



Coordenação de Armindo Rodrigues

De Mendel à genómica: a genética humana no século XXI

Autora:

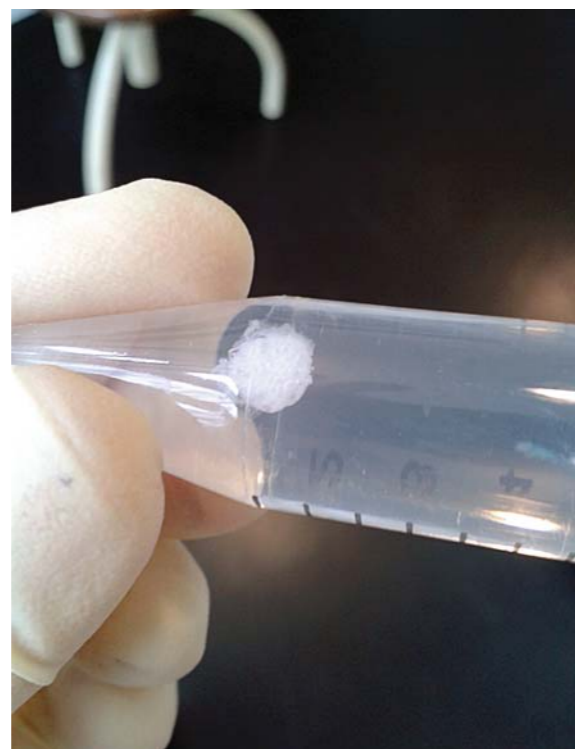
Manuela Lima

Em 1988 o governo dos Estados Unidos da América, através do Departamento de Energia e do Instituto Nacional de Saúde (NIH), lançou as bases do que viria a ser um dos projetos científicos com maior impacto na história da Humanidade: o projeto do genoma humano (PGH). Este projeto, desenvolvido com o propósito de conhecer a informação genética total das células humanas (ou seja, o nosso “genoma”) tinha 3 grandes objetivos: (1) determinar a sequência do genoma humano, (2) identificar todos os genes humanos e (3) depositar a informação obtida em bases de dados públicas. Todo um passado de descobertas foi determinante na possibilidade de levar a termo o PGH: na base de todas elas, a redescoberta, no início do século XX, do trabalho pioneiro de Gregor Mendel (1822-1884), considerado o “pai” da Genética. De entre as inúmeras descobertas cruciais para os avanços da Genética, cumpre destacar o reconhecimento do ácido desoxirribonucleico (DNA) como material hereditário e a determinação da sua estrutura, bem como a descoberta do código genético. O desenvolvimento posterior de várias metodologias de análise do material genético, nomeadamente da sequenciação automática do DNA, providenciou os alicerces de todo o projeto, que foi dado como concluído em 2004. Uma parte importante do trabalho que derivou do PGH centrou-se na descrição das variantes presentes no nosso genoma, com o objetivo de construir uma espécie de “catálogo” da variação genética humana. Sabemos hoje que o DNA humano é cerca de 99% idêntico entre indivíduos; o residual de variação (cerca de 1%) encerra, todavia, informação crucial sobre múltiplos aspetos, permitindo, por exemplo, a identificação individual, ao nível molecular, tal como a que é efetuada nos testes de paternidade ou nas peritagens de criminalística. No domínio biomédico as implicações do PGH e de todo o progresso que se seguiu implicaram a mudança de uma genética “clássica” para uma nova genética, ou seja, a passagem de uma dimensão “genética” para uma dimensão “genómica”, em que toda a informação contida nas nossas células pode ser investigada simultaneamente.

Na era pré-PGH a genética humana, na sua vertente biomédica, estava tradicionalmente dedicada a doenças de determinação genética direta, nomeadamente aquelas que dependem de alterações num único gene (classicamente entendido como um segmento do DNA que codifica um produto funcional); exemplos de tais doenças incluem a fibrose cística, a hemofilia ou a doença de Machado-Joseph, entre

muitas outras. Os avanços derivados do desenvolvimento do PGH obrigaram a admitir que, mesmo no caso destas patologias “geneticamente determinadas”, existem aspetos de grande complexidade, tais como situações nas quais doentes com um mesmo gene alterado mostram “doenças diferentes”, ou seja, apresentações clínicas distintas. Os progressos da genómica, decorrentes do desenvolvimento do PGH estão neste momento, a ajudar os investigadores a identificar os fatores genéticos que podem explicar tal variabilidade entre doentes (Notícia).

A compreensão crescente das bases moleculares das doenças permitiu que ao conceito de “genes causais” (aqueles que quando alterados causam diretamente doença) se juntasse a ideia de “genes de suscetibilidade” ou de “predisposição”, definindo-se como variantes genéticas que combinadas entre si e em presença de determinadas condições ambientais potenciam a ocorrência de patologia. Uma parte das doenças “comuns” (ditas multifatoriais), responsáveis por uma fração assinalável da morbilidade e mortalidade a nível mundial, tem efetivamente a sua variação explicada parcialmente pelos genes, aos quais se junta a interação



Fotografia: Mafalda Raposo

Coordenação de Armindo Rodrigues



Fotografia: Mafalda Raposo

com o ambiente. Por exemplo, a pergunta “A doença de Alzheimer (DA) é hereditária?” não tem apenas uma resposta. Senão vejamos: a maioria dos casos de DA é de etiologia multifatorial, sendo conhecidos, para além de fatores ambientais, alguns genes que incrementam o risco de desenvolver, tal como o gene da Apolipoproteína E (APOE). Porém, uma fração reduzida dos casos de DA (~10%) é geneticamente determinada. Doentes com esta forma de DA apresentam frequentemente inícios mais precoces, bem como severidades mais acentuadas. Que expectativas podemos ter na aplicação biomédica dos

conhecimentos ao nível genómico? Claramente o seu aproveitamento na área dos cuidados de saúde, com uma aposta na prevenção: indivíduos de alto risco genético poderão ser seguidos de um modo diferenciado relativamente a sujeitos de baixo risco, podendo alterar hábitos de vida em conformidade. Para já, os fatores genéticos identificados para as doenças multifatoriais correspondem a uma fração muito reduzida do risco genético total. Contudo, esta situação deverá ser ultrapassada à medida que as abordagens de análise do genoma se vulgarizam e se tornam mais acessíveis aos grupos de investigação.



Projeto em curso na UAc usa abordagem genómica para compreender a variabilidade clínica na doença de Machado-Joseph (DMJ)

O projeto EXOS3, financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia, coordenado pela autora, pretende identificar variações genéticas capazes de contribuir para as diferenças no quadro clínico observado entre doentes de Machado-Joseph, nomeadamente no que se refere ao início da doença. Para tal, será utilizada uma abordagem de

sequenciação completa de uma componente do nosso genoma (designada por exoma) que vai permitir analisar todos os segmentos de DNA funcionais (exões). Espera-se identificar variantes genéticas que estejam associadas à idade do aparecimento dos sintomas da DMJ e/ou à severidade do seu quadro clínico.