

A INCORPORAÇÃO DO CONCEITO DE GENE NA PERCEPÇÃO DO CORPO E SUA RELAÇÃO SAÚDE-DOENÇA: ASPECTOS BIOLÓGICOS E ÉTICOS

*Eneida M. M. Cerqueira**

*Eliane Elisa de Souza e Azevêdo***

RESUMO — *Os autores discutem a evolução do conceito de gene, desde a época de Mendel até o presente. A percepção atual dos genes como parte do corpo humano capaz de causar doenças está sendo responsável pelo desenvolvimento de medos sociais designados de genomania e genofobia. Assim, a perfeita compreensão de que a relação entre genes e doenças, como câncer, por exemplo, é uma questão de probabilidade e não de certeza é fundamental no diálogo entre médicos e pacientes. Uma palavra de cautela é dada em relação ao uso de testes preditivos para identificação de portadores sadios de genes relacionados a cânceres e outras doenças.*

PALAVRAS-CHAVE: *Bioética; medicina preditiva; conceito de gene.*

ABSTRACT — *The authors discuss the evolution of the concept of gene from the era of Mendel to the present day. Presently, the common view of genes, as part of the human body capable of causing diseases is becoming responsible for the development of social fears characterized by genomania and genophobia. Thus the clear understanding that the relation between genes and diseases, for example as in case of cancer, is a matter of probability and not of certainty, is fundamental in the dialogue between the physicians and their patients. A word of caution is given about the predictive DNA tests for identifying carriers of genes, related to cancer or others diseases.*

KEY WORDS: *Bioethics; predictive medicine; gene concept.*

* Prof. Titular do Dep. de Ciências Biológicas. Doutor em Biologia/Genética. E-mail: eneida@uefs.br

** Prof. Visitante (Dep. de Ciências Biológicas). Pesquisador do CNPq. Doutor em Genética. E-mail: eliane@uefs.br

Geneticistas e biólogos reconhecem que o conceito de gene percorreu um longo caminho através o século XX, antes de sair dos limites do cenário acadêmico para tornar-se de conhecimento geral. Esse trajeto tem seu marco inicial no trabalho de Gregor Mendel, em 1865, e publicado no ano seguinte, sem, todavia, conseguir, de início, qualquer repercussão. Somente trinta e cinco anos depois o reconhecimento desse trabalho viria a ocorrer graças à sua redescoberta por C. Correns, E. von Tschermak e H. De Vries.

Inicialmente, o conceito de gene (fator mendeliano) foi associado à determinação de caracteres morfológicos, como, a forma e cor da semente e da flor da ervilha. Àquela época, não se imaginava que existisse alguma relação entre os caracteres referidos por Mendel e doença em humanos.

Já no início do século XX, o médico inglês Sir Archibald Garrod observou que a distribuição de pacientes afetados por alcaptonúria dentro da mesma família se ajustava perfeitamente aos padrões de herança, conforme descritos por Mendel.^{1,2}

Assim, foram os trabalhos de Garrod, não apenas com alcaptonúria, mas também com albinismo e cistinúria, que fizeram surgir os primeiros conceitos de gene relacionado-o à existência de um bloqueio metabólico capaz de desenvolver uma doença. Aproximadamente trinta anos depois, George Beadle e Edward Tatum,³ demonstraram, através estudos em microrganismos, que a cada gene corresponde uma enzima. Todavia, até esta época a idéia anatômica que se fazia dos genes os assemelhava à seqüência das contas em rosário, imaginando serem essas contas unidades que nunca se subdividiam⁴.

Durante a década de quarenta, descobriu-se que mais de uma mutação poderia ocorrer dentro do mesmo gene e que uma mesma mutação envolvendo diferentes genes poderia resultar em fenótipos semelhantes (heterogeneidade genética), compreendendo-se, agora, que a cada gene corresponde não uma enzima mas uma cadeia polipeptídica⁵. Surgiu, assim, o conceito de *doença molecular*, ou seja, de doença decorrente da alteração de um tipo de molécula, tendo a anemia de células

falciformes tornado-se o exemplo clássico dessa nova concepção de doença⁶.

Todos esses exemplos de relação entre genes e doenças referem-se a patologias hereditárias com evidentes alterações na estrutura dos genes. Todavia, não se esgotaram nas doenças hereditárias as tentativas de relacionar genes e doenças.

GENES E DOENÇAS

A busca por relacionar genes a doenças sempre fascinou, e também decepcionou, muitos geneticistas. Por razões que estão a merecer estudo especial, prevalece, entre muitos pesquisadores, uma ideologia de patogênese reducionista ao biológico. Conseqüentemente, não apenas a patogênese, mas, também, a terapia e a prevenção ficam sendo cada vez mais estudadas à distância do ambiente, não obstante serem as condições ambientais responsáveis pela maior mortalidade precoce no mundo dos menos favorecidos. Nas duas últimas décadas, por exemplo, com o advento do projeto genoma humano, as tentativas de relacionar genes a doenças vêm invadindo os noticiários e dominando o pensamento das sociedades ocidentais ⁷ conforme veremos mais adiante neste artigo.

As primeiras tentativas de relacionar genes a doenças, não necessariamente doenças genéticas, começaram pouco depois da descoberta dos grupos sanguíneos ABO, em 1901. ⁸ O modelo de investigação usado pela maioria dos pesquisadores que se lançou nesta aventura era testar a hipótese de que a distribuição de frequência de fenótipos e/ou genótipos de certo sistema de grupos sanguíneos (geralmente ABO) seria diferente entre o grupo de pacientes com a doença (úlcera péptica, por exemplo) e o grupo controle (pessoas sem úlcera). Na década de cinquenta, foi tão grande a quantidade de trabalhos nesta linha e os resultados, muitas vezes, tão contraditórios, que um pesquisador por nome Woolf ⁹ reconheceu a necessidade de tentar extrair um consenso dessa avalanche de resultados e desenvolveu um método especial de tratamento estatístico dos mesmos. A concepção

do método de análise estatística desenvolvida por Woolf deu origem, mais recentemente, ao que vem sendo denominado de meta-análise.

De todas essas pesquisas relacionando grupos sangüíneos e/ou polimorfismos protéicos a doenças comuns, pouca coisa ficou cientificamente reconhecida. A relação entre grupo sangüíneo O e úlcera péptica, grupo sangüíneo A e câncer de estômago ⁸, são as mais aceitáveis, assim como a associação entre patologias específicas e haplótipos HLA.¹⁰

É fundamental lembrar que esses estudos apenas descreviam uma associação, muitos deles sem qualquer concepção causal *a priori*, e somente a *posteriori* buscava-se a construção de evidências biológicas. Por exemplo, para justificar-se a associação entre varíola e grupo sangüíneo ABO, observada por alguns, demonstrou-se que havia semelhança entre a substância antigênica da vacina e aquelas do grupo sangüíneo ABO. Mais tarde, porém, verificou-se que a referida substância era proveniente do ovo de galinha usado como meio de cultura para produção da vacina e não do vírus da varíola. ^{11, 12, 13}

Ainda na década de cinqüenta, o desenvolvimento da técnica de eletroforese em gel de amido, ¹⁴ e a conseqüente descoberta de grande número de polimorfismos protéicos reestimularam os estudos de associação entre genes e doenças. ¹⁵ Também aqui, à exceção dos genes que protegem contra formas graves de malária, ¹⁶ poucas associações resistiram aos diversos estudos.

Com o advento das técnicas de DNA e, em especial, com o avançar do projeto genoma humano no mapeamento dos genes da espécie humana, voltaram ao cenário as tentativas de relacionar genes a doenças comuns. Aqui também a lista parece interminável e também a associação buscada não revela uma relação causal. Muitas vezes busca-se verificar se determinado segmento de DNA (marcador) está segregando em associação a certa doença em uma ou mais famílias, sob o pressuposto de que no DNA em ligação ao marcador em estudo esteja o gene envolvido na determinação daquela doença. ¹⁷ Sem dúvidas que em alguns casos a associação revela-se consistente e estudos bioquímicos posteriores corroboram

a associação.¹⁸ Todavia, muito maior que os poucos sucessos comprovados é o tumulto provocado por resultados não devidamente testados*.

Diante de tudo isto, dois fatos estão se destacando nas sociedades ocidentais como merecedores de considerações do ponto de vista ético:

a percepção dos genes como parte que compõe a estrutura do corpo das pessoas;

a constante divulgação na imprensa leiga de novas associações entre genes e doença, principalmente cânceres.

GENETIZAÇÃO, GENOMANIA E GENOFOBIA

Desde a idade média, anatomistas, cirurgiões e embriologistas desenvolveram a concepção de corpo humano formado por partes. Ainda permanece na lembrança de muitos de nós a primeira aula de ciências naturais na qual nos era ensinado que o corpo humano *se divide* em três partes. Além disso, não apenas os embriologistas demonstraram que várias partes do corpo têm origem pré-natal separadas, mas também os patologistas identificaram “partes” do corpo como local de origem de doenças. Assim, a medicina foi cada vez mais sendo dominada por uma prática na qual a corpo humano é percebido como uma máquina composta por partes.^{19, 20}

Atualmente, o conceito de genes (segmentos funcionais do DNA) e sua representação física submicroscópica, fazem com que as pessoas os percebam como partes um tanto misteriosas, mas concretas do corpo humano. Não apenas isso, mas os constantes noticiários de relação entre genes e doenças estão revelando ameaças vindas de dentro de nosso próprio corpo e capazes de nos causar danos físicos, funcionais, intelectuais ou mentais além dos fatídicos cânceres.

* Selecionamos alguns exemplos: Doença do coração e gene (NEJM 330:930-932,1994); Genes ligados ao enjôo de viagem (New Scientist 8 jan., 6:1994); Descoberto o gene que afeta a leitura (Science 266:276-279,1994); Um guia na Internet para genes e câncer (Science 277:762,1997), etc.

A crescente preocupação com os próprios genes, imaginados como partes anormais ou potencialmente anormais, e o medo que venham a afetar a saúde, a vida ou os descendentes, vem sendo denominada de *genetização* e está sendo vista como uma obsessão da sociedade atual.¹⁹ Os genes passaram a ocupar a mente das pessoas como ameaças ocultas e inevitáveis. É fácil perceber como todo este cenário gera comportamentos tradutores de *genomania* e até mesmo de *genofobia*.

ENTRE O GENE E A DOENÇA, UM LONGO PERCURSO BIOLÓGICO E AMBIENTAL

O conhecimento fundamental a ter em mente é que nós não somos determinados por nosso genes, mas influenciados por eles. Nossas características normais, nosso corpo, nossa saúde, nossas doenças não estão submetidos a um determinismo genético. Os genes influenciam o que somos em estreita interação com o ambiente no qual vivemos. Os genes são necessários, mas não suficientes para determinar o aparecimento das doenças a eles relacionadas (para revisão ver n.20 e 21).

Relembremos que todas as doenças, sem exceção, mesmo aquelas de causa ambiental evidente têm sempre um componente genético de predisposição ou de resistência. Assim, quando os pesquisadores afirmam que câncer é uma doença genética estão dizendo que também aí existem fatores genéticos envolvidos. Isto é, que o câncer não é um agravo à saúde de causa exclusivamente ambiental como seria o ferimento por uma bala perdida. O hábito de fumar, por exemplo, é um fator ambiental predisponente, mas também não é suficiente para sozinho causar a doença. Pelo lado biológico do fumante, o desenvolvimento do câncer depende da ocorrência de lesões em genes que controlam a proliferação e a diferenciação celular. Assim a predisposição genética sem a colaboração do fator ambiental não será suficiente para o desenvolvimento da doença.

Se por um lado existe extraordinário progresso na identificação de genes relacionados a doenças, existe, também, não menos extraordinário avanço na compreensão de uma série de

fatores epigenéticos que se interpõem entre o gene e seu efeito (*imprinting*, plasticidade fenotípica, norma de reação, amplitude de reação etc.). (Revisão em 21).

GENES E CÂNCERES

Do ponto de vista genético os cânceres apresentam-se sob três maneiras:

- *esporádico*, quando a ocorrência dentro da família não é maior que na população geral;
- *familiar*, quando existe uma concentração de casos de câncer na família porém sem seguir um padrão de herança identificável;
- *hereditário*, quando a concentração de casos de câncer na família segue um padrão de herança mendeliana.

Além disto, os cânceres hereditários apresentam certas características que orientam sua identificação:

- surgem em idade mais jovem que os cânceres esporádicos;
- apresentam excesso de comprometimento bilateral quando se trata de órgão duplo;
- podem apresentar um padrão de cânceres primários múltiplos característico da síndrome individual do câncer hereditário, a exemplo da síndrome de Li-Fraumeni.²³

Considerando todos os tipos de câncer, apenas 10% deles são hereditários. Os demais 90%, isto é, a maioria, são cânceres não hereditários, ou seja, são do tipo esporádico ou do tipo familiar. Este conhecimento sobre a frequência geral de cânceres hereditários já é, em si, tranquilizador pois não é raro as pessoas pensarem que todo tipo de câncer é hereditário.

Vejamos agora o que ocorre entre a presença do gene que predispõe ao câncer e o aparecimento do câncer, isto é, o que ocorre naqueles 10% dos cânceres.

Tomaremos como exemplo o câncer de mama.

Dados epidemiológicos demonstram que, na população geral, uma entre cada oito mulheres (12,5%) desenvolverá câncer de mama algum dia na vida. Porém, deste total de mulheres que vier a ter câncer de mama, somente 5% terá

câncer de mama do tipo hereditário. Assim, cada mulher tem o risco de 12,5% de vir a ter câncer de mama e em tendo o câncer, 95% delas terá câncer do tipo não hereditário e somente em 5% do tipo hereditário ^{24, 25, 26}. Logo, na população geral, a probabilidade de ter câncer de mama do tipo hereditário é o produto destas duas probabilidades, isto é, a probabilidade de vir a ter câncer de mama ($=0,125$) e uma vez o tendo, deste ser do tipo hereditário ($=0,05$), logo: $0,125 \times 0,05 = 0,00625$. Isto é, de cada mil mulheres na população geral somente seis (6) terão câncer de mama do tipo hereditário. Por outro lado, de cada mil mulheres na população geral 118 terão câncer do tipo não hereditário ($0,125 \times 0,95 = 0,11875$). ^{25, 26, 27}

As mulheres que desenvolverão câncer de mama do tipo hereditário podem ser portadoras do gene BRCA1. Porém, nem todas as mulheres portadoras desse gene virão a desenvolver câncer de mama. Somente, 85% das mulheres portadoras do gene BRCA1 virão a ter câncer de mama. Conseqüentemente, ter gene para câncer de mama não significa, necessariamente, vir a ter a doença. Vinte e cinco por cento (25%) das mulheres que têm o gene BRCA1 *nunca* terão câncer de mama. O gene sozinho não é suficiente para causar a transformação maligna. É necessário que além de ter o gene existam outros fatores ambientais externos e internos à mulher para que o câncer apareça.

Todos esses cálculos são apresentados para demonstrar que, contrário ao que muitos pensam, e também oposto ao que parece ser quando os meios de comunicação anunciam a relação entre genes e câncer, ser portador do gene que predispõe a este ou àquele câncer não significa uma condenação ao câncer, significa sim, uma maior *probabilidade* de vir a tê-lo. Probabilidade não é igual a certeza. Um evento probabilístico é aquele que poderá ou não ocorrer. Lamentavelmente, segundo comenta o próprio Dr. J. Opitz, ¹⁹ existe nas sociedades ocidentais certa dificuldade para compreender o conceito de probabilidade. Por causa disto as pessoas aumentam desnecessariamente suas angústias e sofrimentos admitindo, erroneamente, que ter a probabilidade para certa doença significa que vai ter a doença só que não sabe quando e como.

Nenhum gene relacionado a câncer tem efeito determinístico: toda relação entre gene e câncer é uma relação probabilística.

Atualmente, é possível fazer-se estudo do DNA e revelar se a pessoa é ou não portadora de determinados genes relacionados a certos cânceres. Esta forma de lidar com doenças antes que o paciente a apresente (se apresentar) gerou um novo tipo de prática médica, a *medicina preditiva*. (Para revisão ver n.27).

As implicações éticas da medicina preditiva são muitas e têm provocado discussões em diversas partes do mundo. Solicitar exame de DNA a fim de verificar se a pessoa é ou não portadora de certo gene relacionado a certa doença difere, fundamentalmente, da solicitação rotineira de testes em clínica médica. Médico, paciente e sua família devem estar adequadamente informados e suficientemente esclarecidos quanto ao verdadeiro poder de alcance e dos limites do teste. Além disso, paciente e família devem estar psicologicamente preparados para conviver com os resultados obtidos.

A prática da medicina preditiva difere das tradicionais práticas clínicas de prevenção. Sem adequada formação e atualização em genética nenhum profissional poderá aventurar-se na medicina preditiva sem expor-se a uma prática médica eticamente incorreta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 GARROD A.E. Inborn errors of metabolism. *Lancet* n.2, p.1-7, 1908.
- 2 _____. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* n.2 p.1616-1620, 1902.
- 3 BEADLE G.W., TATUM E.L. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc Nact Acad Sci* n.27 p.499-509, 1941.
- 4 STURTEVANT A.H. The linear arrangement of six Sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *J Expt Zool* n.14 p.43-59, 1913.
- 5 SNUSTAD D.P. SIMMONS M.J., JENKINS J.B. *Principles of Genetics*. New York: Willey & sons, 1997.

- 6 PAULING L, ITANO H.Á., SINGER S.J., WELLS I.C. Sickle cell Anemia, a molecular disease. *Science*, n.110 p.543-548, 1949.
- 7 GARRAFA V. Bioética e Ciência - até onde avançar sem agredir. *In: Iniciação à Bioética*. CFM, Brasília: 1998; p.99-110.
- 8 RACE R.R., SANGER R. Blood groups in Man. 4.ed. Blackwell Scientifica Publications, 1962.
- 9 WOOLF B. On estimating the relation between blood groups and disease. *Ann. Hum. Genet.*, n.19, p.251-253, 1955.
- 10 *Genetic Polymorphism and Disease*. In "Human Genetics: Problems and Approaches". Volge F, Motulsky AG. 3.ed. Germany: Springer-Verlag, 1997. p.218-228.
- 11 AZEVÊDO E.S. KRIEGER H. MORTON N.E. Smallpox and ABO blood groups in Brazil. *Am. J. Hum. Genet.*, n.16, p.451-454, 1964.
- 12 HARRIS R, HARRISON G.A., RONDLE C.J.M. Vaccinia virus and human blood groups A substance. *Acta Genet.*, n.13, p.44, 1963.
- 13 DOWNIE H.W., MEIKLEJOHN G., VINCENT L.S., RAO A.R., SUNDARA-BABU B.V., KEMPE C.H. Smallpox frequencies and severity in relation to A, B and O blood groups. *Bull WHO*, n.33, p.623, 1966.
- 14 SMITHIES O. Zone electrophoresis in starch gels: groups variation in the serum proteins of normal human adults. *Biochem J.* n.61, p.629-641, 1955.
- 15 MOTULSKY A.G. Metabolic polymorphism and the role of infections disease in human evolution. *Hum. Biol.*, n.32, p.28-62, 1960.
- 16 LIVINSTONE F.B. Malaria and human polymorphisms. *Ann. Rev. Genet.*, n.5, p.33-64, 1971.
- 17 *Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis: Human Genome Project*. In "Human Genetics: Problems and Approaches". Volge F. Motulsky AG, 3.ed. Germany: Springer-Verlag, 1997, p.711-732.
- 18 ROMMENS J.M., IANNUZZI M.C., KEREM B., DRUM M.L., MELMAR G., DEAN M., ROZMAHEL R., COLE J.L., KENEDY D., HIDAKA N., ZSIGA M., BUCHWAKD M., RIORDAN JR., TSUI L-C., COLLINS F.S. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, n.245, p.1059-1065, 1989.
- 19 OPITZ J. O que é normal considerado no contexto da genética da civilização ocidental? *Bioética*, n.5, p.131-143, 1997.

- 20 JOCHEMSEN H., STRIJOS S., HOOGLAND J. The Medical Profession in Modern Society: The Importance of Defining Limits. *In: KILNER JF, CAMERON N.M.S., SCHEIDERMAYER D.L. Bioethics and the Future of Medicine. Pater Noster Press, UK, 1995.*
- 21 AZEVÊDO E.S., CERQUEIRA E.M.M. Aspectos Bioéticos na Oncologia, *Câncer Hoje*, v.28, n.6, p.809, 1998.
- 22 _____. Hereditariedade e Ambiente. *Medicos* v.2, n.6, p.42-46, 1999.
- 23 LI F.P., FRAUMENI J.F.Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann. Intern. Med.*, n.71, p.747-752, 1969.
- 24 GREENE M.H. Genetics of Breast Cancer. Subject Review. *Mayo Clin Proc*, n.72, p.54-65, 1997.
- 25 WEBER B. Genetic testing for breast cancer. *Scient Am*, p.12-21. Jan/Feb. 1996.
- 26 MALONE K.E., DALING JR, THOMPSON J.D., O'BRIEN C.A., FRANCISCO L.V., OSTRANDER E.A. Mutations and breast cancer in the general population. *JAMA*, n.279, 922-029, 1998.
- 27 PENA S.D.J., AZEVÊDO E.S. O Projeto Genoma Humano e a Medicina Preditiva: Avanços Técnicos e Dilemas Éticos. *In: Iniciação à Bioética, C.F.M., 1998. p.139-169.*