

Projeto Genoma Humano: Uma Leitura Atenta do Livro da Vida?

Marimélia A. Porcionatto

RESUMO

A idéia de seqüenciar todos os 3 bilhões de bases do genoma humano surgiu no final da década de 80 e teve seu início no começo da década de 90. Em junho de 2000 foi anunciado o primeiro “rascunho” do seqüenciamento e, em fevereiro de 2001, a seqüência finalizada foi publicada em dois artigos científicos, um na revista *Science* e outro na revista *Nature*. Surgiram discussões sobre as implicações éticas, legais e sociais geradas por esse empreendimento. As principais questões incluem: “quem deve ter acesso às informações genéticas de um indivíduo?”; “as informações genéticas serão utilizadas como instrumento de discriminação?”; “existe o risco do surgimento de uma moderna eugenia, baseada no genoma?”; “o determinismo genético estaria de volta?” O seqüenciamento total do genoma humano está permitindo o desenvolvimento de novos testes diagnósticos para doenças genéticas e de novos medicamentos levando-se em conta o genótipo individual do paciente. Esses são alguns dos resultados positivos e mais imediatos do Projeto. Vários trabalhos na literatura procuram associar genes específicos com traços complexos de personalidade como inteligência, humor, coragem. Existem também trabalhos que procuram evidências de que o alcoolismo, a dependência química de drogas e outros distúrbios do comportamento humano sejam determinados geneticamente. Embora nenhum trabalho científico tenha concluído que, realmente, esses traços sejam determinados geneticamente, o determinismo biológico que leva em conta exclusivamente o genótipo sem considerar as influências sociais e culturais do meio, está presente em alguns segmentos da sociedade, que encontram na ciência um suporte para este tipo de idéia. Esquecer ou negligenciar que parte, grande ou pequena, do que somos é influenciado pelo ambiente e considerar somente o genótipo, pode trazer conseqüências sérias para a sociedade.

Palavras chave:

Projeto Genoma Humano; Discriminação; Comportamento; Complexidade

ABSTRACT

The idea to sequence all 3 billion bases of the human genome started in the late 80's while the actual project started in the early 90's. In June, 2000, the first “draft” was announced, and, in February, 2001, the final sequence was published by *Science* and *Nature*. Many debates about the ethical, legal and social issues arise from the Human Genome Project. The main questions are: “who should have access to an individual's genetic information?”; “will the genetic information be used as a discrimination tool?”; “is there any risk for the emergence of a modern eugenics, based on genome information?”; “is genetic determinism back?”. Total sequencing of the human genome allows for the development of new diagnostic tests for genetic diseases, as well as new drugs based on the patient's individual genotype. These are some positive and immediate results of the Human Genome Project. Several papers in the literature try to associate specific genes with complex traits of

personality such as, intelligence, humor, anger. There are some studies searching for evidences of genetic determinants for alcoholism, drug use and abuse, and other behavioral problems. Although none of the papers have concluded that, certainly, these traits are genetically determined, a biological determinism, which does not take in account social and cultural influences, is present in some segments of our society, which find in science a support for these ideas. Forgetting or neglecting that part, big or small, of what we are influenced by the environment and consider exclusively the genotype, can result serious consequences to society.

Keywords:

Human Genome Project; Discrimination; Behavior; Complexity

Projeto Genoma Humano: Uma Leitura Atenta do Livro da Vida?

Apesar de sermos capazes de recriar e modificar a vida artificialmente, a resposta à pergunta “o que é a vida?” continua fora dos laboratórios. Na última década do século XX muitos cientistas e leigos acreditaram que a resposta estaria no seqüenciamento do genoma humano. O que aconteceu, no entanto, foi que o grandioso esforço internacional para seqüenciar o genoma humano, denominado Projeto Genoma Humano (PGH), gerou euforia e temor, mas não nos deu uma resposta conceitual. A euforia aconteceu com relação às promessas de diagnóstico precoce e até mesmo cura de doenças, por outro lado, surgiu o temor da utilização indevida das informações genéticas.

O conjunto de genes do ser humano foi chamado de “o livro da vida”, uma metáfora enganosa que trouxe embutida a sensação de que aí estariam as respostas às nossas questões fundamentais. Ganhamos a esperança de que saberíamos por que somos como somos. No entanto, ainda não compreendemos o que significa conhecer em detalhes o conteúdo genético dos seres vivos, incluindo o nosso próprio.

O conhecimento dos genomas de várias espécies aumentou a capacidade de manipulação de genes importantes para o desenvolvimento; aumentou também o conhecimento sobre genes envolvidos no aparecimento de doenças e a possibilidade de desenvolvimento de novas drogas. Porém, a biologia continua sem uma resposta à pergunta “o que é a vida?”.

O Projeto Genoma Humano: um breve histórico

A idéia da realização do PGH surgiu durante uma reunião organizada pelo Departamento de Energia (DOE) dos Estados Unidos, em dezembro de 1984, para discutir se o seqüenciamento do DNA seria útil na detecção de mutações em indivíduos sobreviventes à bomba atômica.¹

As principais críticas iniciais ao Projeto foram em relação à viabilidade e à necessidade de realização de um empreendimento de dimensões tão grandes, fato incomum nas ciências biológicas. Em março de 1988, o diretor dos *National Institutes of Health* (NIH) anunciou a criação do *NIH Office for Human Genome Research* e, em outubro do mesmo ano, nomeou James Watson para dirigir o que se tornaria, em 1989, o *National Center for Human Genome Research*.

Em 1990, os financiadores do PGH, DOE e NIH, apresentaram um plano de pesquisa ao Congresso norte-americano contendo oito objetivos para os primeiros cinco anos: mapear os cromossomos humanos; melhorar a tecnologia de seqüenciamento de DNA; mapear e começar a seqüenciar organismos modelos selecionados; coletar, gerenciar e distribuir informação; estudar os aspectos éticos, legais e sociais e desenvolver opções de conduta; treinar pesquisadores; desenvolver e melhorar a tecnologia; e facilitar a transferência de tecnologia.

¹ L.W. Engel, “The Human Genome Project: History, Goals, and Progress to Date”, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 117 (1993): 459-465.

Em maio de 1998, J. Craig Venter anunciou que a empresa privada *Celera Genomics* seqüenciaria todo o genoma mais rápido do que o consórcio público composto por laboratórios dos Estados Unidos, Japão, Inglaterra, entre outros, terminando em 2001, contra o final previsto pelo consórcio para 2003. Em 26 de junho de 2000, os diretores dos dois grupos rivais, Francis Collins e J. Craig Venter declararam uma “vitória conjunta - e anunciaram uma trégua implícita - em suas corridas para decifrar o ‘livro da vida’”.²

Finalmente, em fevereiro de 2001, foram publicados dois artigos com a seqüência do genoma humano, o do *Consórcio Internacional* na revista *Nature* e o da *Celera Genomics* na revista *Science*. Com exceção de alguns detalhes, os resultados obtidos pelos dois grupos foram similares.³ Nenhum novo conceito surgiu do esforço internacional de seqüenciar o genoma humano e o debate filosófico ficou minimizado frente ao deslumbramento de se ter em mãos a seqüência completa do genoma humano.

As questões de sempre em um novo contexto: aspectos éticos, legais e sociais do PGH

As maiores contribuições do PGH estão no campo tecnológico e científico, no entanto, durante os anos de execução desse projeto foram levantadas questões referentes às implicações éticas e morais do conhecimento da seqüência de DNA dos seres humanos. Discutiremos a seguir um temor que nasceu do debate sobre o que fazer com a informação genética individual. O medo do nascimento de um modo moderno de discriminação, a “discriminação genética”, permeou os debates sobre a ética da utilização de informações genéticas individuais.

O medo da discriminação

O temor de que os resultados das pesquisas sobre o genoma humano tenham um uso político, favorecendo alguns grupos específicos, numa espécie de “eugenia moderna”, ainda é a preocupação de alguns cientistas, advogados, filósofos e representantes de diferentes segmentos da sociedade. Talvez a utilização das informações genéticas individuais com o propósito de discriminar não venha a ocorrer por causa do debate que surgiu logo no início do PGH e espera-se que sejam tomadas providências legais para evitar situações onde o conteúdo genético de um indivíduo seja usado para discriminá-lo.

² J.C. Mullikin & A.A. McMurray, “Sequencing the Genome, Fast”, *Science* 283 (1999): 1867-1868; E. Marshall, E. Pennisi & L. Roberts, “In the Crossfire: Collins on Genomes, Patents, and ‘Rivalry’”, *Science* 287 (5462, 2000): 2396-2398; E. Pennisi, “Finally, the Book of Life and Instructions for Navigating It”. *Science* 288 (5475, 2000): 2304-2307.

³ International Human Genome Sequencing Consortium, “Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome”, *Nature* 409 (2001): 860-921; J.C. Venter, M.D. Adams, E.W. Myers, P.W. Li, et al., “The Sequence of the Human Genome”, *Science*, 291 (5507, 2001): 1304-1351.

“A promessa fantasma de diagnóstico precoce de umas poucas doenças hereditárias está sendo substituída [...] por toques de um programa eugênico direcionado ao ‘pobre, enfermo e desprivilegiado’. Serão eles transformados (ou talvez todos eliminados) por aplicações eugênicas da tecnologia genética?”⁴

Durante os mais de 10 anos de execução do PGH, cerca de 3% dos orçamentos anuais foram destinados ao estudo dos aspectos éticos, legais e sociais (ELSI – *Ethical, Legal and Social Issues*) relacionados ao conhecimento do genoma humano. O ELSI, maior programa em bioética do mundo ainda em atividade, canaliza as preocupações da sociedade com relação à possível utilização das informações geradas pelo PGH como instrumento de discriminação por instituições, empresas, escolas, entre outros. Muito ainda deverá ser discutido sobre questões como “quem deve ter acesso à informação genética pessoal e como ela deverá ser utilizada?”, “a quem pertence e quem controla a informação genética?”⁵

O uso inadequado de resultados de pesquisas científicas para atender a propósitos políticos ocorreu muitas vezes na história da humanidade. A eugenia foi um caso extremo de mau uso da genética pelo governo nazista alemão. As origens do movimento eugênico são complexas e a introdução da genética no movimento data do início do século XX.⁶

De acordo com J. Beckwith, muitos geneticistas importantes do início do século XX apoiaram os eugenistas e até mesmo tornaram-se membros ativos do movimento, usando os novos conceitos da genética como explicação para a suposta inferioridade de certos grupos étnicos e de classes sociais baixas. Os eugenistas afirmavam que fenômenos sociais como a criminalidade, a pobreza e características, como por exemplo, a inteligência, podiam ser atribuídos aos genes. Nessa época, os EUA passavam por muitos problemas sociais e uma explicação que tirasse dos governantes a responsabilidade pelos problemas e a transferisse para defeitos genéticos de indivíduos ou grupos deveria ser muito atrativa para os escalões mais altos da sociedade.

Essa combinação de movimento social com uma base científica aparente permitiu aos eugenistas ter um impacto social importante. Em vários estados norte-americanos havia leis que permitiam esterilização por causa de “pouca” inteligência, por problemas de

⁴ S.E. Luria, “Human Genome Program”, *Science* 246 (4932, 1989): 873-873.

⁵ H.T. Greely, “Legal, Ethical and Social Issues in Human Genome Research”, *Annual Reviews in Anthropology* 27 (1998): 473-502.

⁶ J. Beckwith, “Reductionism in Molecular Biology”, in *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*, Ed. S. Sarkar (Dordrecht: Kluwer, 1996); D.J. Kevles, “Out of Eugenics: The Historical Politics of the Human Genome”, in *The Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Ed. D.J. Kevles & L. Hood (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1992); D.B. Paul, *Controlling Human Heredity: 1865 to Present*. (New Jersey: Humanities Press, 1995); D.B. Paul, “Eugenic Anxieties, Social Realities and Political Choices”, in *Are Genes Us? The Social Consequences of the New Genetics*, Ed. C.F. Cranor (New Brunswick NJ: Rutgers University Press; 1994); D.B. Paul, “Is Human Genetics Disguised Eugenics?”, in *Genes and Human Self-knowledge: Historical and Philosophical Reflections on Modern Genetics*, Ed. R.F. Weir, S.C. Lawrence & E. Fales. (Iowa City: Iowa University Press, 1994); L.E. Kay, *The Molecular Vision of Life* (New York: Oxford University Press, 1993). Para estudos sobre o movimento eugênico no Brasil vide L.A. Castañeda, “Da Eugenia à Genética: Alcoolismo e Hereditariedade nos Trabalhos de Renato Kehl”, *Anais do VI Seminário Nacional em História da Ciência e Tecnologia*, 1997; L.A. Castañeda, “Francis Galton y los Teóricos Racistas Brasileños: Nina Rodrigues y la Idea de Raza”, in *Estudios de Historia Social de las Ciencias Químicas y Biológicas*, Ed. P.A. Pastrana (México, DF: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, 2, 1995).

criminalidade e outras características “geneticamente determinadas”. Em 1924, o Congresso dos EUA aprovou uma restrição para imigração de indivíduos vindos de algumas regiões da Europa, como dos países do leste europeu, por serem considerados inferiores. O movimento eugênico americano do início do século XX foi da teoria acadêmica para o público, através da mídia e, devido a atitudes da sociedade, gerou a formulação da política social da época.⁷

Na década de 1950, teve início uma grande rejeição dos argumentos eugênicos pela sociedade, como por exemplo a crítica ao conceito de raça:

“A repulsa universal às políticas eugenistas dos nazistas pós Segunda Guerra Mundial levou a uma rejeição de muitas das propostas gerais do movimento eugênico. Em particular, a proposta de que os traços comportamentais humanos e os problemas sociais teriam suas origens na genética foi substituída pela proposta de que o ambiente era o fator determinante desses aspectos.”⁸

Entretanto, no final dos anos 60, argumentos pró determinantes genéticos para vários traços do comportamento começaram a atrair a atenção novamente:

“Um dos primeiros e mais dramáticos casos foi a proposta de que homens com um cromossomo Y extra (homens XYY) eram mais agressivos que os homens normais (...) e apresentavam uma susceptibilidade a levar vidas criminais (...) Apesar das fracas evidências, o mito do ‘cromossomo criminoso’ tomou conta da imaginação coletiva (...) Depois de alguns anos (...) ficou claro que homens XYY não eram hiper-agressivos nem viviam vidas de criminosos (...) Mas, quando essas conclusões foram alcançadas, o mito do XYY já havia sido apresentado como fato nos jornais, revistas populares, textos de biologia para colégio e textos de psicologia e psiquiatria de faculdades de medicina.”⁹

Seguindo essa linha surge, nos anos 70, a sociobiologia, que sugere que o comportamento social humano seria fortemente influenciado pelo genótipo. Muitos sociobiologistas argumentam que o comportamento social dos animais, incluindo os seres humanos, é uma consequência da evolução tendo, portanto, uma base genética.¹⁰

Atualmente, temos uma situação onde, embora muitos pesquisadores estejam sugerindo que traços de personalidade sejam determinados geneticamente, as leis e as discussões éticas são no sentido contrário ao que ocorreu no início do século passado,

⁷ Beckwith, 173-174.

⁸ Ibid., 174.

⁹ Ibid., 175.

¹⁰ Um dos primeiros trabalhos foi o, hoje clássico, livro de divulgação do zoólogo D. Morris, *O Macaco Nu*.

talvez numa tentativa de evitar que algo similar ao que ocorreu quando a ciência foi usada pelos nazistas aconteça novamente.

Genética *versus* ambiente: alguns estudos de caso

Vários trabalhos na literatura científica apresentam tentativas de fazer a associação genótipo-fenótipo para distúrbios do comportamento, como por exemplo, distúrbio bipolar, alcoolismo, esquizofrenia, dependência química, ansiedade, psicoses, depressão, entre outros. Stoltenberg e Burmeister apontam dois possíveis problemas encontrados nos estudos de genes candidatos relacionados a distúrbios do comportamento. Primeiro, como muitos laboratórios estudam os genes candidatos mais “atraentes” existe um viés no sentido de se encontrar mais resultados positivos publicados. Segundo, a estratificação da população pode resultar em associações falso-positivas que persistem mesmo quando se estudam grandes amostras.¹¹

A literatura científica está repleta de trabalhos mostrando tanto a influência de genes únicos ou múltiplos no comportamento humano, quanto influências do meio nos traços complexos de personalidade e seus distúrbios.¹²

“Estudos de doenças complexas provavelmente revelarão heterogeneidades genéticas nas quais indivíduos terão fenótipo similar baseado em genótipos diferentes, interações gene - ambiente e gene - gene que irão complicar a interpretação dos resultados. A identificação de variações gênicas que contribuem para distúrbios complexos do comportamento também irão melhorar a compreensão da nosologia da doença, melhorar as estratégias de prevenção, bem como indicar melhores alvos para tratamentos farmacológicos e comportamentais. Esses benefícios potenciais deveriam incentivar a busca de genes cujas variantes podem nos dar pistas sobre esses importantes aspectos da condição humana.”¹³

Vemos aqui que o conhecimento do genótipo de um indivíduo possibilitará uma informação sobre a *probabilidade* que esse indivíduo tem de apresentar um determinado distúrbio de comportamento, mas não a *certeza* de que ele apresentará tal comportamento.

“[A] interdependência do biológico e do cultural é muitas vezes subestimada, quando não pura e simplesmente negada, por razões ideológicas e políticas. Em vez de considerar estes dois fatores

¹¹ S.F. Stoltenberg & M. Burmeister, “Recent Progress in Psychiatric Genetics: Some Hope but No Hype”. *Human Molecular Genetics*, 9(6, 2000): 927-935.

¹² Para revisões vide D. Wahlsten, “Single-Gene Influences on Brain and Behavior”, *Annual Reviews of Psychology*, 50 (1999): 599-624; M. McGue & M.J. Bouchard Jr., “Genetic and Environmental Influences on Human Behavioral Differences”, *Annual Reviews of Neurosciences* 21 (1998): 1-24.

¹³ G.R. Uhl, L.H. Gold & N. Risch, “Genetic Analysis of Complex Behavioral Disorders”, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 94 (1997): 2785-2786.

complementares e indissolúvelmente ligados na formação do ser humano, procura-se colocá-los em oposição. Pretende-se ver na hereditariedade e no meio ambiente duas forças antagônicas cuja parte respectiva se procura determinar numericamente, no que diz respeito ao comportamento e aptidões do indivíduo. Como se na gênese do comportamento humano e suas perturbações estes dois fatores devessem excluir-se mutuamente.”¹⁴

Este é o posicionamento mais freqüentemente encontrado na literatura científica. Grupos que estudam a influência dos fatores genéticos, polimorfismos ou mutações em genes específicos, sobre os traços complexos da personalidade e seus distúrbios geralmente negligenciam fatores ambientais ou culturais. Da mesma maneira, aqueles que defendem as influências do meio, geralmente diminuem muito o grau de influência exercido pelos genes.

O alcoolismo é um dos distúrbios de uso de drogas mais estudados e vários trabalhos correlacionam os receptores de dopamina (um neurotransmissor) com o consumo excessivo de álcool, bem como associações de suscetibilidade à dependência de álcool com cromossomos específicos, como é o caso, por exemplo, do cromossomo 19. Apesar das várias tentativas ainda não está claro que as associações possam, realmente, ser feitas, já que os fatores ambientais (sociais e culturais) têm um inegável papel no desenvolvimento do fenótipo do indivíduo e os trabalhos em psiquiatria genética não levam em consideração os fatores ambientais.¹⁵

Segundo G.A. Madrid e colaboradores, a grande variabilidade de resultados em estudos de associação tornou-se um aspecto importante na psiquiatria genética. De acordo com esses autores, até 2001 foram realizados cerca de 20 estudos de associação entre polimorfismos em DRD2 (gene do receptor de dopamina da família D₂) e alcoolismo, sendo que cerca de metade sustenta a associação e metade não.¹⁶

Populações indígenas americanas são consideradas um bom objeto de estudo para análise de associação genética porque a taxa de alcoolismo entre seus integrantes é bastante alta, cerca de 80% dos homens e 50% das mulheres apresentam algum grau de alcoolismo; essas populações são bastante homogêneas genética e culturalmente; são restritas geograficamente; e famílias numerosas são bastante comuns. Um dos estudos utilizando uma população indígena americana procurou evidências para uma possível correlação entre regiões dos cromossomos 4 e 11 e alcoolismo. Os resultados do trabalho sugerem uma associação entre uma região do cromossomo 11p, próximo à localização dos genes DRD4 (gene do receptor de dopamina da família D₄) e TH (tirosina hidroxilase, uma das enzimas da biossíntese de serotonina) e no cromossomo 4p, próximo ao gene do receptor β 1 de GABA (ácido γ -aminobutírico, um neurotransmissor inibitório) e do gene ADH (álcool desidrogenase, enzima que catalisa a primeira etapa da via metabólica de etanol).

¹⁴ F. Jacob, *O Jogo dos Possíveis* (Lisboa: Gradiva, 1992), 125.

¹⁵ E.P. Noble, “Addiction and its Reward Process through Polymorphisms of the D2 Dopamine Receptor Gene: A Review”, *European Psychiatry* 15 (2, 2000): 79-89; S.Y. Hill, n. Zezza, G. Wipprecht, X. Jie, et al., “Linkage Studies of D2 and D4 Receptor Genes and Alcoholism”, *American Journal of Medical Genetics* 88 (6, 1999): 676-685; A.M. Valdes, S.K. McWeeney & G. Thomson, “Evidence for Linkage and Association to Alcohol Dependence on Chromosome 19”, *Genetic Epidemiology* 17 (Suppl. 1, 1999): S421-6.

¹⁶ G.A. Madrid, J. Macmurray, J.W. Lee, B.A. Anderson, et al. “Stress as a Mediating Factor in the Association between the DRD2 TaqI Polymorphism and Alcoholism”, *Alcohol* 23 (2001): 117-122.

Entretanto, esse estudo não discute a situação desses índios com relação à perda de sua cultura, assimilação da cultura americana, nível econômico em relação ao resto do país e possíveis situações de conflito que gerem estresse, fatores que poderiam ser tão ou mais importantes do que os determinantes genéticos encontrados.¹⁷

Estudos mostram que a introdução do álcool nas populações indígenas americanas pelos europeus trouxe conseqüências devastadoras para aquelas populações. Este é um bom exemplo do confronto genótipo-cultura. Foi observado que embora desde a década de 60 tenha ocorrido uma diminuição nas mortes relacionadas ao consumo de álcool, houve um aumento da taxa no final dos anos 80 e, atualmente, é cerca de cinco vezes maior do que para outras raças nos Estados Unidos:

“Existe uma gama de explicações para as altas taxas de problemas relacionados ao álcool entre os Índios e nenhuma delas, necessariamente, exclui as outras (...) Talvez a mais antiga, de uma forma ou de outra, é que os Índios não podem beber porque, biologicamente, são incapazes de fazê-lo. Esta explicação continua a ser objeto de investigação científica empírica e é baseada na prerrogativa de que existe um mecanismo genético que é uma causa necessária para o abuso de álcool: sem tal mecanismo os Índios não teriam os problemas com álcool que têm. Uma revisão recente indica, no entanto, que não foi encontrada uma evidência clara para esta hipótese (...) A segunda explicação para as altas taxas de abuso de álcool entre os Índios é que a aculturação, estresse e pobreza são as causas (...) De acordo com esta explicação, os Índios bebem excessivamente porque suas próprias sociedades e culturas não estão mais intactas e eles estão privados do acesso aos bens da sociedade que os englobou. Uma terceira e ainda mais recente explicação é que a maneira como as pessoas se comportam quando consomem álcool é aprendida. No contexto no qual os Índios aprenderam a usar álcool – uma situação de fronteira na qual as restrições sociais foram afrouxadas e o uso de álcool foi relacionado a tempo livre das obrigações normais de uma pessoa – o comportamento festivo, irrestrito e algumas vezes violento que é normalmente imaginado para caracterizar o hábito de bebida dos Índios foi, e continua sendo, a norma (...)”¹⁸

Aparentemente, os fatores biológicos, ou mais precisamente genéticos, para explicar o fato de que existe uma alta taxa de dependência de álcool entre as populações indígenas americanas têm menos força do que os possíveis motivos sociais e culturais. A segunda e terceira hipóteses para explicar o problema abordam aspectos de aculturação, aprendizado,

¹⁷ J.C. Long, W.C. Knowler, R.L. Hanson, R.W. Robin, et al. “Evidence for Genetic Linkage to Alcohol Dependence on Chromosomes 4 and 11 from an Autosomal-wide Scan in an American Indian Population”, *American Journal of Medical Genetics* 81 (3, 1998): 216-221.

¹⁸ S.J. Kunitz & J.E. Levy, “Changes in Alcohol Use among Navajos and other Indians of the American Southwest”, in *Drugs and Narcotics in History*, Ed. R. Porter & M. Teich (Cambridge: Cambridge University Press, 1995), 133-134.

estresse, entre outros fatores que podem ser considerados “ambientais” e que estariam influenciando o fenótipo desses indivíduos.

Agressividade e outros traços relacionados à raiva são parcialmente herdados, segundo estudos realizados com gêmeos. Embora ainda não seja totalmente comprovado, evidências indicam que baixos níveis do neurotransmissor serotonina no sistema nervoso central são associados ao aumento da agressividade, em especial, a de natureza impulsiva. Baixos níveis de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um metabólito da serotonina, no líquido cérebro-espinhal de macacos *rhesus*, também estão associados à agressividade, comportamentos de alto risco, brigas e mortalidade prematura. Os pesquisadores acreditam que os fatores genéticos que controlam a síntese, liberação, recaptação e metabolismo da serotonina podem ser responsáveis por uma parte do comportamento agressivo e a variação do comportamento entre indivíduos poderia ser determinada por polimorfismos nos genes que exercem funções de controle dos níveis de serotonina. Diversos genes que codificam elementos do sistema da serotonina apresentam polimorfismos. Esses genes incluem os que codificam a triptofano hidroxilase (TPH, enzima limitante da biossíntese de serotonina), o transportador de serotonina, a monoamino oxidase e diversos receptores de serotonina. Embora tenha sido estudada uma possível correlação entre o polimorfismo do gene da TPH e agressão impulsiva, ainda não foi demonstrada uma associação.¹⁹

Outro estudo de associação de polimorfismo do gene da TPH com várias doenças psiquiátricas (distúrbio afetivo bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo, anorexia nervosa, doença do pânico e alcoolismo) mostrou que não existe correlação entre o genótipo e o distúrbio: “[Os] resultados sugerem que a seqüência codificante do gene TPH não contém variantes em abundância e não deve exercer um papel importante na vulnerabilidade à diversas psicopatologias nas quais um *turnover* reduzido de serotonina tem sido implicado.”²⁰

Atualmente, várias pesquisas enfocam também os mecanismos moleculares envolvendo receptores dopaminérgicos, já que a maioria das drogas que têm potencial para causar dependência exerce seus efeitos através desse sistema neuronal. A função do neurotransmissor dopamina é mediada por diferentes grupos de receptores denominados receptores D₁-D₅. Por um lado, resultados de diversas pesquisas revelam uma associação do receptor DRD2 (receptor para dopamina pertencente à família D₂) ao desenvolvimento de distúrbios de uso de drogas. Em oposição a estes, outros estudos não comprovam essa associação.²¹

Os polimorfismos nos genes dos receptores de dopamina não estariam, segundo alguns pesquisadores, relacionados somente ao uso de drogas, mas estariam relacionados também a alguns traços de personalidade. Pesquisadores encontraram associação de polimorfismos nos genes de DRD2 e DRD4 com a “busca de novidade”, um dos traços de

¹⁹ S.B. Manuck, J.D. Flory, R.E. Ferrell, K.M. Dent, et al., “Aggression and Anger-Related Traits Associated with a Polymorphism of the Tryptophan Hydroxylase Gene”, *Biological Psychiatry* 45 (5, 1999): 603-614.

²⁰ L. Han, D.A. Nielsen, N.E. Rosenthal, K. Jefferson, et al., “No Coding Variant of the Tryptophan Hydroxylase Gene Detected in Seasonal Affective Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, Anorexia Nervosa and Alcoholism”, *Biological Psychiatry* 45 (5, 1999): 615-619, 615.

²¹ R. Tarter, M. Vanyukov, P. Giancola, M. Dawes, et al. “Etiology of Early Age Onset Substance Use Disorder: A Maturational Perspective”, *Development and Psychopathology* 11 (1999): 657-683.

personalidade medidos. Por outro lado, não foram encontradas associações com outros traços testados, como por exemplo, “persistência”.²²

Da mesma maneira, estudos que minimizam o papel dos determinantes genéticos no desenvolvimento de algum tipo de comportamento também estão disponíveis na literatura. Um estudo realizado com gêmeas sobre o uso de substâncias ilícitas em geral (maconha, sedativos, estimulantes, cocaína e alucinógenos) mostrou que a magnitude da influência de fatores genéticos variou de 3% para opiáceos a 59% para maconha. O estudo mostra que as drogas avaliadas compartilham fatores genéticos e ambientais que contribuem para a vulnerabilidade ao seu uso, porém o grau de influência dos fatores difere dependendo da droga. Também, nenhum fator genético ou ambiental específico que contribuísse significativamente para o uso das substâncias foi encontrado.²³

Outro trabalho que investiga as influências ambientais sobre o uso e abuso de drogas mostra que a hereditariedade do uso e abuso de drogas ilícitas (por exemplo, maconha e anfetaminas) é moderado (25% ou menos), enquanto que a herança do uso de tabaco e dependência de nicotina é maior (40% a 60%). Assim, os autores sugerem que, “o risco herdado para o abuso de substâncias ilícitas é consideravelmente moderado devido ao controle exercido pelo ambiente, pelo menos na adolescência.”²⁴

Entretanto, esses dados não implicam em que a procura de marcadores genéticos para o risco de uso e abuso de substâncias não seja importante, pois um fator hereditário moderado na adolescência pode se transformar num fator forte na idade adulta. É bem provável que nunca cheguemos a uma explicação puramente biológica, encontrando determinantes genéticos para traços complexos da personalidade ou para distúrbios do comportamento porque o modelo que usamos para explicar os fenômenos biológicos não comporta explicações para fenômenos psíquicos ou psicológicos.

Por outro lado, não podemos ignorar a quantidade de trabalhos que demonstram que, em maior ou menor grau, alguns traços são herdados. Como discutido anteriormente, o abuso de substâncias psicoativas tem um forte componente cultural que varia entre diferentes grupos culturais e varia, também, de época para época, assim, uma droga considerada ilícita em um grupo, em uma cultura específica ou num determinado período de tempo pode não ser considerada dessa maneira se o seu uso for analisado em outro contexto social, cultural e histórico.

É possível também que a utilização da genética para explicar ou justificar um conjunto de problemas sociais tenha uma característica cíclica de aparecimento, surgindo, fortalecendo-se e sendo repudiada. A utilização das informações do PGH corroborada pelos estudos de associações entre genes e distúrbios do comportamento, como alcoolismo e abuso de drogas, podem servir no momento atual, como justificativa para uma série de problemas sociais que estão sem solução em várias partes do mundo. De acordo com essa estratégia, pode-se dizer que os alcoólicos e dependentes não podem ser recuperados ou

²² Os traços de personalidade são medidos por questionários padrões que avaliam impulsividade, extravagância, reserva, excitabilidade exploratória, confiança, sentimentalismo, insensibilidade, persistência, independência, etc. E. P. Noble, T.Z. Ozkaragoz, T.L. Ritchie, X. Zhang, et al. “D2 and D4 Dopamine Receptor Polymorphisms and Personality”, *American Journal of Medical Genetics*, 81 (3, 1998): 257-267.

²³ L.M. Karkowski, C.A. Prescott & K.S. Kendler, “Multivariate Assessment of Factors Influencing Illicit Substance Use in Twins from Female-Female Pairs”, *American Journal of Medical Genetics*, 96 (2000): 665-670.

²⁴ M. McGue, I. Elkins & W.G. Iacono, “Genetic and Environmental Influences on Adolescent Substance Use and Abuse”, *American Journal of Medical Genetics*, 96 (2000): 671-677, 671.

têm que ser excluídos da sociedade porque eles apresentam um “defeito genético” que não pode ser corrigido. Ou seja, não existiriam ações possíveis no âmbito da educação ou da assistência psicológica, já que o problema não seria do ambiente. Outros problemas como a criminalidade, a violência, e até mesmo a pobreza, poderão ser tratados da mesma maneira.

Embora muitos grupos de pesquisa trabalhem para tentar demonstrar que traços da personalidade sejam determinados geneticamente, a maioria dos estudos não é conclusiva e deixa margem a dúvidas. A análise dos relatos de vários grupos de pesquisadores da área de psiquiatria genética sugere que existe uma espécie de “desejo” de que as associações sejam claras, objetivas e inegáveis, porém, até o momento, isto não ocorreu.

“Sempre que (...) [uma] correlação genética for sugerida para alguma conseqüência ética, legal ou econômica, haverá a tentação de explicá-la fundamentalmente – isto é, exclusiva ou exhaustivamente – pela genética e, portanto, fora da responsabilidade ou capacidade de controlar de um indivíduo.”²⁵

Na corrida pelas descobertas das possíveis associações entre genes e características comportamentais importantes, tanto os cientistas quanto o público podem tornar-se muito ansiosos no sentido de aceitar explicações genéticas para um grande número de fenômenos ética e socialmente importantes.

Conclusões

O anúncio do término do seqüenciamento dos 3 bilhões de nucleotídeos do genoma humano, em fevereiro de 2001, pelos dois principais grupos de seqüenciadores, o *International Human Genome Sequencing Consortium* e a *Celera Genomics* finalizou uma etapa desse projeto gigantesco que foi o PGH, cujo início data de 1990.

Dos artigos publicados podemos extrair que ambos os grupos chegaram a conclusões parecidas e que, talvez para a surpresa de muitos mas não de todos, os avanços imediatos foram pequenos. Existe um enorme volume de informação, quanto a isto não há dúvidas, porém, o significado dessas informações para a compreensão da vida é mínimo.

Alguns apostam que os grandes avanços científicos relacionados ao genoma humano ainda estão por vir, porém uma boa parte dos cientistas acredita que esses avanços serão somente para a medicina, mais especificamente no desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e de novas drogas.

Para a biologia não houve mudança conceitual e nenhuma nova teoria foi formulada a partir dos dados de seqüência dos diversos genomas, resultado do seqüenciamento dos genomas de espécies-modelo. Talvez algumas novidades surjam nas teorias sobre a evolução dos organismos. A evolução molecular lucrou com os diferentes

²⁵ T.H. Murray, “Ethical Issues in Human Genome Research”, in *The Ethical Dimensions of the Biological Sciences*, Ed. R.E. Bulger, E. Heitman & S.J. Reiser (Cambridge: Cambridge University Press, 1992), 292.

projetos genoma, pois agora é possível fazer comparações de genes de várias espécies e saber, por exemplo, quais regiões foram preservadas, quais segmentos foram duplicados ou quais foram perdidos, levando, por exemplo, a alterações na classificação filogenética de algumas espécies.

O aspecto que gera insegurança é a possível utilização indevida das informações genéticas individuais como forma de discriminação. Os estudos de associação entre genes e traços complexos do comportamento e seus distúrbios como, por exemplo, o abuso de drogas, traz o temor da discriminação com base no genótipo.

Uma leitura atenta do “livro da vida”, como lembra F. Jacob, deve levar em conta não só os fatores biológicos e genéticos, mas também os fatores ambientais, sociais e culturais. Algo que, imediatamente, lança questões importantes e diversas que pertencem à interface entre as ciências biológicas e as ciências humanas. Questões que, mesmo que ocorram futuros aprimoramentos e ampliações do modelo molecular, não poderão ser respondidas.

Lembremos que o genoma de um organismo não é nada mais que um polímero composto de nucleotídeos onde estão codificadas informações importantes para o funcionamento de aquele ser vivo, porém essas informações são limitadas aos aspectos biológicos. As influências do ambiente não podem ser esquecidas ou menosprezadas, principalmente nos seres humanos, onde os efeitos da cultura, da sociedade e da educação são fundamentais para que cada indivíduo seja como é.

Enfim, parecem faltar muitas, talvez incontáveis, páginas por ler no livro da vida.

Agradecimentos.

A autora agradece a leitura atenta deste trabalho pela Profa. Dra. Ana Maria Alfonso-Goldfarb e suas valiosíssimas críticas e sugestões.

Marimélia A. Porcionatto

Biologia Molecular; Biologia Celular; Neurobiologia

Professora Adjunta da Disciplina de Biologia Molecular, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Estado de São Paulo/Escola Paulista de Medicina

e-mail: marimelia.bioq@epm.br