina, E.V. (2005). Genetic analysis of IQ in young adulthood: A Russian twin study. *Personality and Individual Differences*, 38, 1475-1485.
- Mandoki, M.W., Sumner, G.S., Hoffman, R.P., & Riconda, D.L. (1991). A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 167-172.
- Manke, B., McGuire, S., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Plomin, R. (1995). Genetic contributions to adolescents' extrafamilial social interactions: Teachers, best friends, and peers. *Social Development*, 4, 238-256.
- Mao, R., & Pevsner, J. (2005). The use of genomic microarrays to study chromosomal abnormalities in mental retardation. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11, 279-285.
- Margulies, C., Tully, T., & Dubnau, J. (2005). Deconstructing memory in *Drosophila*. *Current Biology*, 15, R700-R713.
- Marino, C., Giorda, R., Vanzin, L., Nobile, M., Lorusso, M.L., Baschiroto, C., et al. (2004). A locus on 15q15-15qter influences dyslexia: Further support from a transmission/disequilibrium study in an Italian speaking population. *Journal of Medical Genetics*, 41, 42-46.
- Marks, I.M., & Nesse, R.M. (1994). Fear and fitness: An evolutionary analysis of anxiety disorders. *Etiology and Sociobiology*, 15, 247-261.
- Maron, E., Toru, L., Must, A., Tasa, G., Toover, E., Vasar, V., et al. (2007). Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in panic disorder. *Neuroscience Letters*, 411, 180-184.
- Martin, N., Boomsma, D.I., & Machin, G. (1997). A twin-pranged attack on complex trait. *Nature Genetics*, 17, 387-392.
- Matheny, A.P., Jr. (1980). Bayley's infant behavioral record: Behavioral components and twin analysis. *Child Development*, 51, 1157-1167.
- Matheny, A.P., Jr. (1989). Children's behavioral inhibition over age and across situations: Genetic similarity for a trait during change. *Journal of Personality*, 57, 215-235.
- Matheny, A.P., Jr. (1990). Developmental behavior genetics: Contributions from the Louisville Twin

- Study. In M.E. Hahn, J.K. Hewitt, N.D. Henderson, & R.H. Benno (Eds.), *Developmental behavior genetics: Neural, biometrical, and evolutionary approaches* (pp. 25-39). New York: Chapman & Hall.
- Matheny, A.P., Jr., & Dolan, A.E. (1975). Persons, situations, and time: A genetic view of behavioral change in children. *Journal of Personality and Social Psychology*, 14, 224-234.
- Mather, K., & Jinks, J.L. (1982). *Biometrical genetics: The study of continuous variation* (3rd ed.). New York: Chapman & Hall.
- Mattay, V.S., & Goldberg, T.E. (2004). Imaging genetic influences in human brain function. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 239-247.
- Matthews, K.A., Kaufman, T.C., & Gelbart, W.M. (2005). Research resources for *Drosophila*: The expanding universe. *Nature Reviews Genetics*, 6, 179-193.
- Mattick, J.S. (2004). RNA regulation: A new genetic? *Nature Reviews Genetics*, 5, 316-323.
- Mattick, J.S. (2005). The functional genomics of noncoding RNA. *Science*, 309, 1527-1528.
- Mattick, J.S., & Makunin, I.V. (2006). Non-coding RNA. *Human Molecular Genetics*, 15, R17-R29.
- Matzel, L.D., Townsend, D.A., Grossman, H., Han, Y.R., Hale, G., Zappulla, M., et al. (2006). Exploration in outbred mice covaries with general learning abilities irrespective of stress reactivity, emotionality, and physical attributes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 228-240.
- Maxson, S.C., & Canastar, A. (2003). Conceptual and methodological issues in the genetics of mouse agonistic behavior. *Hormones and Behavior*, 44, 258-262.
- Mayford, M., & Kandel, E.R. (1999). Genetic approaches to memory storage. *Trends in Genetics*, 15, 463-470.
- McCartney, K., Harris, M.J., & Bernieri, F. (1990). Growing up and growing apart: A developmental meta-analysis of twin studies. *Psychological Bulletin*, 107, 226-237.
- McClearn, G.E. (1963). The inheritance of behavior. In L.J. Postman (Ed.), *Psychology in the making* (pp. 144-252). New York: Knopf.
- McClearn, G.E. (1976). Experimental behavioural genetics. In D. Bartrop (Ed.), *Aspects of genetics in paediatrics* (pp. 31-39). London: Fellowship of Postgraduate Medicine.
- McClearn, G.E., & DeFries, J.C. (1973). *Introduction to behavioral genetics*. San Francisco: Freeman.
- McClearn, G.E., Johansson, E., Berg, S., Pedersen, N.L., Ahern, F., Petril, S.A., et al. (1997). Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80+ years old. *Science*, 276, 1560-1563.
- McClearn, G.E., & Rodgers, D.A. (1959). Differences in alcohol preference among inbred strains of mice. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 52, 62-67.
- McCourt, K., Bouchard, T.J., Jr., Lykken, D.T., Tellegen, A., & Keyes, M. (1999). Authoritarianism revisited: Genetic and environmental influences examined in twins reared apart and together. *Personality and Individual Differences*, 27, 985-1014.
- McGowan, E., Eriksen, J., & Hutton, M. (2006). A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. *Trends in Genetics*, 22, 281-289.
- McGrath, L.M., Smith, S.D., & Pennington, E.F. (2006). Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends in Molecular Medicine*, 12, 333-341.
- McGrath, M., Kawachi, L., Ascherio, A., Colditz, G.A., Hunter, D.J., & De Vivo, L. (2004). Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1703-1705.
- McGue, M. (1993). From proteins to cognitions: The behavioral genetics of alcoholism. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 245-268). Washington, DC: American Psychological Association.
- McGue, M. (2000). *Behavioral genetic models of alcoholism and drinking*. New York: Guilford Press.
- McGue, M., Bacon, S., & Lykken, D.T. (1993). Personality stability and change in early adulthood: A behavioral genetic analysis. *Developmental Psychology*, 29, 96-109.
- McGue, M., & Bouchard, T.J., Jr. (1989). Genetic and environmental determinants of information processing and special mental abilities: A twin analysis. In R.J. Sternberg (Ed.), *Advances in the psychology of human intelligence*, 5 (pp. 7-45). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- McGue, M., Bouchard, T.J., Jr., Iacono, W.G., & Lykken, D.T. (1993). Behavioral genetics of cognitive ability: A life-span perspective. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 59-76). Washington, DC: American Psychological Association.
- McGue, M., & Christensen, K. (2001). The heritability of cognitive functioning in very old adults: Evidence from Danish twins aged 75 years and older. *Psychology and Aging*, 16, 272-280.
- McGue, M., Elkins, L., Walden, B., & Iacono, W.G. (2005). Perceptions of the parent-adolescent rela-

- tionship: A longitudinal investigation. *Developmental Psychology*, 41, 971-984.
- McGue, M., & Gottesman, LL (1989). Genetic linkage in schizophrenia: Perspectives from genetic epidemiology. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 464.
- McGue, M., Hirsch, B., & Lykken, D.T. (1993). Age and the self-perception of ability: A twin study analysis. *Psychology and Aging*, 8, 72-80.
- McGue, M., & Lykken, D.T. (1992). Genetic influence on risk of divorce. *Psychological Science*, 3, 368-373.
- McGue, M., Sharma, S., & Benson, P. (1996). Parent and sibling influences on adolescent alcohol use and misuse: Evidence from a D.S. adoption court. *Journal of Studies on Alcohol*, 57, 8-18.
- McGuffin, P., Cohen, S., & Knight, J. (2007). Homing in on depression genes. *American Journal of Psychiatry*, 164, 195-197.
- McGuffin, P., Farmer, A.E., & Gottesman, LL (1987). Is there really a split in schizophrenia? The genetic evidence. *British Journal of Psychiatry*, 50, 581-592.
- McGuffin, P., & Gottesman, LL (1985). Genetic influences on normal and abnormal development. In M. Rutter & L. Hersov (Eds.), *Child and adolescent psychiatry: Modern approaches* (2nd ed.). (pp. 17-33). Oxford: Blackwell Scientific.
- McGuffin, P., & Katz, R. (1986). Nature, nurture, and affective disorder. In J.W.F. Deakin (Ed.), *The biology of depression* (pp. 26-51). London: Gaskell Press.
- McGuffin, P., Katz, R., & Rutherford, J. (1991). Nature, nurture and depression: A twin study. *Psychological Medicine*, 21, 329-335.
- McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S., & Rutherford, J. (1996). A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 129-136.
- McGuffin, P., Knight, J., Breen, G., Brewster, S., Boyd, P.R., Craddock, N., et al. (2005). Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Human Molecular Genetics*, 14, 3337-3345.
- McGuffin, P., Owen, M.J., & Gottesman, LL. (2002). *Psychiatric genetics and genomics*. Oxford: Oxford University Press.
- McGuffin, P., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Thapar, A., & Gottesman, LL. (1994). *Seminars in psychiatric genetics*. London: Gaskell.
- McGuffin, P., Rijsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60, 497-502.
- McGuffin, P., Sargeant, M., Hetti, G., Tidmarsh, S., Vhatley, S., & Marchbanks, R.M. (1990). Exclusion of a schizophrenia susceptibility gene from the chromosome 5q ll-q 13 region. New data and a reanalysis of previous reports. *American Journal of Human Genetics*, 47, 534-535.
- McGuffin, P., & Sturt, E. (1986). Genetic markers in schizophrenia. *Human Heredity*, 16, 461-465.
- McGuire, M., & Troisi, A. (1998). *Darwinian psychiatry*. Oxford: Oxford University Press.
- McGuire, S., Neiderhiser, J.M., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Plomin, R. (1994). Genetic and environmental influences on perceptions of self-worth and competence in adolescence: A study of twins, full siblings, and step-siblings. *Child Development*, 65, 785-799.
- McGuire, S.E., Deshazer, M., & Davis, R.L. (2005). Thirty years of olfactory learning and memory research in *Drosophila melanogaster*. *Progress in Neurobiology*, 76, 328-347.
- McKie, R. (2007). *Face of Britain: How our genes reveal the history of Britain*. New York: Simon & Schuster.
- McLoughlin, G., Ronald, A., Kuntsi, J., Asherson, P., & Plomin, R. (2007). Genetic support for the dual nature of attention-deficit hyperactivity disorder: Substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35, 999-1008.
- McMahon, R.C. (1980). Genetic etiology in the hyperactive child syndrome: A critical review. *American Journal of Orthopsychiatry*, 50, 145-150.
- McQueen, M.B., Devlin, B., Faraone, S.V., Nimganekar, V.L., Sklar, P., Smoller, J.W., et al. (2005). Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *American Journal of Human Genetics*, 77, 582-595.
- McRae, A.F., Matigian, N.A., Vaddlamudi, L., Mullett, J.C., Mowry, B., Martin, N.G., et al. (2007). Replicated effects of sex and genotype on gene expression in human lymphoblastoid cell lines. *Human Molecular Genetics*, 16, 364-373.
- Meaburn, E., Dale, P.S., Craig, I.W., & Plomin, R. (2002). Language-impaired children: No sign of the FOXP2 mutation. *NeuroReport*, 13, 1075-1077.
- Meaburn, E.L., Butcher, L.M., Knight, J., Craig, I.C., Schalkwyk, L.C., & Plomin, R. (2005). QTLs for reading disability at 7 years: Genotyping pooled

- DNA on 100K SNP microarrays. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 51.
- Medlund, P., Cederlof, R., Floderus-Myrhed, B., Friberg, L., & Sorensen, S. (1977). A new Swedish twin registry. *Acta Medica Scandinavica Supplementum*, 60, 1-11.
- Mednick, S.A., Gabrielli, W.F., & Hutchings, B. (1984). Genetic factors in criminal behavior: Evidence from an adoption cohort. *Science*, 224, 891-893.
- Mello, C.V., Vicario, D.S., & Clayton, D.F. (1992). Song presentation induces gene expression in the songbird forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 89, 6818-6821.
- Mendel, G.J. (1866). Versuche ueber Pflanzennhybriden. *Verhandlungen des Naturhistorischen Vereines in Bruenn*, 4, 3-47.
- Mendes Soares, L.M., & Valcárcel, J. (2006). The expanding transcriptome: The genome as the "Book of Sand." *The EMBO Journal*, 25, 923-931.
- Mendle, J., Turkheimer, E., D'Onofrio, B.M., Lynch, S.K., Emery, R.E., Slutske, W.S., et al. (2006). Family structure and age at menarche: A children-of-twins approach. *Developmental Psychology*, 42, 533-542.
- Mendlewicz, J., & Rainer, J.D. (1977). Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*, 268, 327-329.
- Merikangas, K.R. (1990). The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychological Medicine*, 20, 11-22.
- Merikangas, K.R., Stolar, M., Stevens, D.E., Goulet, J., Preisig, M.A., Fenton, B., et al. (1998). Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 973-979.
- Merriman, C. (1924). The intellectual resemblance of twins. *Psychological Monographs*, 33, 1-58.
- Morrow, M., Spoelstra, K., & Roenneberg, T. (2005). The circadian cycle: Daily rhythms from behaviour to genes. *EMBO Reports*, 6, 930-935.
- Meyer, J.M. (1995). Genetic studies of obesity across the life span. In L.R. Cardon & J.K. Hewitt (Eds.), *Behavior genetic approaches to behavioral medicine* (pp. 145-166). New York: Plenum.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C., Van Dyck, R., & Boomsma, D.I. (2005). The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychological Medicine*, 35, 611-624.
- Middeldorp, C.M., Cath, D.C., Vink, J.M., & Boomsma, D.I. (2005). Twin and genetic effects on life events. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 224-231.
- Miklos, G.L., & Maleszka, R. (2004). Microarray reality checks in the context of a complex disease. *Nature Biotechnology*, 22, 615-621.
- Miles, D.R., Silberg, J.L., Pickens, R.W., & Eaves, L.J. (2005). Familial influences on alcohol use in adolescent female twins: Testing for genetic and environmental interactions. *Journal of Studies of Alcohol*, 66, 445-451.
- Miller, G.F. (2000). *The mating mind*. New York: Doubleday.
- Ming, J.E., Geiger, E., James, A.C., Ciprero, K.L., Nimmakayalu, M., Zhang, Y., et al. (2006). Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays. *Human Mutation*, 27, 467-473.
- Moehring, A.J., & Mackay, T.F. (2004). The quantitative genetic basis of male mating behavior in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 167, 1249-1263.
- Moffitt, T.E. (1993). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychological Review*, 100, 674-701.
- Moffitt, T.E. (2005). The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: Gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychological Bulletin*, 131, 533-554.
- Moffitt, T.E., Caspi, A., & Rutter, M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Archives of General Psychiatry*, 62, 473-481.
- Moldin, S. (1999). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 599-602.
- Monks, S.A., Leonardson, A., Zhu, H., Cundiff, P., Pietrusiak, P., Edwards, S., et al. (2004). Genetic inheritance of gene expression in human cell lines. *American Journal of Human Genetics*, 75, 1094-1105.
- Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., et al. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 904-908.
- Moog, D., Arens, Y.H., Lent-Albrechts, J.c., Huijts, P.E., Smeets, E.E., Schrandt, Stumpel, C.T., et al. (2005). Subtelomeric chromosome aberrations: Still a lot to learn. *Clinical Genetics*, 68, 397-407.
- Moore, R.Y. (1999). A clock for the ages. *Science*, 284, 2102-2103.
- Moore, T., & Haig, D. (1991). Genomic imprinting in mammalian development: A parental tug-of-war. *Trends in Genetics*, 7, 45-49.

- Morgan, T.H., Sturtevant, A.H., Muller, H.J., & Bridges, C.B. (1915). *The mechanism of Mendelian heredity*. New York: Holt.
- Morison, I.M., Ramsay, J.P., & Spencer, H.G. (2005). A census of mammalian imprinting. *Trends in Genetics*, 21, 457-465.
- Morley, M., Molony, C.M., Weber, T.M., Devlin, J.L., Ewens, K.G., Spielman, R.S., et al. (2004). Genetic analysis of genome-wide variation in human gene expression. *Nature*, 430, 743-747.
- Morris, D.W., Ivanov, D., Robinson, L., Williams, N., Stevenson, J., Owen, M.J., et al. (2004). Association analysis of two candidate phospholipase genes that map to the chromosome 15q 15.1-15.3 region associated with reading disability. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 129, 97-103.
- Morris-Yates, A., Andrews, G., Howie, P., & Henderson, S. (1990). Twins: A test of the equal environments assumption. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 322-326.
- Mosher, L.R., Pollin, W., & Stabenau, J.R. (1971). Identical twins discordant for schizophrenia: Neurological findings. *Archives of General Psychiatry*, 24, 422-430.
- Muhle, R., Trentacoste, S.v., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113, e472-e486.
- Munafò, M.R., Clark, T., & Flint, J. (2005). Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 10, 415-419.
- Munafò, M.R., Clark, T.G., Moore, L.R., Payne, E., Walton, R., & Flint, J. (2003). Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 8, 471-484.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., & Reveley, A.M. (1985). Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet*, 1, 1023-1026.
- Mutsuddi, M., Morris, D.W., Waggoner, S.G., Daly, M.J., Scolnick, E.M., & Sklar, P. (2006). Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 79, 903-909.
- Nadder, T.S., Rutter, M., Silberg, J.L., Maes, H.H., & Eaves, L.J. (2002). Genetic effects on the variation and covariation of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional-defiant disorder/conduct disorder (ODD/CD) symptomatology across informant and occasion of measurement. *Psychological Medicine*, 32, 39-53.
- Nadler, J.J., Zou, E., Huang, H., Moy, S.S., Lauder, J., Crawley, J.N., et al. (2006). Large-scale gene expression differences across brain regions and inbred strains correlate with a behavioral phenotype. *Genetics*, 174, 1229-1236.
- Nash, M.W., Huetz-Diaz, P., Williamson, R.J., Sterne, A., Purcell, S., Hoda, E., et al. (2004). Genome-wide linkage analysis of a composite index of neuroticism and mood-related scales in extreme selected sibships. *Human Molecular Genetics*, 13, 2173-2182.
- National Foundation for Brain Research. (1992). *The care of disorders of the brain*. Washington, DC: National Foundation for Brain Research.
- Neale, M.C. (2004). *Mx: Statistical modeling* [computer software].
- Neale, M.C., & Maes, H.H.M. (2003). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers B.V.
- Neale, M.C., & Stevenson, J. (1989). Rater bias in the EASI temperament scales: A twin study. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56, 446-455.
- Neher, A. (2006). Evolutionary psychology: Its programs, prospects, and pitfalls. *American Journal of Psychology*, 119, 517-566.
- Neiderhiser, J.M., & McGuire, S. (1994). Competence during middle childhood. In J.C. DeFries, R. Plomin, & D.W. Fulker (Eds.), *Nature and nurture during middle childhood* (pp. 141-151). Cambridge, MA: Blackwell.
- Neiderhiser, J.M., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Plomin, R. (1999). Relationships between parenting and adolescent adjustment over time: Genetic and environmental contributions. *Developmental Psychology*, 35, 680-692.
- Neiderhiser, J.M., Reiss, D., Pedersen, N.L., Lichtenstein, P., Spotts, E.L., Hansson, K., et al. (2004). Genetic and environmental influences on mothering of adolescents: A comparison of two samples. *Developmental Psychology*, 40, 335-351.
- Neiss, M.B., Sedikides, C., & Stevenson, J. (2006). Genetic influences on level and stability of self-esteem. *Self and Identity*, 5, 247-266.
- Neisser, U. (1997). Never a dull moment. *American Psychologist*, 52, 79-81.
- Neisser, D., Boodoo, G., Bouchard, T.J., Jr., Boykin, A.W., Brody, N., Ceci, S.J., et al. (1996). Intelligence: Knowns and unknowns. *American Psychologist*, 51, 77-101.
- Nelson, R.J., Demas, G.E., Huang, E.L., Fishman, M.C., Dawson, V.L., Dawson, T.M., et al. (1995).

- Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature*, 378, 383-386.
- Nesse, R.M., & Williams, G.C. (1996). *Why we get sick*. New York: Vintage.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M.A., Liang, K.Y., Bienvenu, O.J., Hoehn-Saric, R., et al. (2001). The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: Results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychological Medicine*, 31, 481-487.
- Nettle, D. (2006). The evolution of personality variation in humans and other animals. *American Psychologist*, 61, 622-631.
- Neubauer, A.C., Sange, G., & Pfurtscheller, G. (1999). Psychometric intelligence and event-related desynchronisation during performance of a letter matching task. In G. Pfurtscheller & Lopes da Silva (Eds.), *Event-related desynchronisation (ERD)-And related oscillatory EEG-phenomena of the awake brain*. Amsterdam: Elsevier.
- Neubauer, A.C., Spinath, E.M., Riemann, R., Borkenau, E., & Angleitner, A. (2000). Genetic (and environmental) influence on two measures of speed of information processing and their relation to psychometric intelligence: Evidence from the German Observational Study of adult twins. *Intelligence*, 28, 267-289.
- Newbury, D.E., Bonora, E., Lamb, J.A., Fisher, S.E., Lai, C.S.L., Baird, G., et al. (2002). *FOXP2* is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1318-1327.
- Newcomer, J.W., & Krystal, J.H. (2001). NMDA receptor regulation of memory and behavior in humans. *Hippocampus*, 11, 529-542.
- Newson, A., & Williamson, R. (1999). Should we undertake genetic research on intelligence? *Bioethics*, 13, 327-342.
- Nichols, E.L. (1984). Familial mental retardation. *Behavior Genetics*, 14, 161-170. Nichols, R.C. (1978). Twin studies of ability, personality, and interests. *HOMO*, 29, 158-173.
- Nicolson, A.C., Unger, E.R., Mangalathu, R., Ojaniemi, H., & Vernon, S.D. (2004). Exploration of neuroendocrine and immune gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *Molecular Brain Research*, 129, 193-197.
- Nicolson, R., Braokner, E.B., Lenane, M., Gochman, E., Ingraham, L.J., Egan, M.E., et al. (2003). Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 490-495.
- Nicolson, R., & Rapoport, J.L. (1999). Childhood-onset schizophrenia: Rare but worth studying. *Biological Psychiatry*, 46, 1418-1428.
- Nievergelt, C.M., Kripke, D.E., Barrett, T.B., Burg, E., Remick, R.A., Sadovnick, A.D., et al. (2006). Suggestive evidence for association of the circadian genes *PERIOD3* and *ARNTL* with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 234-241.
- Nigg, J.T., & Goldsmith, H.H. (1994). Genetics of personality disorders: Perspectives from personality and psychopathology research. *Psychological Bulletin*, 115, 346-380.
- Norton, N., Williams, H.J., & Owen, M.J. (2006). An update on the genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 158-164.
- Nuffield Council on Bioethics. (2002). *Genetics and human behaviour: The ethical context*. London: Nuffield Council on Bioethics.
- Nyhan, W.L., & Wong, D.E. (1996). New approaches to understanding Lesch-Nyhan disease. *New England Journal of Medicine*, 334, 1602-1604.
- O'Connor, S., Sorbel, J., Morxorati, S., Li, T.K., & Christian, J.C. (1999). A twin study of genetic influences on the acute adaptation of the EEG to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 494-501.
- O'Connor, T.G., & Croft, C.M. (2001). A twin study of attachment in preschool children. *Child Development*, 72, 1501-1511.
- O'Connor, T.G., Deater-Deckard, K., Fulker, D.W., Rutter, M., & Plomin, R. (1998). Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: Antisocial behavioural problems in the Colorado Adoption Project. *Developmental Psychology*, 34, 970-981.
- O'Connor, T.G., Hetherington, E.M., Reiss, D., & Plomin, R. (1995). A twin-sibling study of observed parent-adolescent interactions. *Child Development*, 66, 812-829.
- Ogdie, M.N., Fisher, S.E., Yang, M., Ishii, J., Francks, C., Loo, S.K., et al. (2004). Attention-deficit hyperactivity disorder: Fine mapping supports linkage to *5p13*, *6q12*, *16p13*, and *17p11*. *American Journal of Human Genetics*, 75, 661-668.
- Ohman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: Toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, 108, 483-522.
- Oliver, B., Harlaar, N., Hayiou-Thomas, M.E., Kovas, Y., Walker, S.O., Petrill, S.A., et al. (2004). A twin study of teacher-reported mathematics

- performance and low performance in 7-year-olds. *Journal of Educational Psychology*, 96, 504-517.
- Olson, J.M., Vernon, P.A., Harris, J.A., & Jang, K.L. (2001). The heritability of attitudes: A study of twins. *Journal of Personality and Social Psychology*, 80, 845-860.
- Olson, R.K. (2007). Introduction to the special issue on genes, environment, and reading. *Reading and Writing*, 20, 1-11.
- Ooki, S. (2005). Genetic and environmental influences on stuttering and tics in Japanese twin children. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 69-75.
- Oppenheimer, S. (2006). *The origins of the British: A genetic detective story*. London: Constable & Robinson.
- Ostrander, E.A., Giger, D., & Lindblad-Toh, K. (Eds.). (2006). *The dog and its genome*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Ostrander, E.A., & Wayne, R.K. (2005). The canine genome. *Genome Research*, 15, 1706-1716.
- Owen, M.J., Craddock, N., & O'Donovan, M.C. (2005). Schizophrenia: Genes at last? *Trends in Genetics*, 21, 518-525.
- Owen, M.J., Liddell, M.B., & McGuffin, P. (1994). Alzheimer's disease: An association with apolipoprotein e4 may help unlock the puzzle. *British Medical Journal*, 308, 672-673.
- Pagan, J.L., Rose, R.J., Viken, R.J., Pulkkinen, L., Kaprio, J., & Dick, D.M. (2006). Genetic and environmental influences on stages of alcohol use across adolescence and into young adulthood. *Behavior Genetics*, 36, 483-497.
- Pahl, A. (2005). Gene expression profiling using RNA extracted from whole blood: Technologies and clinical applications. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 5, 43-52.
- Papassotiropoulos, A., Stephan, D.A., Huentelman, M.J., Hoemdli, F.J., Craig, D.W., Pearson, J.v., et al. (2006). Common Kibra alleles are associated with human memory performance. *Science*, 314, 475-478.
- Paris, J. (1999). *Genetics and psychopathology: Predisposition-stress interactions*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Parker, H.G., Kim, L.v., Sutter, N.B., Carlson, S., Lorentzen, T.D., Malek, T.B., et al. (2004). Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science*, 304, 1160-1164.
- Pamas, J., Cannon, T.D., Jacobsen, B., Schulsinger, H., Schulsinger, E., & Mednick, S.A. (1993). Lifetime DSM - II - R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers: Results from the Copenhagen high-risk study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 707-714.
- Patterson, D., & Costa, A.C. (2005). Down syndrome and genetics-A case of linked histories. *Nature Reviews Genetics*, 6, 137-147.
- Pauler, E.M., & Barlow, D.P. (2006). Imprinting mechanisms-It only takes two. *Genes and Development*, 20, 1203-1206.
- Pauls, D.L. (1990). Genetic influences on child psychiatric conditions. In M. Lewis (Ed.), *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook* (pp. 351-353). Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Pauls, D.L. (2003). An update on the genetics of Gilles de la Tourette's syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 7-12.
- Pauls, D.L., Leckman, J.E., & Cohen, D.J. (1993). Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention-deficit disorder, learning difficulties, speech disorders, and stuttering. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1044-1050.
- Pauls, D.L., Towbin, K.E., Leckman, J.E., Zahner, G.E.P., & Cohen, D.J. (1986). Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 43, 1182.
- Pavuluri, M.N., Birmaher, B., & Naylor, M.W. (2005). Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 846-871.
- Payton, A. (2006). Investigating cognitive genetics and its implications for the treatment of cognitive deficit. *Genes, Brain and Behavior*, 5, 44-53.
- Pearson, J.v., Huentelman, M.J., Halperin, R.F., Tembe, W.D., Melquist, S., Homer, N., et al. (2007). Identification of the genetic basis for complex disorders by use of pooling-based genome-wide single-nucleotide polymorphism association studies. *American Journal of Human Genetics*, 80, 126-139.
- Pedersen, N.L. (1996). Gerontological behavioral genetics. In J.E. Birren & K.W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (4th ed.). (pp. 59-77). San Diego: Academic Press.
- Pedersen, N.L., Gatz, M., Plomin, R., Nesselroade, J.R., & McClearn, G.E. (1989). Individual differences in locus of control during the second half of the life span for identical and fraternal twins reared apart and reared together. *Psychosomatic Medicine*, 51, 428-440.
- Pedersen, N.L., Lichtenstein, P., Plomin, R., DeFaire, D., McClearn, G.E., & Matthews, K.A. (1989). Ge-

- netic and environmental influences for type A-like measures and related traits: A study of twins reared apart and twins reared together. *Psychosomatic Medicine*, 51, 440.
- Pedersen, N.L., McClearn, G.E., Plomin, R., & Nesselroade, J.R. (1992a). Effects of early rearing environment on twin similarity in the last half of the life span. *British Journal of Developmental Psychology*, 10, 255-267.
- Pedersen, N.L., McClearn, G.E., Plomin, R., & Nesselroade, J.R. (1992b). A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science*, 3, 346-353.
- Pedersen, N.L., Plomin, R., & McClearn, G.E. (1994). Is there G beyond g? (Is there genetic influence on specific cognitive abilities independent of genetic influence on general cognitive ability?). *Intelligence*, 18, 133-143.
- Peirce, J.L., Li, H., Wang, J., Manly, K.F., Hitzemann, R.J., Belknap, J.K., et al. (2006). How replicable are mRNA expression QTL? *Mammalian Genome*, 17, 643-656.
- Pergadia, M.L., Heath, A.C., Martin, N.G., & Madden, P.A. (2006). Genetic analyses of DSM-IV nicotine withdrawal in adult twins. *Psychological Medicine*, 36, 963-972.
- Pergadia, M.L., Madden, P.A., Lessov, C.N., Todorov, A.A., Bucholz, K.K., Martin, N.G., et al. (2006). Genetic and environmental influences on extreme personality dispositions in adolescent female twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 902-909.
- Pervin, L.A., & John, O.P. (in press). *Handbook of personality: Theory and research* (3rd ed.). New York: Guilford Press.
- Peters, L.L., Robledo, R.F., Bult, C.J., Churchill, G.A., Paigen, B.J., & Svenson, K.L. (2007). The mouse as a model for human biology: A resource guide for complex trait analysis. *Nature Reviews Genetics*, 8, 58-69.
- Peta, R., Lopez, A.D., Boreham, J., Thun, M., & Heath, G. (1992). Monality from tobacco in developed countries: Indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*, 339, 1268-1278.
- Petretto, E., Mangion, J., Dickens, N.J., Cook, S.A., Kumaran, M.K., Lu, H., et al. (2006). Heritability and tissue specificity of expression quantitative trait loci. *PLoS Genetics*, 2, E172.
- Petrill, S.A. (1997). Molarity versus modularity of cognitive functioning? A behavioral genetic perspective. *Current Directions in Psychological Science*, 6, 96-99.
- Petrill, S.A. (2002). The case for general intelligence: A behavioral genetic perspective. In R.J. Sternberg & E.L. Grigorenko (Eds.), *The general factor of intelligence: How general is it?* (pp. 281-298). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Petrill, S.A., Ball, D.M., Eley, T.C., Hill, L., & Plomin, R. (1998). Failure to replicate a QTL association between a DNA marker identified by EST00083 and IQ. *Intelligence*, 25, 179-184.
- Petrill, S.A., Deater-Deckard, K., Thompson, L.A., Schatschneider, E., DeThorne, L.S., & Vandenberg, D.J. (2007). Longitudinal genetic analysis of early reading: The Western Reserve Reading Project. *Reading and Writing*, 20, 127-146.
- Petrill, S.A., Lipton, E.A., Hewitt, J.K., Plomin, R., Cherny, S.S., Corley, R., et al. (2004). Genetic and environmental contributions to general cognitive ability through the first 16 years of life. *Developmental Psychology*, 40, 805-812.
- Petrill, S.A., Plomin, R., DeFries, J.E., & Hewitt, J.K. (2003). *Nature, nurture, and the transition to early adolescence*. Oxford: Oxford University Press.
- Petrill, S.A., Saudino, K.J., Cherny, S.S., Emde, R.N., Hewitt, J.K., Fulker, D.W., et al. (1997). Exploring the genetic etiology of low general cognitive ability from 14 to 36 months. *Developmental Psychology*, 33, 544-548.
- Petrill, S.A., Thompson, L.A., & Detterman, D.K. (1995). The genetic and environmental variance underlying elementary cognitive tasks. *Behavior Genetics*, 25, 199-209.
- Petronis, A. (2006). Epigenetics and twins: Three variations on the theme. *Trends in Genetics*, 22, 347-350.
- Phelps, E.A., & LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48, 175-187.
- Phelps, J.A., Davis, O.J., & Schwartz, K.M. (1997). Nature, nurture and twin research strategies. *Current Directions in Psychological Science*, 6, 117-121.
- Phillips, D.I.W. (1993). Twin studies in medical research: Can they tell us whether diseases are genetically determined? *Lancet*, 341, 1008-1009.
- Phillips, K., & Matheny, A.E., Jr. (1995). Quantitative genetic analysis of injury liability in infants and toddlers. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 60, 64-71.
- Phillips, K., & Matheny, A.E., Jr. (1997). Evidence for genetic influence on both cross-situation and situation-specific components of behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73, 129-138.

- Phillips, T.J., Belknap, J.K, Buck, K.J., & Cunningham, eL. (1998a). Genes on mouse chromosomes 2 and 9 determine variation in ethanol consumption. *Mammalian Genome*, 9, 936-941.
- Phillips, T.J., Brown, K.J., Burkhart-Kasch, S., Wenger, C.D., Kelly, M.A., Rubinstein, M., et al. (1998b). Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature Neuroscience*, 1,610-615.
- Phillips, T.J., & Crabbe, J.C. (1991). Behavioral studies of genetic differences in alcohol action. In J.C. Crabbe & R.A. Harris (Eds.), *The genetic basis of alcohol and drug actions* (pp. 25-104). New York: Plenum.
- Pietilainen, K.H., Kaprio, J., Rissanen, A., VVinter, T, Rimpela, A., Viken, R.J., et al. (1999). Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: A study of 4884 twins and 2509 singletons. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23, 107-115.
- Pike, A., McGuire, S., Hetherington, E.M., Reiss, D., & Plomin, R (1996). Family environment and adolescent depressive symptoms and antisocial behavior: A multivariate genetic analysis. *Developmental Psychology*, 32, 590-603.
- Pike, A., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Plomin, R (1996). Using MZ differences in the search for nonshared environmental effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 695-704.
- Pillard, R.C., & Bailey, J.M. (1998). Human sexual orientation has a heritable component. *Human Biology*, 70, 347-365.
- Pinker, S. (1994). *The language instinct: The new language of science in mind*. London: Penguin.
- Pinker, S. (2002). *The blank slate: The modern denial of human nature*. New York: Penguin. Platek, S., & Shackelford, T (Eds.). (2006). *Female infidelity and paternal uncertainty: Evolutionary perspectives on male anti-cuckoldry tactics*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Plomin, R (1986). *Development, genetics, and psychology*. Hillsdale, NJ: Erlbaum. Plomin, R (1987). Developmental behavioral genetics and infancy. In J. Osofsky (Ed.), *Handbook of infant development* (2nd ed.). (pp. 363-417). New York: Interscience.
- Plomin, R. (1988). The nature and nurture of cognitive abilities. In R.J. Sternberg (Ed.), *Advances in the psychology of human intelligence*, 4 (pp. 1-33). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Plomin, R (1991). Genetic risk and psychosocial disorders: Links between the normal and abnormal. In M. Rutter & P. Casaer (Eds.), *Biological risk factors for psychosocial disorders* (pp. 101-138). Cambridge: Cambridge University Press.
- Plomin, R (1993). Nature and nurture: Perspective and prospective. In R. Plomin & G.E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 457-483). Washington, DC: American Psychological Association.
- Plomin, R (1994). *Genetics and experience: The interplay between nature and nurture*. Thousand Oaks, California: Sage Publications Inc.
- Plomin, R (1999a). Genetic research on general cognitive ability as a model for mild mental retardation. *International Review of Psychiatry*, 11, 34-36.
- Plomin, R (1999b). Genetics and general cognitive ability. *Nature*, 402, C25-C29. Plomin, R (2001). The genetics of g in human and mouse. *Nature Reviews Neuroscience*, 2,136-141.
- Plomin, R, Asbury, K., & DULLI, J. (2001). Why are children in the same family so different? Nonshared environment a decade later. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46,225-233.
- Plomin, R, & Bergeman, C.S. (1991). The nature of nurture: Genetic influences on "environmental" measures. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 373-385.
- Plomin, R, & Caspi, A. (1999). Behavioral genetics and personality. In L.A. Pervin & O.P. John (Eds.), *Handbook of personality: Theory and research* (2nd ed.). (pp. 251-276). New York: Guilford Press.
- Plomin, R., Chipuer, H.M., & Loehlin, J.e. (1990). Behavioral genetics and personality. In L.A. Pervin (Ed.), *Handbook of personality: Theory and research* (pp. 225-243). New York: Guilford.
- Plomin, R., Coon, H., Carey, G., DeFries, J.C., & Fulker, D.W (1991). Parent-offspring and sibling adoption analyses of parental ratings of temperament in infancy and childhood. *Journal of Personality*, 59, 705-732.
- Plomin, R., Corley, R., Caspi, A., Fulker, D.W, & DeFries, J.e. (1998). Adoption results for self-reported personality: Evidence for nonadditive genetic effects? *Journal of Personality and Social Psychology*, 75, 211-218.
- Plomin, R., & Crabbe, J.e. (2000). DNA. *Psychological Bulletin*, 126, 806-828. Plomin, R., & Daniels, D. (1987). Why are children in the same family so different from each other? *Behavioral and Brain Sciences*, 10, 1-16.
- Plomin, R., & Davis, O.S.P (2006). Gene-environment interactions and correlations in the development of cognitive abilities and disabilities. In J.

- MacCabe, O. O'Daly, R.M. Murray, P McGuffin, & P Wright (Eds.), *Beyond nature and nurture: Genes, environment and their interplay in psychiatry* (pp. 35-45). Andover, UK: Thomson Publishing Services.
- Plomin, R., & DeFries, J.C. (1985). A parent-offspring adoption study of cognitive abilities in early childhood. *Intelligence*, 9, 341-356.
- Plomin, R., & DeFries, J.e. (1998). The genetics of cognitive abilities and disabilities. *Scientific American*, 278, 62-69.
- Plomin, R., DeFries, J.e., & Fulker, D.W (1988). *Nature and nurture during infancy and early childhood*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Plomin, R., DeFries, J.e., & Loehlin, J.e. (1977a). Assortative mating by unwed biological parents of adopted children. *Science*, 196,499-450.
- Plomin, R., DeFries, J.C., & Loehlin, J.e. (1977b). Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behaviour. *Psychological Bulletin*, 84, 309-322.
- Plomin, R., DeFries, J.C., & McClearn, G.E. (1980). *Behavioral genetics: A primer*. New York: WH. Freeman.
- Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., & Rutter, M. (1997a). *Behavioral genetics* (3rd ed.). New York: WH. Freeman.
- Plomin, R., Emde, R.N., Braungart, J.M., Campos, J., Corley, R., Fulker, D.W, et al. (1993). Genetic change and continuity from fourteen to twenty months: The MacArthur Longitudinal Twin Study. *Child Development*, 64, 1354-1376.
- Plomin, R., & Foch, TT (1980). A twin study of objectively assessed personality in childhood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, 680-688.
- Plomin, R., Foch, TT, & Rowe, D.e. (1981). Bobo clown aggression in childhood: Environment not genes. *Journal of Research in Personality*, 14, 331-342.
- Plomin, R., Fulker, D.W, Corley, R., & DeFries, J.e. (1997b). Nature, nurture and cognitive development from 1 to 16 years: A parent-offspring adoption study. *Psychological Science*, 8,442-447.
- Plomin, R., Hill, L., Craig, I., McGuffin, P, Purcell, S., Sham, P, et al. (2001). A genome-wide scan of 1842 DNA markers for allelic associations with general cognitive ability: A five-stage design using DNA pooling and extreme selected groups. *Behavior Genetics*, 31, 497-509.
- Plomin, R., Kennedy, J.K.J., & Craig, I.W (2006). The quest for quantitative trait loci associated with intelligence. *Intelligence*, 34, 513-526.
- Plomin, R., & Kovas, Y. (2005). Generalist genes and learning disabilities. *Psychological Bulletin*, 131, 592-617.
- Plomin, R., Loehlin, J.c., & DeFries, J.C. (1985). Genetic and environmental components of "environmental" influences. *Developmental Psychology*, 21, 391-402.
- Plomin, R., & McClearn, G.E. (1990). Human behavioral genetics of aging. In J.E. Birren & K,W Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (pp. 66-77). New York: Academic Press.
- Plomin, R., & McClearn, G.E. (1993a). *Nature, nurture, and psychology*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Plomin, R., & McClearn, G.E. (1993b). Quantitative trait loci (QTL) analyses and alcohol-related behaviors. *Behavior Genetics*, 23, 197-211.
- Plomin, R., McClearn, G.E., Smith, D.L., Skuder, P, Vignetti, S., Chorney, M.J., et al. (1995). Allelic associations between 100 DNA markers and high versus low IQ. *Intelligence*, 21, 31-48.
- Plomin, R., Pedersen, N.L., Lichtenstein, P, & McClearn, G.E. (1994a). Variability and stability in cognitive abilities are largely genetic later in life. *Behavior Genetics*, 24, 207-215.
- Plomin, R., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Howe, G.W. (1994b). Nature and nurture: Genetic contributions to measures of the family environment. *Developmental Psychology*, 30, 32-43.
- Plomin, R., & Schalkwyk, L.C. (2007). Microarrays. *Developmental Science*, 10, 19-23.
- Plomin, R., & Spinath, E.M. (2002). Genetics and general cognitive ability (g). *Trends in Cognitive Science*, 6, 169-176.
- Plomin, R., & Walker, S.O. (2003). Genetics and educational psychology. *British Journal of Educational Psychology*, 73, 3-14.
- Pogue-Geile, M.E, & Rose, R.J. (1985). Developmental genetic studies of adult personality. *Developmental Psychology*, 21, 547-557.
- Poinar, G. (1999). Ancient DNA. *American Scientist*, 87, 446-457.
- Poirier, L., & Seroude, L. (2005). Genetic approaches to study aging in *Drosophila melanogaster*. *Age*, 27, 165-182.
- Pollak, D.D., John, J., Hoeger, H., & Lubec, G. (2006). An integrated map of the murine hippocampal proteome based upon five mouse strains. *Electrophoresis*, 27, 2787-2798.
- Pollak, D.D., John, J., Schneider, A., Hoeger, H., & Lubec, G. (2006). Strain-dependent expression of signaling proteins in the mouse hippocampus. *Neuroscience*, 138, 149-158.

- Pollen, DA (1993). *Hannah's heirs: The quest for the genetic origins of Alzheimer's disease*. Oxford: Oxford University Press.
- Posthuma, D., de Geus, E.J., Baare, WE, Pol, H.E.H., Kahn, R.S., & Boomsma, D.I. (2002). The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nature Neuroscience*, 5, 83-84.
- Posthuma, D., Luciano, M., de Geus, E.J., Wright, M.J., Slagboom, PE., Montgomery, G.W, et al. (2005). A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *American Journal of Human Genetics*, 77, 318-326.
- Prescott, C.A., Madden, PA., & Stallings, M.C. (2006). Challenges in genetic studies of the etiology of substance use and substance use disorders: Introduction to the special issue. *Behavior Genetics*, 36, 473-482.
- Prescott, C.A., Sullivan, P.F., Kuo, P.H., Webb, B.T, Vittum, J., Patterson, D.G., et al. (2006). Genomewide linkage study in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence: Evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol dependence on chromosome 4. *Molecular Psychiatry*, 11, 603-611.
- Price, D.L., Sisodia, S.S., & Borchelt, D.R (1998). Alzheimer's disease-When and why? *Nature Genetics*, 19, 314-316.
- Price, RA., Kidd, K.K., Cohen, D.J., Pauls, D.L., & Leckman, J.F. (1985). A twin study of Tourette's syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 42, 815-820.
- Price, TS., Simonoff, E., Kuntsi, J., Curran, S., Asherson, P, Waldman, L, et al. (2005). Continuity and change in preschool hyperactive behaviors: Longitudinal genetic analysis with contrast effects. *Behavior Genetics*, 35, 121-132.
- Profet, M. (1992). Pregnancy sickness as adaptation: A deterrent to maternal ingestion on teratogens. In J. Barkow, L. Cosmides, & J. Tooby (Eds.), *The adapted mind* (pp. 327-366). New York: Oxford University Press.
- Propping, P (1987). Single gene effects in psychiatric disorders. In E Vogel & K. Sperling (Eds.), *Human genetics: Proceedings of the 7th International Congress, Berlin* (pp. 452-457). New York: Springer.
- Purcell, S. (2002). Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis. *Twin Research*, 5, 554-571.
- Raiha, I., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Rajala, T, & Sourander, L. (1996). Alzheimer's disease in Finnish twins. *Lancet*, 347, 573-578.
- Raine, A. (1993). *The psychopathology of crime: Criminal behavior as a clinical disorder*. San Diego: Academic Press.
- Rakyan, VK., & Beck, S. (2006). Epigenetic variation and inheritance in mammals. *Current Opinion in Genetic Development*, 16, 573 -577 .
- Ralph, M.R, & Menaker, M. (1988). A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science*, 241, 1225-1227.
- Ramus, E (2006). Genes, brain, and cognition: A roadmap for the cognitive scientist. *Cognition*, 101,247-269.
- Rankin, C.H. (2002). From gene to identified neuron to behaviour in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Reviews Genetics*, 3, 622-630.
- Rankinen, T, Zuberi, A., Chagnon, Y.c., Weisnagel, S.J., Argyropoulos, G., Walts, B., et ai. (2006). The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity*, 14, 529-644.
- Rasmussen, E.R, Neuman, R.J., Heath, A.C., Levy, E, Hay, DA, & Todd, R.D. (2004). Familial clustering of latent class and DSM-N defined attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 589-598.
- Rasmussen, SA., & Tsuang, M.T. (1984). The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45, 450-457.
- Ratcliffe, S.G. (1994). The psychological and psychiatric consequences of sex chromosome abnormalities in children, based on population studies. In F Poustka (Ed.), *Basic approaches to genetic and molecular-biological developmental psychiatry* (pp. 92-122). Berlin: Quintessenz Library of Psychiatry.
- Raymond, EL., & Tarpey, P (2006). The genetics of mental retardation. *Human Molecular Genetics*, 15, R10-R116.
- Read, S., Vogler, G.P, Pedersen, N.L., & Johansson, B. (2006). Stability and change in genetic and environmental components of personality in old age. *Personality and Individual Differences*, 40, 1637-1647.
- Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K.R., Feuk, L., Perry, G.H., Andrews, T.D., et al. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444, 444-454.
- Reed, E.w., & Reed, S.C (1965). *Mental retardation: A family study*. Philadelphia: Saunders. Reich, T, & Cloninger, R. (1990). Time-dependent model of the familial transmission of alcoholism. In *Banbury report 33: Genetics and biology of alcoholism*

- (pp. 55-73). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Reich, T., Edenberg, H.J., Goate, A., Williams, I., Rice, I., Van Eerdewegh, P., et al. (1998). Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*, 81, 207-215.
- Reich, T., Hinrichs, A., Culverhouse, R., & Bierut, L. (1999). Genetics studies of alcoholism and substance dependence. *American Journal of Human Genetics*, 65, 599-605.
- Reik, w., & Walter, J. (2001). Genomic imprinting: Parental influence on the genome. *Nature Reviews Genetics*, 2, 21-32.
- Reiss, D., Neiderhiser, J.M., Hetherington, E.M., & Plomin, R. (2000). *The relationship code: Deciphering genetic and social patterns in adolescent development*. Cambridge, IV1A: Harvard University Press.
- Rettew, D.C, Vink, J.M., Willimsen, G., Doyle, A., Hudziak, J.J., & Boomsma, D.I. (2006). The genetic architecture of neuroticism in 3301 Dutch adolescent twins as a function of age and sex: A study from the Dutch Twins Register. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 24-29.
- Rexbye, H., Petersen, L., Iachina, M., Mortensen, I., McGue, M., Vaupel, J.W., et al. (2005). Hair loss among elderly men: Etiology and impact on perceived age. *Journal of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences*, 60, 1077-1082.
- Rhee, S.H., Hewitt, J.K., Young, S.E., Corley, R.P., Crowley, T.J., & Stallings, M.C. (2003). Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1256-1264.
- Rhee, S.H., & Waldman, I.D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, 128, 490-529.
- Rhodes, G. (2006). The evolutionary psychology of facial beauty. *Annual Review of Psychology*, 57, 199-226.
- Rhodes, J.S., & Crabbe, J.C. (2003). Progress towards finding genes for alcoholism in mice. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 315-323.
- Rice, G., Anderson, C, Risch, N., & Ebers, G. (1999). Male homosexuality: Absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science*, 284, 665-667.
- Richards, E.J. (2006). Inherited epigenetic variation-Revisiting soft inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 7, 395-401.
- Riemann, R., Angleitner, A., & Strelau, J. (1997). Genetic and environmental influences on personality: A study of twins reared together using the self and peer report NEO-FFI scales. *Journal of Personality*, 65, 449-476.
- Riese, M.L. (1990). Neonatal temperament in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Child Development*, 61, 1230-1237.
- Riese, M.L. (1999). Effects of chorion type on neonatal temperament differences in monozygotic pairs. *Behavior Genetics*, 29, 87-94.
- Rietveld, M.J., Dolan, C.V., van Baal, G.C., & Boomsma, D.I. (2003). A twin study of differentiation of cognitive abilities in childhood. *Behavior Genetics*, 33, 367-381.
- Rietveld, M.J., Hudziak, J.J., Bartels, M., Van Beijsterveldt, C.E., & Boomsma, D.I. (2004). Heritability of attention problems in children: Longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 577-588.
- Rietveld, M.J., Posthuma, D., Dolan, C.V., & Boomsma, D.I. (2003). ADHD: Sibling interaction or dominance. An evaluation of statistical power. *Behavior Genetics*, 33, 247-255.
- Rijsdijk, E.V., & Boomsma, D.I. (1997). Genetic mediation of the correlation between peripheral nerve conduction velocity and IQ. *Behavior Genetics*, 27, 87-98.
- Rijsdijk, E.V., Boomsma, D.I., & Vernon, P.A. (1995). Genetic analysis of peripheral nerve conduction velocity in twins. *Behavior Genetics*, 25, 341-348.
- Rijsdijk, E.V., Vernon, P.A., & Boomsma, D.I. (2002). Application of hierarchical genetic models to Raven and WAIS subtests: A Dutch twin study. *Behavior Genetics*, 32, 199-210.
- Riley, E., & Kendler, K.S. (2006). Molecular genetic studies of schizophrenia. *European Journal of Human Genetics*, 14, 669-680.
- Risch, N.J. (2000). Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, 405, 847-856.
- Roberts, C.A., & Johansson, C.E. (1974). The inheritance of cognitive interest styles among twins. *Journal of Vocational Behavior*, 4, 237-243.
- Robins, L.N. (1978). Sturdy childhood predictors of adult antisocial behaviour: Replications from longitudinal analyses. *Psychological Medicine*, 8, 611-622.
- Robins, L.N., & Price, R.K. (1991). Adult disorders predicted by childhood conduct problems: Results from the NIMH epidemiologic catchment area project. *Psychiatry*, 54, 116-132.

- Robins, L.N., & Regier, DA (1991). *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press.
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., McMeniman, M., Mendelowitz, A., & Bilder, R.M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 473-479.
- Robinson, J.L., Kagan, J., Reznick, J.S., & Corley, R. (1992). The heritability of inhibited and uninhibited behavior: A twin study. *Developmental Psychology*, 28, 1030-1037.
- Rocha, E.L., Scearce-Levie, K., Lucas, J.J., Hiroi, N., Castanon, N., Crabbe, J.C., et al. (1998). Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature*, 393, 175-178.
- Rockman, M.V., & Kruglyak, L. (2006). Genetics of global gene expression. *Nature Reviews Genetics*, 7, 862-872.
- Rogaeva, E., Meng, Y., Lee, J.H., Gu, Y., Kawarai, T., Zou, E., et al. (2007). The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 39, 168-177.
- Roisman, G.I., & Fraley, R.C. (2006). The limits of genetic influence: A behaviorgenetic analysis of infant-caregiver relationship quality and temperament. *Child Development*, 77, 1656-1667.
- Roizen, N.J., & Patterson, D. (2003). Down syndrome. *Lancet*, 361, 1281-1289.
- Romeis, J.C., Grant, J.D., Knopik, V.S., Pedersen, N.L., & Heath, A.C. (2004). The genetics of middle-age spread in middle-class males. *Twin Research*, 7, 596-602.
- Ronald, A., Happé, E., & Plomin, R. (2005). The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Developmental Science*, 8, 444-458.
- Ronald, A., Happé, E., Price, T.S., Baron-Cohen, S., & Plomin, R. (2006). Phenotypic and genetic overlap between autistic traits at the extremes of the general population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 1206-1214.
- Ronalds, G.A., De Stavola, B.L., & Leon, D.A. (2005). The cognitive cost of being a twin: Evidence from comparisons within families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *British Medical Journal*, 331, 1306.
- Rooms, L., Reyniers, E., & Kooy, R.F. (2005). Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: A comparison of detection methods. *Human Mutation*, 25, 513-524.
- Ropers, H.H. (2006). X-linked mental retardation: Many genes for a complex disorder. *Current Opinion in Genetics and Development*, 16, 260-269.
- Ropers, H.H., & Hamel, B.E. (2005). X-linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics*, 6, 46-57.
- Rosanoff, A.J., Handy, L.M., & Plessset, I.R. (1937). The etiology of mental deficiency with special reference to its occurrence in twins. *Psychological Monographs*, 216, 1-137.
- Rosato, E., Tauber, E., & Kyriacou, E.E. (2006). Molecular genetics of the fruit-fly circadian clock. *European Journal of Human Genetics*, 14, 729-738.
- Rosenthal, D., Wender, P.H., Kety, S.S., & Schulsinger, F. (1971). The adopted-away offspring of schizophrenics. *American Journal of Psychiatry*, 128, 307-311.
- Rosenthal, D., Wender, E.H., Kety, S.S., Schulsinger, F., Welner, J., & Ostergaard, L. (1968). Schizophrenics' offspring reared in adoptive homes. *Journal of Psychiatric Research*, 6, 377-391.
- Rosenthal, N.E., Sack, D.A., Gillin, J.E., Lewy, A.J., Goodwin, F.K., Davenport, Y., et al. (1984). Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, 41, 72-80.
- Roses, A.D. (2000). Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 405, 857-865.
- Ross, C.A. (2004). Huntington's disease: New paths to pathogenesis. *Cell*, 118, 4-7.
- Ross, M.T., Grafham, D.V., Coffey, A.J., Scherer, S., McLay, K., Muzny, D., et al. (2005). The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*, 434, 325-337.
- Rothe, E., Koszycki, D., Bradwejn, J., King, N., Deluca, V., Tharmalingam, S., et al. (2006). Association of the Va1158Met catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2237-2242.
- Rothstein, M.A. (2005). Science and society: Applications of behavioural genetics: Outpacing the science? *Nature Reviews Genetics*, 6, 793-798.
- Roush, W. (1995). Conflict marks crime conference. *Science*, 269, 1808-1809.
- Rowe, D.E. (1981). Environmental and genetic influences on dimensions of perceived parenting: A twin study. *Developmental Psychology*, 17, 203-208.
- Rowe, D.C. (1983a). A biometrical analysis of perceptions of family environment: A study of twin and singleton sibling relationships. *Child Development*, 54, 416-423.
- Rowe, D.E. (1983b). Biometrical genetic models of self-reported delinquent behavior: A twin study. *Behavior Genetics*, 13, 473-489.
- Rowe, D.E. (1987). Resolving the person-situation debate: Invitation to an interdisciplinary dialogue. *American Psychologist*, 42, 218-227.

- Rowe, D.e. (1994). *The limits of family influence: Genes, experience, and behaviour*. New York: Guilford Press.
- Rowe, D.C., Jacobson, K.e., & van den Oord, E.J. (1999). Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: Parental education level as moderator. *Child Development*, 70, 1151-1162.
- Rowe, D.e., & Linver, M.R. (1995). Smoking and addictive behaviors: Epidemiological, individual, and family factors. In J.R. Turner, L.R. Cardon, & J.K. Hewitt (Eds.), *Behavior genetic approaches in behavioral medicine* (pp. 67-84). New York: Plenum.
- Rowe, D.C., Vesterdal, W.J., & Rodgers, J.L. (1999). Herrnstein's syllogism: Genetic and shared environmental influences on IQ, education, and income. *Intelligence*, 26, 405-423.
- Roy, M.A., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (1995). The genetic epidemiology of self-esteem. *British Journal of Psychiatry*, 166, 813-820.
- Royce, T.E., Rozowsky, J.S., Bertone, P., Samanta, M., Stolc, v., Weissman, S., et al. (2005). Issues in the analysis of oligonucleotide tiling microarrays for transcript mapping. *Trends in Genetics*, 21, 466-475.
- Rubanyi, G.M. (2001). The future of human gene therapy. *Molecular Aspects of Medicine*, 22, 113-142.
- Rubin, J.B., & Gutmann, D.R. (2005). Neurofibromatosis type 1-A model for nervous system tumour formation? *Nature Reviews Cancer*, 5, 557-564.
- Rubinstein, M., Phillips, T.J., Bunzow, J.R., Falzone, T.L., Dziewczapolski, G., Zhang, G., et al. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 90, 991-1001.
- Rush, A.J., & Weissenburger, J.E. (1994). Melancholic symptom features and DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*, 151, 489-498.
- Rushton, J.P. (2002). New evidence on Sir Cyril Burt: His 1964 speech to the association of educational psychologists. *Intelligence*, 30, 555-567.
- Rushton, J.P. (2004). Genetic and environmental contributions to pro-social attitudes: A twin study of social responsibility. *Proceedings of the Royal Society of London Series B*, 271, 2583-2585.
- Rushton, J.P., & Bons, T.A. (2005). Mate choice and friendship in twins: Evidence for genetic similarity. *Psychological Science*, 16, 555-559.
- Rushton, J.P., & Jensen, A.R. (2005). Thirty years of research on race differences in cognitive ability. *Psychology, Public Policy and Law*, 11, 235-294.
- Rutherford, J., McGuffin, P., Katz, R.J., & Murray, R.M. (1993). Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychological Medicine*, 23, 425-436.
- Rutter, M. (1996a). Concluding remarks. In G.R. Bock & J.A. Goode (Eds.), *Genetics of criminal and antisocial behaviour* (pp. 265-271). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Rutter, M. (1996b). Introduction: Concepts of antisocial behavior, of cause, and of genetic influences. In G.R. Bock & J.A. Goode (Eds.), *Genetics of criminal and antisocial behaviour* (pp. 1-15). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Rutter, M. (2005a). Aetiology of autism: Findings and questions. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 231-238.
- Rutter, M. (2005b). Environmentally mediated risks for psychopathology: Research strategies and findings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 3-18.
- Rutter, M. (2006). *Genes and behavior: Nature-nurture interplay explained*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Rutter, M. (2007). Gene-environment interdependence. *Developmental Science*, 10, 12-18.
- Rutter, M., Maughan, B., Meyer, J., Pickles, A., Silberg, J., Simonoff, E., et al. (1997). Heterogeneity of antisocial behavior: Causes, continuities, and consequences. In R. Dienstbier & D.W. Osgood (Eds.), *Nebraska Symposium on Motivation: Vol. 44. Motivation and delinquency* (pp. 45-118). Lincoln: University of Nebraska Press.
- Rutter, M., Moffitt, T.E., & Caspi, A. (2006). Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 226-261.
- Rutter, M., & Plomin, R. (1997). Opportunities for psychiatry from genetic findings. *British Journal of Psychiatry*, 171, 209-219.
- Rutter, M., & Redshaw, J. (1991). Annotation: Growing up as a twin: Twin-singleton differences in psychological development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 885-895.
- Rutter, M., Silberg, J., O'Connor, T.G., & Simonoff, E. (1999). Genetics and child psychiatry. 11. Empirical research findings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 19-55.
- Saad, G. (2007). *The evolutionary bases of consumption*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Saetre, P., Strandberg, E., Sundgren, P.E., Pettersson, D., Jazin, E., & Bergstrom, T.E. (2006). The genetic contribution to canine personality. *Genes, Brain and Behavior*, 5, 240-248.

- Sakai, T., & Ishida, N. (2001). Circadian rhythms of female mating activity governed by clock genes in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 98, 9221-9225.
- Sakai, T., Tamura, T., Kitamoto, T., & Kidokoro, Y. (2004). A clock gene, period, plays a key role in long-term memory formation in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 101, 16058-16063.
- Salahpour, A., Medvedev, I.O., Beaulieu, J.M., Gainetdinov, R.R., & Caron, M.G. (2007). Local knockdown of genes in the brain using small interfering RNA: A phenotypic comparison with knockout animals. *Biological Psychiatry*, 61, 65-69.
- Sambandan, D., Yamamoto, A., Fanara, J.J., Mackay, T.E., & Anholt, R.R. (2006). Dynamic genetic interactions determine odor-guided behavior in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 174, 1349-1363.
- Samuelsson, S., Olson, R., Wadsworth, S., Corley, R., DeFries, J.C., Willcutt, E., et al. (2007). Genetic and environmental influences on prereading skills and early reading and spelling development in the United States, Australia, and Scandinavia. *Reading and Writing*, 20, 51-75.
- Saudino, K.J., & Eaton, W.O. (1991). Infant temperament and genetics: An objective twin study of motor activity level. *Child Development*, 62, 1167-1174.
- Saudino, K.J., McGuire, S., Reiss, D., Hetherington, E.M., & Plomin, R. (1995). Parent rating of EAS temperaments in twins, full siblings, half siblings, and step siblings. *Journal of Personality and Social Psychology*, 68, 723-733.
- Saudino, K.J., Pedersen, N.L., Lichtenstein, P., McClearn, G.E., & Plomin, R. (1997). Can personality explain genetic influences on life events? *Journal of Personality and Social Psychology*, 72, 196-206.
- Saudino, K.J., & Plomin, R. (1997). Cognitive and temperamental mediators of genetic contributions to the home environment during infancy. *Merrill-Palmer Quarterly*, 43, 1-23.
- Saudino, K.J., Plomin, R., & DeFries, J.C. (1996). Tester-rated temperament at 14, 20, and 24 months: Environmental change and genetic continuity. *British Journal of Developmental Psychology*, 14, 129-144.
- Saudino, K.J., Plomin, R., Pedersen, N.L., & McClearn, G.E. (1994). The etiology of high and low cognitive ability during the second half of the life span. *Intelligence*, 19, 353-371.
- Saudino, K.J., Ronald, A., & Plomin, R. (2005). Rater effects in the etiology of behavior problems in 7-year-old twins: Parem ratings and ratings by same and different teachers. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33, 113-130.
- Saudino, K.J., Wertz, A.E., Gagne, J.R., & Chawla, S. (2004). Night and day: Are siblings as different in temperament as parents say they are? *Journal of Personality and Social Psychology*, 87, 698-706.
- Saudou, F., Amara, D.A., Dierich, A., LeMeur, M., Ramboz, S., Segu, L., et al. (1994). Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science*, 265, 1875-1878.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). Apolipoprotein E variants and cognition in healthy individuals: A critical opinion. *Brain Research Reviews*, 51, 125-135.
- Scarr, S. (1992). Developmental theories for the 1990s: Development and individual differences. *Child Development*, 63, 1-19.
- Scarr, S., & Carter-Saltzman, L. (1979). Twin method: Defense of a critical assumption. *Behavior Genetics*, 9, 527-542.
- Scarr, S., & McCartney, K. (1983). How people make their own environments: A theory of genotype-environment effects. *Child Development*, 54, 424-435.
- Scarr, S., & Weinberg, R.A. (1978a). Attitudes, interests, and IQ. *Human Nature*, 1, 29-36.
- Scarr, S., & Weinberg, R.A. (1978b). The influence of "family background" on intellectual attainment. *American Sociological Review*, 43, 674-692.
- Scarr, S., & Weinberg, R.A. (1981). The transmission of authoritarianism in families: Genetic resemblance in social-political attitudes? In S. Scarr (Ed.), *Race, social class, and individual differences in IQ* (pp. 399-427). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Schadt, E.E. (2006). Novel integrative genomics strategies to identify genes for complex traits. *Animal Genetics*, 37, 18-23.
- Schafer, W.R. (2005). Deciphering the neural and molecular mechanisms of *C. elegans* behavior. *Current Biology*, 15, R723-R729.
- Scherrer, J.F., True, W.R., Xian, H., Lyons, M.J., Eisen, S.A., Goldberg, J., et al. (2000). Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *Journal of Affective Disorders*, 57, 25-35.
- Schmidt, E.L., & Hunter, J. (2004). General mental ability in the world of work: Occupational attainment and job performance. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 162-173.
- Schmitt, J.E., Prescott, C.A., Gardner, C.O., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2005). The differential he-

- ritability of regular tobacco use based on method of administration. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 60-62.
- Schmitz, S. (1994). Personality and temperament. In J.C. DeFries & R. Plomin (Eds.), *Nature and nurture during middle childhood* (pp. 120-140). Cambridge, MA: Blackwell.
- Schmitz, S., Saudino, K.J., Plomin, R., Fulker, D.W., & DeFries, J.C. (1996). Genetic and environmental influences on temperament in middle childhood: Analyses of teacher and tester ratings. *Child Development*, 67, 409-422.
- Schoenfeldt, L.F. (1968). The hereditary components of the project TALENT two-day test battery. *Measurement and Evaluation in Guidance*, 1, 130-140.
- Schousboe, K., Willemsen, G., Kyvik, K.O., Mortensen, J., Boomsma, D.I., Comes, B.K., et al. (2003). Sex differences in heritability of BMI: A comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Research*, 6, 409-421.
- Schulsinger, E. (1972). Psychopathy: Heredity and environment. *International Journal of Mental Health*, 1, 190-206.
- Schulte-Körne, G., Grimm, T., Nothen, M.M., Müller-Myhsok, B., Cichon, S., Vogt, L.R., et al. (1998). Evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15. *American Journal of Human Genetics*, 63, 279-282.
- Schulze, T.G., Hedeker, D., Zandi, P., Rietschel, M., & McMahon, E.J. (2006). What is familial about familial bipolar disorder? Resemblance among relatives across a broad spectrum of phenotypic characteristics. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1368-1376.
- Schumacher, J., Hoffmann, P., Schmael, E., Schulte-Körne, G., & Nothen, M.M. (2007). Genetics of dyslexia: The evolving landscape. *Journal of Medical Genetics*, 44, 289-297.
- Schutzwohl, A. (2006). Judging female figures: A new methodological approach to male attractiveness judgments of female waist-to-hip ratio. *Biological Psychology*, 71, 223-229.
- Schweizer, J., Zynger, D., & Francke, U. (1999). In vivo nuclease hypersensitivity studies reveal multiple sites of parental origin-dependent differential chromatin conformation in the 150 kb SNRPN transcription unit. *Human Molecular Genetics*, 8, 555-566.
- Scott, J.P., & Fuller, J.L. (1965). *Genetics and the social behavior of the dog*. Chicago: University of Chicago Press.
- Slavov, S.R., & Waters, P.J. (1999). Monogenetic traits are not simple: Lessons from phenylketonuria. *Trends in Genetics*, 15, 267-272.
- Seale, T.W. (1991). Genetic differences in response to cocaine and stimulant drugs. In J.E. Crabbe & R.A. Harris (Eds.), *The genetic basis of alcohol and drug actions* (pp. 279-321). New York: Plenum.
- Segal, N.L. (1999). *Entwined lives: Twins and what they tell us about human behavior*. New York: Dutton.
- Segal, N.L., & MacDonald, K.B. (1998). Behavioral genetics and evolutionary psychology: Unified perspective on personality research. *Human Biology*, 70, 159-184.
- Segurado, R., Detera-Wadleigh, S.D., Levinson, D.E., Lewis, E.M., Gill, M., Nurnberger, J.I., Jr., et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part 1U: Bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 73, 49-62.
- Seregaza, Z., Roubertoux, P.L., Jamon, M., & Soumireu-Mourat, B. (2006). Mouse models of cognitive disorders in trisomy 21: A review. *Behavior Genetics*, 36, 387-404.
- Serretti, A., Calati, R., Mandelli, L., & De Ronchi, D. (2006). Serotonin transporter gene variants and behavior: A comprehensive review. *Current Drug Targets*, 7, 1659-1669.
- Service, F.J. (2006). Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. *Science*, 311, 1544-1546.
- Sesardic, N. (2005). *Making sense of heritability*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sham, P., Bader, J.S., Craig, I., O'Donovan, M., & Owen, M. (2002). DNA pooling: A tool for large-scale association studies. *Nature Reviews Genetics*, 3, 862-871.
- Sham, P., Cherny, S.S., Purcell, S., & Hewitt, J. (2000). Power of linkage versus association analysis of quantitative traits, by use of variance-components models, for sibship data. *American Journal of Human Genetics*, 66, 1616-1630.
- Sharma, A., Sharma, V.K., Horn-Saban, S., Lancet, D., Ramachandran, S., & Brahmachari, S.K. (2005). Assessing natural variations in gene expression in humans by comparing with monozygotic twins using microarrays. *Physiological Genomics*, 21, 117-123.
- Sharp, F.R., Xu, H., Lit, L., Walker, W., Apperson, M., Gilbert, D.L., et al. (2006).
- The future of genomic profiling of neurological diseases using blood. *Archives of Neurology*, 63, 1529-1536.
- Sher, L., Goldman, D., Ozaki, N., & Rosenthal, N.E. (1999). The role of genetic factors in the etiology

- of seasonal affective disorder and seasonality. *Journal of Affective Disorders*, 53, 203-210.
- Sherman, S.L., DeFries, J.C., Gottesman, I.I., Loehlin, J.C., Meyer, J.M., Pelias, M.Z., et al. (1997). Recent developments in human behavioral genetics: Past accomplishments and future directions. *American Journal of Human Genetics*, 60, 1265-1275.
- Sherrington, R., Brynjolfsson, J., Petursson, H., Potter, M., Dudleston, K., Barraclough, B., et al. (1988). Localisation of susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336, 164-167.
- Sherrington, R., Rogae, E.I., Liang, Y., Rogae, EA., Levesque, G., Ikeda, M., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutation in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 754-760.
- Shih, RA., Belmonte, PL., & Zandi, PP (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry*, 16, 260-283.
- Shmooler Reis, RJ., Kang, P., & Ayyadevara, S. (2006). Quantitative trait loci define genes and pathways underlying genetic variation in longevity. *Experimental Gerontology*, 41, 1046-1054.
- Siever, L.J., Silverman, K.M., Horvath, T.B., Klar, H., Coe, E., Keefe, R.S.E., et al. (1990). Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients. *Archives of General Psychiatry*, 47, 634-640.
- Sigvardsson, S., Bohman, M., & Cloninger, C.R (1996). Replication of Stockholm adoption study of alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 53, 681-687.
- Silberg, J., Pielde, A., Rutter, M., Hewitt, J., Simonoff, E., Maes, H., et al. (1999). The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Archives of General Psychiatry*, 56, 225-232.
- Silberg, J.L., Rutter, M., & Eaves, L. (2001). Genetic and environmental influences on the temporal association between earlier anxiety and later depression in girls. *Biological Psychiatry*, 49, 1040-1049.
- Silberg, J.L., Rutter, M.L., Meyer, J., Maes, H., Hewitt, J., Simonoff, E., et al. (1996). Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 803-816.
- Silva, A.J., Kogan, J.H., Franke, P.W., & Kida, S. (1998). CREB and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 127-148.
- Silva, A.J., Paylor, R., Wehner, J.M., & Tonegawa, S. (1992). Impaired spatial learning in a calcium-modulin kinase mutant mice. *Science*, 257, 206-211.
- Silva, A.J., Smith, A.M., & Giese, K.P. (1997). Gene targeting and the biology of learning and memory. *Annual Review of Genetics*, 31, 527-546.
- Simm, P.J., & Zaeharin, M.R. (2006). The psychosocial impact of Klinefelter syndrome: A 10 year review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 19, 499-505.
- Singer, J.J., Falchi, M., MacGregor, A.J., Cherkas, L.F., & Spector, T.D. (2006). Genome-wide scan for prospective memory suggests linkage to chromosome 12q22. *Behavior Genetics*, 36, 18-28.
- Singer, J.J., MacGregor, J.J., Cherkas, L.F., & Spector, T.D. (2006). Genetic influences on cognitive function using the Cambridge neuropsychological test automated battery. *Intelligence*, 34, 421-428.
- Singh, D. (1993). Adaptive significance of waist-to-hip ratio and female physical attractiveness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65, 293-307.
- Singh, D. (2004). Mating strategies of young women: Role of physical attractiveness. *Journal of Sex Research*, 41, 43-54.
- Sison, M., Cawker, J., Buske, C., & Gerlai, R. (2006). Fishing for genes influencing vertebrate behavior: Zebrafish making headway. *Lab Animal*, 35, 33-39.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., & Kahn, R.S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71, 285-295.
- Skodak, M., & Skeels, H.M. (1949). A final follow-up on one hundred adopted children. *Journal of Genetic Psychology*, 75, 84-125.
- Skoog, L., Nilsson, L., Palmertz, B., Andreasson, L.A., & Svanborg, A. (1993). A population-based study of dementia in 85-year-olds. *New England Journal of Medicine*, 328, 153-158.
- Skoulakis, E.M., & Grammenoudi, S. (2006). Dunces and da Vincis: The genetics of learning and memory in *Drosophila*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63, 975-988.
- Slater, E., & Cowie, V. (1971). *The genetics of mental disorders*. London: Oxford University Press.
- SU Consortium (SUC). (2004). Highly significant

- linkage to the SUL locus in an expanded sample of individuals affected by specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 74, 1225-1238.
- Slof-Op 't Landt, M.C., van Furth, E.F., Meulenbelt, L., Slagboom, P.E., Bartels, M., Boomsma, D.I., et al. (2005). Eating disorders: From twin studies to candidate genes and beyond. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 467-482.
- Small, B.J., Rosnick, C.B., Fratiglioni, L., & Backman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 19, 592-600.
- Smalley, S.L., Asarnow, R.F., & Spence, M.A. (1988). Autism and genetics: A decade of research. *Archives of General Psychiatry*, 45, 953-961.
- Smeeth, L., Cook, C., Fombonne, E., Reavey, L., Rodrigues, L.C., Smith, P.G., et al. (2004). MMR vaccination and pervasive developmental disorders: A case-control study. *Lancet*, 364, 963-969.
- Smith, C. (1974). Concordance in twins: Methods and interpretation. *American Journal of Human Genetics*, 26, 454-466.
- Smith, D.L. (2004). *Why we lie: The evolutionary roots of deception and the unconscious mind*. New York: St Martin's Press.
- Smith, E.M., North, C.S., McColl, R.E., & Shea, J.M. (1990). Acute postdisaster psychiatric disorders: Identification of persons at risk. *American Journal of Psychiatry*, 147, 202-206.
- Smith, L., Beasley, M.G., Wolff, O.H., & Ades, A.E. (1991). Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, 66, 311-316.
- Smith, S.D., Kimberling, W.J., & Pennington, B.F. (1991). Screening for multiple genes influencing dyslexia. *Reading and Writing*, 3, 285-298.
- Smith, S.D., Kimberling, W.J., Pennington, B.F., & Lubs, H.A. (1983). Specific reading disability: Identification of an inherited form through linkage analysis. *Science*, 219, 1345-1347.
- Smits, B.M., & Cuppen, E. (2006). Rat genetics: The next episode. *Trends in Genetics*, 22, 232-240.
- Smoller, J.W., & Finn, C.T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*, 123, 48-58.
- Snyderman, M., & Rothman, S. (1988). *The IQ controversy, the media and publication*. New Brunswick, NJ: Transaction.
- Sokol, D.K., Moore, C.A., Rose, R.J., Williams, C.J., Reed, T., & Christian, J.C. (1995). Intrapair differences in personality and cognitive ability among young monozygotic twins distinguished by chorion type. *Behavior Genetics*, 25, 457-466.
- Sokolowski, M.B. (2001). *Drosophila: Genetics meets behaviour*. *Nature Reviews Genetics*, 2, 879-890.
- Speakman, J., Hambly, C., Mitchell, S., & Krol, E. (2007). Animal models of obesity. *Obesity Reviews*, 8 (Suppl.), 55-61.
- Spearman, C. (1904). "General intelligence," objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15, 201-292.
- Spinath, E.M., Harlaar, N., Ronald, A., & Plomin, R. (2004). Substantial genetic influence on mild mental impairment in early childhood. *American Journal of Mental Retardation*, 109, 34-43.
- Spitz, H.H. (1988). Wechsler subtest patterns of mentally retarded groups: Relationship to g and to estimates of heritability. *Intelligence*, 12, 279-297.
- Spotts, E.L., Pederson, N.L., Neiderhiser, J.M., Reiss, D., Lichtenstein, P., Hansson, K., et al. (2005). Genetic effects on women's positive mental health: Do marital relationships and social support matter? *Journal of Family Psychology*, 19, 339-349.
- Spotts, E.L., Prescott, C.A., & Kendler, K. (2006). Examining the origins of gender differences in marital quality: A behavior genetic analysis. *Journal of Family Psychology*, 20, 605-613.
- Sprott, R.L., & Staats, J. (1975). Behavioral studies using genetically defined mice-A bibliography. *Behavior Genetics*, 5, 27-82.
- Spuhler, J.N. (1968). Assortative mating with respect to physical characteristics. *Eugenics Quarterly*, 15, 128-140.
- St. George-Hyslop, P., Haines, J., Rogaeve, E., Mortilla, M., Vaula, G., Pericak-Vance, M., et al. (1992). Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Nature Genetics*, 2, 330-334.
- Stallings, M.C., Corley, R.P., Dennehey, B., Hewitt, J.K., Krauter, K.S., Lessem, J.M., et al. (2005). A genome-wide search for quantitative trait loci that influence antisocial drug dependence in adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1042-1051.
- Stallings, M.C., Corley, R.P., Hewitt, J.K., Krauter, K.S., Lessem, J.M., Mikulich, S.K., et al. (2003). A genome-wide search for quantitative trait loci influencing substance dependence vulnerability in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence*, 70, 295-307.

- Stallings, M.C., Hewitt, J.K., Cloninger, C.R., Heath, A.C., & Eaves, L.J. (1996). Genetic and environmental structure of the Tridimensional Personality Questionnaire: Three or four temperament dimensions? *Journal of Personality and Social Psychology*, 70, 127-140.
- Stead, J.D., Clinton, S., Neal, C., Schneider, J., Jama, A., Miller, S., et al. (2006). Selective breeding for divergence in novelty-seeking traits: Heritability and enrichment in spontaneous anxiety-related behaviors. *Behavior Genetics*, 36, 697-712.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., et al. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71, 877-892.
- Stein, M.B., Chartier, M.J., Hazen, A.L., Kozak, M.V., Tancer, M.E., Lander, S., et al. (1998). A direct-interview family study of generalized social phobia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 90-97.
- Stent, G.S. (1963). *Molecular biology of bacterial viruses*. New York: W.H. Freeman.
- Sternberg, R.J., & Grigorenko, E.L. (1997). *Intelligence: Heredity and environment*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stevens, A., & Price, J. (2004). *Evolutionary psychiatry: A new beginning* (2nd ed.). London: Routledge.
- Stevenson, J., Graham, E., Fredman, G., & McLoughlin, V. (1987). A twin study of genetic influences on reading and spelling ability and disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 229-247.
- Stewart, S.E., Platko, J., Fagerness, J., Birns, J., Jenike, E., Smoller, J.W., et al. (2007). A genetic family-based association study of OLIG2 in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64, 209-214.
- Stoolmiller, M. (1999). Implications of the restricted range of family environments for estimates of heritability and nonshared environment in behavior-genetic adoption studies. *Psychological Bulletin*, 125, 392-409.
- Stratakis, C.A., & Rennert, O.M. (2005). Turner syndrome—An update. *Endocrinologist*, 15, 27-36.
- Straub, R.E., Jiang, Y., MacLean, C.J., Ma, Y., Webb, B.T., Myakishev, M.V., et al. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71, 337-348.
- Stromswold, K. (2001). The heritability of language: A review and meta-analysis of twin, adoption and linkage studies. *Language*, 77, 647-723.
- Stromswold, K. (2006). Why aren't identical twins linguistically identical? Genetic, prenatal and postnatal factors. *Cognition*, 101, 333-384.
- Stunkard, A.J., Foch, T.T., & Hrubec, Z. (1986). A twin study of human obesity. *Journal of the American Medical Association*, 256, 51-54.
- Sullivan, E.F., Evengard, B., Jacks, A., & Pedersen, N.L. (2005). Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychological Medicine*, 35, 1327-1336.
- Sullivan, E.F., Fan, C., & Perou, C.M. (2006). Evaluating the comparability of gene expression in blood and brain. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 261-268.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., & Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1187-1192.
- Sullivan, E.F., Kovalenko, E., York, T.E., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2003). Fatigue in a community sample of twins. *Psychological Medicine*, 33, 263-281.
- Sullivan, E.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-1562.
- Suresh, R., Ambrose, N., Roe, C., Pluzhnikov, A., ~ttke-Thompson, J.K., Ng, M.C., et al. (2006). New complexities in the genetics of stuttering: Significant sex-specific linkage signals. *American Journal of Human Genetics*, 78, 554-563.
- Sykes, B. (2007). *Saxons, Vikings and Celts: The genetic roots of Britain and Ireland*. New York: WW Norton.
- Symons, D. (1979). *The evolution of human sexuality*. New York: Oxford University Press.
- Syvanen, A.C. (2005). Toward genome-wide SNP genotyping. *Nature Genetics*, 37, S5-S10.
- Szatmari, P., Paterson, A.D., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Brian, J., Liu, X.Q., et al. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, 39, 319-328.
- Tabor, H.K., Risch, N.J., & Myers, R.M. (2002). Opinion: Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations. *Nature Reviews Genetics*, 3, 391-397.
- Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., et al. (2003). A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences (USA), 100, 11553-11558.
- Talbot, c.J., Nicod, A, Cherny, S.S., Fulker, D.W, Collins, A.C., & Flint, J. (1999). High-resolution mapping of quantitative trait loci in outbred mice. *Nature Genetics*, 21, 305-308.
- Talkowski, M.E., Seltman, H., Bassett, AS., Brzustowicz, L.M., Chen, X., Chowdari, K.v., et al. (2006). Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia: Genotype based meta-analysis of RGS4 polymorphisms from thirteen independent samples. *Biological Psychiatry*, 60, 152-162.
- Tambs, K., Sundet, J.M., & Magnus, P. (1986). Genetic and environmental contribution to the covariation between the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) subtests: A study of twins. *Behavior Genetics*, 16, 475-491.
- Tambs, K., Sundet, J.M., Magnus, P., & Berg, K. (1989). Genetic and environmental contributions to the covariance between occupational status, educational attainment, and IQ: A study of twins. *Behavior Genetics*, 19, 209-222.
- Tang, Y.P, Shimizu, E., Dube, G.R, Rampon, C., Kerchner, G.A., Zhuo, M., et al. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, 401, 63-69.
- Tanzi, R.E., & Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell*, 120, 545-555.
- Taubman, P. (1976). The determinants of earnings: Genetics, family and other environments: A study of white male twins. *American Economic Review*, 66, 858-870.
- Taylor, E. (1995). Dysfunctions of attention. In D. Cicchetti & D.J. Cohen (Eds.), *Developmental psychopathology: Vol. 2. Risk, disorder, and adaptation* (pp. 243-273). New York: Wiley.
- Tellegen, A., Lykken, D.T., Bouchard, T.J., Jr., ~Icox, K., Segal, N., & Rich, A. (1988). Personality similarity in twins reared together and apart. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1031-1039.
- Tennyson, c., Klamut, H.J., & Worton, RG. (1995). The human dystrophin gene requires 16 hours to be transcribed and is contrascriptinally spliced. *Nature Genetics*, 9, 184-190.
- Tesser, A. (1993). On the importance of heritability in psychological research: The case of attitudes. *Psychological Review*, 100, 129-142.
- Tesser, A, Whitaker, D., Martin, L., & Ward, D. (1998). Attitude heritability, attitude change and physiological responsivity. *Personality and Individual Differences*, 24, 89-96.
- Thakker, D.R., Hoyer, D., & Cryan, J.F. (2006). Interfering with the brain: Use of RNA interference for understanding the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders. *Pharmacology and Therapeutics*, 109, 413-438.
- Thapar, A., Harold, G., & McGuffin, P. (1998). Life events and depressive symptoms in childhood-Shared genes or shared adversity? A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 1153-1158.
- Thapar, A, Langley, K., O'Donovan, M., & Owen, M. (2006). Refining the attention deficit hyperactivity disorder phenotype for molecular genetic studies. *Molecular Psychiatry*, 11, 714-720.
- Thapar, A, & McGuffin, P. (1996). Genetic influences on life events in childhood. *Psychological Medicine*, 26, 813-820.
- Thapar, A., O'Donovan, M., & Owen, MJ. (2005). The genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Human Molecular Genetics*, 14, R275-R282.
- Thapar, A., & Rice, F. (2006). Twin studies in pediatric depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 869-881.
- Thapar, A., & Scourfield, J. (2002). Childhood disorders. In P. McGuffin, M.J. Owen, & LL Gottesman (Eds.), *Psychiatric genetics and genomics* (pp. 147-180). Oxford: Oxford University Press.
- Theis, S.VS. (1924). *How foster children turn out* (Publication No. 165). New York: State Charities Aid Association.
- Tholin, S., Rasmussen, F., Tynelius, P., & Karlsson, J. (2005). Genetic and environmental influences on eating behavior: The Swedish Young Male Twins Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 564-569.
- Thomas, R.K. (1996). Investigating cognitive abilities in animals: Unrealized potential. *Cognitive Brain Research*, 3, 157-166.
- Thompson, P.M., Cannon, T.D., Narr, K.L., van Erp, T., Poutanen, VP, Huttunen, M., et al. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4, 1253-1258.
- Tienari, P., Wynne, L.c., Sorri, A., Lahti, L, Laksy, K., Moring, J., et al. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *British Journal of Psychiatry*, 184, 216-222.
- Toga, A.W, & Thompson, P.M. (2005). Genetics of brain structure and intelligence. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 1-23.
- Toma, D.P, White, K.P, Hirsch, J., & Greenspan, RJ. (2002). Identification of genes involved in *Drosophila*

- phila melanogaster* geotaxis, a complex behavioral trait. *Nature Genetics*, 31, 349-353.
- Tooley, G.A., Karakis, M., Stokes, M., & Ozanne-Smith, J. (2006). Generalising the Cinderella Effect to unintentional childhood fatalities. *Evolution and Human Behavior*, 27, 224-230.
- Torgersen, S. (1983). Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1085-1089.
- Torgersen, S., Edvardsen, J., Oien, P.A., Onstad, S., Skre, L., Lygren, S., et al. (2002). Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum. *Schizophrenia Research*, 54, 33-38.
- Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P.A., Skre, L., Onstad, S., Edvardsen, J., et al. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 416-425.
- Torgersen, S. (1980). The oral, obsessive, and hysterical personality syndromes: A study of hereditary and environmental factors by means of the twin method. *Archives of General Psychiatry*, 37, 1272-1277.
- Torrey, E.F. (1990). Offspring of twins with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 976-977.
- Torrey, E.F., Bowler, A.E., Taylor, E.H., & Gottesman, I.I. (1994). *Schizophrenia and manic-depressive disorder*. New York: Basic Books. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (2007). Genome scan for Tourette's disorder in affected-sibling-pair and multigenerational families. *American Journal of Human Genetics*, 80, 265-272.
- Trikalinos, T.A., Karvouni, A., Zintzaras, E., Ylisaukko-Oja, T., Peltonen, L., Jarvela, L., et al. (2006). A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, 11, 29-36.
- Trivers, R.L. (1972). Parental investment and sexual selection. In B. Campbell (Ed.), *Sexual selection and the descent of man: 1871-1971* (pp. 136-179). Chicago: Aldine.
- Trivers, R.L. (1985). *Social evolution*. Menlo Park, CA: Benjamin Cummings. Trovo-Marqui, A.B., & Tajara, E.H. (2006). Neurofibromin: A general outlook. *Clinical Genetics*, 70, 1-13.
- True, W.R., Rice, J., Eisen, S.A., Heath, A.C., Goldberg, J., Lyons, M.J., et al. (1993). A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 50, 257-264.
- Trut, L.N. (1999). Early canid domestication: The fox farm experimento *American Scientist*, 87, 160-169.
- Tsuang, M.T. & Faraone, S.D. (1990). *The genetics of mood disorders*. Baltimore: John Hopkins University Press.
- Tsuang, M.T., Bar, J.L., Harley, R.M., & Lyons, M.J. (2001). The Harvard Twin Study of Substance Abuse: What we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, 9, 267-279.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., True, W.R., Goldberg, J., & Henderson, W. (1992). A twin study of drug exposure and initiation of use. *Behavior Genetics*, 22, 756 (abstract).
- Tsutsumi, T., Holmes, S.E., McInnis, M.G., Sawa, A., Callahan, C., DePaulo, J.R., et al. (2004). Novel CAG/CTG repeat expansion mutations do not contribute to the genetic risk for most cases of bipolar disorder or schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 124, 15-19.
- Turic, D., Robinson, L., Duke, M., Morris, D.W., Webb, V., Hamshere, M., et al. (2003). Linkage disequilibrium mapping provides further evidence for a gene for reading disability on chromosome 6p21. *Molecular Psychiatry*, 8, 176-185.
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., & Gottesman, I.I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychological Science*, 14, 623-628.
- Turkheimer, E., & Waldron, M. (2000). Nonshared environment: A theoretical, methodological, and quantitative review. *Psychological Bulletin*, 126, 78-108.
- Turner, J.R., Cardon, L.R., & Hewitt, J.K. (1995). *Behavior genetic approaches in behavioral medicine*. New York: Plenum.
- Turri, M.G., Henderson, N.D., DeFries, J.C., & Flint, J. (2001). Quantitative trait locus mapping in laboratory mice derived from a replicated selection experiment for open-field activity. *Genetics*, 158, 1217-1226.
- Tuvblad, C., Grann, M., & Lichtenstein, P. (2006). Heritability for adolescent antisocial behavior differs with socioeconomic status: Gene-environment interaction. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 734-743. U.S. Bureau of the Census. (1995). *Sixty-five plus in America*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Ustun, T.B., Rehm, J., Chatterji, S., Saxena, S., Trotter, R., Room, R., et al. (1999). Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health

- conditions in 14 countries. WHO/INH Joint Project CAR Study Group. *Lancet*, 354, 111-115.
- Valdar, W, Solberg, L.c., Gauguier, D., Burnett, S., Klenerman, P, Cookson, WO., et al. (2006a). Genome-wide genetic association of complex traits in heterogeneous stock mice. *Nature Genetics*, 38, 879-887.
- Valdar, W, Solberg, L.c., Gauguier, D., Cookson, WO., Rawlins, J.N., Mott, R., et al. (2006b). Genetic and environmental effects on complex traits in mice. *Genetics*, 174, 959-984.
- van Baal, G., de Geus, E.J., & Boomsma, D.I. (1998). Longitudinal study of genetic influences on ERP - P3 during childhood. *Developmental Neuropsychology*, 14, 19-45.
- van Beijsterveldt, C.E., Molenaar, P.c., de Geus, E.J., & Boomsma, D.I. (1998). Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behavior Genetics*, 28, 443-453.
- Vandenberg, S.G. (1971). What do we know today about the inheritance of intelligence and how do we know it? In R. Cancro (Ed.), *Genetic and environmental influences* (pp. 182-218). New York: Grune & Stratton.
- Vandenberg, S.G. (1972). Assortative mating, or who marries whom? *Behavior Genetics*, 2, 127-157.
- van den Oord, J.c.G., & Rowe, D.C. (1997). Continuity and change in children's social maladjustment: A developmental behavior genetic study. *Developmental Psychology*, 33, 319-332.
- van der Sluis, S., Dolan, D.V, Neale, M.C., Boomsma, D.I., & Posthuma, D. (2006). Detecting genotype-environment interaction in monozygotic twin data: Comparing the Jinks and Fulker test and a new test based on marginal maximum likelihood estimation. *Twin Research and Human Genetics*, 9, 377-392.
- van Grootheest, D.S., Cath, D.C., Beekman, A.T., & Boomsma, D.I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: A review. *Twin Research and Human Genetics*, 8, 450-458.
- van Ijzendoorn, M.H., Moran, G., Belsky, J., Pederson, D., Bakermans-Kranenburg, M.J., & Fisher, K. (2000). The similarity of siblings' attachments to their mother. *Child Development*, 71, 1086-1098.
- Venter, J.c., Adams, M.D., Myers, E.W, Li, P.W, Mural, R.J., Sutton, G.G., et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304-1351.
- Verkerk, A.J., Cath, D.C., van der Linde, H.C., Both, J., Heutink, P, Breedveld, G., et al. (2006). Genetic and clinical analysis of a large Dutch Gilles de la Tourette family. *Molecular Psychiatry*, 11, 954-964.
- Verkerk, A.J., Pieretti, M., Sutcliffe, J.S., Fu, Y.H., Kuhl, D.P.A., Pizzuti, A., et al. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 65, 905-914.
- Vernon, PA (1989). The heritability of measures of speed of information-processing. *Personality and Individual Differences*, 10, 575-576.
- Vernon, PA, Jang, KL., Harris, JA, & McCarthy, J.M. (1997). Environmental predictors of personality differences: A twin and sibling study. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72, 177-183.
- Viding, E. (2004). Annotation: Understanding the development of psychopathy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1329-1337.
- Viding, E., Blair, R.J.R, Moffitt, T.E., & Plomin, R (2005). Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7 year olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 592-597.
- Villafuerte, S., & Burmeister, M. (2003). Untangling genetic networks of panic, phobia, fear and anxiety. *Genome Biology*, 4, 224.
- Visser, B.A, Ashton, M.C., & Vernon, PA (2006). Beyond g: Putting multiple intelligences theory to the test. *Intelligence*, 34, 487-502.
- Vitaterna, M.H., King, D.P, Chang, A.M., Kornhauser, J.M., Lowrey, P.L., McDonald, J.D., et al. (1994). Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science*, 264, 719-725.
- Vitaterna, M.H., Pinto, L.H., & Takahashi, J.S. (2006). Large-scale mutagenesis and phenotypic screens for the nervous system and behavior in mice. *Trends in Neurosciences*, 29, 233-240.
- Vogel, K.S., Klesse, L.J., Velasco-Miguel, S., Meyers, K, Rushing, E.J., & Parada, L.I (1999). Mouse tumor model for neurofibromatosis type 1. *Science*, 286, 2176-2179.
- von Gontard, A., Schaumburg, H., Hollmann, E., Eiberg, H., & Rittig, S. (2001). The genetics of enuresis: A review. *Journal of Urology*, 166, 2438-2443.
- von Knorring, A.L., Cloninger, C.R., Bohman, M., & Sigvardsson, S. (1983). An adoption study of depressive disorders and substance abuse. *Archives of General Psychiatry*, 40, 943-950.
- Waddell, S., & Quinn, W.G. (2001). What can we teach *Drosophila*? What can they teach us? *Trends in Genetics*, 17, 719-726.

- Wade, C.H., & Wilfond, B.S. (2006). Ethical and clinical practice considerations for genetic counselors related to direct-to-consumer marketing of genetic tests. *American Journal Of Medical Genetics. Part c: Seminars in Medical Genetics*, 142, 284-292.
- Wahlsten, D. (1999). Single-gene influences on brain and behavior. *Annual Review Of Psychology*, 50, 599-624.
- Wahlsten, D., Bachmanov, A, Finn, DA, & Crabbe, J.C. (2006). Stability of inbred mouse strain differences in behavior and brain size between laboratories and across decades. *Proceedings Of the National Academy of Sciences (USA)*, 103, 16364-16369.
- Wahlsten, D., Metten, P, Phillips, T.J., Boehm, S.L., Burkhart-Kasch, S., Dorow, J., (et al. (2003). Different data from different labs: Lessons from studies of gene-environment interaction. *Journal of Neurobiology*, 54, 283-311.
- Wainwright, MA, Wright, M.J., Luciano, M., Geffen, G.M., & Martin, N.G. (2005) Multivariate genetic analysis of academic skills of the Queensland core skills test and IQ highlight the importance of genetic g. *Twin Research and Human Genetics* 8, 602-608.
- Wainwright, M.A., Wright, M.J., Luciano, M., Montgomery, G.W, Geffen, G.M., & Martin, N.G. (2006). A linkage study of academic skills defined by the Queensland core skills test. *Behavior Genetics*, 36, 56-64.
- Waldman, LD., & Gizer, LR. (2006). The genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 26, 396-432.
- Walker, S.O., & Plomin, R (2005). The nature-nurture question: Teachers' perceptions of how genes and the environment influence educationally relevant behavior. *Educational Psychology*, 25, 509-516.
- Walker, S.O., & Plomin, R (2006). Nature, nurture, and perceptions of the classroom environment as they relate to teacher assessed academic achievement: A twin study of 9-year-olds. *Educational Psychology*, 26, 541-561.
- Wallace, G.L., Eric, S.J., Lenroot, R, Viding, E., Ordaz, S., Rosenthal, M.A., et al. (2006). A pediatric twin study of brain morphometry. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 987-993.
- Waller, N.G., & Shaver, P.R (1994). The importance of nongenetic influence on romantic love styles: A twin-family study. *Psychological Science*, 5, 268-274.
- Walsh, eM., Zainal, N.z., Middleton, S.J., & Paykel, E.S. (2001). A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatric Genetics*, 11, 123-128.
- Wang, Y., Barbacioura, e, Hyland, F, Xiao, W, Hunkapiller, K.L., Blake, J., et al. (2006). Large scale real-time PCR validation on gene expression measurements from two commercial long-oligonucleotide microarrays. *BMC Genomics*, 21, 59.
- Ward, B.A., & Gutmann, D.R. (2005). Neurofibromatosis 1: From lab bench to clinic. *Pediatric Neurology*, 32, 221-228.
- Ward, M.J., Vaughn, B.E., & Robb, M.D. (1988). Social-emotional adaptation and infant-mother attachment in siblings: Role of the mother in cross-sibling consistency. *Child Development*, 59, 643-651.
- Waters, P.J. (2003). How PAR gene mutations cause hyper-phenylalaninemia and why mechanism matters: Insights from in vitro expression. *Human Mutation*, 21, 357-369.
- Watson, J.B. (1930). *Behaviorism*. New York: Norton.
- Watson, J.D., Baker, T.A., Bell, S.P, Gann, A., Levine, M., & Losick, R. (2004). *Molecular biology of the gene* (5th ed.). New York: Addison Wesley.
- Weaving, L.S., Ellaway, eJ., Gecz, J., & Christodoulou, J. (2005). Rett syndrome: Clinical review and genetic update. *Journal of Medical Genetics*, 42, 1-7.
- Wedekind, c., Seebeck, T, Bettens, F, & Paepke, A.J. (1995). MHC-dependent mate preferences in humans. *Proceedings. Clinical Biological Research*, 260, 245-249.
- Wedell, N., Kvarnemo, e, Lessels, C.K.M., & Trenzenta, T. (2006). Sexual conflict and life histories. *Animal Behavior*, 71, 999-1011.
- Weeden, J., & Sabini, J. (2005). Physical attractiveness and health in Western societies: A review. *Psychological Bulletin*, 131, 635-653.
- Weiner, J. (1994). *The beak of the finch*. New York: Vintage Books.
- Weiner, J. (1999). *Time, love and memory: A great biologist and his quest for the origins of behavior*. New York: Alfred A Knopf.
- Weir, B.S., Anderson, A.D., & Hepler, AB. (2006). Genetic relatedness analysis: Modern data and new challenges. *Nature Reviews Genetics*, 7, 771-780.
- Weiss, D.S., Marmar, eR, Schlenger, WE., Fairbank, J.A., Jordan, B.K., Hough, RL., et al. (1992). The prevalence of lifetime and partial posttraumatic stress disorder in Vietnam theater veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 5, 365-376.
- Weiss, P. (1982). *Psychogenetik: Humangenetik in psychologie und psychiatrie*. Jena, Germany: Risher.

- Wells, R.D., & Warren, S.T. (1998). *Genetic instabilities and hereditary neurological diseases*. San Diego, CA: Academic Press.
- Wender, P.H., Kety, S.S., Rosenthal, D., Schulsinger, E., Ortmann, J., & Lunde, I. (1986). Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 43, 923-929.
- Wender, P.H., Rosenthal, D., Kety, S.S., Schulsinger, E., & Welner, J. (1974). Crossfostering: A research strategy for clarifying the role of genetic and experimental factors in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 30, 121-128.
- Wheeler, D.A., Kyriacou, C.P., Greenacre, M.L., Yu, Q., Rutila, J.E., Rosbash, M., et al. (1991). Molecular transfer of a species-specific courtship behavior from *Drosophila simulans* to *Drosophila melanogaster*. *Science*, 251, 1082-1085.
- Whittington, J.E., Butler, J.v., & Holland, A.J. (2007). Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *European Journal of Human Genetics*, 15, 127-130.
- Widiger, T.A., & Trull, T.J. (2007). Plate tectonics in the classification of personality disorder: Shifting to a dimensional model. *American Psychologist*, 62, 71-83.
- Wilkins, J.E., & Haig, D. (2003). What good is genomic imprinting: The function of parent-specific gene expression. *Nature Reviews Genetics*, 4, 359-368.
- Willcutt, E.G., Pennington, B.E., & DeFries, J.C. (2000). Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 12, 293-301.
- Williams, C.A., Beaudet, A.L., Clayton-Smith, J., Knoll, J.H., Kyllerman, M., Laan, L.A., et al. (2006). Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 140, 413-418.
- Williams, J., & O'Donovan, M.C. (2006). The genetics of developmental dyslexia. *European Journal of Human Genetics*, 14, 681-689.
- Williams, R.W. (2006). Expression genetics and the phenotype revolution. *Mammalian Genome*, 17, 496-502.
- Willis-Owen, S.A., & Flint, J. (2006). The genetic basis of emotional behaviour in mice. *European Journal of Human Genetics*, 14, 721-728.
- Willis-Owen, S.A., & Flint, J. (2007). Identifying the genetic determinants of emotionality in humans; insights from rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 115-124.
- Willis-Owen, S.A., Turri, M.G., Munafo, M.R., Surtees, P.G., Wainwright, N.W., Brixey, R.D., et al. (2005). The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: A comprehensive assessment of association. *Biological Psychiatry*, 58, 451-456.
- Wilson, E.O. (1975). *Sociobiology: The new synthesis*. Cambridge, MA: Belknap Press.
- Wilson, R.K. (1999). How the worm was won: The *G.elegans* genome sequencing project. *Trends in Genetics*, 15, 51-58.
- Wilson, R.S. (1983). The Louisville Twin Study: Developmental synchronies in behavior. *Child Development*, 54, 298-316.
- Wilson, R.S., & Matheny, A.P., Jr. (1976). Retardation and twin concordance in infant mental development: A reassessment. *Behavior Genetics*, 6, 353-356.
- Wilson, R.S., & Matheny, A.P., Jr. (1986). Behavior genetics research in infant temperament: The Louisville Twin Study. In R. Plomin & J.E. Dunn (Eds.), *The study of temperament: Changes, continuities, and challenges* (pp. 81-97). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Winterer, G., & Goldman, D. (2003). Genetics of human prefrontal function. *Brain Research Reviews*, 43, 134-163.
- Winterer, G., Hariri, A.R., Goldman, D., & Weinberger, D.R. (2005). Neuroimaging and human genetics. *International Review of Neurobiology*, 67, 325-383.
- Wolf, N. (1992). *The beauty myth: How images of beauty are used against women*. New York: Anchor.
- Wolpert, L. (2007). *Six impossible things before breakfast*. London: Faber & Faber.
- Wong, K.K., deLeeuw, R.J., Dosanjh, N.S., Kimm, L.R., Cheng, Z., Horsman, D.E., et al. (2007). A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. *American Journal of Human Genetics*, 80, 91-104.
- Wood, W., & Eagly, A.H. (2002). A cross-cultural analysis of the behavior of women and men: Implications for the origins of sex differences. *Psychological Bulletin*, 128, 699-727.
- Wooldridge, A. (1994). *Measuring the mind: Education and psychology in England, c. 1860-e. 1990*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wright, S. (1921). Systems of mating. *Genetics*, 6, 111-178.
- Yairi, E., Ambrose, N., & Cox, N. (1996). Genetics of stuttering: A critical review.

- Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 39, 771-784.
- Yalcin, B., Willis-Owen, S.A., Fullerton, J., Meesaq, A., Deacon, R.M., Rawlins, J.N., et al. (2004). Genetic dissection of a behavioral quantitative trait locus shows that *Rgs2* modulates anxiety in mice. *Nature Genetics*, 36, 1197-1202.
- Yamasaki, c., Koyanagi, K.O., Fujii, Y., Itoh, T., Barrero, R., Tamura, T., et al. (2005). Investigation of protein functions through data-mining on integrated human transcriptome database, H-Invitational database (H-InvDB). *Gene*, 364, 99-107.
- Yin, J.c.P., Vecchio, M.D., Zhou, H., & Tully, T. (1995). CRAB as a memory modulator: Induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*. *Cell*, 8, 107-115.
- Young, J.P.R., Fenton, G.W., & Lader, M.H. (1971). The inheritance of neurotic traits: A twin study of the Middlesex Hospital Questionnaire. *British Journal of Psychiatry*, 119, 393-398.
- Young, S.E., Rhee, S.H., Stallings, M.C., Corley, R.P., & Hewitt, J.K. (2006). Genetic and environmental vulnerabilities underlying adolescent substance use and problem use: General or specific? *Behavior Genetics*, 36, 603-615.
- Yuferov, v., Nielsen, D., Butelman, E., & Kreek, M.J. (2005). Microarray studies of psychostimulant-induced changes in gene expression. *Addiction Biology*, 10, 101-118.
- Zagreda, L., Goodman, J., Druin, D.P., McDonald, D., & Diamond, A. (1999). Cognitive deficits in a genetic mouse model of the most common biochemical cause of human mental retardation. *The Journal of Neuroscience*, 19, 6175- 6182.
- Zahn- Waxler, c., Robinson, J., & Emde, R.N. (1992). The development of empathy in twins. *Developmental Psychology*, 28, 1038-1047.
- Zalsman, G., Huang, Y.Y., Oquendo, M.A., Burke, A.K., Hu, X.Z., Brent, D.A., et al. (2006). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1588-1593.
- Zhang, Y., Proena, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
- Zhang, Y.Q., & Broadie, K. (2005). Fathoming fragile X in fruit flies. *Trends in Genetics*, 21, 37-45.
- Zhu, Y., Ghosh, P., Chamay, P., Bums, D.K., & Parada, L.E. (2002). Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science*, 296, 920-922.
- Zondervan, K.T., & Cardon, L.R. (2004). The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nature Reviews Genetics*, 5, 89-100.
- Zsebo, J. (2003). Phenylketonuria mutations in Europe. *Human Mutation*, 21, 345-356.
- Zubenko, G.S., Hughes, H.B., III, Zubenko, W.N., & Maher, B.S. (2007). Genome survey for loci that influence successful aging: Results at 10-cM resolution. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 184-193.
- Zucker, R.A. (2006). The developmental behavior genetics of drug involvement: Overview and comments. *Behavior Genetics*, 36, 616-625.
- Zuckerman, M. (1994). *Behavioral expression and biosocial bases of sensation seeking*. New York: Cambridge University Press.

WEB SITES

Associações

Associação de Genética do Comportamento, com links para o seu periódico, *Behavioral Genetics*
<http://www.bga.org/>

A Sociedade Internacional para Estudos de Gêmeos é uma organização científica multidisciplinar internacional cujo objetivo é estimular a pesquisa e a educação pública em todos os campos relacionados a gêmeos e estudos de gêmeos. Seu website tem um link para o periódico da sociedade, *Twin Research and Human Genetics*.
<http://www.ists.qimr.edu.au/>

A Sociedade Internacional de Genética Psiquiátrica é uma organização mundial que objetiva promover e facilitar a pesquisa na genética dos transtornos psiquiátricos, transtornos de abuso de substância e traços aliados. Com links para periódicos associados, *Psychiatric Genetics* e *Neuropsychiatric Genetics*.
<http://www.ashg.org/>

Sociedade Europeia de Genética, com links para seu periódico, *European Journal of Human Genetics*.
<http://www.eshg.org/>

Página de “genética na psicologia” da Associação Americana de Psicologia.
<http://www.apa.org/science/genetics/>

Organização do Genoma Humano (HUGO), a organização internacional dos cientistas envolvidos na genética humana.
<http://www.hugo-international.org/>

A Sociedade Internacional de Genética Comportamental e Neural (IBANGS) trabalha para promover o campo da genética neurocomportamental. Com links para seu periódico *Genes, Brain and Behavior*.
<http://www.ibngs.org/>

Bases de dados e browsers de genoma

EMBL-EBI, o Instituto Europeu de Bioinformática do Laboratório Europeu de Biologia Molecular (EMBL),

é o centro europeu dos esforços coordenados globalmente para reunir e transmitir dados biológicos.
<http://www.ebi.ac.uk/>

NCBI, Centro Nacional de Informações em Biotecnologia, é o centro americano.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Ensembl, o browser de genoma do EBI e Wellcome Trust Sanger Institute.
<http://www.ensembl.org/>

Browser de Genoma da Universidade da Califórnia Santa Cruz (UCSC).
<http://genome.ucsc.edu/>

Herança Mendeliana no Homem Online (OMIM), do NCBI. Essa base de dados é um catálogo de genes humanos e transtornos genéticos. A base de dados contém informações de texto, imagens e material para referência.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Recursos

Módulos Interativos de Genética do Comportamento, baseados no Apêndice deste texto.
<http://statgen.iop.kcl.ac.uk/bgim/>

Mx é um *software* disponível gratuitamente, amplamente utilizado em análise genética quantitativa.
<http://www.vcu.edu/mx/>

Biblioteca de registros do *Mx*.
<http://www.psy.vu.nl/mxbib/>

Informática do Genoma do Camundongo, do Laboratório Jackson, é um excelente recurso de genética com camundongos.
<http://www.informatics.jax.org/>

O NIH Science fornece as informações mais recentes sobre modelos animais usados em pesquisa genética.
<http://www.nih.gov/science/models/>

Estante online do NCBI: busca em uma coleção crescente de livros-texto biomédicos.
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Books>

O Almanaque do Gene inclui uma cartilha animada sobre os fundamentos básicos do DNA, genes e hereditariedade, além de links para os Arquivos Eugênicos do Laboratório Cold Spring Harbor e outras informações relacionadas.

<http://www.dnalc.org/home.html>

Portal de Neurociência, as mais recentes pesquisas, notícias e eventos em neurociência e pesquisa genômica, desenvolvido pelo Instituto Allen de Ciência Cerebral e o Grupo de Publicação Natureza.

<http://www.brainatlas.org/aba/>

Histórico do Projeto do Genoma Humano, do Instituto Nacional Americano de Pesquisa do Genoma Humano.

<http://www.genome.gov/Education/>

Manifesto da Sociedade Americana de Pesquisa Genética sobre o futuro brilhante da genética do comportamento.

<http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-28.htm>

R é um ambiente de *software* livre para computação e gráficos estatísticos. *Bioconductor* é uma fonte aberta e um projeto de *software* aberto de desenvolvimento para a análise e compreensão dos dados genômicos usando o ambiente R.

<http://www.r-project.org/>

<http://www.bioconductor.org/>

Tecnologia de microarranjos

Affymetrix e Illumina são dois dos fornecedores principais da tecnologia de microarranjos.

<http://www.affymetrix.com/>

<http://www.illumina.com/>

Conhecimento público de genética

Recursos de Genética na Web (GROW) é dedicado à otimização do uso da web para oferecer aos profissionais da saúde e ao público em geral informações de alta qualidade relativas à genética humana, com um foco particular em medicina genética e saúde.

<http://www.geneticsresources.org/>

O Centro para Aprendizagem da Ciência Genética é um programa de extensão em educação da Universidade de Utah. Seu objetivo é ajudar as pessoas a entenderem como a genética afeta as nossas vidas e a sociedade. Este é um guia introdutório à genética molecular.

<http://learn.genetics.utah.edu/units/basics/>

O Genetics Home Reference oferece informações adequadas ao consumidor a respeito dos efeitos das variações genéticas na saúde humana.

<http://ghr.nlm.nih.gov/>

ÍNDICE ONOMÁSTICO

A

Abecasis, G. R., 113-114
Abelson, J. F., 226
Abelson, P., 255
Abraham, L. M., 241
Acuna, J. M., 123-124
Addington, A. M., 113, 225
Ades, A. E., 123-124
Aebersold, 402
Aggen, S. H., 266
Agrawal, A., 257-259, 263-264, 301, 306
Agrawal, N., 159
Agyei, Y., 238-239
Ainsworth, M. D. S., 237-238
Alarcón, M., 138, 140-141, 181-182
Aleman, A., 199-200
Alexander, J. R., 207-208
Allen, M. G., 204-205
Allen, R., 210-211
Allison, D. B., 274-275
Althoff, R. R., 221-222, 226
Altmüller, J., 109, 111
Ambrose, N., 139-140
Amery, A., 255
Amit, R. E., 125-126
Andershed, H., 246
Anderson, A. D., 56
Anderson, C., 239-240
Anderson, L. T., 126-127
Anderson, R. R., 116
Ando, Juko, 182-183, 239-240
Andreasson, L. A., 140-141, 190
Andrews, A., 82-83
Andrews, G., 139-140, 210-211
Angleitner, A., 178-179, 231-235
Anholt, R. R., 102
Annas, P., 210-211
Antoch, M. P., 282-283
Antonarakis, S. E., 131
Appels, M. C., 199-200
Arends, M. A., 100
Armstrong, J. D., 284-285
Arseneault, L., 223
Arthur, S. E., 127-128
Arvey, R. D., 240-241
Asarnow, R. F., 217-218
Asbury, K., 295-297, 309-310
Asherson, P. J., 221-222
Ashton, M. C., 146
Asnis, L., 243
Atran, S., 327-328
Ayyadevara, S., 269

B

Bacchelli, E., 219-220
Bachmanov, A., 74
Backhovens, H., 142-143
Backman, L., 142-143
Bacon, S., 296-297
Bader, J. S., 168
Badner, J. A., 207-208
Baguma, P., 327-328
Bailey, A., 217-219
Bailey, C. H., 284-285
Bailey, J. M., 238-240
Bailey, J. N., 250
Baker, J. H., 300-301
Baker, L., 176, 178
Bakermans-Kranenburg, M. J., 238-239
Bakwin, H., 133-134, 226
Ball, D., 167, 257-259, 263-264, 266
Baltes, P. B., 267
Bar, J. L., 266
Barash, D. P., 327-328
Barash, N. R., 327-328
Bardoni, B., 125-126
Barlow, D. P., 33-34
Baron, M., 207-208, 243
Baron-Cohen, S., 218-219
Bartels, M., 83-84, 186-187, 221-222, 256
Bashi, J., 159
Bates, G. P., 109-110
Bates, J. E., 231-232
Bates, T. C., 147, 188-189
Baum, A., 252
Bearden, C. E., 281
Beasley, M. G., 123-124
Beaujean, A. A., 179-180
Beaulieu, J. M., 102
Bechara, E., 125-126
Beck, S., 275-276
Beekman, A. T., 210-211
Béiéik, J. A., 159
Belknap, J. K., 106, 262
Bell, C. G., 257
Bell, J., 113
Bellack, A. S., 191
Belmaker, R. H., 248
Belmonte, P. L., 210-211
Bender, B. G., 132
Benjamin, J., 248-249
Benjamini, Y., 75
Bennett, B., 106-107, 262
Benson, D. F., 141-142
Benson, P., 258-259

- Benzer, S., 99-100, 279-280
 Berezikov, E., 52-54
 Berg, K., 305-306
 Bergeman, C. S., 141-142, 231-232, 268-269, 298-299, 301, 305-306, 309-310
 Bernards, R., 101
 Bernieri, F., 160
 Bertelsen, A., 195, 206-207
 Bertram, L., 142-144
 Bessman, S. P., 167
 Betsworth, D. G., 240-241
 Bettens, F., 326
 Beunen, G., 82
 Bickle, J., 272
 Biederman, J., 221-222
 Bielen, E., 255
 Bienvenu, T., 125-126
 Bierut, L.J., 258-259, 263-264
 Biesecker, B. B., 116-117
 Bilder, R. M., 191
 Binder, E. B., 203-204
 Bird, A., 276-277
 Birmaher, B., 226
 Bishop, D. V. M., 139-140
 Blacker, D., 143-144
 Blair, R. J. R., 223
 Blaser, R., 100
 Blazer, D. G., 211
 Blehar, M. C., 237-238
 Block, G. D., 282-283
 Blonigen, D. M., 244-245
 Bloom, F. E., 260
 Bobb, A.J., 113, 224
 Bock, G. R., 248
 Boehm, T., 326
 Bohman, M., 206-207, 212, 247-248, 257-259, 309
 Bokhorst, C. L., 238-239
 Bolinsky, P. K., 300
 Bolton, D., 225, 272
 Bons, T. A., 301
 Boomsma, D. 11., 82-84, 146, 163-165, 179-182, 186-187, 204-205, 210-211, 213-214, 221-222, 232-233, 256, 258-259, 300, 308
 Borchelt, D. R., 143-144
 Boreham, J., 264-265
 Bork, P., 51
 Borkenau, P., 178-179, 235
 Bouchard, C., 254
 Bouchard, T.J., Jr., 36-37, 82-84, 153-155, 160, 162-163, 174, 176-178, 235, 239-241, 255, 300-301
 Bovet, D., 150-152
 Bovet-Nitti, F., 150-152
 Bowler, A. E., 195
 Bradley, A., 127-128
 Bradley, R. H., 298-299
 Braeckman, B. P., 269
 Brandenburg, N. A., 217
 Brandt, J., 162
 Bratko, D., 174, 236
 Braungart, J. M., 234-235, 299-300, 305-306
 Bray, G. A., 254
 Breakefield, X. O., 250
 Breakey, W. R., 191
 Breen, F. M., 255
 Breidenthal, S. E., 250
 Breitner, J. C., 141-142
 Brennan, P. A., 191, 193, 247, 309
 Bretaud, S., 100
 Breu, D., 51, 277
 Bridges, C. B., 25
 Broadhurst, P. L., 260
 Broadie, K., 125-126
 Brockmoller, J., 200-201
 Brody, N., 146-147
 Broms, D., 265
 Brouwer, S. L., 83-84
 Brown, F. R., 130
 Brown, S. D., 100
 Brunner, H. G., 250
 Bruun, K., 173-174
 Buchwald, D., 212
 Buck, K. J., 106-107, 262
 Bulfield, G., 126-127
 Bulik, C. M., 212, 300
 Buller, D.J., 325, 327-328
 Bullock, B. M., 300
 Burgess, R. L., 327
 Burke, J. D., 202
 Burke, K. C., 202
 Burks, B., 147, 152-153
 Burmeister, M., 215-216, 275-276
 Burnett, S., 309
 Burns, D. K., 128-129
 Burt, C., 152-153
 Burt, S. A., 244-245, 296-297, 305-306
 Busjahn, A., 83-84
 Buske, C., 100
 Buss, A. H., 229
 Buss, D. M., 319-320, 322-325, 327-329
 Buss, K. A., 235
 Butcher, L. M., 116, 168, 306, 312-313
 Butelman, E., 273
 Butkovic, A., 236
 Butler, J. V., 129
 Butler, R.J., 226
 Buxbaum, J. D., 218-219
 Byrne, B., 187
 Byrne, E., 113
- C**
- Cadoret, R. J., 206-207, 246-247, 309
 Cain, C. A., 309
 Calati, R., 250
 Caldwell, B. M., 298-299
 Callinan, P. A., 276-277
 Callor, S., 237
 Camp, N.J., 207-208
 Campbell, D. M., 82-83
 Campos, J. J., 234-235
 Canastar, A., 101
 Cannon, T. D., 191, 193
 Canter, S., 175-176
 Cantor, C., 327-328
 Cantwell, D. P., 222
 Capecchi, M. R., 100
 Capron, C., 162-163, 309-310
 Cardno, A. G., 87, 191, 193, 199, 208-209, 212
 Cardon, L. R., 109, 111, 113-114, 137-138, 163-165, 175-176, 181-182, 252, 305-306
 Carey, G., 233-235, 247

- Carlier, M., 82
 Carmelli, D., 305-306
 Carninci, P., 273
 Caron, M. G., 101-102, 223
 Carosone-Link, P., 107
 Carroll, J. B., 145, 147
 Carter, L. A., 244-245
 Carter-Saltzman, L., 82-83
 Casey, R. J., 327-328
 Caspi, A., 230-231, 233-234, 242, 244-245, 250, 289-290, 296-297, 310-313
 Cassidy, S. B., 129-130
 Castellanos, F. X., 113
 Casto, S. D., 181-182
 Cath, D. C., 210-211, 213-214, 300
 Cattell, R. B., 229
 Cawker, J., 100
 Cederlof, R., 265
 Chamaganova, T. G., 156
 Chang, J., 138
 Chapman, N. H., 139
 Chapman, T. F., 210-211
 Charnay, P., 128-129
 Chaudhuri, A., 125-126
 Chawla, S., 234-235, 267
 Chelly, J., 125-126
 Chen, L., 123-124
 Cherkas, L. E., 178-179, 188-189
 Cherniski, E. M., 130
 Cherny, S. S., 112-113, 163-165, 234-235, 296-297
 Chesler, E. J., 19-20, 275-276
 Cheung, V. G., 276-277
 Chipuer, H. M., 155-156, 158, 233-234, 237, 294, 305-306
 Chiu, W. T., 212-213
 Choudry, S. H., 130
 Christensen, K., 83-84, 162, 269
 Christian, J. C., 260
 Christiansen, K. O., 246
 Christiansen, L., 81
 Christodoulou, J., 125-126
 Churchill, G. A., 107
 Cichowski, K., 127-128
 Claridge, G., 243
 Clark, H. G., 320-321
 Clark, T., 250
 Clayton, D. F., 53-54
 Clayton, P. J., 212
 Clementz, B. A., 199-200
 Clingempeel, W. G., 294
 Cloninger, C. R., 206-207, 212, 231-233, 242, 247, 249, 257-259
 Cobb, J. P., 274-276
 Cockburn, F., 123-124
 Cohen, B. H., 269
 Cohen, D. J., 226
 Cohen, P., 217, 222
 Cohen, S., 207-208
 Collier, D. A., 200-201, 210-211, 250, 257-259, 263-264, 266
 Collins, A. C., 262
 Collins, F. S., 51, 113-114, 117-118, 316-318
 Constantino, J. N., 218-219
 Contopoulos-Ioannidis, D. G., 113
 Cook, E. H., Jr., 223
 Cookson, W. O., 113
 Coon, H., 234-235
 Cooper, R. M., 148-150, 308
 Copeland, P., 248
 Corder, E. H., 112, 142-143
 Coren, S., 65-66
 Corley, R., 83-84, 161, 175, 181-182, 226-227, 230-231, 234-235, 266
 Correa, C. R., 276-277
 Costa, A. C., 130
 Costa, E. E., 52-54
 Costa, P. T., 230
 Costa, R., 282-283
 Cotton, N. S., 257-258
 Coude, E. X., 127-128
 Cousins, A. J., 327-328
 Coventry, W. L., 230-231
 Cowie, V., 192-193, 203-204 J
 Cox, N., 139-140
 Crabbe, J. C., 74, 100, 106-107, 150-151, 260, 262-266, 272-273, 309
 Craddock, N., 200-201, 207-209, 215-216
 Craig, L. W., 116, 139-140, 167-168
 Cramer, G., 196
 Crawford, C. B., 327-328
 Crawford, D. C., 123-124
 Crawley, J. N., 100
 Crick, E., 46, 50-51
 Crocq, M. A., 200-201
 Croft, C. M., 225, 237-238
 Cronk, N. J., 82-83
 Crow, T. J., 199
 Crowe, R. R., 246-247, 309
 Cruts, M., 142-143
 Cryan, J. E., 101
 Cui, X., 274-275
 Culverhouse, R., 263-264
 Cumings, J. L., 141-142
 Cumiskey, M. A., 284-285
 Cunningham, C. L., 106
 Cuppen, E., 100, 102 J
 Curry, J., 127-128
 Czajkowski, N., 243
- D**
- D'Onofrio, B. M., 84-85, 240-241, 303-304, 309-310
 Daffos, E., 81
 Dale, P. S., 135, 139-140, 186, 306
 Daly, M. J., 56, 113-114, 327, 329
 Dan, B., 126-127
 Daniels, D., 290-291
 Daniels, J. K., 167
 Daniels, M., 157
 Darvasi, A., 106
 Darwin, C., 315-319, 329
 Dasgupta, B., 127-128
 Davidovic, L., 125-126
 Davidson, J. R. T., 211
 Davis, S. P., 312-313
 Davis, J., 82
 Davis, M. H., 238-239
 Davis, R. L., 283-284
 Dawes, R. V., 240-241
 Dawkins, R., 316-319, 327-328
 de Castro, J. M., 255
 de Geus, E. J., 146, 179-180

- De Ronchi, D., 250
 De Stavola, B. L., 82-83
 de Vries, B. B. A., 129
 de Waal, E., 319-320, 325
 Deary, L. J., 82-83, 142-143, 146-147, 167, 176, 178, 268
 Deater- Deckard, K., 300, 304-305
 Debener, S., 286-287
 Decker, S. N., 133-134, 176, 178
 Deconinck, N., 126-127
 DeFries, J. C., 69-71, 73, 83-84, 105, 133-138, 140-141, 161, 163-165, 170, 172-175, 177, 181-182, 221-222, 230-231, 234-235, 250-251, 298-299, 302-304, 307, 309-310
 Delaval, K., 33-34
 Delemarre-van de Waal, H. A., 256
 DeLisi, L. E., 194, 198
 Demler, O., 212-213
 Dennett, D. C., 327-328
 Derks, E. M., 82-83, 221-222
 Dermitzakis, E. T., 131
 Derom, C., 82
 Deshazer, M., 283-284
 Detterman, D. K., 176, 178
 Deutsch, S., 131
 Devlin, B., 157
 Diamond, A., 123-124
 Dick, D. M., 168, 258-259, 263-264, 281, 306
 Dickson, J. G., 126-127
 DiLalla, L. E., 223
 Dinwiddie, S. H., 248
 DiPetrillo, K., 100
 Dobzhansky, T., 87-88
 Dolan, A. B., 235
 Dolan, C. V., 82-83, 163-165, 221-222, 308
 Donarum, E. A., 128-129
 Down, L., 29-30
 Downing, C., 106
 Draghici, S., 274-275
 Drais, A. A., 327
 Druin, D. P., 123-124
 Dubnau, J., 283-284, 286-287
 Ducci, E., 266
 Dudek, B. C., 74, 309
 Dumaret, A.-C., 162-163
 Dunn, J. F., 294-297, 299-300
 Dunne, M. P., 238-239
 Duyme, M., 162-163, 309-310
 Dworkin, R. H., 199, 236
 Dykens, E. M., 122-125
- E**
- Eagly, A. H., 325
 Eaton, W. O., 234-235
 Eaves, L. J., 82-83, 190, 199, 210-211, 213-214, 221-222, 225, 230-234, 236, 239-242, 254, 258-259, 298-301, 307
 Ebers, G., 239-240
 Ebisch, S. J., 199-200
 Ebstein, R., 248-250
 Eckman, P., 327
 Edenberg, H. J., 263-264
 Edwards, S., 273
 Egeland, J. A., 207-208
 Ehringer, M. A., 226-227
 Ehrman, L., 321-322
 Eiberg, H., 226
 Eisenstein, M., 278
 Eklund, A. C., 274-275
 Eley, T. C., 167, 210-212, 215-216, 223-225
 Elkin, A., 206-207
 Elkins, I. J., 300
 Ellaway, C. J., 125-126
 Elmer, G. I., 75
 Emde, R. N., 238-239
 Engel, A. K., 287-288
 Engle, S. J., 127-128
 Epstein, C. J., 131
 Eriksen, J., 143-144
 Erlenmeyer-Kimling, L., 152-153, 191, 193, 309
 Ernst, M., 126-127
 Estourgie-van Burk, G. F., 256
 Etcoff, N., 327-328
 Evans, M. J., 127-128
 Evans, W. E., 260
 Evengard, B., 212
 Eysenck, H. J., 230, 232-233, 236, 242
- F**
- Fagard, R. H., 82, 255
 Fairbanks, L. A., 250
 Falchi, M., 188-189
 Falconer, D. S., 41, 43-44
 Fan, C., 275-276
 Fanara, J. J., 102
 Fang, P., 130
 Fantino, E., 151-152
 Faraone, S. D., 190, 203-204, 221-222, 226
 Farmer, A. E., 195, 199-200, 206-208, 212, 244
 Fearon, R. M., 225, 238-239
 Federenko, I. S., 300
 Fehr, E., 325
 Feigon, S. A., 225
 Feil, R., 33-34
 Feinberg, A. P., 276-277
 Felsenfeld, S., 139-140
 Fenton, G. W., 244
 Ferner, R. E., 127-128
 Finch, C. E., 269
 Finkel, D., 162, 176, 178, 237-238
 Finn, C. T., 116-117, 203-205
 Finn, D. A., 74
 Fischbacher, D., 325
 Fischer, G., 109, 111
 Fischer, P. J., 191
 Fisher, R. A., 41, 318-319
 Fisher, R. C., 327-328
 Fisher, S. E., 137-140
 Fitch, R. H., 139
 Flaxman, S. M., 327
 Fletcher, R., 152-153
 Flint, J., 103-107, 250-251, 281
 Floderus-Myrhed, B., 265
 Foch, T. T., 234-235, 254
 Foley, D., 82-83
 Folstein, S., 217-219
 Foroud, T., 263-264
 Forty, L., 207-208
 Foster, H., 126-127
 Foster, K., 126-127

Fountoulakis, M., 277-278
 Fox, H. C., 147
 Fraga, M. F., 276-277
 Fraley, R. C., 225, 238-239
 Francke, D., 130
 Francks, C., 139-140
 Frankland, P. W., 285-286
 Fratiglioni, L., 142-143
 Frayling, T. M., 257
 Fredman, G., 135
 Fredrikson, M., 210-211
 Freeman, F. N., 147
 Freimer, N. F., 207-208, 281
 Freitag, C. M., 218-220
 Friberg, L., 265, 309-310
 Friedman, R. M., 217
 Froguel, P., 257
 Frys, J. P., 132
 Fulker, D. W., 83-84, 113, 135-136, 139, 158, 161, 163-165, 175-176, 181-182, 230-235, 296-297, 299-300, 304-306, 309-310
 Fuller, J. L., 14, 65-67, 309
 Fullerton, J., 105, 107-108, 250
 Fumham, A., 327-328
 Funder, D. C., 229
 Fyer, A.J., 210-211, 215-216

G

Gabrielli, W. F., 247
 Gagne, J. R., 234-235
 Gainetdinov, R. R., 102
 Gaist, D., 269
 Galaburda, A. M., 139
 Galsworthy, M.J., 30-31, 152-153
 Galton, F., 36-38, 82, 147-149, 296-297
 Gammie, S. C., 69-70
 Gangestad, S. W., 319-320, 325-329
 Gao, W., 81
 Garber, K., 32-33, 125-126
 Gardenfors, P., 327-328
 Gardner, C. O., 204-205, 210-211, 242, 265, 300
 Gardner, H., 146
 Garland, T., Jr., 69-70
 Garrigan, D., 325
 Garver-Apgar, C. E., 326-328
 Gates, H., 100
 Gatz, M., 141-142, 204-205, 242, 269
 Gauguier, D., 309
 Gayán, J., 137, 187, 224
 Ge, X., 304-305
 Geary, D. C., 327-328
 Gecz, J., 125-126
 Geerts, M., 132
 Geffen, G. M., 182-183
 Gelbart, W. M., 99-100
 Gelhom, H., 223
 George, L., 211
 Gerlai, R., 100
 Gershon, E. S., 207-208, 248
 Gervais, M. C., 69-71, 73
 Ghazalpour, A., 275-276
 Ghosh, P., 128-129
 Gibbs, R. A., 100
 Giedd, J. N., 132
 Giese, K. P., 127-128

Giger, D., 64-65
 Gilger, J. W., 221-222
 Gillespie, N. A., 212, 312-313
 Gillis, J.J., 20-22, 30-31
 Gilman, S. E., 238-239
 Gindina, E. V., 156
 Giot, L., 277
 Giros, B., 101
 Gizer, L. R., 224
 Gladkevich, A., 275-276
 Godinho, S. L., 100
 Goedert, M., 141-142
 Goetz, A. T., 329
 Golani, L., 75
 Goldberg, L. R., 230
 Goldberg, T. E., 167, 287-288
 Goldman, D., 167, 211, 266, 287-288
 Goldner, E. M., 191
 Goldsmith, H. H., 229, 234-237, 243-245
 Goldstein, D. B., 260
 Goleman, D., 146
 Gomick, M. C., 225
 Goncalves, M. A., 117-118
 Goode, J. A., 248
 Goodman, J., 123-124
 Goodman, R., 221-222
 Goodwin, F. K., 202
 Gottesman, L. L., 35, 87, 141-142, 190-195, 199-200, 217-218, 222-223, 241, 281, 307, 309-310
 Gottfredson, L. S., 147
 Gottschall, J., 327-328
 Gould, S.J., 147, 318-319
 Gould, T. D., 199-200, 281
 Grados, M. A., 30-31
 Graham, P., 135
 Grammenoudi, S., 283-284
 Grann, M., 309-310
 Grant, J. D., 256
 Grant, S. G. N., 274-275, 284-286
 Gray, J. R., 146
 Greenspan, R.J., 99-100, 102
 Greer, M. K., 130
 Gregory, S. G., 51
 Greiling, H., 324
 Grigorenko, E. L., 137, 139, 147
 Grilo, C. M., 252-255
 Grof, P., 203-204
 Gruen, R., 243
 Gruenberg, A. M., 243
 Gunderson, E. P., 82-83
 Guo, G., 300
 Guo, S., 100
 Gupta, A. R., 219-220
 Gusella, J. F., 25, 109-110
 Guthrie, R., 123-124, 136
 Gutknecht, L., 82
 Gutmann, D. H., 127-129
 Guze, S. B., 212

H

Haberstick, B. C., 265
 Hagerman, R. J., 124-125
 Haig, D., 319-320
 Halaas, J. L., 257

- Haley, A., 309-310
Hallgren, B., 226
Halperin, R. F., 128-129
Hambly, C., 257
Hamel, B. C., 124-125
Hamer, D. H., 238-239, 248
Hamilton, A. S., 265
Hamilton, W. D., 318-319
Hammer, M. F., 325
Hancock, J. M., 100
Handy, L. M., 121-122
Hannon, G. J., 101
Hansell, N. K., 179-180
Hanson, D. R., 217-218
Happé, F., 218-219
Harden, K. P., 309-310
Hardy, J. A., 142-143
Hare, R. D., 244-245
Hariri, A. R., 287-288, 312-313
Harlaar, N., 116, 121-122, 135, 168, 184-188, 306, 312-313
Harley, R. M., 266
Harold, G., 305-306
Harris, C. R., 327
Harris, J. A., 237, 240-241
Harris, J. C., 126-127
Harris, J. R., 269, 294-297, 305-307
Harris, M. J., 160
Harris, R. A., 100, 260, 265
Harris, S. E., 268
Harrison, P. J., 12, 200-201
Harter, S., 239-240
Hartl, D. L., 320-321
Haselton, M. G., 325
Haukka, J., 204-205
Hawkins, R. D., 284-285
Haworth, C. M. A., 135, 140-141, 186
Hay, D. A., 225
Hayiou-Thomas, M. E., 187-188
He, L., 200-201, 224
Hearnshaw, L. S., 152-153
Heath, A. C., 82-83, 210-214, 230-234, 256, 258-259, 262, 264-265, 300-301, 312-313
Heavey, L., 218-219
Hebb, D. O., 285-286
Hebebrand, J., 207-208
Hedeker, D., 203-204
Heiman, N., 231-232
Heisenberg, M., 283-284
Hemmings, S. M., 30-31
Henderson, A. S., 210-211
Henderson, N. D., 74, 105, 150-151, 250-251, 309
Henderson, S., 82-83
Hepler, A. B., 56
Herbert, A., 257
Herrnstein, R. J., 147, 152-153
Hershberger, S. L., 236, 301
Herzog, E. D., 282-283
Heston, L. L., 77-79, 192-193, 196
Hetherington, E. M., 85, 234-235, 239-240, 294-296, 299-301, 305-306
Hetttema, J. M., 210-213, 242
Hewitt, J. K., 83-84, 112-113, 226-227, 230-233, 243, 252-253, 266, 296-297
Heywood, E., 206-207
Hickie, L. B., 212
Hicks, B. M., 244-245
Higuchi, S., 263-264
Hilton, D. J., 100
Hinrichs, A., 263-264
Hirsch, B., 270
Hirsch, J., 99-100
Hirschhorn, J. N., 56, 113-114
Hirschhorn, K., 113
Hill, J., 272
Hill, L., 167
Hill, S. Y., 263-264
Hjelmberg, J., 269
Ho, H.-Z., 176, 178
Hobcraft, J., 301
Hobert, O., 98-99
Hodapp, R. M., 122-125
Hodgkinson, S., 263-264
Hoeger, H., 277-278
Hoffman, R. P., 132
Hoffmann, P., 139-140
Hofman, M. A., 282-283
Holland, A. J., 129
Hollister, J. M., 191
Hollmann, E., 226
Holm, N. V., 83-84
Holmans, P., 207-208
Holmes, A., 287-288, 312-313
Holmes, O. W., 269
Holsboer, F., 203-204
Holzinger, K. J., 147
Holzman, P. S., 199-200
Hom, J. M., 162, 234-235, 296-297
Honer, W. G., 244
Hoop, J., 248
Hotta, Y., 99-100
Howe, G. W., 300
Howie, P., 82-83, 139-140
Hoyer, D., 101
Hrdy, S. B., 319-320
Hrubec, Z., 254
Hsu, L., 191
Hu, N., 238-239
Hu, S., 238-239
Huang, Y., 100
Hublin, C., 226
Hudziak, J. J., 83-84, 221-222, 225-226
Hughes, D., 211
Hughes, H. B., III, 268
Hunter, J., 147
Hurst, J. A., 139-140
Husen, T., 185-186
Hutchings, B., 247
Huttenhofer, A., 52-54
Hutton, M., 142-144
Hyman, S. L., 127-128
- I
Inlow, J. K., 122-123, 125-126, 167
International HapMap Consortium, 57-58
International Human Genome Sequencing Consortium, 51
International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 219-220
Ioannides, A. A., 287-288
Ioannidis, J. P., 113-114

Ishida, N., 282-283
Iskoldsky, N. v., 156

J

Jaber, M., 101
Jacks, A., 212
Jackson, D. N., 244
Jacob, H.J., 100
Jacobs, N., 82
Jacobsen, B., 247, 309
Jacobson, K. C., 242, 244, 300-301, 305-306, 309-310
Jacobson, P., 254
Jacquemard, F., 81
Jaenisch, R., 276-277
Jaffee, S. R., 303-306, 309-310
James, W., 324
Jamison, K. R., 202
Jamon, M., 131
Jang, K. L., 190, 211-213, 215-216, 231-232, 237, 240-244, 250, 266, 301
Jansen, R. C., 275-276
Jardine, R., 258-259
Jarvik, L. F., 152-153
Jensen, A. R., 146, 152-154, 156-157, 159, 176, 178, 181-183
Jepson, J. R. M., 221-222
Jinks, J. L., 308-309
Jinnah, H. A., 126-127
Johansson, B., 236
Johansson, C. B., 240-241
John, O. P., 229
John, J., 277-278
Johnson, A. M., 240-241
Johnson, C., 263-264
Johnson, J. M., 51, 273
Johnson, T. E., 106-107, 269
Johnson, W., 83-84, 230, 236, 269, 301
Jones, K., 281
Jones, P. B., 199-200
Jones, S. R., 101
Jones, S., 318-319
Jonsson, E. G., 200-201
Jordan, K. W., 102
Jorgensen, M. J., 250
Joynson, R. B., 152-153

K

Kafkafi, N., 75
Kagan, J., 234-235
Kahn, A. A., 242
Kahn, R. S., 199-200
Kaiser, R., 200-201
Kallmann, E. J., 141-142, 225, 238-239
Kamakura, T., 239-240
Kamin, L. J., 153-154
Kamischke, A., 132
Kandel, E. R., 284-287
Kang, P., 269
Kanner, L., 217-218
Kantonistowa, N. S., 156
Kaplan, D. E., 138
Kaplan, O. J., 141-142
Kaprio, J., 141-142, 204-205, 226, 258-259, 265
Karakis, M., 327

Karanjawala, Z. E., 117-118
Kardowski-Shuman, L., 305-306
Karkowski, L. M., 266
Karlsson, J., 255
Karmiloff-Smith, A., 130
Kashima, H., 263-264
Kato, K., 84-85
Kato, T., 207-208
Katz, R.J., 203-205, 255, 300
Kauffman, H. E., 275-276
Kaufman, T. C., 99-100
Kaufmann, W. E., 123-125
Keebaugh, A. C., 127-128
Keller, L. M., 240-241
Keller, M. A., 321-322
Keller, M. C., 230-231
Kelsoe, J. R., 207-208
Kendler, K. S., 82-83, 102, 190-191, 193, 199-201, 203-205, 210-215, 233-234, 238-240, 242-244, 257-258, 265-266, 272, 296-301, 305-312
Kennedy, D., 255
Kennedy, J. K. J., 167
Kenrick, D. T., 229
Kessler, R. C., 82-83, 190, 202-204, 208-209, 212-214, 217, 233-234, 238-239, 244-245, 300-301, 305-306
Kety, S. S., 81, 196-198, 243
Keyes, M., 239-240
Khandjian, E. W., 125-126
Khatri, P., 274-275
Khoury, M. J., 113-114
Kida, S., 285-286
Kidd, K. K., 139-140, 226
Kidokoro, Y., 282-283
Kiesepa, T., 204-205
Kile, B. T., 100
Kim, D. H., 102
Kimberling, W. J., 133, 139
Kim-Cohen, J., 250, 310-312
King, D. P., 282-283
Kinney, D. K., 243
Kishino, T., 130
Kitamoto, T., 282-283
Klamut, H. J., 126-127
Klein, A.J., 130
Klein, D.F., 210-211
Klein, R. G., 221-222
Klose, J., 278
Knafo, A., 238-239, 305-306
Knight, J., 207-208, 306
Knight, S. J., 129
Knopik, V. S., 135, 140-141, 256
Knoppin, P., 321-322
Knox, S. S., 301
Ko, C. H., 282-283
Koch, R., 167
Koenig, L. B., 240-241
Koeppen-Schomerus, G., 83-84, 156, 254
Kogan, J. H., 285-286
Kohnstamm, G. A., 231-232
Kolevzon, A., 218-219
Konopka, R.J., 279-280
Konradi, C., 273-275
Koob, G. F., 100
Koopmans, J. R., 232-233, 258-259

- Kooy, R. F., 129
 Korf, J., 275-276
 Kosik, K. S., 52-54
 Koskenvuo, M., 141-142, 226, 258-259
 Kosobud, A., 262
 Kossida, S., 278
 Kotler, M., 250
 Koukoui, S. D., 125-126
 Kovalenko, P., 212
 Kovas, Y., 135, 137, 139-141, 167, 174, 182-183, 186-188, 281
 Kraepelin, E., 192-193
 Kraus, S. J., 238-239
 Kreek, M. J., 273
 Kremen, W. S., 309-310
 Kringlen, E., 195
 Krol, E., 257
 Krueger, R. F., 83-84, 215-216, 230, 236, 240-242, 244-245, 269, 296-297, 300-301, 305-306
 Kruglyak, L., 275-276
 Krystal, J. H., 285-286
 Kuehn, M. R., 127-128
 Kuhn, J. W., 310-312
 Kuntsi, J., 221-222
 Kupfer, D.J., 260
 Kvamemo, C., 319-320
 Kwitek, A. E., 100
 Kyriacou, C. P., 279-280, 282-283
- L**
- LaBuda, M. C., 133-134, 136
 Lack, D., 317
 Lacono, W. G., 160, 244-245, 257-258, 296-297, 300, 305-306
 Lader, M. H., 244
 Lai, C. S., 139-140
 Lalande, M., 130
 Lam, R. W., 211
 Lander, E. S., 53-54, 113
 Lanfranco, F., 132
 Lang, D., 244
 Langley, K., 221-222
 Langlois, J. H., 327-328
 Larsson, H., 221-222, 246
 Larsson, J. O., 221-222
 Lau, B., 100
 Law, A. J., 200-201
 Le Couteur, 218-219
 Leahy, A. M., 152-153
 Leckman, J. F., 124-125, 226
 LeDoux, J. E., 287-288
 Lee, E.J., 123-124
 Legrand, L. N., 257-258
 Lein, E. S., 274-275
 Lemery, K. S., 235
 Lenzenweger, M. F., 199
 Leon, D. A., 83-84
 Lerer, B., 207-208
 Lervolino, A. C., 301
 Lesch, K.-P., 250
 Lessels, C. K. M., 319-320
 Letwin, N. E., 75, 275-276
 Leve, L. D., 300
 Levinson, D. F., 207-208
 Levy, D. L., 199-200
 Levy, F., 225
 Levy, R., 81
 Lewis, C. M., 200-201
 Lewis, S. W., 199
 Li, D., 200-201, 224
 Li, J., 275-276
 Li, L.-L., 319-320
 Li, T. K., 258-259
 Li, T., 250
 Liang, H., 269
 Lichtenstein, P., 162, 221-223, 237, 246, 269, 301, 305-306, 309-310
 Liddell, M. B., 142-143
 Lidsky, A. S., 25-26
 Light, J. G., 140-141
 Lim, L. P., 52-54
 Lin, E., 100
 Lindblad- Toh, K., 64-65
 Linden, M. G., 132
 Linney, Y. M., 244
 Linver, M. R., 265
 Lipovechaja, N. G., 156
 Liu, Q. R., 266
 Liu, X., 283-284
 Livesley, W. J., 211, 231-232, 242, 244
 Loehlin, J. C., 36-37, 77-78, 82-83, 155, 162-165, 185-186, 230-236, 240-241, 296-297, 298-299, 302-304, 307, 309-310
 Logan, C. A., 151-152
 Lohmueller, K., 113
 Long, J., 263-264
 Lonnqvist, J., 204-205
 Loos, R.J., 82
 Lopez, A. D., 264-265
 Lord, S., 243
 Losoya, S. H., 237, 305-306
 LoTurco, J., 140
 Lovinger, D. M., 262-264
 Lubec, G., 277-278
 Lubs, H. A., 139
 Luce, C., 238-239
 Lucht, M., 306
 Luciano, M., 168, 181-182
 Luo, D., 176, 178, 181-182
 Lykken, D. T., 83-85, 159-160, 162-163, 238-241, 255, 270, 296-297, 301
 Lyle, R., 131
 Lynch, M. A., 285-286
 Lynch, S. K., 303-304
 Lyonnet, S., 127-128
 Lyons, M. J., 222-223, 244-247, 266, 301
 Lytton, H., 237-238, 299-300
- M**
- Ma, D. Q., 219-220
 Maat-Kievit, A., 116-117
 MacBeath, G., 278
 MacDonald, K. B., 324
 MacGillivray, I., 82-83
 MacGregor, A. J., 178-179, 188-189
 Machin, G., 83-84
 Mack, K. J., 53-54
 Mack, P. A., 53-54
 Mackay, T. F. C., 41, 102
 Mackintosh, M. A., 242

- Mackintosh, N. J., 146-147, 152-153, 182-183
 MacPhail, E. M., 152-153
 Madden, P. A., 230-231, 265
 Maes, H. H., 76-77, 222, 254, 265
 Maestrini, E., 219-220
 Magnus, P., 181-182, 305-306
 Magnuson, V. L., 238-239
 Maguire, E. A., 272
 Maher, B. S., 268
 Mahowald, M. B., 116
 Makunin, I. V., 52
 Maleszka, R., 274-275
 Malykh, S. B., 156
 Mandelli, L., 250
 Mandoki, M. W., 132
 Mangalathu, R., 275-276
 Manke, B., 301
 Mann, M., 277
 Mannuzza, S., 210-211, 221-222
 Mao, R., 129
 Margulies, C., 283-284
 Marino, C., 139
 Maris, A., 277
 Markkanen, T., 173-174
 Markon, K. E., 300
 Marks, I. M., 325
 Maron, E., 215-216
 Marshall, M. C., 284-285
 Marteau, T., 116-117
 Martin, L. Y., 210-211
 Martin, L., 240-241
 Martin, N. G., 76, 83-84, 91-92, 139-140, 146, 182-183, 212, 230-231, 236, 238-239, 258-259, 265, 312-313
 Martin, R. L., 212
 Matheny, A. P., Jr., 121-122, 162, 234-235, 256, 301
 Mather, K., 309
 Matsushita, S., 263-264
 Mattay, V. S., 287-288
 Matthews, K. A., 99-100
 Matthyse, S., 199-200
 Mattick, J. S., 52
 Matzel, L. D., 152-153
 Maxson, S. C., 101
 Mayford, M., 284-287
 McCarthy, J. M., 237
 McCartney, K., 160, 162-163, 304-305
 McCleam, G. E., 84-85, 106, 121-122, 149-150, 162, 173-174, 181-182, 237, 260-261, 268-269, 301, 305-306, 309-310
 McColl, R. E., 211
 McCourt, K., 239-240
 McCracken, J. T., 250
 McCrae, R. R., 230-232
 McDonald, D., 123-124
 McDowell, J. E., 199-200
 McGee, R., 242
 McGowan, E., 143-144
 McGrath, L. M., 139
 McGrath, M., 215-216
 McGue, M., 36-37, 83-84, 153-154, 160, 162-165, 174, 176, 178, 199-200, 236, 240-241, 244-245, 257-259, 269-270, 296-297, 300-301, 305-306
 McGuffin, P., 141-143, 190, 195, 199-201, 203-213, 222, 226, 241, 256, 258-259, 300, 305-306
 McGuire, M., 325
 McGuire, S. E., 283-284
 McGuire, S., 234-235, 239-240, 295-296, 301
 McKie, R., 325
 McLoughlin, V., 135, 222
 McMahan, F. J., 203-204
 McMahan, R. C., 222
 McMeniman, M., 191
 McQueen, M. B., 143-144, 207-208
 McRae, A. F., 276-277
 McSwigan, J. D., 262
 Meaburn, E. L., 116, 139-140, 168, 188-189, 306
 Medlund, P., 265
 Mednick, S. A., 191, 193, 247, 309
 Medvedev, I. O., 102
 Mello, C. V., 53-54
 Menaker, M., 282-283
 Mendel, G., 16, 18
 Mendell, N. R., 199-200
 Mendelowitz, A., 191
 Mendes Soares, L. M., 52-54
 Mendle, J., 84-85
 Mendlewicz, J., 206-207
 Merikangas, K. R., 212-213, 258-259, 266
 Merriman, C., 82, 147, 160
 Merrow, M., 282-283
 Metten, P., 107
 Meyer, J. M., 256
 Meyer, M. S., 137
 Michel, M., 221-222
 Middeldorp, C. M., 213-214, 300
 Middleton, S. J., 212
 Mignot, C., 127-128
 Miklos, G. L., 274-275
 Miles, D. R., 258-259
 Miller, G. F., 319-322
 Miller, R. D., 326
 Mineka, S., 325
 Ming, J. E., 129
 Mirlesse, V., 81
 Mitchell, B., 147
 Mitchell, S., 257
 Moehring, A. J., 102
 Moffitt, T. E., 223, 242, 244-245, 289-290, 310-313
 Moldin, S., 221-222
 Molenaar, P. C., 179-180
 Monaco, A. P., 139-140
 Monks, S. A., 276-277
 Montague, C. T., 257
 Monuteaux, M. C., 221-222
 Moog, U., 129
 Moore, K. J., 126-127
 Moore, R. Y., 281-282
 Moore, T., 319-320
 Morgan, T. H., 25
 Morgan, T. J., 102
 Morison, I. M., 34
 Morley, C. P., 226
 Morley, M., 275-276
 Morris, D. W., 139
 Morris-Yates, A., 82-83, 139-140
 Morxorati, S., 260
 Mosher, L. R., 194
 Mott, R., 107
 Moutafi, J., 327-328
 Muhle, R., 217-218

Mullan, M., 263-264
 Muller, H.J., 25
 Mullin, K., 143-144
 Munafo, M. R., 250, 281
 Munnich, A., 127-128
 Murray, C., 147, 152-153
 Murray, R. M., 199-200, 208-209, 256, 263-264
 Mutsuddi, M., 200-201
 Myers, J. M., 210-215, 242
 Myers, R. M., 113

N

Nadder, T. S., 222
 Nadler, J.J., 75
 Nap, J. P., 275-276
 Naples, A., 138
 Narayanan, V., 128-129
 Nash, M. W., 107-108, 250
 National Foundation for Brain Research, 191
 Naylor, M. W., 226
 Neale, M. C., 76-77, 82-83, 191, 193, 203-204, 210-215, 230-231, 233-234, 238-240, 242, 254, 257-258, 265-266, 300-301, 308, 363
 Neher, A., 325
 Neiderhiser, J. M., 85, 230-231, 239-240, 300, 305-306
 Neiss, M. B., 239-240
 Neisser, U., 147
 Nelen, M., 250
 Nelson, R. J., 250-251
 Nesse, R. M., 325, 327-328
 Nesselroade, J. R., 84-85, 174, 269, 301, 305-306
 Nestadt, G., 212-213
 Nettle, D., 321-322, 324
 Neubauer, A. C., 178-179
 Newbury, D. F., 139-140
 Newcomer, J. W., 285-286
 Newson, A., 168-169
 Nichols, J., 82-83, 230
 Nichols, P. L., 120-122
 Nichols, R. C., 173-176, 185-186
 Nicholson, A. C., 275-276
 Nicolson, R., 225
 Nielsen, D., 273
 Nieschlag, E., 132
 Nievergelt, C. M., 283-284
 Nigg, J. T., 243, 244-245
 Nilsson, L., 140-141
 Nimgaonkar, V. L., 200-201
 Nolan, P. M., 100
 North, C. S., 211
 North, K. N., 127-128
 Norton, N., 200-201
 Nothen, M. M., 139-140
 Ntzani, E. E., 113
 Nuffield Council on Bioethics, 168-169
 Nyhan, W. L., 126-127

O

O'Connor, S., 260
 O'Connor, T. G., 217, 225, 237-238, 299-300, 304-305
 O'Donovan, M. C., 139, 141-142, 168, 187-188, 200-201, 208-209, 215-216, 221-222, 224
 O'Gonnan, T. W., 206-207
 O'Neill, J. P., 126-127

Ogdie, M. N., 224
 Ohman, A., 325
 Ojaniemi, H., 275-276
 Oliver, B., 140-141
 Oliverio, A., 150-152
 Olp, J. J., 326
 Olson, J. M., 240-241
 Olson, R. K., 135, 184, 187-188
 Ono, Y., 239-240
 Ooki, S., 139-140, 226
 Oppenheimer, S., 325
 Oroszi, G., 266
 Ostrander, E. A., 64-65
 Owen, M.J., 141-143, 168, 190, 200-201, 208-209, 215-216, 221-222
 Ozaki, N., 211
 Ozanne-Smith, J., 327

P

Paepke, A. J., 326
 Pagan, J. L., 257-258
 Page, G. P., 274-275
 Page, K. L., 284-285
 Pahl, A., 275-276
 Pai, G. S., 130
 Paigen, B., 100
 Palferman, S., 218-219
 Palmer, L.J., 109, 111
 Palmertz, B., 140-141
 Papassotiropoulos, A., 188-189
 Parada, L. F., 128-129
 Paris, J., 307
 Parker, C., 106
 Parker, H. G., 64-65
 Parnas, J., 191, 193
 Partanen, J., 173-174
 Partinen, M., 226
 Partonen, T., 204-205
 Patrick, C. J., 244-245
 Pattatucci, A. M. L., 238-239
 Patterson, D., 130
 Pattie, A., 82-83
 Pauler, F. M., 33-34
 Pauls, D. L., 138, 226
 Pavuluri, M. N., 226
 Paykel, E. S., 212
 Paylor, R., 284-285
 Payton, A., 167
 Pearce, C. L., 113
 Pearson, J. V., 114-115
 Pearson, K., 36
 Pedersen, N. L., 84-85, 121-122, 154-156, 162, 174, 177, 181-182, 204-205, 212, 236-237, 242, 256-258, 268-269, 301, 305-306, 309-310
 Peirce, J. L., 275-276
 Peltonen, L., 83-84
 Pennington, B. F., 133, 136-137, 139-141, 221-222
 Pergadia, M. L., 265
 Perou, C. M., 275-276
 Pervin, L. A., 229
 Peto, R., 264-265
 Petretto, E., 275-276
 Petrill, S. A., 79-81, 83-84, 121-122, 135, 140-141, 163-165, 167, 175-176, 178-182, 185-188

- Petronis, A., 276-277
 Pevsner, J., 129
 Pfurtscheller, G., 178-179
 Phelps, E. A., 287-288
 Phelps, J. A., 82
 Phillips, D. I. W., 82
 Phillips, K., 235, 301
 Phillips, T.J., 100, 106, 260, 262-263, 266
 Phillips, W., 217-218
 Pickens, R. W., 258-259
 Pietilainen, K. H., 256
 Pike, A., 295-296
 Pike, M., 113
 Pillard, R. C., 238-240
 Pinker, S., 316-318, 324, 327-328
 Pinto, L. H., 100
 Platek, S., 319-320
 Plesset, I. R., 121-122
 Plomin, R., 83-85, 93, 106, 114-118, 121-122, 133, 135, 137, 139-141, 152-153, 155, 160-165, 167-168, 170, 174-177, 181-184, 186-188, 218-219, 221-223, 226, 229-231, 233-240, 254-255, 269, 272-273, 281, 289-290, 294-310, 312-313
 Pogue-Geile, M. F., 252-255, 296-297
 Poinar, G., 325
 Poirier, L., 269
 Polacek, N., 52-54
 Pollak, D. D., 277-278
 Pollen, D. A., 141-142
 Pollin, W., 194
 Posluszny, D. M., 252
 Pospisil, H., 51
 Posthuma, D., 168, 221-222, 287-288, 308
 Postman, L.J., 149-150
 Prescott, C. A., 112, 190, 210-215, 242, 244, 257-258, 263-266, 300-301, 310-312
 Price, D. L., 143-144
 Price, J., 325
 Price, R. A., 226
 Price, R. K., 223
 Price, T. S., 218-219, 221-222, 305-306
 Profet, M., 327-328
 Propping, P., 82-83, 167
 Przybeck, T. R., 249
 Psychol, C., 244
 Purcell, S., 112, 309-310, 339-340
- Q**
- Quinn, W. G., 283-284
- R**
- Rademacher, B. S., 107
 Raiha, I., 141-142
 Raine, A., 246, 248
 Rainer, J. D., 206-207
 Rajala, T., 141-142
 Rakyan, V. K., 276-277
 Ralph, M. R., 282-283
 Ramesar, R., 142-143
 Ramsay, J. P., 34
 Ramus, F., 139, 146
 Rankin, C. H., 98-99
 Rankinen, T., 257
 Rapin, I., 217-218
 Rapoport, J. L., 113, 225
 Rasmussen, E. R., 222
 Rasmussen, F., 255
 Rasmussen, S. A., 244
 Ratcliffe, S. G., 132, 250
 Raymond, F. L., 122-123
 Read, S., 236, 269
 Redon, R., 57-58
 Redshaw, J., 83-84
 Reed, E. W., 121-122
 Reed, S. C., 121-122
 Regan, R., 129
 Regier, D. A., 202, 246
 Reich, J., 51
 Reich, T., 257-258, 263-264
 Reichbom-Kjennerud, T., 266
 Reik, R., 33-34
 Reines, D., 32-33
 Reiss, A. L., 124-125
 Reiss, D., 85, 230-231, 234-235, 239-240, 294-296, 299-301, 305-306
 Relling, M. V., 260
 Rennert, O. M., 133
 Restifo, L. L., 122-123, 125-126, 167
 Rettew, D. C., 221-222, 226, 236
 Reveley, A. M., 199
 Rexbye, H., 270
 Reyniers, E., 129
 Reznick, J. S., 234-235
 Rhee, S. H., 209-210, 226-227, 244-245, 266
 Rhodes, J. S., 107
 Rice, F., 225
 Rice, G., 239-240
 Richards, E.J., 276-277
 Riconda, D. L., 132
 Ridout, D., 123-124
 Riemann, R., 178-179, 231-235
 Riese, M. L., 82, 234-236
 Rietschel, M., 203-204
 Rietveld, M.J., 163-165, 186-187, 221-222
 Rijdsdijk, F. V., 179-182, 208-209, 221-222, 226
 Riley, B. P., 200-201, 310-312
 Risch, N.J., 109, 111, 113, 207-208, 239-240
 Ritter, J. M., 327-328
 Rittig, S., 226
 Robb, M. D., 237-238
 Roberts, C. A., 240-241
 Robertson, E. J., 127-128
 Robins, L. N., 223, 244-246
 Robinson, A., 132
 Robinson, D. G., 191
 Robinson, J., 234-235, 238-239
 Rocha, B. L., 262
 Rockman, M. V., 275-276
 Rodgers, D. A., 260
 Rodgers, J. L., 305-306
 Roe, D. S., 202
 Roeder, K., 157
 Roenneberg, T., 283-284
 Rogaeva, E., 143-144
 Roggman, L. A., 327-328
 Roisman, G. I., 225, 238-239
 Roizen, N.J., 130
 Romeis, J. C., 256
 Ronald, A., 121-122, 218-219, 221-222

- Ronalds, G. A., 82-83
 Rooms, L., 129
 Ropers, H. H., 124-126, 250
 Rosanoff, A. J., 121-122
 Rosato, E., 279-280
 Rose, R.J., 258-259, 296-297
 Rosen, G. D., 139
 Rosen-Sheidley, B., 218-219
 Rosenthal, D., 196-197
 Rosenthal, N. E., 211
 Roses, A. D., 260
 Rosnick, C. G., 142-143
 Ross, C. A., 25-26
 Ross, M. T., 29-30
 Rossi, J.J., 102
 Roth, B., 225
 Rothbart, M. K., 231-232
 Rothe, C., 215-216
 Rothman, S., 147, 153-154
 Rothstein, M. A., 117-118
 Roubertoux, P L., 131
 Roush, W., 248
 Rovine, M.J., 155
 Rowe, D. C., 229, 234-235, 237-238, 265, 296-297, 299-301, 305-307, 309-310
 Roy, M. A., 239-240
 Royce, T. E., 273
 Rubanyi, G. M., 51
 Rubin, J. B., 128-129
 Rubinstein, M., 262
 Rush, A.J., 203-204
 Rushton, J. P., 152-154, 238-239, 301
 Russell, R., 240-241
 Rutherford, J., 204-205, 256, 300
 Rutter, M., 83-84, 117-118, 217-218, 222-225, 246, 248, 289-290, 301, 304-305, 307, 312-313
 Ruvkun, G., 269
- S**
- Saad, G., 327-328
 Sabini, J., 327-328
 Sabripour, M., 274-275
 Saetre, P., 234-235
 Sakai, T., 282-283
 Sakov, A., 75
 Salahpour, A., 102
 Salmon, C. A., 327-328
 Sambandan, D., 102
 Samuelson, S., 185-186
 Sange, G., 178-179
 Saudino, K.J., 121-122, 221-222, 234-235, 237, 305-306
 Saudou, F., 250-251
 Savitz, J., 142-143, 167
 Sawin, D. B., 327-328
 Scarr, S., 82-83, 162-163, 175, 234-235, 239-241, 304-305
 Schackelford, T. K., 319-320, 329
 Schadt, E. E., 273, 275-276
 Schafer, W. R., 98-99
 Schalkwyk, L. C., 114-115, 168
 Schattner, P., 52-54
 Schaumburg, H., 226
 Scherb, H., 109, 111
 Scherrer, J. F., 210-211
 Scheyd, G. J., 327-328
 Schmael, C., 139-140
 Schmeidler, J., 218-219
 Schmidt, F. L., 147
 Schmitz, S., 234-235
 Schneider, A., 278
 Schoenfeldt, L. F., 173-174
 Schousboe, K., 254
 Schrnitt, J. E., 265
 Schuengel, C., 238-239
 Schulsinger, F., 196-197, 244-245
 Schulte-Kome, G., 139-140
 Schulz, S. C., 199
 Schulze, T. G., 203-204
 Schumacher, J., 139-140
 Schutzwohl, A., 327-328
 Schwartz, K. M., 82
 Schwartz, S., 129-130
 Schweizer, I., 130
 Scott, I. P., 65-68
 Scourfield, J., 212, 218-219, 223
 Scriver, C. R., 20, 55, 123-124
 Seale, T. W., 265
 Sedikides, C., 239-240
 Seebeck, T., 326
 Segal, N. L., 78, 80, 83-84, 162-163, 240-241, 324
 Segurado, R., 207-208
 Selkoe, D. J., 142-143
 Seregaza, Z., 131
 Seroude, L., 269
 Serretti, A., 250
 Service, R. F., 56
 Sham, P. C., 112-113, 168, 208-209, 224
 Sharma, A., 276-277
 Sharma, S., 258-259
 Sharp, F. R., 275-276
 Shaver, P. R., 238-239
 Shea, I. M., 211
 Sher, L., 211
 Sherman, P. W., 327-328
 Sherman, S. L., 117-118, 123-124
 Sherrington, R., 142-143, 200-201
 Shields, I., 194
 Shifman, S., 107
 Shih, R. A., 210-211
 Shmookler Reis, R. I., 269
 Shoemaker, D., 273
 Shores, A., 127-128
 Siegel, M., 287-288
 Siever, L.J., 243
 Sigvardsson, S., 206-207, 212, 247, 257-259
 Silberg, J. L., 82-83, 217, 221-222, 225, 258-259, 305-306
 Siller, W. G., 126-127
 Silva, A. J., 127-128, 284-286
 Silventoinen, K., 265
 Silver, S. E., 217
 Silverman, J. M., 218-219
 Simm, P. J., 132
 Simonoff, E., 217
 Simpson, J. A., 319-320, 327-329
 Singer, J.J., 178-179, 188-189
 Singh, D., 327-328
 Sinha, S. N., 159
 Sisodia, S. S., 143-144

Sisodya, S. M., 260
 Sison, M., 100
 Sitskoorn, M. M., 199-200
 Sjoström, L., 254
 Skeels, H. M., 152-153, 162-163, 309-310
 Skodak, M., 152-153, 162-163, 309-310
 Skoog, I., 140-141
 Skoulakis, E. M., 283-284
 Slater, E., 192-193, 203-204
 SLI Consortium, 139-140
 Slof-op 't Landt, M. C., 215-216
 Slutske, W. S., 258-259
 Small, B. J., 142-143, 167
 Smalley, S. L., 217-218
 Smeeth, L., 217-218
 Smith, A. M., 127-128
 Smith, C., 43-44
 Smith, C. J., 218-219
 Smith, D. L., 327-328
 Smith, E. M., 211
 Smith, I., 123-124
 Smith, K. T., 32-33
 Smith, S. D., 133, 139
 Smits, B. M., 100, 102
 Smoller, J. W., 116-117, 203-205
 Snyderman, M., 147, 153-154
 Sokol, D. K., 82
 Sokolowski, M. B., 99-100
 Solberg, L. D., 309
 Solms, M., 142-143
 Somers, J. M., 191
 Sorbel, J., 260
 Sorensen, S., 265
 Soumireu-Mourat, B., 131
 Sourander, L., 141-142
 Speakman, J., 257
 Spearman, C., 145
 Spector, T. D., 178-179, 188-189
 Spence, M. A., 217-218
 Spencer, H. G., 34
 Spiers, H. J., 272-273
 Spillantini, M. G., 141-142
 Spinath, F. M., 83-84, 121-122, 135, 147, 178-179,
 181-182, 235
 Spitz, E., 82
 Spitz, H. H., 156
 Spoelstra, K., 283-284
 Spotts, E. L., 301, 305-306
 Sprott, R. L., 75
 Spuhler, J. N., 157
 St. George-Hyslop, P., 142-143
 Staats, J., 75
 Stabenau, J. R., 194
 Stacey, C., 269
 Stallings, M. C., 231-233, 265-266
 Starr, J. M., 147, 268
 State, M. W., 219-220
 Stead, J. D., 69-70
 Stefansson, H., 200-201
 Stein, D. J., 215-216
 Stein, M. B., 210-211
 Stent, G. S., 48
 Stephan, D. A., 128-129
 Sternberg, R. J., 147
 Stevens, A., 325
 Stevenson, J., 135, 221-223, 233-234, 239-240 S

Stewart, G., 210-211
 Stewart, M. A., 246
 Stewart, S. E., 215-216
 Steyaert, J., 132
 Stokes, M., 327
 Stoolmiller, M., 79-81
 Stratakis, C. A., 133
 Straub, R. E., 200-201
 Strelau, J., 232-234
 Stromswold, K., 139-140, 296-297
 Stunkard, A. J., 254, 256
 Sturt, E., 199-200
 Sturtevant, A. H., 25, 95-96
 Stylianou, I. M., 100
 Sullivan, P. F., 191, 193, 203-204, 212, 263-264,
 275-276, 300
 Sullivan, R. T., 127-128
 Sumner, G. S., 132
 Sundet, J. M., 181-182, 305-306
 Suresh, R., 140-141
 Svanborg, A., 141-142
 Svrakic, D. M., 249
 Swaab, D. F., 282-283
 Swan, G. E., 305-306
 Sykes, B., 325
 Symons, D., 319-320
 Syvanen, A. C., 114-115
 Szallasi, Z., 274-275
 Szatmari, P., 219-220

T

Tabor, H. K., 113
 Taipale, M., 139
 Tajara, E. H., 127-128
 Takahashi, J. S., 100, 282-283
 Talbot, C. J., 106
 Talkowski, M. E., 200-201
 Tam, B. R., 262
 Tams, K., 181-182, 266, 305-306
 Tamura, T., 282-283
 Tang, Y.-P., 285-286
 Tanzil, R. E., 142-144
 Tarpey, P., 122-123
 Tate, S. K., 260
 Tauber, E., 279-280
 Taubman, P., 305-306
 Taylor, E. H., 195, 221-222
 Tellegen, A., 83-84, 162-163, 232-233, 238-240
 Tennyson, C., 126-127
 Tesser, A., 240-241
 Tevenson, S. A., 69-70
 Thakker, D. R., 101
 Thapar, A., 141-142, 218-225, 300, 305-306
 Theis, S. V. S., 79-81, 147
 Tholin, S., 255
 Thomas, E. A., 69-71, 73, 260
 Thomas, J. W., 127-128
 Thomas, R. K., 152-153
 Thompson, B., 82-83
 Thompson, L. A., 176, 178, 181-182
 Thompson, P. M., 146, 287-288
 Thompson, W. R., 14, 309
 Thornhill, R., 326
 Thornton, L. M., 238-239
 Thun, M., 264-265

- Tienan, P., 197
 Todd, R. D., 218-219
 Toga, A. W., 146
 Tolman, E., 147
 Toma, D. P., 99-100
 Tomkiewicz, S., 162-163
 Tonegawa, S., 284-285
 Tooley, G. A., 327
 Torgersen, S., 210-211, 244
 Torgerson, J. S., 254
 Torrey, E. F., 195-196, 199-200
 Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, 226
 Towbin, K. E., 226
 Tregenza, T., 319-320
 Trentacoste, S. V., 217-218
 Trikalinos, T. A., 113-114, 219-220
 Trivers, R. L., 319-320
 Troisi, A., 325
 Troughton, E., 206-207, 309
 Trovo-Marqui, A. B., 127-128
 True, W. R., 211
 Trull, T. J., 243
 Trut, L., 67-68
 Tryon, R., 147
 Tsangaris, G. T., 277
 Tsuang, D. W., 190
 Tsuang, M. T., 190, 192-193, 203-204, 244, 266, 301
 Tsutsumi, T., 32-33
 Tully, T., 283-287
 Tunc, D., 138
 Turkheimer, E., 295-296, 309-310
 Turner, J. R., 252
 Turri, M. G., 103-104, 250-251
 Tuvblad, C., 309-310
 Tynelius, P., 255
- U**
- U.S. Bureau of the Census, 267
 Ullsperger, M., 286-287
 Unger, E. R., 275-276
 Ustun, T. B., 191
- V**
- Valcárcel, J., 51-54
 Valdar, W., 74, 106-107, 309
 van Baal, G. C., 163-165, 179-180, 186-187, 258-259
 van Beijsterveldt, C. E., 179-180, 221-222
 van Beijsterveldt, T. C., 83-84, 256
 van den Broeck, M., 142-143
 Van den Oord, J. C. G., 296-297, 309-310
 van der Sluis, S., 308
 van Doornen, L. J. P., 232-233
 van Duijn, C. M., 142-143
 Van Dyck, R., 213-214
 van Grootheest, D. S., 210-211
 van Ijzendoorn, M. H., 237-238
 van Oost, B. A., 250
 van Uzendoorn, M. H., 238-239
 Vandenberg, S. G., 133-134, 157, 159, 173-174
 Vanfleteren, J. R., 269
 Varga-Khadem, F., 139-140
 Vaughn, B. E., 237-238
 Vaughn, L., 327-328
 Vaupel, J. W., 83-84, 269
 Vecchio, M. D., 285-286
 Venter, J. C., 51, 100
 Verkerk, A. J. M. H., 124-125, 226
 Vernon, P. A., 146, 156, 179-182, 211, 231-232, 237, 240-242, 244, 305-306
 Vernon, S. D., 275-276
 Verp, M. S., 116
 Vesterdal, W. J., 305-306
 Vicario, D. S., 53-54
 Viding, E., 223, 244-246
 Viken, R. J., 258-259
 Villafuerte, S., 215-216
 Vink, J. M., 300
 Visser, B. A., 146
 Vitaterna, M. H., 100, 282-283
 Vittum, J., 310-312
 Vlietinck, R., 82
 Vogel, K. S., 127-128
 Vogler, G. P., 133-134, 236
 von Gontard, A., 226
 Von Knorring, A. L., 206-207, 212, 247
- W**
- Wachs, T., 309-310
 Waddell, S., 283-284
 Wade, C. H., 116-117
 Wade, T. D., 300
 Wadsworth, S. J., 135
 Wagstaff, J., 130
 Wahlsten, D., 74, 284-285, 309
 Wainwright, M. A., 181-182, 186-189
 Walters, E. E., 212-213
 Walden, B., 300
 Waldman, I. D., 224-225, 244-245
 Waldron, M., 295-296, 309-310
 Walker, S. O., 93, 133, 184, 301
 Walkup, J. T., 226
 Wallace, G. L., 287-288
 Waller, N. G., 238-239
 Walley, A. J., 257
 Walls, S., 237-238
 Walsh, C. M., 212
 Walter, J. H., 33-34
 Walter, J., 123-124
 Wang, X., 100
 Wang, Y., 274-275
 Waraich, P., 191
 Ward, B. A., 127-128
 Ward, D., 240-241
 Ward, M. J., 237-238
 Wardle, J., 254-255
 Warren, S. T., 32
 Waters, E., 237-238
 Waters, P. J., 20, 55, 123-124
 Watkins, S., 204-205
 Watson, J. D., 46, 50-51
 Wayne, R. K., 64-65
 Weaving, L. S., 125-126
 Wedekind, C., 326
 Wedell, N., 319-320
 Weeden, J., 327-328
 Wehner, J. M., 284-285
 Wehnert, A., 142-143
 Weinberg, R. A., 162-163, 175, 234-235, 239-241

Weinberger, D. R., 167, 199-200, 287-288
 Weiner, J., 98-99, 316-318
 Weir, B. S., 56
 Weiss, D. S., 211
 Weiss, P., 156
 Weissenburger, J. E., 203-204
 Wells, R. D., 32
 Welner, J., 197
 Wender, P. H., 196-197, 206-207
 Wertz, A. E., 234-235
 Wetherell, J. L., 242
 Whalley, L.J., 82-83, 147, 268
 Wheeler, D. A., 282-283
 Whitaker, D., 240-241
 White, K. P., 99-100
 Whiteman, M. C., 147
 Whitfield, J. B., 312-313
 Whittington, J. E., 129
 Widiger, T. A., 243
 Wighnnan, R. M., 101
 Wight, P. A. L., 126-127
 Wilfond, B. S., 116-117
 Wilkins, J. F., 319-320
 Willcutt, E. G., 136-137
 Wille, D. E., 162
 Willennan, L., 162, 234-235, 296-297
 Williams, B., 312-313
 Williams, C. A., 129
 Williams, G. C., 327-328
 Williams, H. J., 200-201
 Williams, J., 139, 187-188
 Williams, R. W., 275-276
 Williamson, M. L., 167
 Williamson, R., 168-169
 Willis-Owen, S. A., 106, 250-251
 Wilson, D. S., 327-328
 Wilson, E. O., 318-319
 Wilson, M., 327, 329
 Wilson, R. K., 98-99
 Wilson, R. S., 121-122, 152-153, 234-235
 Wilson, V., 82-83
 Winterer, G., 167, 287-288
 Wjst, M., 109, 111
 Woerner, M. G., 191
 Wolf, N., 327-328
 Wolff, O. H., 123-124
 Wolpert, L., 327-328
 Wong, D. F., 126-127
 Wong, K. K., 57-58
 Woo, S. L., 123-124

Wood, F. B., 138
 Wood, W., 325
 Woodward, T. S., 244
 Woodworth, G., 309
 Wooldridge, A., 133, 184
 Woollett, K., 272-273
 Worton, R. G., 126-127
 Wright, A. F., 268
 Wright, M.J., 146, 181-182
 Wright, S., 41

Y

Yairi, E., 140-141
 Yalcin, B., 106
 Yamamoto, A., 102
 Yamasaki, C., 274-275
 Yashlin, A. I., 83-84
 Yates, W. R., 309
 Yin, J. C. P., 285-286
 York, T. P., 212
 Young, E. R., 262
 Young, J. P. R., 244
 Young, S. E., 226-227, 231-232, 266
 Yuferov, V., 273, 276-277

Z

Zacharin, M. R., 132
 Zagreda, L., 123-124
 Zahner, G. E. P., 226
 Zahniser, N. R., 107
 Zahn-Waxler, C., 238-239
 Zainal, N. Z., 212
 Zalsman, G., 310-312
 Zandi, P. P., 203-204, 210-211
 Zhang, Y. Q., 125-126, 257
 Zhou, H., 285-286
 Zhu, G., 212
 Zhu, Y., 128-129
 Zisook, S., 199-200
 Zitsmann, M., 132
 Zondervan, K. T., 113-114
 Zschocke, J., 123-124
 Zubek, J. P., 148-150, 308
 Zubenko, G. S., 268
 Zubenko, W. N., 268
 Zucker, R. A., 266
 Zuckerman, M., 232-233, 249-250
 Zufall, F., 326
 Zynger, D., 130

ÍNDICE REMISSIVO

- A descendência do homem e a seleção sexual*, 318-319
A origem das espécies, 315-319
Abertura a experiências. *Ver* Personalidade.
Aconselhamento genético, 116-117
Adaptação inclusiva, 318-319
Adequação do modelo, 76-77, 87, 339, 362-371
Adições, 257-267
Adoção cruzada, 74
Alcoolismo, 257-265
Alelo, 17, 352-353
Amabilidade. *Ver* Personalidade.
Ambiente. *Ver também* Correlação genótipo-ambiente; Interação genótipo-ambiente; Ambiente não compartilhado; Ambiente compartilhado.
definição, 91, 289-291
e genética, 13, 272-273, 275-277, 282-283, 289-314
Ambiente compartilhado, 77-78, 156-157, 159-160, 162-166. *Ver também* Ambiente não compartilhado.
Ambiente não compartilhado, 77-78, 157, 160, 164-165, 290-299
estimativa do efeito em rede do, 291-293
fatores específicos, 293-298
implicações, 297-299
Aminoácidos, 48-49, 51
Amniocentese, 32
Amostragem, definição, 340-341
Análise de classe latente, 222
Análise do fator, 146-147
Análise dos caminhos, 371-372
Análise dos extremos de DE, 45, 135-137, 139-140, 339
Análise dos extremos, 45, 135-137, 339, 380-382
Análise multivariada, 91-93, 332-333, 339, 372-378
e adequação do modelo, 372-378
e correlação genótipo-ambiente, 304-306
e esquizofrenia, 198-200
e personalidade, 232-233, 235
e processamento de informação, 179-183
e psicopatologia, 212-216
e transtornos de humor, 203-204
Anorexia nervosa, 212
Antecipação genética, 32-33
Antecipação, 32-33
Aplysia, 283-285
Aprendizagem:
em camundongos, 150-153, 284-286
na *Drosophila*, 283-287
Área de tensão recombinatória, 57-58
Associação, 95-97, 103-104, 109, 111-116, 384-390
alélica direta, 113
alélica indireta, 113, 387-389
de genes candidatos, 109, 111-114, 384-385
genomewide, 113-116, 389-390
Associação alélica. *Ver* Associação.
Atitudes, 239-241
Autismo, 11, 218-221, 226-227
Autoestima, 239-240
Autossomo, 58-59, 61
Bactérias, 96-99
Behaviorismo, 14
Bioinformática, 99-100
Biometristas, 39
Bloco de haplótipos, 57-58
Bulimia nervosa, 212
Caenorhabditis elegans, 96-99
Cães, 64-68
Camundongo, 96-97, 100-101, 150-153
Camundongos espertos em labirinto, 147-151, 308-309
Caráter correlacionado. *Ver* Análise multivariada.
Células somáticas, 59-60
Centimorgan, 25
Centrómero, 58-59, 61
Cérebro, 278-288
Cérebro anterior, 278-279
Chips de DNA, 51, 117-118
CID-10, 120
Código genético, 50
Códon, 49
Coerência central, 179-180
Comorbidade. *Ver* Análise multivariada.
Compartilhamento de alelos, 383-384
Comportamento antissocial, 222-223
Comportamento criminal, 244-248
estudos de adoção, 247-248
estudos de gêmeos, 246-247
Comportamento emocional. *Ver* Comportamento no campo aberto; Personalidade.
Comportamento no campo aberto, 67-73, 103-108
Concordância, 87
Córion, 82-83
Correlação, 36, 339, 347-350
Correlação genética, 179-180
Correlação genótipo-ambiente, 298-307
implicações, 306-307
métodos para detecção, 302-306
três tipos, 301-302
Correlações de grupos. *Ver* Análise de extremos.
Covariância, 339, 343-348
Criação, 65-66, 87-88, 91-93, 236-237, 299-301, 334-337
Criatividade, 175-176
Cromatídeo, 22-24
Cromossomo X, 27-28, 58-59, 61-62
Cromossomo Y, 27-28, 58-61
Cromossomos, 20-25, 27-32, 58, 60-62
anormalidades, 59-63

- autossomos, 58-59, 61
centrômero, 58-59, 61
classificação, 58-61
definição, 20-22
e *linkage*, 22-23
e retardo mental, 12-13, 129-133
padrões de agrupamento, 58-61
sexuais, 58-59, 61, 132-133
- Cromossomos sexuais, 27-30, 58-59, 61
herança dos, 27-28
- Cronometria mental, 176, 178
- Curva do sino*, 147, 152-153
- Daltonismo, 27-29
- Delinquência juvenil, 222-223
- Demência, 12, 140-144
- Depressão endogâmica, 322
- Depressão unipolar. *Ver* Transtornos de humor.
- Desempenho em matemática, 185-186
- Desempenho. *Ver* Desempenho escolar.
- Desenvolvimento, 13, 244-246, 331-333
- Desequilíbrio da *linkage*, 113
- Design* de dialelos, 73-76
- Design* de gêmeos, 44-45, 78, 80-84, 362-366
determinação da zigossidade, 81
hipótese dos ambientes iguais, 82-84, 362, 378
método de famílias de gêmeos, 84-85
- Designs* de adoção, 44-45, 75-81
ambiente pré-natal, 79-81
colocação seletiva, 81
método de estudo de adotados, 79, 196-198
método de família de adotados, 79, 197-198
representatividade, 79-81
- Designs* de combinação, 83-85
- Desvio padrão, 342-344
- Determinação da zigossidade, 81
- Diagrama, 345-347
- Diferenças étnicas, 89-90, 152-153, 170, 172
- Direcionamento de genes, 127-129, 143-144, 250-251, 284-287
- Dislexia. *Ver* Transtorno de leitura
- Distrofia muscular de Duchenne, 126-127
- DNA, 46-63
- Doença de Alzheimer. *Ver* Demência.
- Doença de Huntington, 15, 17, 19-20, 25-26, 32-34, 55, 109-110
- Dominância, 17, 19-20, 158, 354-356
- Drogas ilícitas, abuso de, 266-267
- Drosophila*, 25, 95-100, 279-287
- DSM-IV, 120
- Emergênesse. *Ver* Epístase.
- Emoção, neuroimagem da, 286-288
- Empatia, 238-239
- Endofenótipo, 167, 199-200, 281
- Endogamia, 158-159
- Enurese, 226
- Envelhecimento, 267-270
- Epigênese, 275-277
- Epístase, 158, 325
emergênesse, 159
- Equilíbrio de Hardy-Weinberg, 21
- Score LOD, 103-104
- Score padronizado, 342-344
- Escrúpulos. *Ver* Personalidade.
- Esquizofrenia, 32-36, 190-201
acompanhar com os olhos, 199-200
- estudos de adoção, 79, 196-198
- estudos de alto risco genético, 191, 193
- estudos de família, 35-36, 191, 193
- estudos de gêmeos, 35, 191, 193-196
- gêmeos discordantes, 194-195
- identificação dos genes, 199-201
- Estatística, 338-390
correlação, 347-350
covariância, 343-347
desvio padrão, 342-344
graus de liberdade, 370-371
média, 340-342
qui-quadrado, 367
regressão, 339-350
variação e covariação, 339-353
variância, 341-343
- Estimativas do risco de morbidade, 35
- Estudos de seleção, 67-71, 260-262
- Estudos longitudinais. *Ver* Desenvolvimento.
- Evolução
seleção natural, 316-319
sociobiologia, 318-320
teoria de Darwin, 315-319
- Éxon, 52
- Expectativa de vida, 35
- Experimentos de Mendel, 18-19
- Expressão dos genes. *Ver* Genes, regulação.
- Extroversão. *Ver* Personalidade.
- F₁, F₂, 19-20
- Fadiga crônica, 212
- Famílias, 339
e genes, 358-361
padrões de circulação dos genes, 382-384
- Farmacogenética, 106
- Fenilcetonúria (PKU), 15-16, 19-21, 25-26, 34, 122-124, 167
- Fenômeno de salto de uma geração, 27-30
- Fenótipo, definição, 17
- Fobias, 208-211, 214-215
- Fumar, 264-265
- Gagueira, 139-141
- Gametas, 30-31, 59-60
- Gêmeos “siameses”, 82
- Gêmeos monozigóticos, definição, 78, 80
e fatores ambientais não compartilhados, 295-297
- Genealogia, 15
- Genes
definição, 17
natureza química, 46-51
regulação, 52-54
- Genes candidatos, 109, 111-114
- Genes *homeobox*, 52-54
- Genes “knock-out”. *Ver* Direcionamento de genes.
- Genética da população, 21, 320-322
e seleção, 320-322
e sistemas de pareamento, 321-322
- Genética dos transtornos mentais*, 192-193
- Genética molecular, 333-335, 381-390
- Genética quantitativa, 41-42, 64-94, 331-334, 352-382
estimativa dos componentes da variância, 358-382
modelo biométrico, 352-358
- Genômica funcional, 271-288, 271-273
- Genômica genética, 275-276
- Genótipo, definição, 17
comparado com haplótipo, 57-58

- Graus de liberdade, 370-371
 Habilidade de leitura, 184-186
 Habilidade espacial. *Ver* Habilidades cognitivas.
 Habilidade verbal. *Ver* Habilidades cognitivas.
 Habilidades. *Ver* Habilidades cognitivas; Desempenho escolar.
 Habilidades cognitivas, 145-170
 e consanguinidade, 158-159
 e desenvolvimento, 13, 160-166
 e pareamento variado, 157
 e variância genética não-aditiva, 158-159
 específicas, 170-189
 estudos de adoção, 153-156, 160-166, 174-177
 estudos de gêmeos, 153-156, 160-166, 173-174, 177
 gerais, 36-37, 76-78
 identificação dos genes, 157-169, 187-189
 modelo hierárquico, 145-147
 Habilidades cognitivas específicas. *Ver* Habilidades cognitivas.
 Haplótipo, 57-58
 Hawaii Family Study of Cognition, 170-174, 177
 Herança de genes múltiplos, 39-41
 Herdabilidade, 85-92, 360-362, 375-376
 interpretação, 87-92
 sentido amplo, 360-361
 sentido estrito, 360-361
 Herdabilidade grupal. *Ver* Análise de extremos.
Hereditary genius, 147, 147-149
 Heterozigoto, 21, 39, 353-354
 Hiperatividade, 220-224
 Hipertensão. *Ver* transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
 Homologia de sentença, 107
 Homossexualidade, 238-240
 Homozigoto, 21, 39, 353-354
 Igualdade, 93-94, 335-336
Imprinting gamético. *Ver Imprinting* genômico.
Imprinting genômico, 33-34
 Inibição do comportamento. *Ver* Personalidade.
 Instintos, 324-325
 Inteligência. *Ver* Habilidades cognitivas.
 Interação genótipo-ambiente, 307-308, 378-381
 estudos de adoção, 309-310
 estudos de gêmeos, 309-310
 estudos do DNA, 310-313
 Interesses, 240-241
 Interesses vocacionais, 240-241
 Interferência do RNA (RNAi), 101
 Íntron, 52
 Junção alternativa, 51
 Junção do DNA, 114-115, 168
 Labirinto de água de Morris, 284-285
 Leis de Mendel, 15-26
 e herança quantitativa, 36-38
 lei da segregação, 16-17
 lei da variação independente, 20-25
 Linguagem. *Ver* Habilidades cognitivas.
 Linhagens consanguíneas, 70-75, 150-153
 Linhagens consanguíneas recombinantes, 106-108
Linkage, 22-23, 102-104, 109-111
 análise, 25, 381-385
 compartilhamento de alelos, 109, 111-112
 design de par de irmãos afetados, 112
 e transtornos complexos, 109, 111
 e transtornos de único gene, 109-111
 QTL, 109, 111-113
 Linkage de sexo. *Ver Linkage* X.
 Linkage X, 27-30, 137
 Locus do traço quantitativo (QTL), 95-96, 102-108, 139-140, 381-382
 e experiência, 289-290
 e fenótipos de droga, 262-264
 e transtorno de leitura, 137-139
 QTL da expressão, 275-276
 Locus, definição, 20-22
 Longevidade, 269-270
 Marcador microssatélite. *Ver* Marcadores, DNA.
 Marcadores, DNA
 microssatélite, 56-57
 polimorfismo do nucleotídeo único (SNP), 56-58, 113-115
 Marcadores de DNA. *Ver* Marcadores, DNA.
 Matrizes, 339, 349-353
 Média, 340-342
 Meiose, 22-25
 Memória. *Ver* Habilidades cognitivas; Aprendizagem.
 Mendelianos, 39
 Metilação, 33-34, 124-126
 Método de controle de cogêmeos, 194-195
 Método de famílias de gêmeos, 84-85
 Microarranjo tipo *tiling*, 273
 Microarranjos, 53-54, 113-115, 168
 Minnesota Study of Twins Reared Apart, 155
 Mitose, 59-60
 Modelo ACE, 367-371
 Modelo da limitação do sexo, 379
 Modelo de interação de irmãos, 379
 Modelo de único gene, 339
 Modelo diátese-estresse de psicopatologia, 307-308
 Modelo do limiar de probabilidade dos transtornos, 43-44, 87
 Modelo dos Cinco Fatores (MCF), 230-234
 avaliações do observador, 234-235
 avaliações dos pais, 233-234-235
 avaliações dos pares, 233-235
 e o interjogo natureza-criação, 236-237
 e psicologia social, 237-241
 e situações, 235-236
 estudos de gêmeos, 230-237
 identificação dos genes, 248-251
 questionários de autorrelato, 230-233
 Modelo dos componentes da variância, 339, 355-357
 Modelo poligênico, 39, 98-99, 355-356
 Módulos interativos de genética do comportamento, 339
 Monossomia, 30-32
 Mutação, 29-30, 53-56, 96-102
 induzida, 96-100, 279-280, 282-284, 286-287
 targeted, 100-101, 284-287
 Não disjunção, 30-31, 59-62
 Natureza, 65-66, 87-88, 91-93, 236-237, 334-337
 Nematódeo, 98-99
 Neurofibromatose, 127-129
 Neurogenética, 271-288
 Neurônio, 278-280
 Neurônio com corpo de cogumelo, 283-285
 Neuroticismo. *Ver* Personalidade.
 Nível de atividade. *Ver* Personalidade.
 Nonshared Environment and Adolescent Development project, 294-295
 Núcleo supraquiasmático (NSQ), 281-283

- O bico do pássaro*, 316-318
O gene egoísta, 318-319
 Obesidade, 252-257
 Ordem de nascimento, 294
 Orientação sexual. *Ver* Homossexualidade.
 Pareamento variado, 239-240, 322
 Parentesco genético, 35, 359-362
 Peixe-zebra, 96-97, 99-100
 Perfil da expressão dos genes, 273-276
 Personalidade, 230-251
 e desenvolvimento, 236
 estudos de adoção, 230-235
 Peso, 12, 252-257
 PKU. *Ver* Fenilcetonúria.
 Plasticidade sináptica, 283-286
 Pleiotropia, 98-99, 113
 Polimorfismo do nucleotídeo único (SNP): microarranjo,
 114-115, 168
 não sinônimos, 56
 sinônimos, 56-57
 Polimorfismo, 53-58, 320-322
 População, definição, 340-341
 Portadores, 16, 19-21, 29
 Potenciação de longo prazo, 285-287
 Pré-mutação, 32-33, 124-126
 Pressuposto de ambientes iguais, 82-84
Primer, 57
 Processamento da informação, 176, 178-183
 Projeto de Adoção do Colorado, 83-84, 160-161,
 175-177, 303-306
 Projeto do Genoma Humano, 25-26
 Projeto Internacional HapMap, 57-58
 Proteoma, 277-279
 Psicofarmacogenética, 260
 Psicologia da saúde, 252-270
 Psicologia evolutiva, 322-330
 Psicopatologia, 190, 227-228, 244-246
 autismo, 218-221
 coocorrência de transtornos, 212-216
 enurese, 226
 esquizofrenia, 190-201
 transtorno de déficit de atenção e do
 comportamento disruptivo, 220-224
 transtorno de Tourette, 208-209
 transtornos de alimentação, 212
 transtornos de ansiedade, 208-211
 transtornos de humor, 202-216
 transtornos na infância, 217-219
 transtornos somatoformes, 211-212
 QI. *Ver* Habilidades cognitivas gerais.
 Quádruplas Genain, 191, 193-195
 Questões éticas, 116-118, 168-169, 335-337
 Qui-quadrado, 367
 Reação em cadeia da polimerase (PCR), 57
 Recessividade, 19-20
 Recombinação, 22-25
 Regressão, 38, 339, 347-350
 Relacionamentos, 237-240
 Relações românticas, 238-239
 Rendimento escolar, 182-188
 Repetição expandida do triplo, 32-34, 124-126
 Repetição expandida, 32-34
 Retardo mental
 e genética quantitativa, 120-123
 transtornos de único gene, 122-129
 e anormalidades cromossômicas, 12-13, 129-133
 Ritmos circadianos, 279-284
 RNA, 50-51
 microarranjos, 273-276
 RNA de pequena interferência (siRNA),
 101-102
 RNA não codificador, 52, 273
 Satisfação no trabalho, 241-241
Scan do genoma, 383-385
 Segregação, lei da, 17-18
 Seleção familiar, 318-319
 Seleção sexual, 327-328
 Significância estatística, 85-86
 Síndrome de Angelman, 34, 129, 133-134
 Síndrome de Down, 12, 29-32, 130-134
 Síndrome de Lesch-Nyhan, 126-128
 Síndrome de Prader-Willi, 34, 129-130
 Síndrome de Rett, 29-30, 125-126
 Síndrome de Turner, 132-134
 Síndrome de Williams, 130
 Síndrome do triplo X, 61-62, 132-134
 Síndrome masculina do XXY, 61-62, 132-134
 Sociabilidade. *Ver* Personalidade.
 Sociobiologia, 318-320
 Swedish Adoption-Twin Study of Aging (SATSA), 162
 Tamanho do efeito, 85-87
 Tarefas cognitivas elementares. *Ver* Processamento da
 informação.
 Tempo de decisão. *Ver* Processamento da informação.
 Teste de desequilíbrio da transmissão (TDT), 387-388
 Timidez. *Ver* Personalidade.
 Transcriptoma, 53-54, 272-277
 Transgênicos, 100, 282-283
 Transtorno afetivo sazonal, 211
 Transtorno de ansiedade generalizada, 208-209,
 210-211, 213-215
 Transtorno de ansiedade obsessivo-compulsivo,
 208-211
 Transtorno de comportamento disruptivo, 220-224
 Transtorno de conduta, 222-223, 226-227
 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
 (TDAH), 11, 220-224, 226-227
 Transtorno de estresse pós-traumático, 210-211
 Transtorno de evitação. *Ver* Aprendizagem
 Transtorno de leitura, 133-140
 Transtorno de pânico, 208-211, 214-215
 Transtorno de personalidade antissocial, 244-248
 Transtorno de personalidade esquizotípica, 243-244
 Transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva, 244
 Transtorno de somatização, 212
 Transtorno de Tourette, 226
 Transtorno depressivo maior, 202-204, 213-215. *Ver*
 também Transtornos de humor.
 Transtornos bipolares. *Ver também* Transtornos de
 humor
 definição, 202-204
 infância, 226
 Transtornos cognitivos, 120-144
 específicos, definição, 120
 gerais, definição, 120
 Transtornos de alimentação, 212
 Transtornos de ansiedade, 208-211
 infância, 224-227
 Transtornos de aprendizagem, 133-141
 Transtornos de comunicação, 139-141
 Transtornos de humor, 32-33, 202-216
 estudos de adoção, 206-207

- estudos de família, 203-204
- estudos de gêmeos, 204-207
- identificação dos genes, 206-209, 215-216
- Transtornos de personalidade, 242-248
 - antissocial, 244-248
 - esquizotípica, 243-244
 - obsessivo-compulsiva, 244
- Transtornos depressivos. *Ver* Transtornos de humor.
- Transtornos externalizantes, 213-216, 242
- Transtornos internalizantes, 213-216, 242
- Transtornos na infância, 217-228
- Transtornos somatoformes, 211-212
- Trissomia, 30-31
- Trissomia-21. *Ver* Síndrome de Down.
- Valor genético aditivo, 353-355
- Valores genotípicos, 353-354
- Varição independente, lei da, 20-25
- Variância genética aditiva, 158, 356-357, 359-367
- Variância genética não aditiva, 158-159. *Ver também* Dominância; Epístase.
- Variância, 339-343
- Variante do número de cópias, 57-58
- Velocidade do processamento. *Ver* processamento da informação.
- Velocidade perceptiva. *Ver* Habilidades cognitivas
- Vigor híbrido, 322
- Vínculo, 237-238
- X frágil, 12-13, 32-34, 123-126
- XO, 61-62, 132-134
- XYY, 61-62, 132-134
- Zigoto, 82