

## Olhar do especialista

Denise Silva de Moura  
Gilma Montenegro Padilha Holanda

### Editores da seção

## GENÉTICA MÉDICA: QUAL A REALIDADE ATUAL E PERSPECTIVAS NA MEDICINA MODERNA?

André Luiz Santos Pessoa

Neurologista infantil. Médico do Serviço de Neurologia Infantil do Hospital Infantil Albert Sabin. Membro do corpo clínico do Hospital Sírio-Libanês-SP. Médico colaborador do Centro de Pesquisa do Genoma Humano do ICB-USP.

A história da genética na medicina teve seu começo no início do século XX através do reconhecimento por Garrod e seus colaboradores, de que as leis de Mendel poderiam explicar a recorrência de certas doenças em famílias. Durante os últimos 100 anos a genética médica cresceu de uma pequena subespecialidade composta por um pequeno grupo de afecções, para uma importante área da medicina cujos conceitos e métodos de investigação diagnóstica são usados no entendimento de problemas tanto comuns como raros na rotina clínica. Essa crescente importância da área foi amplificada após a determinação do conteúdo completo do genoma humano através do Projeto Genoma Humano, fruto da colaboração de vários países com o objetivo comum.

A genética médica foca não apenas no paciente, mas em toda família. O reconhecimento da história familiar é fundamental, e o primeiro passo para o diagnóstico de uma entidade, sendo ou não inicialmente pensado na possibilidade de ser uma doença de base genética. Alguns autores chegam a defender que não pesquisar a história familiar leva a uma medicina de má qualidade. A obtenção da história familiar através da anamnese e em alguns casos complementada também pela semiologia de outros integrantes da prole, pode fornecer informações sobre o diagnóstico, tipo de herança envolvida assim como o seu prognóstico, através da história natural da doença e expressividade entre os seus membros. Além de que o próprio aconselhamento genético para

as pessoas se faz extremamente fundamental.

Nos últimos anos o Projeto Genoma Humano possibilitou o sequenciamento completo de todo DNA humano, isso permitiu a identificação de todos os genes humanos, que são em torno de 25000, além da variação deles em diferentes populações, e delineamento de como as essas variações contribuem para a saúde e para a doença. Em suma este projeto tem revolucionado a medicina através do conhecimento da origem genética de diversas afecções e dando instrumentos para novos exames complementares, além de medidas preventivas de recorrências de doenças.

Os princípios da genética não estão restritos a uma área da medicina, e sim servindo de base para afecções em quase todas as áreas médicas, tomemos alguns exemplos:

- uma criança com malformações congênitas múltiplas e que já tem um cariótipo normal pode ser submetida a um teste genômico de alta resolução capaz de detectar pequenas deleções ou duplicações;
- uma mulher jovem com história familiar para câncer de mama pode receber aconselhamento direcionado para prevenção;
- um obstetra colhe amostra de vilosidade coriônica para citogenética;
- um hematologista que investiga uma história de fenômenos tromboembólicos em uma família usará de testes genéticos para as trombofilias hereditárias;

- o estudo de expressão gênica de um tumor pode fornecer informações de seu prognóstico e mesmo de conduta terapêutica;
- um patologista forense usa de amostras de DNA para que seja elucidado um caso policial.
- um neurologista infantil através da história familiar que sugira alguma forma de transmissão genética, consegue direcionar a dosagem de uma enzima específica ou de um substrato para esclarecer o diagnóstico etiológico de uma leucodistrofia ou de um erro inato do metabolismo.

Entre as afecções que são totalmente ou parcialmente determinadas geneticamente, podemos identificar três mecanismos etiológicos principais:

1. **Cromossomopatias** - o defeito é decorrente de um excesso ou deficiência de genes contidos em um cromossomo inteiro ou em um grande segmento do mesmo. As anormalidades podem ser numéricas ou estruturais e podem envolver cromossomos autossômicos ou sexuais. O impacto clínico e social destes tipos de problemas é enorme. Temos como exemplos clássicos de afecções numéricas: a síndrome de Down, Edwards, Patau, e de alterações estruturais podemos citar a síndrome de Cri Du Chat decorrente de deleção parcial do braço curto do cromossomo 5, ou as que podem também ser decorrentes de dissomias como as síndromes de Angelman e Prader-Willi. O método principal para diagnóstico de tais

entidades é o cariótipo com banda G capaz de detectar a maioria das afecções deste tipo, todavia micro-deleções ou microduplicações só são detectadas através de uma técnica chamada de micro-array.

- 2 **Gênicas** - causadas por mutação de genes individualmente Em alguns casos a mutação está em um gene contido nas mitocôndrias e não no núcleo. Em todos os casos a causa é um erro na informação genética que é carregada por estes genes. São exemplos de afecções causadas por este mecanismo: a Fibrose Cística, Anemia Falciforme, síndrome de Marfan, Doença de Wilson, Leucodistrofia, erros inatos do metabolismo, dentre muitas outras. Podemos também dividir as doenças gênicas segundo o seu padrão de herança genética em: autossômica dominante (só basta um alelo afetado para que se manifeste a afecção), autossômica recessiva (são necessários 2 alelos com mutação), Ligado ao cromossomo sexual X e as de herança mitocondrial (necessariamente herdadas da mãe). A maioria das afecções causadas por esta etiologia são raras individualmente afetando no total cerca de 2% da população, porém se a juntarmos em um grupo serão responsáveis por signifi-

cante causa de morbi mortalidade.

3. **Herança multifatorial** - é responsável pela maioria das doenças que tem alguma contribuição da genética, e são evidenciadas pelo risco aumentado de aparecimento das mesmas entre familiares de indivíduos afetados, entre gêmeos idênticos. Corresponde a grande parte de malformações congênitas isoladas (Hirschsprung, fenda palato labial, defeitos cardíacos), doenças degenerativas em que há uma interação importante com o meio como a doença de Alzheimer (há também forma gênica descrita), diabetes, hipertensão arterial, psoríase entre outras. Parece não haver defeito específico de algum gene isoladamente e sim mutações em vários genes que conjuntamente com fatores ambientais resultaria em doenças.

É notório o imenso avanço que houve no campo da genética nos últimos 50 anos, que compreendeu desde o descobrimento da estrutura do DNA até o mapeamento completo do genoma humano, e a seguir neste passo podemos ter certeza que estamos no início de uma revolução em que a genética e a genômica estarão totalmente integradas na prática de saúde pública e em todas as áreas da medicina.

## REFERÊNCIAS

1. Brown TA: Genomes, 3rd ed. New York, Garland, 2007.
2. Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine- a primer. N Engl J Med 2002; 347:1512-1520.
3. Peltonen L, Mc Kusick VA: Genomics and medicine. Dissecting human disease in the post genomic era. Science 2001.; 291:1224-1229
4. Thompson and Thompson: Genetics in medicine, 7th ed. 2007
5. Willard HF, Angrist M, Ginsburg GS: Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. Philos Trans. R Soc B Biol Sci 2005.; 360:1543-1550.

---

**Conflito de Interesse:** Não declarado

---

**Endereço para correspondência**

**André Luiz Santos Pessoa**

**E-mail: andrepessoa10@yahoo.com.br**