

Modelos de Herança Complexa

Monitor: Raphael Quintana Pereira

Muitas doenças demonstram agrupamento familiar que não pode ser reconhecido por nenhum padrão de herança mendeliana. Elas mostram uma tendência familiar clara, mas a incidência de indivíduos afetados entre parentes próximos é de 2 a 4% em geral, opondo-se às incidências bem maiores vistas em condições causadas em mutações de único gene. A partir dessas observações, pode-se concluir que mais de um fator ou gene poderia estar envolvido na etiologia da doença, formando-se então o conceito de herança complexa.

Pode-se distinguir duas formas de herança complexa: tal padrão é dito poligênico ou quantitativo quando houver vários loci envolvidos que interagem entre si e, de forma similar, diz-se multifatorial quando, além dos fatores genéticos, houver fatores de origem ambiental envolvidos. A interação desses fatores gera uma suscetibilidade de distribuição gaussiana (ou normal), à qual está associada uma variabilidade fenotípica de frequência também gaussiana. Um indivíduo será, então, afetado pela doença se apresentar um conjunto de fatores que possa ser representado em um extremo de uma distribuição normal, adiante de um ponto (limiar de suscetibilidade) considerado o máximo de interação gene-gene ou gene-ambiente não capaz de induzir a doença. Quanto mais fatores estiverem envolvidos, maior será o número de fenótipos apresentados.

Na realidade é raro que apenas fatores genéticos ou apenas fatores ambientais sejam inteiramente responsáveis por uma determinada doença comum. Na maioria dos casos, tanto estes quanto aqueles participam da etiologia da doença, embora algumas vezes uns possam aparecer mais significativamente que os outros. Eles interagem modificando a expressão fenotípica e, portanto, determinando um limiar fenotípico que separa os indivíduos afetados dos indivíduos normais em um determinado ambiente. Polimorfismos genéticos podem ser a base genética da suscetibilidade diferencial, sobre a qual se desenvolverá a doença com a atuação de fatores ambientais específicos, uma resistência específica à tal doença e uma resposta específica à abordagem terapêutica.

Para esses diferentes tipos de abordagem das doenças complexas, foram desenvolvidos métodos de estudo apropriados para cada caso. Com os estudos de migração de populações, de famílias, de gêmeos, de adotivos, de associação e de ligação podemos chegar à separação entre casos familiares e esporádicos, verificar diferenças na recorrência da doença conforme o grau de parentesco, determinar o efeito das mudanças ambientais e descobrir marcadores da doença.

Serão abordadas, no presente texto, como ilustração do assunto, duas patologias de herança complexa, de grande frequência na população, que de certa forma, entretanto, se contrapõem: a doença arterial coronariana e a esquizofrenia. A primeira apresenta predomínio etiológico ambiental, enquanto que a segunda apresenta significantes fatores genéticos contribuindo para seu desenvolvimento.

Doença Arterial Coronariana (DAC)

A DAC é a maior causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Existe uma variedade enorme na apresentação da doença no que se refere à idade de desenvolvimento e à gravidade; também é notável que ocorre claramente uma agregação familiar em sua ocorrência. A DAC é devida à aterosclerose, que consiste em deposição de lipídios no espaço subendotelial (intima) das artérias com conseqüente estreitamento das artérias coronarianas. A deposição de lipídios e sua predisposição são determinadas por uma série de fatores, vistos a seguir.

Sua incidência é maior em homens do que em mulheres. Embora os homens tenham um risco mais alto de morte por infarto miocárdico, tanto na população quanto dentro das famílias afetadas, o risco de recorrência em parentes é um pouco maior quando o probando é feminino ou quando é jovem, ou ambos. Após a menopausa, o risco para as mulheres aumenta e se aproxima ao dos homens em cerca de 10 a 15 anos como uma conseqüência das modificações hormonais associadas.

Sua incidência varia significativamente entre os diversos grupos populacionais: no Japão, por exemplo, a incidência é 6 vezes menor do que na maioria dos países desenvolvidos. Essas diferenças podem, em parte, ser atribuídas a fatores de risco ambientais bem conhecidos, como se comprova em estudos de migração, mostrando que pessoas que se movem de populações de baixo risco para áreas populacionais de alto risco adquirem o risco maior da sua nova população em 10 a 20 anos. A grande importância destes fatores de risco pode ser vista no fato de que, nos Estados Unidos, houve uma diminuição de cerca de 1/3 na mortalidade nos últimos 15 anos, apenas com o controle de tais fatores.

Embora existam causas monogênicas, como a hipercolesterolemia familiar (que contribui com aproximadamente 5% dos infartos do miocárdio em pessoas com menos de 60 anos), a maioria dos casos de DAC é determinada por herança multifatorial, com fatores de predisposição tanto genéticos quanto não-genéticos.

Parentes em primeiro grau de afetados têm de duas a seis vezes maior risco de ter a doença do que indivíduos na população geral. Esse risco aumentado sugere que há uma quantidade maior de deles que predispõem ao infarto na família, aumentando, assim, o risco da doença nos parentes do probando.

Mostra-se também a importância dos fatores genéticos em sua etiologia nos estudos de gêmeos: monozigóticas apresentam maior concordância (39-48%) quanto a essa doença do que gêmeos dizigóticas (15-25%). Embora eles mostrem o envolvimento de fatores genéticos, a baixa taxa de concordância entre monozigóticas denuncia que a importância ambiental é mais marcante.

Alguns fatores de risco para DAC são apresentados na Tabela 1, sendo os mais importantes: sexo masculino, idade, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, baixos níveis de HDL e altos níveis de LDL, polimorfismos lipoprotéicos, a vida sedentária, a dieta rica em colesterol, o tabagismo e certos tipos de personalidade. É importante salientar, também, entre estes fatores vários outros distúrbios multifatoriais com componente genético, como a hipertensão, a obesidade e o diabetes melito. Além disso, relacionam-se às variações inatas na espessura da íntima e das camadas musculoescleróticas vasculares. Vários marcadores têm sido associados à aterosclerose coronariana. A maioria deles contribui somente com uma pequena fração da etiologia total:

- ◊ Indivíduos do tipo sanguíneo A (ABO) têm uma probabilidade maior de ter cardiopatia isquêmica trombótica e também níveis mais altos de colesterol;
- ◊ Enzima convertora de angiotensinogênio: deles D (deleção – baixo risco) e I (inserção – alto risco);
- ◊ O polimorfismo de apo E: homozigotos E2/E2 têm níveis séricos mais baixos de colesterol do que os outros genótipos. O alelo E4 eleva esses níveis;
- ◊ Lipoproteína a (Lp(a)): é altamente polimórfica. Tem homologia de seqüências com o plasminogênio, uma das enzimas fibrinolíticas. A possibilidade de competição entre esses poderia ser um elo entre a aterosclerose e a trombose na DAC;
- ◊ Polimorfismo de apolipoproteínas em AI-CIII.

Além desses, os polimorfismos e as mutações podem aumentar o risco de doença coronariana se estiverem envolvidas na homeostase da pressão arterial, metabolismo da glicose, hemostasia, resposta inflamatória, mediadores de oxidação, mediadores de adesão, fatores reguladores de genes. No caso de frequência aumentada de eventos de infarto do miocárdio na família, uma análise detalhada dos fatores genéticos pode ser útil.

Esquizofrenia

A esquizofrenia é a principal causa de doença mental crônica, ocorrendo em aproximadamente 1% da população geral. É mais prevalente em pessoas de baixa condição socioeconômica e tem instalação mais precoce e pior prognóstico quando afeta homens. Devido à maior prevalência da doença em nascidos no inverno, sugere-se que outros fatores ambientais, como certas infecções virais ou fatores nutricionais possam contribuir para o desenvolvimento da doença.

Pode-se caracterizá-la clinicamente em tipo I, caracterizado por sintomas ditos positivos ou floridos, e tipo II, onde se mostram sintomas ditos negativos ou de déficit. Tendo como ponto de referência a normalidade, os sintomas positivos são aqueles que não deveriam estar presentes - como as alucinações, os delírios, as perturbações do pensamento, a alteração da sensação do eu, entre outras - e os negativos, aqueles que deveriam estar presentes, mas estão ausentes - ocorrendo como o estado de desânimo, a incapacidade de planejamento e execução, o embotamento afetivo, o isolamento social, a falta de motivação e apatia, por exemplo. Portanto, sintomas positivos não são bons sinais, nem os sintomas negativos são piores que os positivos. Os sintomas negativos não devem ser confundidos com depressão. A depressão é tratável e costuma responder às medicações, já os sintomas negativos da esquizofrenia não melhoram com nenhum tipo de antipsicótico. A grande esperança das novas antipsicóticas de atuarem sobre os sintomas negativos não se concretizou, contudo, esses sintomas podem melhorar espontaneamente.

Etiologicamente, considera-se a hipótese dopaminérgica como a mais consistente. Haveria, segundo ela, uma transmissão excessiva do circuito cerebral que utiliza a dopamina como neurotransmissor, por hipersensibilidade de seus receptores, pelo excesso em número dos mesmos ou por problemas enzimáticos da degradação da dopamina após sua utilização na sinapse.

Tabela 1. Fatores envolvidos na etiologia da DAC

Herança	Ambiente
Metabolismo	Dieta
Colesterol, sal, etc.	Estresse
Diabetes	Luta pela sobrevivência
Personalidade	Exercício inadequado
Hipertensão	Excesso de peso
Anatomia da artéria coronária	Tabagismo
Mecanismos celulares	Nível socioeconômico
Fatores imunológicos (sistema HLA)	Educação
Coagulação	Cultura

Devem ser considerados, também, os fatores neurofisiológicos (distúrbios neurointegrativos dos movimentos oculares presentes em 80% dos afetados e apenas 8% dos indivíduos normais), os fatores neuroanatômicos (aumento dos ventrículos cerebrais e das sulcos corticais, redução geral na substância cinzenta e de todo o volume cerebral).

No que concerne aos fatores genéticos, deve ser lembrado que síndromes esquizofreniformes podem ser secundárias a síndromes genéticas, como, por exemplo, doenças devidas a alterações cromossômicas, o que não deve ser confundido com a pesquisa de fatores etiológicos da esquizofrenia como doença primária, que é tratada a seguir. A caracterização da natureza e da extensão da contribuição genética para a esquizofrenia encontra como barreira a controvérsia no que diz respeito aos conceitos de esquizofrenia e de transtorno esquizóide. O último se refere a traços esquizofreniformes, frequentemente vistos em parentes de esquizofrênicos. O problema surge devido à falta de critérios clínicos para distinguir as personalidades normal e esquizóide. Pode-se dizer, entretanto, de maneira simplista, que o termo esquizóide se refere à pessoa com sintomas fundamentais de esquizofrenia, mas de forma mais branda. Estima-se que 4% da população geral tenham esquizofrenia ou transtorno esquizóide.

Os estudos familiares e de gêmeos (Tabela 2) apontam risco para parentes de 1º grau entre 1,4 – 8,9%, risco para a população geral entre 0,2 – 1,1%, risco relativo 5 – 10, concordância em monozigóticas 31 – 78% e concordância em dizigóticas 0 – 28%.

Os estudos de adoção, que se caracterizam por eliminar a influência ambiental, também dão suporte, tanto por mostrar maior prevalência em filhos biológicos de pais esquizofrênicos, quanto por mostrar maior prevalência em pais biológicos de filhos esquizofrênicos. Adotados com mãe biológica esquizofrênica tem uma chance 10 vezes maior do que aqueles adotados com mãe biológica normal.

Os estudos de ligação relacionam várias regiões do genoma (entre elas as regiões 5q, 11q, 6p, 22q; cujos genes foram denominados SZD1, 2, 3 e 4, respectivamente). Com o acúmulo de dados provenientes de um grande número de estudos de ligação, atualmente foram se direcionando as atenções para loci específicos, sendo os principais 6p24-22, 1q21-22, 13q32-34, que estão, ainda, embasados por outros tipos de estudos. No primeiro locus, tem se estudado o gene da disbindina (DTNBP1 – componente do complexo da distrofina, encontrado em neurônios pós-sinápticos), com resultados conflitantes sobre seus polimorfismos. Outros genes entre os quais têm se procurado ligação são os genes da neuregulina (NRG1 – regulador da expressão de uma grande variedade de neurorreceptores) e da α -aminoácido oxidase (enzima detoxificante). Estudos de associação mostram, ainda, achados nos genes codificadores do receptor D3 da dopamina (homozigotidade do polimorfismo Ser9Gly), no gene codificador do receptor 5HT2a (diferentes polimorfismos), no gene regulador de proteína G sinalizadora (RGS4), no gene codificador da prolina desidrogenase (PRODH) e no gene codificador da catecol-O-metil transferase (COMT). Este último é de grande importância por envolver uma enzima chave do catabolismo da dopamina e a modificação do balanço entre as duas formas dessa enzima – S-COMT (encontrada no citoplasma celular) e MB-COMT (ligada à membrana celular) – levando a alteração de sua ação.

Mais recentemente, estudos observacionais sugeriram que pudesse haver o fenômeno de antecipação e amplificação gênica, mas nada se pode conduzir a respeito no presente momento.

Aplicações

O conhecimento dos conceitos sobre herança complexa faz com que se olhe com novas perspectivas para as doenças, mesmo para aquelas bem conhecidas. O fato de tais características serem cabíveis para a imensa maioria das patologias abre um leque de possibilidades para sua abordagem. É possível a busca e a definição de marcadores moleculares específicos para determinada doença, que poderão auxiliar no seu diagnóstico. Pode-se, também, conhecendo mais particularidades etiológicas da doença, definir subtipos da mesma e observar se há diferenças clínicas, de progressão e de prognóstico, por exemplo, em cada um deles, determinando se a terapêutica vigente deve continuar sendo instituída ou trocada por uma mais agressiva ou por uma mais branda.

O uso desse conhecimento no tratamento medicamentoso, contudo, é o que vem ganhando mais espaço e sendo cada vez mais documentado por estudos. Nesta utilização há duas vertentes principais: a tentativa da modificação da informação gênica dos indivíduos – a chamada terapia gênica – e a determinação da resposta à intervenção terapêutica em cada indivíduo, a partir do seu genótipo. Essa última é, no momento, a mais imediata aplicação e é objeto de estudo da farmacogenética, mencionada a seguir.

Tabela 2. Estudos familiares em esquizofrenia e transtorno esquizóide (prevalência em %)

Parentes	Esquizofrenia	Transtorno esquizóide	Esquizofrenia + Esquizóide
Gêmeos monozigóticos	46	41	87
Filhos (de 1 esquizof.)	16	33	49
Irmãos	14	32	46
Pais	9	35	44
Filhos (de 2 esquizof.)	34	32	66
População geral	1	3	4

Farmacogenética

Com o desenvolvimento e com a acessibilidade das técnicas de biologia molecular, houve um crescente interesse de seu uso na área da farmacologia. A possibilidade de determinação da suscetibilidade, do grau de metabolização e do nível de toxicidade de cada indivíduo à determinada droga conforme o genótipo em diferentes loci vem transformando os conceitos de "respondedor" e "não-respondedor" em uma forma mais direta e específica de definir a abordagem terapêutica, levando em direção a sua personalização.

No que concerne à doença arterial coronariana, por exemplo, é sabido que o metabolismo lipídico se dá de forma mais ou menos intensa conforme o indivíduo, sendo a resposta às estatinas diferente em cada um. Viu-se, por meio de estudos moleculares, que isto está relacionado a polimorfismos no gene que codifica a enzima CETP (colesterol-ester transferase). O alelo Taq B2 dessa enzima apresentou-se significativamente relacionado ao nível de HDL em homens, caracterizando, também, seus portadores como menos respondedores à terapêutica hipolipemiante (especificamente, nesse caso, à Pravastatina).

Quanto à esquizofrenia, sabendo que os antipsicóticos atípicos atuam em populações específicas de receptores e que a Clozapina, especificamente, atua sobre alguns receptores de serotonina (5HT-2) e dopamina (D2), pôde-se, em estudo com os genes dos receptores 5HT-2A, 5HT-2C, H2 e SERT, determinar resposta positiva na terapêutica com tal droga com 77% de acurácia. Tal resultado estimula novos estudos que tenham como objetivo desenvolver meios de saber de antemão se o paciente responderá bem ou mal e se necessitará de outras drogas, por exemplo. Pesquisas similares nessa área têm sido feitas envolvendo os genes da COMT e da neuregulina.

Outra situação que pode ser observada é a resposta conforme o sexo do paciente. Sabe-se que homens e mulheres têm, além de diferenças de metabolismo, diferenças na expressão de doenças e até no relato de sintomas. Mostrou-se, por exemplo, que drogas agonistas do receptor opiáide kappa só são efetivas em mulheres. Questiona-se então se a etiologia e a fisiopatologia da doença não seriam diferentes conforme o sexo, levando à necessidade de intervenções mais específicas.

REFERÊNCIAS

1. Borges-Osório MR, Robinson WM. **Genética das doenças comuns** In: Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética Humana*, 2ª ed, Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.
2. Mueller RF, Young ID. **Poligenic and multifactorial inheritance** In: Mueller RF, Young ID. *Emery's elements of medical genetics*, 11th edition, Churchill Livingstone, 2001.
3. Mueller RF, Young ID. **Genetic factors in common diseases** In: Mueller RF, Young ID. *Emery's elements of medical genetics*, 11th edition, Churchill Livingstone, 2001.
4. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. **Recent advances in the genetics of schizophrenia**. *Human Molecular Genetics*, 2003, Vol. 12, Review Issue 2.
5. Harrison PJ, Owen MJ. **Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications**. *Lancet*, 2003; 361: 417-19.
6. Tribut O, Lessard Y, Reymann JM, Allain H, Bentué-Ferrer D. **Pharmacogenomics**. *Med Sci Monit*, 2002; 8(7): RA152-163.
7. Pinsonneault J, Sadée W. **Pharmacogenomics of Multigenic Diseases: Sex-Specific Differences in Disease and Treatment Outcome**. *AAPS PharmSci* 2003; 5 (4) Article 29.