

TRADIÇÃO, HERANÇA E TECNOLOGIA

Como a genética vem prevenindo doenças graves e de alta frequência em judeus e a importância da conscientização da comunidade

Dafne Dain Gandelman Horovitz

Nossos genes são a unidade fundamental da hereditariedade, formados por DNA, e determinam inúmeras funções no organismo. Isso não significa que a inteligência ou competência, ou seus opostos, sejam genéticos, mas os genes sem dúvida influem nas nossas características como um todo, porém associados a outros fatores externos, como modo de vida, estímulos e esforço pessoal.

A grande maioria dos leitores deste artigo um dia já deve ter recebido, nessas correntes de mensagens eletrônicas, um texto que o encheu de orgulho: a proporção de prêmios Nobel dados a judeus, comparados com a proporção de judeus no mundo; ou os feitos e as posições de destaque dos judeus brasileiros em comparação à nossa proporção na população do País. Há muito envolvido nesses feitos: em primeiro lugar, trabalho árduo; mas, por trás de tudo, na maioria desses exemplos, o valor dado aos livros, à educação e formação sólidas, à tradição e certamente também aos genes.

Nossos genes são a unidade fundamental da hereditariedade, formados por DNA, e determinam inúmeras funções no organismo. Isso não significa que a inteligência ou competência, ou seus opostos, sejam genéticos, mas os genes sem dúvida influem nas nossas características como um todo, porém associados a outros fatores externos, como modo de vida, estímulos e esforço pessoal. Pressão alta e diabetes também são influenciadas pelos genes, mas não exclusivamente. Isso em genética é denominado de herança multifatorial.

Infelizmente, na nossa herança podemos também carregar, mesmo sem saber, algumas doenças. Doenças essas diferentes das citadas acima, onde os genes até podem exercer influência, mas que o nosso modo de vida pode modificá-las, para melhor ou pior. As doenças às quais me refiro são doenças graves, geralmente cada uma delas ligada a um único gene, às quais denominamos herança monogênica.

Todas as pessoas carregam em seu material genético informações que determinam inúmeras características, e também algumas informações que podem determinar doenças. Alguns desses genes são denominados recessivos, ou seja, como herdamos material genético tanto de nosso pai quanto de nossa mãe, o problema só irá se manifestar se ambos os pais nos transmitirem aquele gene recessivo.

Em praticamente todo grupo étnico ou demográfico, algumas doenças genéticas ocorrem com maior frequência quando comparamos com a população geral. Como exemplos, podem ser citadas algumas anemias, como a talassemia em povos do mediterrâneo e nos indianos e a anemia falciforme em africanos.

As “doenças genéticas judaicas” são um grupo de doenças encontrado com maior frequência na população de judeus ashkenazim, cujos ancestrais vieram da Europa Central e Oriental. Isso é devido ao fato de as comunidades serem pequenas e isoladas, com tendência a casamentos dentro da própria comunidade. Apesar das migrações, a manutenção do grupo coeso fez com que as mudanças nos genes (mutações) ocorridas há alguns séculos fossem sendo transmitidas através das gerações.

Afinal, o que são essas doenças? E o que podemos fazer a respeito?

A primeira doença grave reconhecida como de alta incidência nessa população foi a Doença de Tay-Sachs, que é um erro metabólico determinado geneticamente, no qual a falta de uma enzima nas células causa degeneração e destruição progressiva do sistema nervoso central. As crianças afetadas nascem aparentemente normais, indo apresentar um atraso importante no desenvolvimento, notado a partir dos 4-8 meses de vida. Não chegam a sentar, andar ou falar e apresentam cegueira e convulsões. Não há nenhum tratamento disponível, e a doença evolui inevitavelmente para o óbito antes dos cinco anos de vida. Um em cada 25 judeus ashkenazi carrega uma informação (gene mutado) para esta doença e até o início de medidas preventivas (que serão apresentadas a seguir), 95% dos casos dessa doença ocorriam em judeus.

O caminho para a prevenção

Na década de 1960 descobriu-se qual era o defeito bioquímico que causava a doença (a enzima que faltava). Ou-

Lista das doenças

Segue a seguir uma lista com o resumo dos sintomas de algumas das doenças investigadas nos programas de rastreamento.



Tay-Sachs é uma condição na qual as crianças se desenvolvem normalmente até cerca de quatro a seis meses, quando o sistema nervoso central começa a degenerar, devido à falta de uma enzima chamada hexosaminidase (Hex A). A criança perde todas as habilidades motoras, tornando-se cega, surda e não responsiva, vindo a falecer antes dos cinco anos.

Doença de Canavan é muito semelhante à doença de Tay-Sachs, com o desenvolvimento normal até dois a quatro meses, seguidos por perda progressiva dos marcos do desenvolvimento previamente alcançados. O óbito também ocorre até os cinco anos.

Doença de Niemann-Pick Tipo A é uma doença em que uma quantida-

de prejudicial de uma substância gordurosa se acumula em diferentes partes do organismo, levando à deficiência do crescimento e quadro neurodegenerativo e levando à morte em torno dos três anos. Um em cada 90 judeus ashkenazi são portadores do gene para esta doença.

Doença de Gaucher Tipo 1 é uma condição variável tanto na idade de início como na progressão dos sintomas. O baço é doloroso e aumentado, levando à anemia e baixa contagem de glóbulos brancos. A doença óssea é uma das principais causas de desconforto e limitação física. Há tratamento disponível, com infusão na veia de substância similar à enzima deficiente no organismo a cada duas semanas,

tra descoberta muito importante no início da década de 1970 foi que, através do mesmo exame por meio do qual se confirmava o diagnóstico (uma dosagem da enzima no sangue), era possível detectar também as pessoas sadias que seriam portadoras da doença (ou seja, que carregavam uma cópia do gene mutado e que teriam risco de ter filhos com a doença caso o parceiro também fosse portador). Isso permitiu que tal informação passasse a ser usada na programação da família, uma vez que em casais onde ambos são portadores do gene mutado o risco para um bebê afetado é de 25% ou 1 em 4.

Partindo de tais informações, foi iniciado nos Estados Unidos, ainda na década de 1970, um programa educativo de populações consideradas de alto risco para a doença, por meio do qual eram fornecidas informações sobre a doença, sobre os exames para detectar os portadores e era fornecida orientação genética preventiva, incluindo informações sobre diagnóstico na gravidez.

Tal programa foi muito bem aceito na comunidade judaica, envolvendo líderes comunitários e religiosos de diversas correntes, e passou progressivamente a ser adotado em diversos países, como Israel, Canadá, Inglaterra, França, Austrália e outros. Estima-se que mais de 2 milhões de

indivíduos sob risco para a doença já foram testados, tendo sido identificados cerca de 65.000 portadores, 1.500 casais sob risco e evitados pelo menos 1.000 casos da doença.

Na maioria desses programas de prevenção, as pessoas fazem os exames antes de casar, antes de programar o início da procriação ou mesmo em fase bastante inicial da gravidez – nesses casos, a escolha do parceiro não está vinculada ao eventual risco de ambos serem portadores. Em casos onde isso acontece, o casal tem a opção do diagnóstico pré-natal, no qual, durante a fase inicial da gestação, pode ser feito um exame invasivo (biópsia de vilocorial ou amniocentese), por meio do qual é colhido material do feto.

No caso de um diagnóstico desfavorável, a maioria dos casais acaba optando pela interrupção da gravidez, apesar das questões éticas envolvidas nesse tipo de decisão. Importante ressaltar que no Brasil a interrupção da gravidez não tem respaldo legal; ainda assim, muitos casais optam por não levar adiante a gestação de feto com doença genética confirmada. Alternativamente, outra opção para casais em risco pode ser a reprodução assistida, com diagnóstico nos embriões ainda antes dos mesmos serem transferidos para o útero materno.

terapia esta de altíssimo custo e necessária por toda a vida.

Disautonomia Familiar é uma doença que leva à disfunção do sistema nervoso autônomo e sensitivo. Isso afeta a regulação da temperatura corporal, pressão arterial, resposta ao stress, deglutição e digestão.

Síndrome de Bloom é caracterizada por baixa estatura, lesões da pele causadas por luz solar, aumento da susceptibilidade às infecções e maior incidência de leucemia e outros cânceres.

Anemia de Fanconi Tipo C é uma doença associada à baixa estatura, falência da medula óssea e uma predisposição para leucemia e outros cânceres infantis. Alguns podem ter difi-

culdades de aprendizagem ou retardo mental.

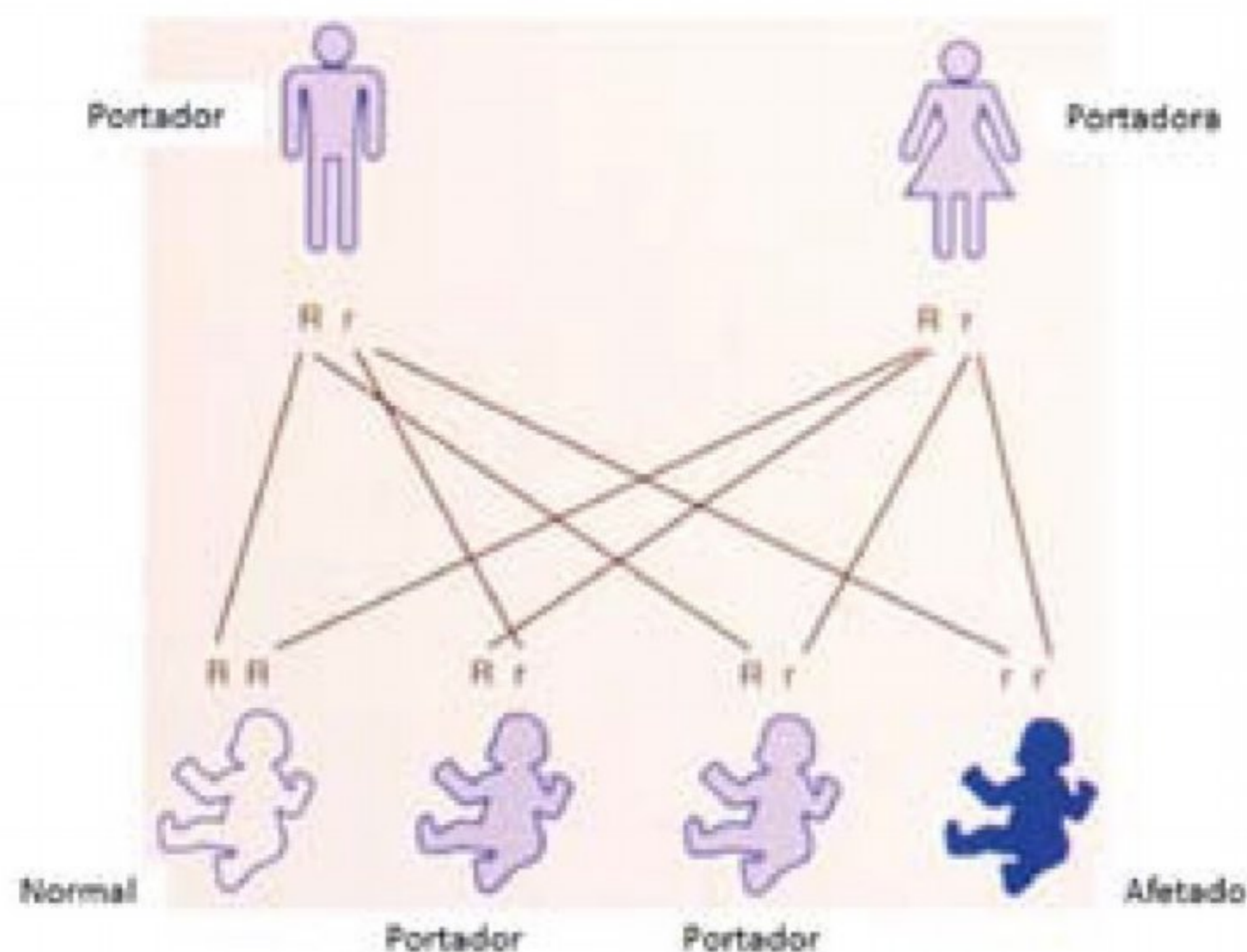
Mucopolidose IV é causada pelo acúmulo de certas substâncias nocivas no corpo. Indivíduos com a doença apresentam vários graus de retardo mental ou motor, muitas vezes manifestando-se logo no primeiro ano de vida. Outros sintomas podem ser oculares, como opacidade da córnea, pseudoestrabismo e degeneração da retina.

Fibrose Cística ou Mucoviscidose é um distúrbio do multissistêmico que faz o corpo produzir um muco espesso, que se acumula principalmente nos pulmões e no trato digestivo, resultando em infecções pulmonares crônicas e baixo crescimento.



Alan John Lander Phillips / iStockphoto.com

Mecanismo de transmissão de herança autossômica recessiva (ambos os pais portadores)



A tecnologia pode também ser usada a favor das individualidades de cada população: em comunidades ultraortodoxas nos Estados Unidos criou-se um programa de “compatibilidade” baseado nos testes genéticos. Os adolescentes são testados e não recebem o resultado dos exames, apenas um número. Quando os casamentos começam a ser arranjados pelas famílias, uma base central de dados é consultada, e apenas serão considerados “compatíveis” casais na situação em que ambos não sejam portadores de um mesmo gene recessivo. As famílias continuam sem saber os resultados dos testes, sabem apenas se aquele casal teria risco ou não. Deste modo, é feita uma “prevenção primária” – casais em risco sequer são formados.

Com o progresso galopante da genética nas últimas décadas, principalmente da genética molecular e da análise direta de DNA, foi possível adicionar aos programas de prevenção o rastreamento para mais algumas doenças, também de alta incidência em judeus, sem aumentar muito os custos. Atualmente, há programas que já investigam o risco para mais de 15 doenças genéticas, inclusive incorporando outras não tão específicas em judeus, mas de alta frequência na população em geral, como um tipo frequente de surdez ou mesmo de retardo mental. Para o sucesso deste tipo de programa são essenciais quatro pré-requisitos básicos:

1. Consciência da comunidade envolvida no que diz respeito à gravidade das doenças e importância de prevenção de novos casos;

Doenças genéticas frequentes em judeus

Doença	Frequência afetado	Frequência portador
Tay-Sachs	1:2500	1:25
Gaucher	1:900	1:15
Fibrose Cística	1:2500	1:25
Disautonomia Familiar	1:5200	1:36
Canavan	1:6400	1:60

As doenças acima são as mais frequentemente encontradas nos programas de rastreamento, embora muitos já testem para mais de 15 doenças; no geral estima-se que 1 em cada 5 judeus Ashkenazi seja portador de um gene recessivo determinando doença grave, passível de prevenção pelos programas.

Condições geneticamente determinadas mais frequentes na população geral

Diagnóstico	Frequência na população (recém-nascidos)	Características
Anemia Falciforme	1:1200 (RJ) 1:650 (Bahia)	Anemia hereditária frequente em afro-descendentes
Síndrome de Down	1:600 – 1:800	Aspecto físico característico, retardo mental, problemas cardíacos
Fibrose Cística	1:3200 (Norte Europeu)	Doença pulmonar crônica, problemas digestivos
Síndrome do X-frágil	1:2000 meninos 1:4000 meninas	Retardo mental, algumas características autistas

As síndromes de Down e do X-frágil são as causas mais frequentes de retardo mental determinado geneticamente. A Fibrose Cística e a Anemia Falciforme são doenças frequentes em várias partes do mundo, com incidências variando de acordo com a região geográfica.

2. Envolvimento dos rabinos da comunidade (sem importar a linha específica da religião adotada por cada um, dos mais ortodoxos aos mais liberais), no sentido de educar ainda antes do casamento sobre a importância dos exames, além de dar suporte às famílias atingidas por tais doenças;

3. Informação da classe médica, principalmente obstetras, que ainda podem fornecer aos casais orientação visando prevenção em fase pré-gestação idealmente, ou em fase muito inicial de uma gravidez;

4. Excelência dos laboratórios onde são realizadas as análises, além de suporte por médico geneticista para o aconselhamento genético, orientação quanto a alternativas reprodutivas e compreensão correta dos resultados por cada indivíduo envolvido.

Esses exames já fazem parte, há muitos anos, da rotina médica e da cultura de vários países, sendo inclusive inseridos em sistemas públicos de saúde no caso de Canadá, França, Inglaterra e Israel, dentre outros. Até o momento não houve movimento consistente para a adoção desta rotina aqui no Brasil, apesar de algumas iniciativas isoladas. Quando é diagnosticado um caso, alguns membros da comunidade ficam mobilizados e querem ser submetidos aos exames, mas o tempo acaba por apagar a memória e a preocupação, até que outra família tenha a desagradável surpresa de um diagnóstico.

Nos países onde a rotina de prevenção dessas doenças existe, as primeiras iniciativas sempre vieram do grupo de risco específico, ou seja, da comunidade judaica. Nos EUA, onde o sistema de saúde é primordialmente privado, há inclusive programas patrocinados pela comunidade para a orientação de membros que não podem arcar com os custos dos exames ou aconselhamento genético. Aqui no Brasil, apesar de já haver programas de diagnóstico e/ou tratamento para algumas doenças genéticas, é pouco provável que venha a ser implementado um programa voltado para comunidade tão específica a curto prazo.

Talvez estejamos vivendo agora um momento favorável, uma mudança de paradigma. Nossos vizinhos do sul, da Argentina, recentemente implementaram com o suporte da comunidade um programa de prevenção de doenças judaicas. A tecnologia do DNA agora permite a realização de múltiplos exames em um só teste, com custo reduzido, sem necessidade de envio de material para o exterior. E apesar de ainda não haver no Brasil cobertura para esses exames pelo Sistema Único de Saúde – SUS –, já há normas específicas para os exames em genética via planos de saúde, com possibilidade de cobertura. Faltam então a consciência e o envolvimento comunitários. Já que estamos no país do futebol, que esse artigo seja o pontapé inicial.

Dafne Dain Gandelman Horovitz é sócia da ARI e médica geneticista do Instituto Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz e do Ceres-Genética – Centro de Referência e Estudos em Genética Médica –, Rio de Janeiro; doutora em Saúde Coletiva pelo Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

► A Dra. Dafne Horovitz ministrará palestra a respeito deste assunto no dia 03 de maio, às 20 horas, na ARI.

