

MARTA ZEGRE AMORIM

O QUE OS GENES
DIZEM SOBRE MIM

Como decodificar a história da nossa vida

CONTRAPONTO.

ÍNDICE

PREFÁCIO	11
INTRODUÇÃO	15
1. O BÊ-A-BÁ (OU SERÁ A-CÊ-TÊ-GÊ?) DA GENÉTICA	18
Ácido desoxirriboquê? Do ADN à proteína	19
A genética tem matemática	22
As doenças genéticas – quando a cópia tem erros	25
Reinventar o código – a epigenética	28
Genes individualistas ou jogadores de equipa?	31
2. JOGOS PRELIMINARES. O QUE PODEMOS FAZER E SABER ANTES DO NASCIMENTO	34
História do Carlos	35
«Se é genético, é hereditário?»	37
«A minha tia teve gémeos. A minha probabilidade de ter gémeos é maior?»	41
«Fazemos <i>match</i> ?»	42
«Os meus avós eram primos. Há riscos para os meus filhos?»	48
«Que doenças genéticas posso excluir durante a gravidez?»	50
«A amniocentese estava OK. Posso respirar de alívio?»	52
«Posso desenhar o meu bebé?»	54
3. «TEM OS OLHOS DO PAI E OS DEDOS DA MÃE.»	
A GENÉTICA E O BEBÉ	58
História da Catarina e do João	59
«Tem 10 dedos nas mãos e 10 dedos nos pés. Posso ficar descansado?»	62
A hipotonia	63

A microcefalia	65
A cor dos olhos	66
O teste do pezinho garante que o bebé está bem?	68
4. COISAS DE CRIANÇA. A GENÉTICA E O DESENVOLVIMENTO	
INFANTIL	70
História da Maria	71
Saiu ao pai ou à mãe? – o determinismo genético	75
As meninas são mesmo de Vénus e os meninos de Marte?	
Diferenças entre o sexo masculino e o feminino	78
Quando há um <i>bug</i> no sistema – síndromes genéticas que afetam o desenvolvimento	85
A paralisia cerebral	88
A perturbação do espectro do autismo	90
5. COISAS DE ADULTO. A CULPA É DOS GENES OU DO AMBIENTE?	96
História da Irene	97
O hábito faz o monge?	100
O grande C: Cancro	101
A demência	105
Doenças cardiovasculares	111
A obesidade	113
O envelhecimento e a longevidade	115
6. VAMOS SENTAR-NOS NO CONSULTÓRIO?	
A CONSULTA DE GENÉTICA	122
História da Sofia	123
O que é a genética médica?	126
Razões para ir a uma consulta	128
O que se pode esperar?	130
Como se fazem os estudos genéticos?	136
7. CONHECER O CÓDIGO DA VIDA. NOVOS TRATAMENTOS, OU FAZER O PAPEL DE DEUS?	140
História do Luís	141
«Posso culpar a genética? Posso fugir à genética?»	143
A genética cria soluções	144
Terapia genética	147

8. A GENÉTICA A CAMINHO DO FUTURO	158
História do Mauro	159
Rastreios populacionais?	162
Teste do pezinho genómico?	168
E se pudéssemos personalizar os nossos cuidados médicos?	170
É sustentável tratar a genética?	174
Ter ou não um bilhete de identidade genético?	179
BREVE DICIONÁRIO DE GENETIQUÊS-PORTUGUÊS	183
POSFÁCIO	187
AGRADECIMENTOS	189

1

O BÊ-A-BÁ
(OU SERÁ A-CÊ-TÊ-GÊ?)
DA GENÉTICA

ÁCIDO DESOXIRIBOQUÊ? DO ADN À PROTEÍNA

Se esta fosse uma história convencional, com vilões e super-heróis de capa, perder-me-ia a enumerá-los. As doenças, as dúvidas, o medo e até os nomes estranhos e difíceis de entender seriam os vilões. Os doentes, os médicos e os cientistas seriam identificados pelas suas capas.

Se esta fosse uma história convencional, começaria por... Era uma vez o ácido desoxirribonucleico.

O *ácido desoxirribonucleico*, vulgo ADN (ou DNA em inglês), é um ator importante nesta história, por isso vou perder umas linhas a descrevê-lo. Não é alto, nem louro, de feitio difícil ou destemido, como as personagens de um conto. É uma molécula com uma estrutura simples, mas com poderes infundáveis. E se o mau feitio representasse um quebra-cabeças na compreensão de todos os seus significados, então, sim, também podia dizer que é difícil e misterioso.

Já viu de certeza a sua representação gráfica em muitas marcas, anúncios, na televisão ou na imprensa escrita. O ADN tem uma forma helicoidal, como se fosse uma grande escadaria até ao infinito.



Os corrimãos são constituídos por fosfatos e açúcares. O açúcar chama-se 2-desoxirribose, sendo daqui que vem o nome *ácido desoxirribonucleico*.

Os degraus são *bases nitrogenadas*, representadas pelas letras A, T, C e G: A-adenina, T-timina, C-citosina e G-guanina. Na verdade, os degraus são um par de bases, porque a adenina anda de mão dada com a timina, e a citosina dá a mão à guanina. Chama-se a isto complementaridade, e é muito importante (já explico porquê).

Estas escadas têm regras muito precisas, um lado é para subir, o outro é para descer. Não há cá trocas. E como as bases se ligam por complementaridade, na verdade temos então a mesma sequência em direções opostas. Aquilo que se lê do lado direito das escadas quando subimos será exatamente o mesmo que lemos quando descemos as escadas do lado esquerdo.

Portanto, não temos uma personagem alta e espadaúda, temos uma «molécula-escada»... ainda que misteriosa. Mas diga lá a verdade: as vezes que viu a imagem do ADN não foi para expressar identidade, singularidade, e até excecionalidade? Porque o ADN é de facto uma molécula única. A sequência do ADN segue CTGGGAAAGT^TTAAA... de forma única em cada um de nós. E é a essa sequência única que chamamos *código genético*. Uma simples sequência de quatro letras que comanda tantos destinos. E se isso não é excecional, não sei o que será.

Diferenças à parte, falemos do que temos em comum. Sabia que partilhamos mais de 99 % do nosso código genético com os outros humanos, 98 % com os chimpanzés ou 40 % com uma couve?!



A primeira fotografia conhecida desta nossa personagem improvável data de 1951 (por isso se chama *Foto 51*), e foi tirada por Raymond Gosling, um aluno de doutoramento orientado por

Rosalind Franklin. Aposto que nunca tinha ouvido este nome, mas talvez Watson e Crick lhe digam alguma coisa. Apesar da contribuição de Franklin, é somente a estes dois últimos cientistas que se atribui a primeira descrição da estrutura do ADN, em 1953, o que lhes valeu o Prémio Nobel da Medicina em 1962. A cientista mulher e o seu trabalho ficaram esquecidos, numa história feita de traições e violações de ética merecedoras de um filme de Hollywood (*Life Story*, 1987).

Rosalind Franklin morreu em 1958, aos 37 anos, de cancro do ovário, e nunca conheceu o impacto do seu trabalho (um cancro numa idade tão jovem levanta-me o sobrolho de médica geneticista, mas isso é assunto para outro capítulo).

Já a revelação da *sequência do ADN humano* ocorreu uns bons anos mais tarde e também aqui temos de falar de Watson... Esteve à frente deste projeto nos dois primeiros anos — demorou treze a completar —, mas abandonou-o por discordar da criação de patentes sobre a descoberta. Anos mais tarde, fez alguns comentários infelizes sobre a genética da inteligência e as raças, o que lhe valeu o afastamento do laboratório Cold Spring Harbor, onde trabalhara toda a vida. A vida de Watson mostra que os heróis têm diferentes capas e cores, e que estamos sempre a tempo de sermos bestiais... e bestas.

Em 2001, foi então publicado o primeiro «rascunho» da sequência de ADN: o *genoma humano* (só completado em 2022). No entanto, estávamos ainda longe de perceber todo o seu significado e ainda hoje continuamos essa batalha pelo código da vida. A verdade é que um código só faz sentido se for decifrado, e é este o grande problema. O momento não foi o *eureka* esperado, e, passados mais de vinte anos, continuamos afincadamente a tentar dar sentido àquela sequência de letras. Passo a passo, segredo a segredo.

Mas vamos por partes. Os humanos têm três biliões de bases (ou letras C, T, A e G). Mas só em cerca de 2% a sequência faz sentido para nós, porque codifica proteínas — são os genes (codificantes).

A sequenciação do genoma humano permitiu-nos saber duas coisas: primeiro, só 2 % do código genético são genes, que codificam proteínas; em segundo, os restantes 98 % do código continuam indecifráveis (ou quase, felizmente já se sabe muita coisa).

Naqueles 2 % — os genes codificantes — estão codificadas proteínas. Estas formam-se em dois passos, e o processo conta com um intermediário agora famoso — o *ácido ribonucleico mensageiro* (ARNm ou mRNA, em inglês, o mesmo que se usa agora nas vacinas). O processo de passagem do ADN para ARN é designado por *transcrição*. O ARN é uma molécula mais simples, apenas com uma cadeia, em que o T é substituído por um U (uracilo). Há muitos ARN diferentes, com distintas funções. Este, o ARN mensageiro, é o detentor de uma importante mensagem: proteína. Tem autorização para sair do núcleo e, já no citoplasma, presta auxílio na «montagem» das proteínas. Este processo de passagem do ARN para proteínas chama-se *tradução*.

Cada conjunto de três letras do ARN mensageiro codifica um aminoácido, ou seja, as partes pequeninas que compõem a proteína. Estes conjuntos de letras chamam-se *codões*, havendo vários para um mesmo aminoácido: uns que assinalam o início e outros que marcam o fim da proteína. Por exemplo, UUU é a fenilalanina, assim como UUC, mas UUA já codifica uma leucina, UCG uma serina, UGG um triptofano, e UAG é um sinal de STOP.

Digamos que os genes são então receitas para proteínas, as ferramentas com que se constrói um ser. Do ADN à proteína.

A GENÉTICA TEM MATEMÁTICA

Sendo a genética já complicada por si só, o facto de eu lhe acrescentar agora matemática pode deixá-lo alarmado. Mas não se assuste. São muitos números, mas as contas são simples.

Ao todo, temos três biliões de bases. Três biliões de letras que equivalem a dois metros de ADN em cada uma das nossas células.

As células são unidades muito pequenas que compõem os nossos tecidos. A sua forma difere de tecido para tecido, mas têm em comum um núcleo, como uma caixa-forte, onde está arrumado este material precioso. Se para ver as células temos de usar microscópio, imagine a trabalhadora que é empacotar dois metros numa estrutura microscópica. Seria o mesmo que enfiar vários quilómetros de linha dentro de uma bola de pingue-pongue.

O ADN está, então, muito enrolado em redor de umas proteínas chamadas *histonas* e enrolado sobre si próprio, muitas e muitas vezes. Numa fase específica da divisão celular conseguimos ver estas estruturas — os cromossomas. São 46, agrupados em 23 pares. Os primeiros 22 são numerados de 1 a 22, numa ordem decrescente de tamanho (o cromossoma 1 tem cerca de 249 milhões de pares de bases, e o 22 é o mais pequeno cromossoma humano com cerca de 50 milhões de pares de bases). O último par, o 23, é o dos cromossomas sexuais: XX nas mulheres, e XY nos homens, à nascença.

Cada um destes cromossomas contém centenas de genes, também eles aos pares. No total, estima-se que sejam 20 000 genes, mas apenas um terço destes está associado a doenças conhecidas.

Vistos os números (3 biliões de bases, 2 metros de ADN, 23 pares de cromossomas e 20 000 genes codificantes), vamos às contas¹.

Os cromossomas não são só responsáveis pelo armazenamento, são-no também pela transmissão da informação. De cada vez que formamos uma nova célula, os dois metros de ADN multiplicam-se e dividem-se, mantendo os 46 cromossomas em cada nova célula. Esta divisão, em que uma célula dá origem a duas idênticas, chama-se *mitose* e, por estas células conterem a informação em duplicado, designamo-las por *células diploides*.

¹ Alguns dos termos aqui usados poderão ser de difícil compreensão, sendo por isso explicados de forma simples num glossário que poderá encontrar no fim deste livro.

As divisões acontecem desde a primeira célula, aquela que resultou da fusão de um espermatozoide com um óvulo (conjuntamente chamados *gâmetas*). Ora, para a matemática bater certo e continuarmos a ter 46 cromossomas, espermatozoides e óvulos só podem contribuir cada um com metade do material genético. Os gâmetas são então células *haploides*, que têm apenas 23 cromossomas — um cromossoma de cada, do 1 ao 22, e apenas um cromossoma sexual. Os óvulos só podem ter um X. Os espermatozoides podem ter um X ou um Y. E por isso se diz que «são os homens que decidem o sexo dos bebés»: se o espermatozoide *vencedor* tiver um X, teremos sexo genético feminino, se tiver um Y, o sexo genético será masculino. O sexo genético depende do cromossoma sexual transportado pelo espermatozoide. À divisão que dá origem a estas células sexuais chamamos *meiose*.

Se os cromossomas fossem livros, seriam 46 volumes, aos pares. Verdadeiras enciclopédias. Seriam dois volumes com o número 1, dois volumes com o número 2 e por aí fora até ao 22. O último par seria aquele que vem por oferta e nós nunca sabemos o que nos vai calhar: XX ou XY.

Para facilitar, vamos imaginá-los numa prateleira. Na meiose — a tal divisão que dá origem às células haploides espermatozoides e óvulos —, é escolhido aleatoriamente um volume de cada par, dando um número infundável de combinações possíveis (e ainda há umas trocas de páginas entre eles, que têm a curiosa designação de *crossing over*).

Nós resultamos desta escolha aleatória a duplicar (formação do espermatozoide e óvulo), a que se acrescenta a arbitrária união destas duas células, entre tantas.

Cada um de nós é, assim, uma biblioteca única. Páginas e páginas de instruções. Páginas e páginas de singularidade. E se isto não é especial, não sei o que será. Muitos símbolos e coisas com significados ainda por descobrir e genes. Genes como capítulos perdidos, de segredos decifráveis, na imensidão das letras.

AS DOENÇAS GENÉTICAS – QUANDO A CÓPIA TEM ERROS

Mas, então, o que é uma doença genética?

É muito mais fácil compreendermos uma perna partida por causa de uma queda ou uma gastroenterite provocada por um ovo fora de prazo do que uma doença por ácido desoxirribonucleico alterado. O que é isso? Como se lesa o ADN? Como percebemos que o código deixou de fazer sentido?

A informação genética é a nossa essência. São as instruções para tudo o que somos, aquilo que nos torna únicos. Uma letra diferente aqui e outra acolá, que contribuem para sermos mais velozes, de rosto mais esguio, sonhadores, afincados. Letras que nos tornam *nós*.

No entanto, também é a informação genética que nos torna iguais a todos os outros. Os humanos partilham entre si 99 % da informação genética, já que há regras para o nosso funcionamento que, de tão importantes, não admitem alterações.

Assim, por um lado temos 1 % de individualidade (e não nos esqueçamos de que 1 % de 3 biliões de letras são 30 mil milhões de letras de criatividade — é muita criatividade!) e, por outro, 99 % de instruções de «como construir um humano».

Quando falamos em doença genética, falamos em alterações específicas, em instruções estruturais, que afetam o funcionamento de um órgão, de um sistema ou de vários.

Estas alterações podem acontecer a diferentes níveis. A doença genética pode resultar de uma alteração do número dos cromossomas — *aneuploidias* — como se tivéssemos «livros» a mais que baralham o sentido das instruções (como a trissomia 21). Pode acontecer apenas por páginas rasgadas, duplicadas, linhas rasuradas — deleções e duplicações do material genético. Ou pode ser apenas uma palavra, daquelas importantes, escrita de forma errada.



Se os genes codificam proteínas — três letrinhas de cada vez, a formar um aminoácido (a tal estrutura pequenina que compõe as proteínas), imaginemos os genes como extensas frases compostas por diferentes combinações de palavras de três letras. Por exemplo, «pai», «tia», «ovo» e «Ema», como quando estamos a aprender a ler e a escrever e só escrevemos palavras com «p» e com «t». Aqui só escrevemos palavras com três letras (sendo que as letras são os tais T, A, C e G). E até a pontuação é dada pelas letras (os pontos finais são os codões UAA, UAG e UGA).

Enquanto na escrita é possível manter o sentido de uma frase com pequenas alterações, e as incorreções graves não vão além de uns riscos a vermelho e um «erro» garrafal no topo direito da página, em genética, porém, essas alterações mais substanciais podem traduzir-se em doenças ou malformações.

Os erros por letras que trocam o aminoácido chamam-se *mis-sense*; se há uma letra a mais ou omissa, que altera a cadência da frase e, deste modo, parte da proteína, denominam-se *frameshift*; e se interrompem a proteína por introdução de um ponto final precoce, chamam-se *nonsense*.

A nossa informação genética é imensamente intrincada e repleta de mecanismos que a protegem dos erros: os genes reparadores do ADN. Estes são uma espécie de professoras que andam por lá de caneta vermelha em punho para corrigirem os erros dos seus alunos. Mas, ainda assim, como em tudo na vida, os erros acontecem. Como se costuma dizer, só não erra quem não faz, e a nossa genética faz muito.

Os erros em genética já foram apelidados de mutações², mas atualmente **o termo «mutação» já não se usa em genética médica. O correto é «variante»**. Mas variante do quê?

Quando avaliamos uma sequência genética, comparamo-la com uma sequência de referência. Esta é uma mistura sintética de

²Na minha opinião (e calculo que concorde comigo), «mutações» é um termo que nos leva a pensar em Tartarugas Ninja ou naqueles homens-lagarto da série *V — A Batalha Final*, que vi na década de 1980 e que nunca mais consegui esquecer.

vários genomas, que se espera representativa da variabilidade da genética humana e que permita mais facilmente detetar diferenças (variantes), diferenças essas que justifiquem a individualidade de cada um, ancestralidade ou doença. Esta sequência de referência pretende-se cada vez mais detalhada e diversa, e tem vindo a ser melhorada. A versão que usamos atualmente é a GRCh38 (datada de 2017).

Variante é, assim, o termo correto. Não encerra um significado. Não conota com doença. A variante até pode ser inocente e frequente — *variante benigna* — e, outras vezes, ser rara e catastrófica e justificar uma doença — *variante patogénica*.

Todavia, nem sempre é fácil perceber o resultado de uma alteração do ADN. Tal como a gramática portuguesa, a escrita genética é recheada de segredos e exceções. Além das classificações de variantes benignas e patogénicas, ainda temos as variantes *provavelmente benignas*, as variantes *provavelmente patogénicas*, e as enigmáticas variantes *de significado clínico incerto*. São estas últimas, as VUS (do inglês *variant of unknown significance*), aquelas que não são nem carne nem peixe, o verdadeiro «nim» dos resultados genéticos.

Há regras internacionais para esta classificação (ACMG 2015), revistas periodicamente em grupos específicos de doenças. São algoritmos complexos que encerram dados de frequência da variante na população (é rara ou frequente?), tipo de variante (as tais *missense*, *nonsense*, sendo estas últimas mais suspeitas), dados de segregação (se a doença se correlaciona com a presença da variante em causa ou, dito de outra forma, se quem tem aquela letra diferente apresenta a doença), ferramentas bioinformáticas (procedimentos complexos feitos em computador para prever o efeito na proteína) e dados funcionais (células ou organismos manipulados para servirem de modelo àquela alteração genética). Mas nem todos estes passos e avaliações nos livram das VUS. E, ao contrário do nosso bom português, não existem aqui dicionários que nos valham.

Uma alteração pode então ter diferentes leituras e significados: por vezes, sugere, outras contribui, outras ainda determina. Saber o código algumas vezes diz-nos muito, outras, nem por isso. Nem tudo é preto, nem branco. Ora é feito, ora é doença.

REINVENTAR O CÓDIGO – A EPIGENÉTICA

A epigenética é uma área que me apaixonou desde que entrei para a especialidade de genética médica em 2006.

Começo por um simples exercício: temos um genoma em todas as células, mas todas as células são diferentes. Diferentes entre si, ao longo do tempo, se enfrentam um desafio, como uma infeção, um trauma ou a menopausa (todas as variações hormonais acontecem às células, programadas pela sua informação genética). Temos um único código genético, comum a todas as células, mas envelhecemos, maturamos, diferenciamos, ativamos e desativamos respostas. Afinal há um código, ou muitos? Códigos sobre o código? Conversas nas entrelinhas? Anotações nos cantos das páginas?

Como diferenciamos o ADN para justificar todas as diferentes canções que entoam nas nossas células? Isso mesmo, brincando com o ADN como se de um instrumento musical se tratasse: mais tempo numa letra, um salto brusco para a outra ponta da sequência, um acorde, um meio-tempo. Como se estivéssemos a tocar um piano que tem apenas algumas teclas, mas permite composições infinitas.

Escrevendo o ADN em prosa, versos decassílabos ou livres. Falando de amor, de dúvida, gritando medo, emoção, imprimindo velocidade ou suspiro. Trabalhando o nosso ADN como se fosse um computador, onde instalamos um sem-número de programas, ficheiros, novas potencialidades, reinventando o material que adquirimos de loja.

O genoma é afinal apenas uma matriz. O ADN pode aprender, pode ser tocado, formatado, pode adquirir novas (e ilimitadas?) aplicações.

Como se o ADN fosse um livro onde ao longo da vida escrevemos anotações, colamos *post-its*, rasuramos, anotamos saltos na matéria.

Como se o ADN fosse o *hardware*, e a epigenética, o *software*.

Como se o ADN fosse um teclado de piano, e a epigenética, as infinitas partituras que podemos tocar.

Como se o ADN fosse um quadro de eletricidade, cheio de disjuntores que ajustamos, ligando e desligando. E não se faz luz ao mesmo tempo em todos os cantos da casa.

Como se o ADN fosse poesia.



A epigenética descreve os mecanismos responsáveis por modulação da expressão genética sem alteração da sequência genética.

Isto significa que não lemos o ADN como um romance que desenrolamos aos poucos, ou como um livro, da esquerda para a direita. Quando muito, lemo-lo como aqueles livros de aventura que nos interpelavam com questões e nos faziam saltar e recuar páginas, até nos perdermos na narrativa e não fazermos ideia se estávamos mais longe ou perto do fim do que no início da leitura.

Lemos somente o ADN de que precisamos, no momento em que é necessário.

As alterações epigenéticas são as marcas que nos permitem condicionar a forma como o ADN é lido e a mensagem que dele resulta. Pequenas marcas.

Os mecanismos mais bem estudados são a metilação do ADN (um grupo metil, que se agarra às letras CG) e as modificações pós-translacionais das caudas das histonas, pequenas proteínas onde o ADN fica enrolado e sobre-enrolado para poder caber nas células. Marcas que afetam a forma como o ADN está acessível a ser lido ou não. Podemos ter todo um texto escrito, mas só destapamos frases à vez. O livro não se revela por inteiro.

Os ARN não codificantes — outros que não o ARN mensageiro, aquele que se traduz em proteínas — têm também um papel importante. Como o nome indica, não codificam proteínas. Instruem, reforçam ou ajustam sinais.

Estes mecanismos funcionam de forma sinérgica, dinâmica. Em conjunto, permitem a definição da identidade da célula (se é uma célula de cabelo, olho ou coração), o seu destino e as respostas possíveis aos sinais externos.

Ora vejamos, o nosso genoma é partilhado por todas as nossas células, e cada uma delas encerra um fado — ser *miócito* (célula muscular) em vez de *hepatócito* (célula do fígado), ser uma célula altamente complexa do sistema nervoso central ou uma célula morta de cabelo. As marcas epigenéticas permitem essa diferenciação, e a sua perda pode conduzir por exemplo ao processo oncogénico.

Mas a epigenética explica também a resposta ao ambiente: ativar respostas a traumas ou ajustar um qualquer estado hormonal, combater uma infeção ou respeitar o ritmo circadiano — ligar e desligar genes. As marcas são desenhadas, apagadas, lidas, silenciadas e reescritas, de forma mais definitiva ou mais volátil. Contam várias histórias numa história. Assemelham-se a teclas que apenas se tocam em determinada ordem e respeitando as colcheias, mínimas e semibreves, permitindo variações infinitas. E, desta forma, permitindo a complexidade do ser humano e a sua adaptabilidade ao meio que o rodeia.

Como já vimos, surgem em resposta ao ambiente (e ambiente num sentido muito lato!), mas há tecidos e momentos da nossa vida que apresentam maior suscetibilidade à sua memorização (como o desenvolvimento embrionário). Há estudos diversos que mostram a influência da alimentação, fármacos ou do stresse no estabelecimento de marcas epigenéticas. Estas alterações são reprogramadas na embriogénese (há uma espécie de lavagem e reescrita), mas são replicadas na divisão de células adultas, tanto na divisão mitótica como meiótica (a que dá origem às células

sexuais, os gâmetas). Isto quer dizer que as marcas epigenéticas são parcialmente herdadas de geração em geração e dão um peso diferente à frase «somos o que comemos». Porventura somos o que comemos, o que os nossos pais comeram, o que os nossos avós viveram...



A epigenética ainda tem muito de desconhecido, fruto da sua diversidade e consequente dificuldade de estudo (apesar da grande evolução das técnicas de sequenciação e análise por inteligência artificial). Acredito que a epigenética encerra os segredos mais escondidos da genética: as doenças crônicas e debilitantes não explicáveis pelo erro genético, como as doenças autoimunes, psiquiátricas, a perturbação do espectro do autismo ou a maioria dos cânceros (neste último caso, existem variadas evidências). No fundo, doenças que resultam de erros de leitura e não de escrita do ADN — teclados à espera de partituras rasuradas, *softwares* incompatíveis com o nosso computador, novelo de lã com nós, quadro elétricos cujo disjuntor disparou, o leitor errado para um poema perfeito.

Afinal, a genética tem matemática, tem gramática... mas também tem poesia, muita poesia...

GENES INDIVIDUALISTAS OU JOGADORES DE EQUIPA?

Quando falamos de genética, o que eu faço todos os dias como médica especialista da área, invariavelmente, ainda nos focamos na ação de um gene, sozinho, a labutar, qual jogador de ténis a suar durante três horas. E pensamos na doença genética como o resultado da imperfeição desse gene na sua missão. Seja o gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que codifica um canal de cloro e em disfunção dá origem à fibrose

quística, o gene *ADA* (adenosina desaminase), essencial no processamento dos linfócitos e que resulta em imunodeficiência combinada severa, ou o gene *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*), que, quando alterado, causa diferentes formas de displasia óssea (falarei destas doenças mais à frente).

Estas doenças resultam de variantes raras na população, em locais tão importantes da «frase» (gene) que nenhuma instrução conseguiria ser bem-sucedida.

Outras variantes são menos individualistas, e mais jogadoras de equipa. Traços como a cor dos olhos, a inteligência, o controlo da pressão arterial, o bater do nosso coração, dependem de um trabalho de equipa. Menos tenistas, mais jogadores de futebol.

Os polimorfismos (*poli* de muitos e *morfismos* de formas) explicam a existência natural de formas diferentes. Em genética, são letras diferentes numa mesma posição do ADN, variantes frequentes, toleradas, mas não significa que não tenham algo a dizer. Uma covinha na bochecha, uma língua que dobra, um espirro causado pela luz, um fígado mais ou menos amigo do álcool, grupo de sangue A ou 0 (zero). Talvez uma enzima que trabalha mais depressa, talvez um recetor com menor afinidade.

Podendo ter impacto, sozinhos não causam doença. E em conjunto? E se jogarem em equipa?

A sequenciação genética massiva e massificada, os inúmeros dados de sequenciação globalmente disponíveis e a aplicação da inteligência artificial à análise desta *big data* têm permitido a análise da ação conjunta de polimorfismos.

Estas avaliações são conhecidas por riscos poligénicos. São essencialmente algoritmos de avaliação destas diferentes marcas do ADN (os polimorfismos), em várias e diferentes regiões do nosso genoma, menos apoiados em efeitos biológicos e mais estatísticos. E espera-se que num futuro próximo nos possam dar indicação de risco de desenvolvimento das doenças, ditas multifatoriais. São doenças que não resultam de um único gene, mas em que múltiplos genes têm algo a dizer e onde o ambiente impõe

o seu peso, como a diabetes *mellitus* tipo 2, a hipertensão arterial e a maioria dos cânceros.

Como se se tratasse da avaliação de desempenho de uma equipa. Quem vamos escolher para extremo, vamos jogar em 4-2-3-1 ou em 3-5-2? Temos jogadores lesionados, em baixo de forma? Estamos a jogar dentro ou fora? Para quem gosta de futebol, sabe o quanto estes fatores condicionam o desfecho de um jogo, e como os fatores externos à tática sopram o resultado para uma ou outra baliza.

Assim é a genética.

2

JOGOS PRELIMINARES.
O QUE PODEMOS
FAZER E SABER
ANTES DO NASCIMENTO

História do Carlos

Dionísio e Celeste casaram novos. Eram da mesma aldeia e primos em segundo grau. Sabiam-no. Mas o amor falou mais alto. Conheciam-se desde sempre e não duvidavam de que era um com o outro que queriam ser pais, percorrer os altos e baixos da vida e envelhecer.

Havia receio de que os filhos pudessem ter problemas, mas era leve e estava bem escondido no otimismo característico de jovens apaixonados.

Tiveram dois, rapazes. Cresceram fortes, travessos, cheios de energia e esperteza. Qualquer anseio que pudesse ter um dia existido dissipou-se. Varicela, as normais fraturas por quedas. Nunca a saúde foi uma aflição.

Ambos tiraram Direito. Estudaram em Coimbra. Um mais reservado, o outro o centro das festas. Ambos já tinham feito dos pais avós. Avós babados, diga-se. Uma princesa de 7 anos do mais novo, a Madalena, única menina. Um miúdo de 9 anos do mais velho, o Simão. O Simão queria ser médico. Mais parecido de feitio com o tio Paulo, era sensível, atento aos sentimentos dos outros, com uma enorme necessidade de ser útil e ajudar.

Foi ele que começou a sentir no pai algo estranho. Parecia distante. Menos preocupado com as suas notas, desatento às suas atividades extracurriculares (perdeu a conta às vezes que ficou à porta da escola à espera do pai), displicente com o dinheiro. Comportava-se cada vez mais como um colega de escola, a comprar guerras por brinquedos, do que um pai.

No trabalho, também lhe notaram atitudes pouco típicas deste outrora excelente profissional. Esquecimentos, discurso incoerente e por vezes até desapropriado.

O primeiro diagnóstico foi de depressão. Mas o tempo aguçou no psiquiatra a dúvida de algo mais. A cognição parecia estar a deteriorar-se. O quadro não batia certo.

O neurologista concordou e preocupou-se com o tipo de sintomas num jovem de 38 anos. Pediu um exame de imagem e não deixou de ficar surpreendido com as alterações. As imagens mostravam atrofia cerebral, daquelas que estava habituado a ver em indivíduos muito mais velhos. Os testes genéticos confirmaram. Uma forma rara de demência, herdada

parte do pai, parte da mãe. O cruzamento de uma alteração que partilhavam na sua herança genética.

Todos os fantasmas do passado de Dionísio e Celeste, tão bem enterrados, voltaram. Uma vida tão perfeita. Um orgulho tão grande na família que tinham criado. Nos dois filhos fantásticos e bem-sucedidos. Nos dois netos que enchiam as paredes das casas em fotos, cada uma mais bonita do que a anterior. Nas tardes de domingo em que passeavam vaidosos exibindo a sua descendência. Nos risos que enchiam a casa quando a Madalena fazia teatros sem fim e os imitava com graça. Há muito que tinham enterrado o susto da possibilidade de uma doença genética. Tinham dois filhos adultos que nunca tinham precisado de uma ida às urgências (a não ser pelas coisas normais das crianças).

O prognóstico de Carlos era reservado. A doença avançaria sem que nada a medicina pudesse fazer.

Sentiam-se traídos por Deus. Não percebiam.

Simão, como qualquer criança, sentia-se responsável pelo desamor do pai. Seria ele insuficiente para chamar o pai a si, à vida? A mãe, atenta, dizia-lhe vezes sem conta que a culpa não era dele. Nem do distanciamento do pai, nem da incapacidade de o salvarem.

Levou o filho a um psicólogo. Agendou consulta também para si. Precisava de ajuda para entender. Precisava de ajuda para ajudar Simão.

Por momentos viveu o pânico de também Simão poder ter a doença. Era um miúdo saudável, mas Carlos também tinha sido. Os médicos esclareceram que não havia risco. Para doenças com este tipo de hereditariedade, o risco era apenas grande para a descendência do casal, neste caso de Dionísio e Celeste.

Paulo gelou. Era mais novo. Podia ele desenvolver a doença? O risco era real, mas foi desfeito por um estudo genético. Não tinha herdado a mesma doença que Carlos.

Era uma resposta, embora não desfizesse todas aquelas de que precisavam.

Uma incerteza a menos.