

## DETEÇÃO DOS PORTADORES DE GENS INDESEJÁVEIS

RAUL BRIQUET JUNIOR

Universidade Rural do Brasil

Os gens indesejáveis, isto é, que produzem efeitos nocivos ao organismo são, via de regra, recessivos. Este fato é fácil de compreender. Quando um gen de efeito prejudicial ao indivíduo é dominante, ele manifesta o seu efeito, tanto nos homozigotos como nos heterozigotos e é, portanto, eliminado da população se houver eliminação desses indivíduos. O gen recessivo, porém, devido à recessividade, fica inibido nos heterozigotos e, através destes, permanece na população.

Quando um desses gens é **completamente** recessivo, o heterozigoto nada apresenta com relação aos efeitos desse gen. Si porém, o gen é **parcialmente** recessivo (ou, por outro lado, o seu alelo é parcialmente dominante), então é possível o heterozigoto apresentar alguns efeitos desse gen.

Até agora, a Genética vinha citando exemplos, quase todos, de dominância e recessividade completas. Mas, os estudos mostraram a existência de muitos casos de nítida recessividade parcial. Mais ainda, muitos casos considerados antes de recessividade ou dominância completas, na realidade não o eram. E' que apenas alguns aspectos gerais eram analisados, a **grosso modo**. Análises mais acuradas, no domínio mais íntimo da morfologia ou da fisiologia do organismo, vieram mostrar detalhes em que se podia apreciar a incompletude da dominância ou da recessividade, não devidamente vistos antes. Os estudos têm progredido nesse setor, admitindo-se hoje que a situação mais geral em Genética seja, talvez, essa, da incompleta recessividade. A questão é, porém, como identificar essa incompletude.

Trabalhos diversos de STERN e outros mostraram que 75 gens letais aparentemente recessivos completos em **Drosophila**,

isto é, sem efeito nítido no heterozigoto, tinham, no entanto, efeitos na viabilidade do heterozigoto. A tendência era para a diminuição da viabilidade, mas alguns manifestaram efeito aumentativo. Outros trabalhos, inclusive de brasileiros vieram salientar êsse efeito do gen no heterozigoto, antes não devidamente apreciado. Mesmo em plantas em plantas resultados semelhantes foram obtidos.

A proporção de heterozigotos na população, admitindo-se reprodução ao acaso, em relação ao homozigoto recessivo é tanto maior quanto mais raro fôr o gen recessivo. A maioria das desordens orgânicas sérias é controlada por gens recessivos e raros.

Assim sendo, é de esperar uma **relativa** alta proporção de **portadores** (heterozigotos) dêsse gen. A relação entre heterozigotos e homozigotos recessivos, numa população panmítica é :

$2p$

tica é :  $\frac{2p}{(1 - p)}$  e por aí se vê que, quando a fre-

quência do gen recessivo  $(1 - p)$  tende para zero, o numerador  $2p$  tende para o infinito. Quanto menos frequente fôr o homozigoto recessivo portanto, tanto maior a **proporção** de indivíduos da população que são portadores dêle. Considerando que há muitos dêsses gens, a probabilidade de um indivíduo ser portador de um ou vários é muito alta. O quadro abaixo mostra bem as **proporções relativas** dos genótipos, à medida que cai a frequência do recessivo :

Proporção do gen recessivo (porcentagem)	% de <u>AA</u>	% de <u>aa</u>	Número de <u>AA</u> para cada <u>aa</u>
50	50	25	2
20	32	4	8
10	18	1	18
2	3,92	0,04	98
1	1,98	0,01	198
0,2	0,39	0,0004	998
0,1	0,19	0,0001	1998

Identificar, se possível, os heterozigotos, para evitar que produzam os homozigotos recessivos, é tarefa de importância prática. Naturalmente, no homem, não há êsse contrôle da reprodução, sendo o problema, portanto, mais científico do que prático, embora possam os humanos, espontaneamente, evitar

a reprodução. Na criação de animais domésticos, porém, o problema é de grande importância prática. Nestas, devemos recordar, a reprodução, via de regra, é dirigida, não sendo, pois, panmítica. Assim sendo, aquelas proporções zigóticas não são como foi considerado, porém, outras, que dependem do tipo de seleção empregada. De qualquer modo, porém o problema da identificação do heterozigoto continua de pé.

Do ponto de vista aqui considerado, é indiferente tratar-se de um gen incompletamente dominante ou incompletamente recessivo. O problema é o do heterozigoto e, como tal, pouco importa que o alelo em questão atue para um lado ou para outro do par alelomorfo.

Geneticamente \*, a identificação dos heterozigotos seria experimentalmente fácil. Basta acasalá-los com os homozigotos recessivos para produzirem descendentes recessivos (caso sejam heterozigotos). No caso de animais domésticos, em que os recessivos são eliminados e o macho é o mais importante reprodutor, como em bovinos, por exemplo, o acasalamento de um touro com varias vacas (sabidamente heterozigotas), é o teste genético do touro. Naturalmente, as chances de se afirmar a homozigose ou heterozigose do macho depende do número de vacas com que foi ele casado. Para o caso de um só gen recessivo, as chances do macho ser **portador** do gen são as abaixo mencionadas, de acôrdo com o número de fêmeas portadoras com que foi ele acasalado, **não resultando nenhum filho recessivo** dêsses acasalamentos. As chances abaixo são em percentagem.

N. de fêmeas	Chance %
2	56,3
4	31,6
6	17,8
8	10,0
10	5,6
12	3,2
14	1,8
16	1,0

Outro processo genético seria a utilização da linkage, em pregando-se um gen de efeito patológico em ligação com ou-

\* Aqui chamamos processo genético àquele em que se procede a acasalamentos para observar a descendência. Caso contrário, dizemos método **não genético**.

tro gen normal, de ocorrência comum. O primeiro é chamado gen (ou locus) **marcado** e o segundo é o gen (ou locus) **marcador**. O emprêgo dessa técnica requer numerosas condições, difíceis de serem conseguidas na prática, mas ela tem sido utilizada, algumas vêzes, em genética humana ou com formas experimentais de laboratório. O gen marcado deve estar em linkage estreita com o marcador. Este deve ter alta frequência na população e deve ser distinguido, quando em homozigose e quando em heterozigose.

O meio de identificação a que nos referimos especialmente neste trabalho é, porém, o não **genético**. Em certos casos (homem) não se pode fazer acasalamentos experimentais. Em animais, quando se pode fazê-los, há perda de tempo, dinheiro e trabalho. O ideal é a identificação dos heterozigotos, diretamente sôbre êles, fenotipicamente.

Um bom exemplo, a êsse respeito, é o do gen para nanismo, em bovinos. O nanismo é relativamente frequente em bovinos de corte e é controlado por um gen recessivo autosomal. No que toca ao nanismo em si (encurtamento dos ossos longos), o gen parece ser recessivo completo, visto que os heterozigotos são do tamanho normal.\* Os homozigotos para o gen são anões. Entretanto, a partir de 1952 com os estudos de GREGORY e colaboradores, (1952) verificou-se que, análises mais cuidadosas poderiam revelar alguns efeitos do gen no heterozigoto. Alterações dos ossos da cabeça, produzidos provavelmente por disfunção de glândulas (tiróide, hipófise) eram identificáveis no heterozigoto, que se distinguiu assim dos homozigotos.

De fato, os estudos mostraram que as relações entre certas medidas podiam ser detectadas nos heterozigotos, medidas essas tomadas com um aparelho especial, inventado pelos próprios pesquisadores, o qual foi denominado **perfilômetro**. As relações das alturas entre pontos básicos: junção parieto-frontal, meio da fronte e junção naso-frontal, foram consideradas "típicas" no heterozigoto para o gen do nanismo.

Outros métodos não genéticos de teste têm sido propostos para esse gen. Assim, por exemplo, a aplicação dos raios X na

---

\* Convém lembrar que o nanismo genético dos bovinos de corte apresenta aspectos diversificados e muito variáveis. Os anões quando conseguem viver, não atingem peso normal, sendo um prejuizo para o criador.

espinha dos bezerros, logo após o nascimento. As anomalias vertebrais são patentes e o método, segundo os autores (HIGH & alt., 1959) é de grande precisão, embora não seja prático para criadores.

Há, também, o chamado teste da insulina, que parece muito promissor.

Em 1956 foi descoberto que o coração dos anões tinha forma anormal (hipertrofia tipo beri-beri) e tentou-se separar heterozigotos de homozigotos pelo exame radiográfico e electrocardiográfico, sem exito contudo (DINKEL & alt., 1959).

Mais recentemente, outra linha de ataque foi aberta, com relação ao mesmo gen. Através de análises hematológicas foi possível demonstrar que, pelo menos quanto a certos componentes (ácidos nucleicos), as diferenças entre homozigotos e heterozigotos são patentes, segundo DOLLAHON & al. 1959. Outras técnicas, hematológicas foram sugeridas, como fragilidade maior dos eritrócitos (nos heterozigotos), taxa de hemoglobina e contagem de leucócitos, sem exito entretanto (TEMPLE & HAZEL, 1961).

E' preciso lembrar aqui que os detalhes detectáveis de análises bioquímicas ou processos fisiológicos, embora sejam campo mais fácil para mostrar pequenos desvios são, também, menos conclusivos. Por se referirem a processos complexos e sujeitos a numerosas influências extra-gênicas, as pequenas variações observadas podem ocorrer por conta exclusiva do ambiente. Vejamos, por exemplo, o caso da gôta, no homem.

Sabe-se que a gôta é controlada por um gen dominante parcial. Os homozigotos são reumáticos, mas os heterozigotos não apresentam reumatismo, senão apenas uma taxa elevada de ácido úrico no sangue. Através dessa taxa, far-se-ia a identificação do indivíduo heterozigoto. Mas todos sabemos quantas causas podem produzir taxa elevada de ácido úrico no sangue, mascarando-se o efeito do gen com influências metabólicas não genéticas (NEEL & SHULL, 1954; SORSBY, 1953).

Outro exemplo frizante do que acima se disse é a epilepsia. O heterozigoto teria apenas uma forma "frusta", identificável pelo encéfalograma, mas a variação deste pode se dar ao sabor de várias influências, podendo haver indivíduos geneticamente normais com o encéfalograma alterado (SORSBY & alt., 1953).

Muitos casos de identificação de heterozigotos, através de análises bioquímicas, como as recentemente aplicadas com

referência à taxa sanguínea de fenilalanina, galactose etc. são dessa natureza imprecisa, em face da variação dessas taxas ao sabor de influências múltiplas do ambiente extra-gênico (STRAUSS, 1960).

Tais situações conduzem à conclusões imprecisas e é necessário, para contornar isso, obter diferentes outras informações, formando-se assim um "quadro de desvios". Dêsse modo, teríamos uma análise "estatística" de identificação, menos sujeita a essas influências ambientes. Mas, mesmo assim, é de se admitir que algumas influências externas tenham vários efeitos simultâneos, podendo até ser o meio, por si só, responsável por todo **quadro de desvios**, embora isso seja menos provável.

Como dissemos, os estudos têm progredido, recentemente, no sentido de identificar o heterozigoto. No que toca ao homem, convêm lembrar que, em 1953, NEEL (1954) apresentou uma lista de nada menos do que trinta e três doenças identificáveis não geneticamente no heterozigoto. A maioria, porém, cai no caso de imprecisão conclusiva por possíveis influências ambientes as quais, usualmente não são bem conhecidas ou controláveis. Posteriormente, a lista foi aumentada (FALLS & NEEL, 1954).

Se o gen está em cromossômio sexual **X** o problema do heterozigoto, no caso dos mamíferos, se refere às fêmeas. Só estas podem ser homozigotas ou heterozigotas. Os machos são sempre **hemizigotos**, isto é, só transportam um alelo, visto só terem um cromossômio **X**. Um exemplo dêsse caso é a retinite pigmentosa, do tipo sexual (pois há outros, controlados por gens autosomais). As mulheres heterozigotas não têm a retinite pigmentosa, mas apresentam um reflexo especial típico de fundo de olho. Tal fato, porém, não é sempre observado nas diferentes famílias (SORSBY & alt., 1953).

As vêzes a identificação do heterozigoto é bem clara e conclusiva, pois se refere a características pouco ou nada influenciadas pelo meio. Está nesse caso o exemplo das relações de medidas, na cabeça, com relação ao gen do nanismo em bovinos e que citamos inicialmente. Um outro exemplo interessante é o da anemia produzida pela hemoglobina "S", parcialmente dominante sobre hemoglobina normal humana. Os homozigotos "SS" têm hemoglobina anormal sendo as células distorcidas (forma de foice) e que são facilmente destruídas, produzindo-se anemia fatal. O gen tem, pois, efeito letal. Os heterozigotos (Ss) têm algumas células em forma de foice

apenas e não desenvolvem anemia. Aqui temos um caráter sanguíneo não alterável pelas influências comuns, de modo que a detecção do heterozigoto fica fácil. Basta uma gôta de sangue e o tempo de espera da distorção da hemácias (em ausência de oxigênio). Pode-se ver, obviamente, a grande importância médica preventiva de uma detecção dessa natureza, sendo de lamentar que não seja possível fazer isso em todos os casos (PENROSE & alt., 1961).

Em alguns casos, o gen só produz efeito típico e visível na idade adulta. Com relação a tais gens, independentemente de serem dominantes ou recessivos, completos ou não, o indivíduo imaturo pode ser considerado um portador "no tempo". Se identificado cedo, poderia ser impedido de se reproduzir, evitando, assim, a transmissão do gen. Tal é o caso, por exemplo, da coreia de Huntington, que se manifesta depois dos 30 anos (embora haja casos mais precoces). O exame do encefalograma pode revelar os indivíduos que, futuramente, manifestarão o efeito pleno do gen, visto já terem algumas alterações do EEG\* Tal teste é do tipo precário, pois há EEG alterados em indivíduos que não têm o gen. Além disso, tais exemplos de "ação no tempo" são raros (SORSBY & alt., 1953).

#### LITERATURA

CORDEIRO, A. R. — apud HADORN.

DINKEL, C. A. et al., 1954 — Radiographic and eletrocardiographic studies of the bovine heart in relation to dwarfism. *Jour. Anim. Sci.* 19: 3.

DOHALLON, J. C. et al., 1959 — A compairason of certain blood constituents of the dwarf carrier and non carrier. *Jour Ann. Sci.* 18: 3.

DUNN, L. C. & T. DOBZHANSKY, 1941 — *Heredity, race and society*, Penguin, N. Y.

FALLS, H. F. & J. V. NEEL, 1954 — The detection of carriers of "recessive" genes. *Eug. Quart.* 1: 1.

GREGORY, P. W. et al., 1952 — Heterozygous expression of the dwarf gene in beef cattle. *The South Vet.* 4: 4.

\* Abreviatura de eletro-encefalograma.

- GREGORY, P. W. & B. B. BROWN, 1952 — A profilometer for studying head form of the bovine. **Jour. An. Sci.** 2: 4.
- HADORN, E., 1955 — Developmental Genetics and lethal factors, Methuen, Lo.
- HIGH, J. W. et al., 1959 — Evaluation of the X ray method for detecting animals heterozygous for the snorter dwarfism. **Jour. An. Sci.** 18: 4.
- KIDWELL, J. - apud SNAPP, 1960.
- MASSEY, J. W. et al. apud TEMPLE, 1961.
- NEEL, J. V. & W. J. SHULL, 1954 — **Human Heredity**, Univ. Chicago Press.
- PENROSE, L. S. et al., 1961 — **Recent advances in Human Genetics**, Churchill, Lo.
- SNAPP, R. R. & A. L. NEUMANN, 1960 — **Beef cattle**, J. Wiley, N. Y.
- SORSBY, A. et al. 1953 — **Clinical Genetics**, Butterworth, Lo.
- STRAUSS, B. S., 1960 — **An outline of Chemical Genetics**, W B. Saunders, Lo.
- TEMPLE, R. S. & L. N. HAZEL, 1961 — Some hematological techniques in study of snorter dwarfism. **Jour. Ani. Sc.** 20: 3.