

Genética na escola

Volume 16 • Nº 1 • 2021

- Conceitos em Genética
- Genética e Sociedade
- Na Sala de Aula
- Materiais Didáticos
- Um Gene

Índice

Conceitos em Genética

- Envelhecimento e danos no DNA2
Gustavo Satoru Kajitani, Davi Mendes, Camila Carrião Machado Garcia
- Seleção natural.....12
Sergio Russo Matioli

Genética e Sociedade

- Agrotóxicos: um vilão para o DNA?20
Thays Millena Alves Pedroso, Alice Tâmara de Carvalho Lopes, Akemi Vieira Hosokawa, Sabrina Sara Moreira Duarte, Mariana Cristina Teixeira de Moura, Jheneffer Sonara Aguiar Ramos, Daniela de Melo e Silva
- Os genes do xeroderma pigmentoso e a sensibilidade ao sol.....28
Ana Helena Sales Oliveira
- Coloração em peixes: de sua importância evolutiva ao seu valor comercial38
Alexandre Wagner Silva Hilsdorf
- A mutação genética em *Luke Cage*48
David Alves Pereira, Luís Gustavo da Conceição Galego
- Albinismo: raro, mas não invisível.....54
Lilian Kimura

Na Sala de Aula

- Metodologias ativas sobre os aspectos moleculares do câncer66
Fernanda Thomaz, Luana Hallai, Amanda Magalhães, Rodrigo Venturoso Mendes da Silveira
- Desconstruindo o racismo sob o olhar da genética.....82
Bárbara Abranches de Araujo Porto, Regina Coeli Gonçalves Lage, Flávia Lage Pessoa da Costa
- O efeito Angelina Jolie, um *role playing* para discutir genética humana e medicina personalizada no ensino médio.....94
Paula Fernandes Tavares Cezar-de-Mello

Materiais Didáticos

- O monge que plantava ervilhas108
Juliana Ricarda de Melo
- A caixa de ovos de Mendel.....128
Herald Souza dos Reis, Iderval da Silva Júnior Sobrinho, Carlos Alberto Machado da Rocha

Um Gene

- O gene *TPS1* e seu papel na anidrobiose142
Danyel Fernandes Contiliani, Vitor Nolasco de Moraes, Yasmin de Araújo Ribeiro, Tiago Campos Pereira
- O gene *CFTR* e sua associação com o desenvolvimento da Fibrose Cística.....150
Nayane Soares de Lima, Kamilla de Faria Santos, Caroline Christine Pincela da Costa, Jéssica Barletto de Sousa Barros, Rayana Pereira Dantas de Oliveira
- O gene *GJB2*: da audição ao silêncio.....158
Larissa Nascimento Antunes, Lilian Kimura, Renan Barbosa Lemes, Regina Célia Mingroni-Netto, Ana Carla Batissoco

Genética na escola

SBG SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA



2006



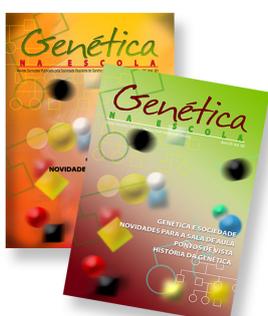
2007



2008



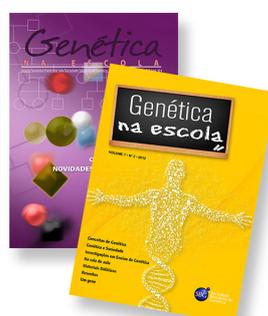
2009



2010



2011



2012



2013



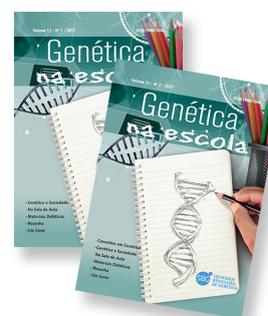
2014



2015



2016



2017



2018



2019



2020

Envelhecimento e danos no DNA



Gustavo Satoru Kajitani¹, Davi Mendes², Camila Carrião Machado Garcia¹

¹ Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas, Morro do Cruzeiro, Ouro Preto, MG

² Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Microbiologia, São Paulo, SP

Autor para correspondência - gustkajitani@gmail.com



“Se você é jovem ainda, amanhã velho será. A menos que o coração sustente a juventude, que nunca morrerá”. É assim que Roberto Gómez Bolaños, mais conhecido no Brasil pelo seu personagem “Chaves”, começa sua canção sobre como encarar o envelhecimento humano. É um conceito que foi interpretado e reinterpretado durante a história sobre diversos pontos de vista, como o artístico, filosófico, psicológico, biológico. Apesar da grande idade do conceito *envelhecimento*, os fatores que contribuem para o envelhecimento biológico ainda estão sob grande discussão e estudo.

Um dos principais fatores relacionados ao envelhecimento humano é o acúmulo de danos no DNA, que traz consigo diversas consequências, muitas delas com possíveis impactos negativos para a saúde humana. Assim, o estudo dos modos pelos quais lesões no DNA influenciam o envelhecimento não só nos ajudam a compreender melhor esse processo, como também podem promover um envelhecimento mais saudável.

O que é o envelhecimento?

O envelhecimento, mesmo como conceito biológico, pode ser visto de várias formas e definições. As teorias sobre o envelhecimento são diversas, podendo focar desde os aspectos moleculares até o organismo. Apesar disso, essas teorias geralmente podem ser classificadas em duas categorias principais: a do envelhecimento ocorrendo de modo **programado**, possuindo um certo “cronograma” devido a regulações decorrentes do desenvolvimento normal, ou de um modo **não programado**, sendo consequência de um acúmulo de danos e erros. Até o presente momento, as duas categorias apresentam argumentos convincentes, porém limitados, e apesar dessas hipóteses se contraporem diretamente, é possível que ambas tenham um papel para o processo do envelhecimento.

Nesse contexto, destacamos o papel da evolução para a compreensão do envelhecimento - assim, ele pode ser considerado um fator que previne um aumento insustentável do tamanho de determinada população, além de promover uma maior rotatividade de gerações e, conseqüentemente, maior variabilidade genética, o que auxilia a espécie em termos de seleção e adaptação a um ambiente em constante mudança. Essas conseqüências do envelhecimento dão suporte à hipótese do envelhecimento como um processo que ocorre de modo programado, e como um processo decorrente da seleção natural. Na hipótese de envelhecimento não programado, ele é visto como uma consequência do acúmulo de danos a moléculas biológicas (como DNA, RNA e proteínas), sendo que os efeitos dessas lesões que geram o envelhecimento são observados somente após o término da idade reprodutiva, fazendo com que os mecanismos para lidar com esses danos não sejam selecionadas por pressões evolutivas.

Independentemente de como vemos as teorias do envelhecimento biológico, este conceito é atualmente definido principalmente como um processo intrínseco de declínio de funcionalidade do organismo, com perda progressiva da eficiência de processos fisio-

lógicos e alterações nas estruturas teciduais e celulares. Assim, é necessário distinguir os conceitos de longevidade - que é o tempo de vida - e o de tempo de saúde - que é o tempo até o aparecimento de enfermidades associadas ao envelhecimento, em especial síndromes metabólicas, cardiovasculares, ósseas e neurológicas. Dentre os diversos fatores relacionados ao envelhecimento e às doenças associadas a ele, focaremos na instabilidade genômica, que envolve a molécula de DNA e as intempéries sofridas por ela, acumuladas durante o envelhecimento.

O DNA sofre danos

O DNA não é uma molécula estável em situações fisiológicas, pois os processos de transcrição e replicação requerem a abertura e o fechamento da estrutura de dupla hélice, que demandam uma torção e um relaxamento da molécula. O DNA também está exposto constantemente a intempéries do ambiente celular, como espécies reativas de oxigênio geradas durante a respiração celular, capazes de oxidar a molécula de DNA. Essas oxidações geram uma modificação na estrutura da molécula, podendo até mesmo causar quebras nas fitas de DNA. De fato, em cada célula do nosso corpo, é observada a formação de mais de **40.000 danos no DNA por dia** gerados pelo próprio metabolismo celular. Além de danos gerados pelo próprio metabolismo, organismos também estão frequentemente expostos a agentes externos capazes de gerar **danos no DNA**, como a radiação solar ou a poluição do ar (Figura 1).

Para conseguir lidar com a grande quantidade e variedade de lesões no DNA, organismos dispõem de diversos sistemas para conseguir consertar essa molécula - as vias de reparo de DNA. Os tipos de vias de reparo também são numerosos, e lidam com diferentes tipos de danos - como distorções na forma da dupla hélice, reparadas pela via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER - *Nucleotide Excision Repair* - representada na Figura 2); oxidações do DNA, mencionadas acima, geralmente reparadas pela via de

Danos no DNA são alterações na estrutura da molécula de DNA, como modificações nas bases nitrogenadas, distorções provocadas por ligações químicas, ou quebras nas fitas de DNA.

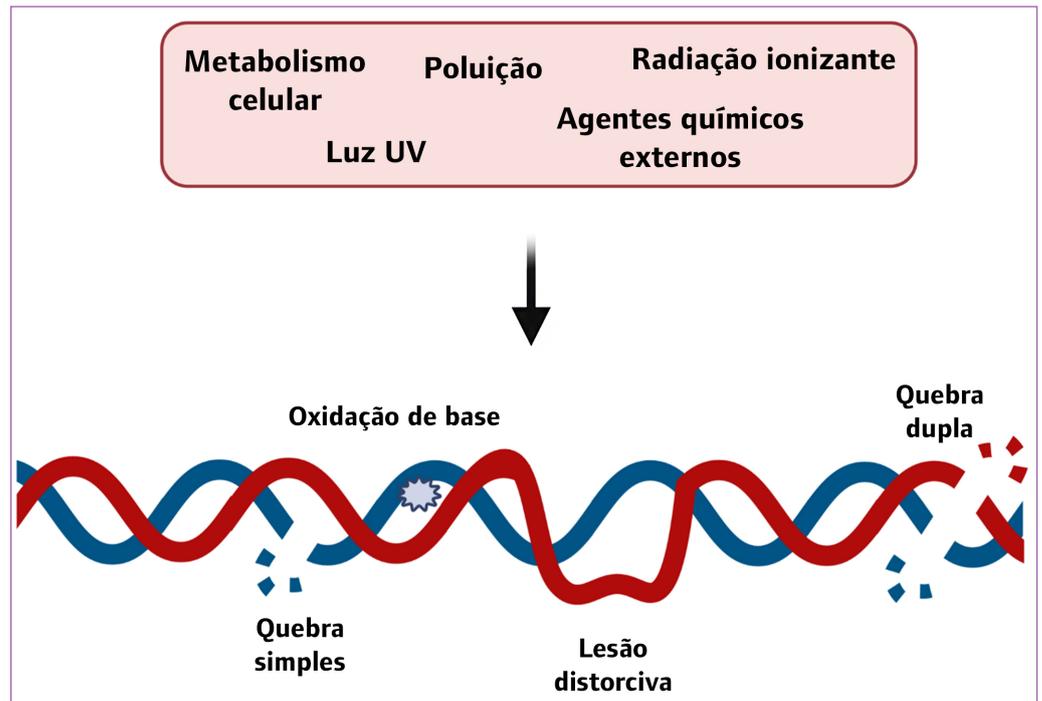
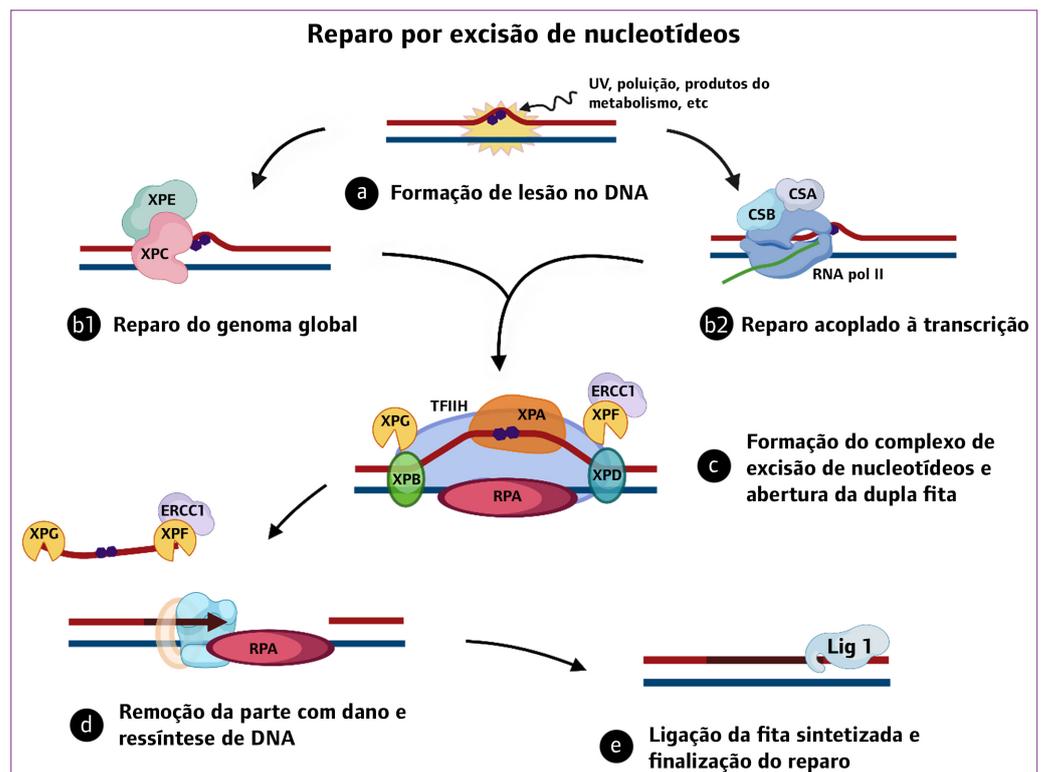


Figura 1. Formação de danos no DNA. Estão representadas algumas fontes de danos no DNA, capazes de induzir a formação de diversos tipos de lesões no DNA. O tipo de dano gerado depende de fatores como o tipo de fonte de dano, o microambiente celular e a sequência genômica. Imagem produzida com Biorender.com.

reparo por excisão de bases (BER, de *Base Excision Repair*); quebras nas fitas de DNA, que podem ser reparadas através de recombinação homóloga ou pela união de extremidades não homólogas. Destacamos ainda que, além das vias apresentadas, os organismos dispõem de outros mecanismos de reparo,

além de sistemas para tolerar ou impedir que danos sejam formados. Ademais, apesar de apresentarmos esses sistemas de modo separado, muitas vezes na célula ocorrem sobreposições de função entre eles, de modo a prevenir possíveis efeitos negativos dos danos sobre o organismo.

Figura 2. A via de reparo por excisão de nucleotídeos. Danos que distorcem a estrutura do DNA possuem várias fontes (a), e podem ser reparadas pela via de reparo por excisão de nucleotídeos. Essa via possui duas subvias de reconhecimento de danos, o reparo do genoma global (b1), no qual o dano é reconhecido por proteínas que fazem o monitoramento da estrutura do DNA, e o reparo acoplado à transcrição (b2), em que o bloqueio da RNA polimerase pela lesão leva ao recrutamento de proteínas que participam na retirada do complexo de transcrição e promovem sinalização de danos. O reconhecimento da lesão leva à formação do complexo de excisão de nucleotídeos (c), composto por diversas proteínas, entre elas endonucleases, capazes de clivar a fita lesionada. Após a excisão, uma DNA polimerase faz uma nova fita (d) que será ligada ao resto do DNA pela enzima DNA ligase I (e). Imagem produzida com Biorender.com.



Os efeitos desencadeados pelas lesões no DNA dependem de seu tipo e sua quantidade. Por exemplo, quebras na dupla fita de DNA podem causar **translocações cromossômicas**, sendo, portanto, altamente mutagênicas. Lesões que distorcem a estrutura da dupla hélice, por sua vez, podem bloquear

DNA e RNA polimerases, causando problemas para a replicação e transcrição do DNA. Esse bloqueio de polimerases pode promover consequências posteriores, como o aumento da taxa de mutação, morte celular, desregulação da transcrição gênica e/ou senescência celular (Figura 3).

Translocações cromossômicas - O rearranjo entre dois cromossomos diferentes, que resulta na transferência de um segmento de um cromossomo para outro.

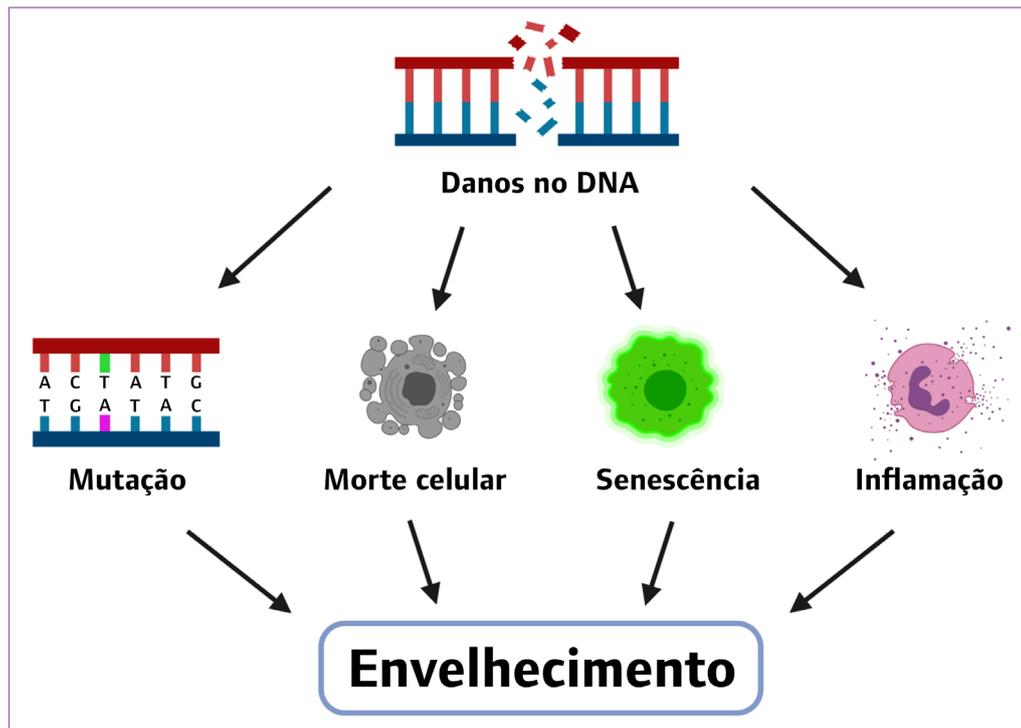


Figura 3. O efeito de danos no DNA sobre o processo de envelhecimento. Danos no DNA, quando não reparados, são capazes de provocar uma grande variedade de efeitos que afetam tanto aspectos moleculares, celulares, assim como o tecido em que eles se encontram. Dentre esses efeitos, encontram-se a mutação, morte celular, senescência e inflamação. Esses processos, ocorrendo de forma isolada ou em conjunto, contribuem para o processo de envelhecimento. Imagem produzida com Biorender.com.

Senescência celular inicialmente foi definida como um fenômeno no qual uma célula, após várias duplicações, sofre a exaustão de sua capacidade replicativa porém ainda permanece viva, em um estado chamado de senescência replicativa. Posteriormente, foi descrito um segundo tipo de senescência, induzida por estresse resultante de eventos moleculares ocasionados por fatores como danos no DNA. Apesar de não replicarem, células senescentes têm a capacidade de afetar células ao seu redor por meio de sinalização por moléculas que induzem efeitos inflamatórios e atrapalham a comunicação entre células saudáveis, podendo criar um ambiente de desequilíbrio tecidual e decaimento de função do órgão afetado.

Todas essas consequências celulares promovidas pelos danos no DNA podem ser observadas durante o envelhecimento e elas, muitas vezes, resultam na perda de função de tecidos. Por exemplo, podemos observar que células-tronco diminuem em número e em funcionalidade durante o envelhecimento devido à morte celular, senescência e desregulação da transcrição nessas células e em outras. Tais perdas causam diminuição da capacidade de regeneração e uma piora na manutenção de vários tecidos, como o tecido muscular e a pele.

O aumento do número de **células senescentes** no corpo durante o envelhecimento também resulta numa produção acen-tuada de **citocinas pró-inflamatórias**, que por sua vez, altera diversas respostas teciduais, tendo um impacto não só no sistema imune, geralmente mais debilitado em organismos envelhecidos, como também em outros aspectos de comunicação celular, que podem levar a uma maior degeneração de tecidos devido a uma inflamação local exacerbada.

Citocinas pró-inflamatórias são proteínas sinalizadoras, secretadas por diversos tipos celulares, capazes de gerar uma resposta de inflamação tecidual.

Progeroide é um termo utilizado para caracterizar doenças que remetem a um envelhecimento precoce. Resulta da combinação das palavras gregas *pro* - prematuro; *gêros* - antigo, velho; e *oidês* - semelhante.

Cifose é uma condição de curvatura patológica da coluna vertebral, em que a região torácica ou sacral da coluna se curva excessivamente para trás.

A associação entre danos no DNA e envelhecimento é também evidenciada pelas alterações em genes que codificam proteínas atuantes no reparo de DNA, que resultam em síndromes **progeroides** - doenças genéticas que incluem sintomas semelhantes a um envelhecimento precoce, nas quais os pacientes apresentam características que se parecem com o envelhecimento normal, tanto em aspectos macroscópicos - como cataratas, **cifose** pronunciada, enrugamento da pele - quanto em termos fisiológicos e moleculares - como a degeneração precoce de órgãos e alteração de expressão gênica. Assim, o estudo dessas doenças também nos auxilia a compreender melhor o envelhecimento normal.

gicas e moleculares relacionadas com o envelhecimento. A primeira doença progeroide descrita foi a síndrome de Hutchinson-Gilford, em 1886. Hoje sabemos que é uma síndrome causada por mutações em genes que codificam a Lamina A ou Lamina B, proteínas que estruturam o núcleo celular. Após a caracterização dessa síndrome, foram descritas diversas outras síndromes progeroides, e diversos outros genes foram associados com a origem dessas doenças. Curiosamente, todos esses genes conhecidos até o momento, e as alterações nos mesmos são relacionados à formação ou reparo de danos no DNA, incluindo os que codificam para laminas, que, apesar de não participarem diretamente sobre esses processos, foi observado que a arquitetura nuclear debilitada acarreta maior quantidade de danos de DNA, como visto em células de pacientes HGPS em modelos animais deficientes em laminas. Um breve resumo das principais síndromes progeroides e de seus genes associados encontra-se na Tabela 1.

Um envelhecimento acelerado

As síndromes progeroides possuem um grande espectro de sintomas, caracterizadas pelas suas semelhanças às alterações fisiológicas

Tabela 1.
Exemplos de síndromes progeroides e suas características.

Síndrome	Fenótipos principais	Expectativa de vida descrita	Principais genes alterados	Funções dos genes correspondentes
Síndrome de Hutchinson-Gilford (#OMIM 176670)	Problemas cardiovasculares, lipodistrofia, perda de cabelo, nanismo, pele enrugada	14 anos	<i>LMNA, LMNB</i>	Estruturar a arquitetura nuclear
Síndrome de Cockayne (#OMIM 216400, 133540)	Anormalidades neurológicas, perda da visão e audição, lipodistrofia, nanismo, fotossensibilidade	20 anos	<i>CSA, CSB, XPD, XPG, XPF</i>	Reparo da via de reparo por excisão de nucleotídeos, remodelamento de Cromatina
Síndrome de Bloom (#OMIM 210900)	Restrição de crescimento, imunodeficiência, fotossensibilidade, problemas dermatológicos, predisposição a câncer	27 anos	<i>BLM</i>	Helicase, participa no reparo de quebras duplas e na duplicação de DNA
Síndrome de Werner (#OMIM 277700)	Problemas cardiovasculares, cataratas, lipodistrofia, baixa estatura, osteoporose	46 anos	<i>WRN</i>	Helicase, participa no reparo de quebras duplas, no reparo de bases oxidadas e na duplicação de DNA
Ataxia telangectasia (#OMIM 208900)	Anormalidades neurológicas, imunodeficiência, aumento da incidência de câncer	25 anos	<i>ATM</i>	Sensor de danos no DNA, ativação da resposta a danos no DNA

As síndromes progeroides possuem também um caráter segmentado, ou seja, nem todos os sistemas e tecidos do indivíduo possuem características de envelhecimento. Todas as síndromes progeroides são raras (em sua maioria, com uma frequência na população menor que uma a cada 100.000 pessoas) e de herança autossômica. Elas caracterizam-se por sintomas altamente debilitantes, muitas

vezes não só causando a degeneração progressiva dos tecidos como também afetando seu desenvolvimento. Portanto, é importante ressaltar que, apesar das doenças progeroides se caracterizarem por aspectos que remetem ao processo de envelhecimento acelerado ou precoce, em cada uma delas também ocorrem características e sintomas próprios, que permitem distinguir as diferentes síndromes.

Para melhor explicar as síndromes progeroides, utilizaremos como exemplo uma doença progeroide relacionada a via NER, a síndrome de Cockayne.

Síndrome de Cockayne e modelos de envelhecimento precoce

A síndrome de Cockayne (SC) é uma doença de herança autossômica recessiva rara, que acomete cerca de 1 a cada 500.000 pessoas. Ela é caracterizada por uma alta fotossensibilidade e anormalidades no desenvolvimento, como, por exemplo, baixa estatura, microcefalia, aparência facial característica, caquexia - e principalmente por fenótipos progeroides, incluindo cifose, cabelo fino, perda de gordura, osteoporose e neurodegeneração progressiva. Nessa neurodegeneração, destacamos que não ocorre somente a perda de neurônios, como as células de Purkinje (neurônios relacionados ao aprendizado de movimentação) e disfunção na transmissão de sinais entre neurônios. Acontecem também anormalidades nos outros tipos celulares do sistema nervoso, com a ativação de processos inflamatórios, principalmente nas células da **microglia** e nos **astrócitos**, a perda da bainha de mielina devido à desregulação de **oligodendrócitos**. Há que se considerar ainda os distúrbios neurovasculares observados em vários pacientes.

Essa complexa desregulação dos diversos tipos celulares varia de acordo com a região do sistema nervoso, sendo o cerebelo uma das principais regiões afetadas. Essas, entre outras anormalidades neurológicas, explicam algumas das características dos pacientes, como atraso psicomotor, deficiência intelectual, assim como a perda progressiva de visão e audição. Curiosamente, apesar de ser uma síndrome em que os pacientes possuem defeito em uma via de reparo de DNA, esses pacientes não apresentam um aumento na

taxa mutacional nem elevada incidência de câncer. Apesar das características, que são comuns entre os pacientes, a SC é uma doença de manifestação muito variável, na qual o fenótipo e a idade de aparecimento dos sintomas variam. A expectativa de vida dos pacientes considerados como “moderadamente afetados” é de aproximadamente 15 anos, porém, nos casos menos graves, pode chegar até 50 anos.

As características de pacientes com SC foram inicialmente descritas em 1936 por Edward Cockayne, porém as primeiras pistas que ligavam a síndrome a um defeito no reparo de DNA foram descobertas somente em 1977. Os estudos iniciais mostraram que as células de pacientes com síndrome de Cockayne tinham uma elevada taxa de morte após exposição à luz ultravioleta (UV), um agente causador de danos no DNA. Mais tarde, em 1982, foi demonstrado que essas células demoram para voltar a produzir RNAs após irradiação com luz UV, o que sugeria que elas tinham um problema em reparar o DNA nos genes com a transcrição ativa. Tendo isso em vista, foi identificada uma subvia de NER, em que o reconhecimento do dano era dependente de transcrição, adequadamente nomeada de *reparo por excisão acoplado à transcrição*. Foram identificados também os genes desta subvia associados à doença - os genes CSA e CSB. Os genes XPD, XPF e XPG também estão associados a SC e também participam da via NER (Figura 2), o que demonstra a importância dessa via de reparo para o envelhecimento em humanos.

Mesmo sendo descrita detalhadamente e tendo suas causas genéticas identificadas, a SC ainda é uma doença cuja etiologia continua sendo muito estudada. Dentre as perguntas atuais relevantes, encontram-se o papel das alterações na transcrição e do deslocamento de RNA polimerases na origem do fenótipo, quais os tipos de danos mais importantes, e o papel das proteínas associadas à SC em outras vias moleculares além do reparo de DNA.

Para estudos sobre como ocorrem essa e outras síndromes progeroides são utilizados principalmente modelos celulares e mode-

Microglia é um tipo celular encontrado no sistema nervoso central. Sua origem embrionária é a mesma dos macrófagos, e a microglia age como a principal forma de defesa imune do encéfalo e da medula espinhal.

Astrócito é um outro tipo celular do sistema nervoso central. Os astrócitos possuem diversas funções nesse sistema, como a sustentação e nutrição de neurônios, modulação de sinapses, regulação do fluxo sanguíneo e geração de processos inflamatórios.

Oligodendrócito é mais um tipo celular do sistema nervoso central. Os oligodendrócitos têm como função produzir a bainha de mielina para o axônio de neurônios. A bainha de mielina é uma estrutura que, além de proteger os axônios, aumenta a velocidade do impulso elétrico dos neurônios.

Reprogramação celular é uma técnica que consiste, a partir de uma célula já diferenciada (por exemplo, fibroblastos da pele), adicionar fatores que façam essa célula perder seu programa celular, induzindo-a um estado similar ao de uma célula-tronco.

Células-tronco pluripotentes induzidas são células geradas artificialmente a partir de células somáticas que passaram por um processo de reprogramação celular. As células-tronco pluripotentes induzidas possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares como, por exemplo, neurônios.

los animais. Dentre os modelos celulares da síndrome de Cockayne, os primeiros a serem utilizados foram principalmente os fibroblastos da pele de pacientes com SC, visto que são células de fácil cultivo e que são obtidas sem a necessidade de cirurgias invasivas. Apesar das diferenças que essas células possuem em relação a células do sistema nervoso, um dos sistemas mais afetados pela doença, elas ainda foram e são úteis para a identificação de diversos mecanismos moleculares relacionados à via NER.

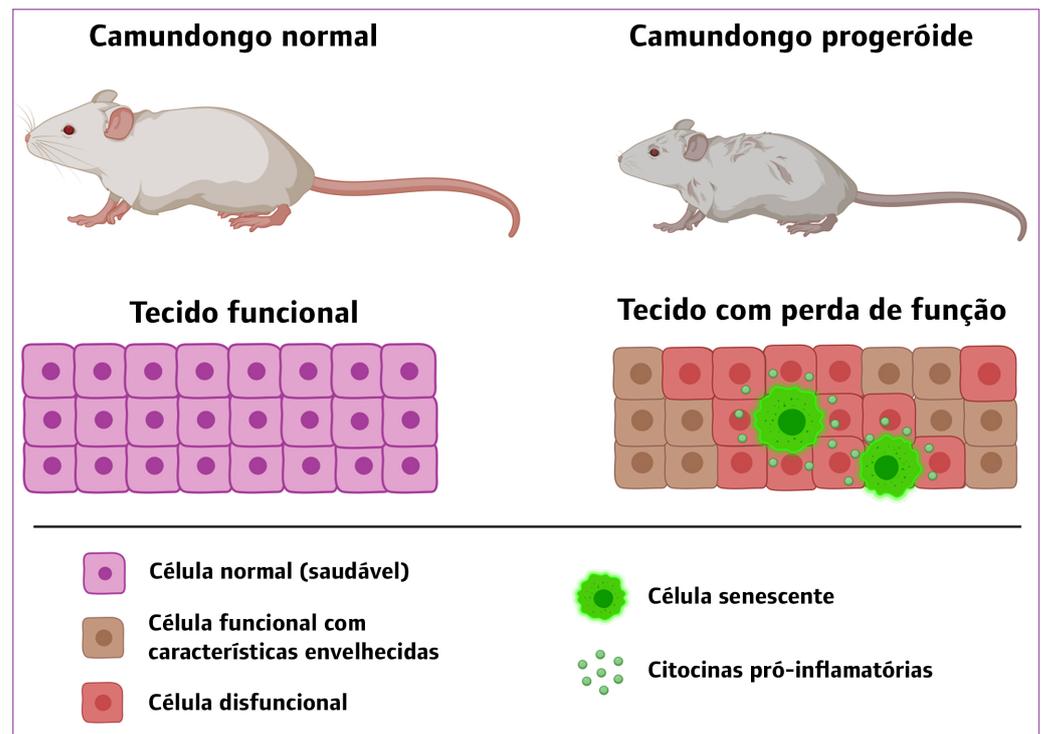
O avanço das tecnologias de **reprogramação celular**, por meio da obtenção das **células-tronco pluripotentes induzidas**, possibilitou o estudo do efeito de mutações dos pacientes Cockayne em diversos tipos celulares diferenciados a partir das células-tronco pluripotentes induzidas, em especial os neurônios. De fato, neurônios produzidos através de células de pacientes com SC reprogramadas mostram diversas anormalidades, como alteração na transcrição de genes relacionados à comunicação e outras funções neuronais, diminuição do número de sinapses e falta de sincronia do disparo de potenciais

de ação, o que demonstra uma falha desses neurônios em propagar sinais nervosos.

Para investigar as síndromes progeroides em um ambiente mais complexo, são utilizados modelos animais, em especial camundongos geneticamente modificados. No caso da síndrome de Cockayne, são utilizados animais com alterações em genes da via NER, como *csa*, *csb*, *xpd*, *xpg*, *xpf* e *erc1*. Curiosamente, alterações nos genes *csa* ou *csb* não provocam uma grande alteração no fenótipo. Porém, quando a deficiência da função em algum gene *cs* é produzida em conjunto com alteração de outro gene da via NER, como *xpa* ou *xpc*, os animais mutados apresentam características similares aos dos pacientes com SC. Esses animais possuem um tamanho menor, dificuldades locomotoras, fraqueza, neurodegeneração e redução drástica do tempo de vida, vivendo cerca de somente um quarto do tempo de vida de um animal normal. Modelos resultantes de mutações nos genes *xpd*, *xpf*, *xpg* ou *erc1* também se assemelham a pacientes com SC. Algumas características gerais de camundongos progeroides são exemplificados na Figura 4.

Figura 4.

Características físicas e teciduais de animais progeroides. Estão representados um camundongo normal e um camundongo com fenótipo de envelhecimento precoce - por exemplo, um animal deficiente em genes da via NER. O animal progeroide possui diversas similaridades com pacientes humanos com esse tipo de síndrome, como menor estatura, anormalidades na pele e no pelo, assim como uma corcunda acentuada. Em seus tecidos podem estar presentes células com perda de função, que afetam o funcionamento do órgão. Os tecidos podem também conter células senescentes que secretam citocinas pró-inflamatórias, que podem tanto afetar o tecido ao seu redor como também outros órgãos. Imagem produzida com Biorender.com.



Desse modo, através de modelos animais, é possível pesquisar as consequências da deficiência em genes da via NER sobre a estrutura do cérebro e de outros órgãos. Além de possuírem sintomas parecidos com os de determinadas doenças associadas ao envelhecimento, modelos progeroides apresentam também uma alta similaridade molecular, ou seja, o padrão da expressão gênica de animais progeroides se assemelha muito ao de animais envelhecidos naturalmente. Apesar disso, ressaltamos que síndromes e modelos progeroides possuem algumas limitações para o estudo de envelhecimento, pois geralmente afetam também outros processos que podem alterar o fenótipo, como o desenvolvimento. Mesmo assim, estudos com esses modelos são importantes não só para compreender e buscar tratamentos para essas síndromes, como também para doenças relacionadas com o envelhecimento natural.

Outras formas de estudar envelhecimento

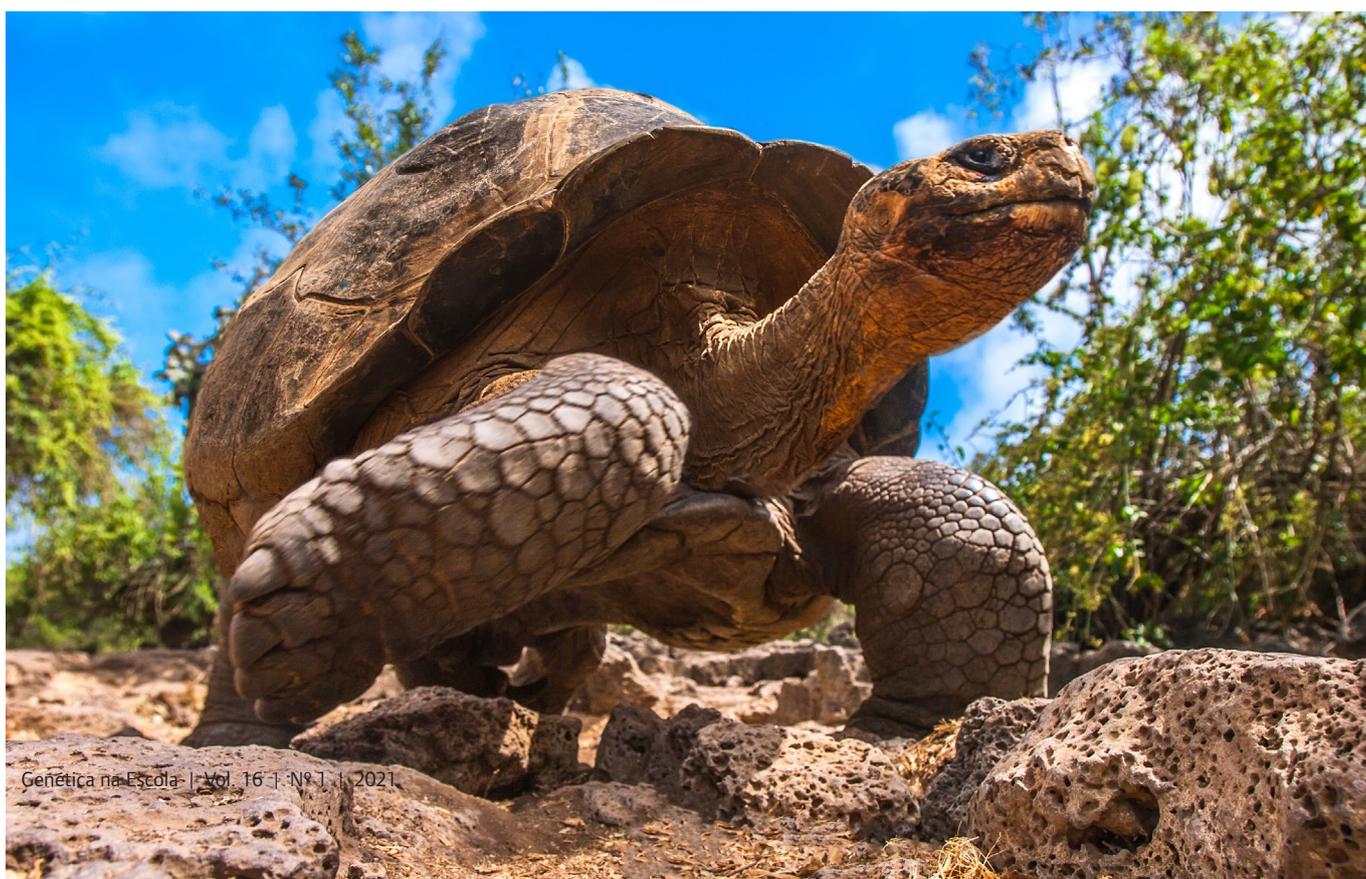
Uma outra forma de investigar as vias que controlam a longevidade é analisar animais que apresentam naturalmente uma alta ex-

pectativa de vida. Dentre esses animais destacam-se as tartarugas gigantes de Galápagos (*Chelonoidis abingdonii* e *Aldabrachelys gigantea*), que apresentam uma vida média acima de 100 anos, algo incomum entre os vertebrados. A análise do genoma dessas tartarugas revelou que elas possuem diversas **variantes gênicas** relacionadas ao reparo de DNA, resposta inflamatória e vias relacionadas a desenvolvimento de câncer, quando comparadas a espécies de tartarugas com menor longevidade, o que pode, em parte, explicar a alta expectativa de vida desses animais.

Outro animal interessante é o rato toupeira pelado (*Heterocephalus glaber*), o roedor que possui a maior longevidade observada, cerca de 30 anos. Outros pequenos roedores, como os camundongos, têm uma expectativa de vida de somente 2 anos. Análises dos genes desse roedor demonstram que genes relacionados com a manutenção de telômeros passaram por **seleção positiva** durante a evolução dessa espécie. Além disso, algumas proteínas envolvidas em reparo de DNA, manutenção de telômeros, manutenção mitocondrial, ciclo celular e desenvolvimento de câncer possuem grandes diferenças quando comparadas às mesmas proteínas em outros vertebrados.

Variantes gênicas são sequências do DNA que apresentam diferenças quando comparadas à sequência considerada como referência de uma espécie ou à de outras espécies.

Seleção positiva é um tipo de seleção natural que favorece alguma variação genética. Como resultado, a frequência dessa mutação em determinada população aumenta ao longo do tempo.



Desse modo, utilizando modelos com maior longevidade, podemos também estudar os fatores genéticos que contribuem para o envelhecimento. Observamos também que, mesmo nessas diferentes espécies, genes que contribuem para a manutenção da estrutura do DNA são importantes para o tempo de vida dos organismos.

Perspectivas sobre o envelhecimento

O tempo médio de expectativa de vida humana teve um enorme crescimento desde o início do século XX, com um aumento de, aproximadamente, 30 anos de vida em menos de um século. Esse aumento pode ser atribuído a importantes avanços científicos, como a descoberta da penicilina em 1928, a implementação de medidas de saúde pública para a melhorias de condições sanitárias, e o desenvolvimento e a aplicação de diversas vacinas para prevenção de doenças infecto-contagiosas. Com o prolongamento da longevidade, veio conseqüentemente um aumento da frequência de doenças associadas ao envelhecimento. De fato, o número de morte de idosos devido a doenças cardiovasculares e câncer teve um crescimento considerável. Assim, destacamos a importância do aumento não só da longevidade, como também do tempo de saúde, que está relacionado a uma melhora na qualidade de vida.

Sabemos que o ambiente em que vivemos e os hábitos comportamentais possuem um grande impacto sobre o desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento. Isso inclui fatores que influenciam na formação e reparo de danos de DNA, como a poluição do ar, fumaça de cigarro, infecções microbianas, consumo excessivo de álcool e obesidade. Assim, parte das pesquisas científicas feitas atualmente buscam entender esses fatores e a que mecanismos celulares eles estão relacionados, de modo a propor novos fármacos e intervenções.

Dentre as intervenções comportamentais pesquisadas, destacam-se a mudança de dieta e a prática de exercício físico. Por exemplo,

foi observado que submeter animais a um consumo controlado de calorias ou exercício de resistência pode diminuir a quantidade de danos no DNA, além de aumentar o tempo de vida e diminuir a taxa de doenças degenerativas em alguns modelos animais normais e progeroides. Essas observações também auxiliam na identificação de determinadas mudanças metabólicas benéficas que podem, eventualmente, resultar na produção de fármacos que causem efeitos similares a esses regimes. Outros tipos de novos tratamentos também estão sendo investigados, como moléculas que matam seletivamente células senescentes, terapias utilizando células-tronco e outras formas de evitar o acúmulo de danos no DNA. As buscas por essas intervenções terapêuticas visam não só aumentar o tempo de vida das pessoas ou tratar doenças degenerativas, como também prevenir doenças associadas ao envelhecimento, aumentando assim o tempo de saúde.

E, finalmente, é preciso destacar a importância de políticas públicas que possibilitem e incentivem mudanças efetivas do modo como vivemos, como o controle de exposição a agentes genotóxicos, a universalização de saneamento básico e pesquisas de novos tratamentos e intervenções relacionadas ao envelhecimento. Desse modo, teremos mais oportunidades para que todos não só vivam mais, como também consigam viver melhor por mais tempo.

Para saber mais

LÓPEZ-OTÍN, C.; BLASCO, M. A.; PARTRIDGE, L.; SERRANO, M.; KROEMER, G. The Hallmarks of Aging. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013.

MENCK, C. F. M.; MUNFORD, V. DNA repair diseases: what do they tell us about cancer and aging? *Genetics and Molecular Biology*, v. 37, n. 11, p. 220-233, 2014.

RILEY, J. C. (2005). Estimates of regional and global life expectancy, 1800–2001. *Population and development review*, vol. 31, n. 3, p. 537-543, set. 2005.

TEIXEIRA, I. N. D. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 6, p. 2845-2857, 2010.



Seleção natural

Sergio Russo Matioli

Departamento de Genética e Biologia Evolutiva,
Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

Autor para correspondência -

“ I have called this principle, by which each slight variation, if useful, is preserved, by the term of Natural Selection. ”

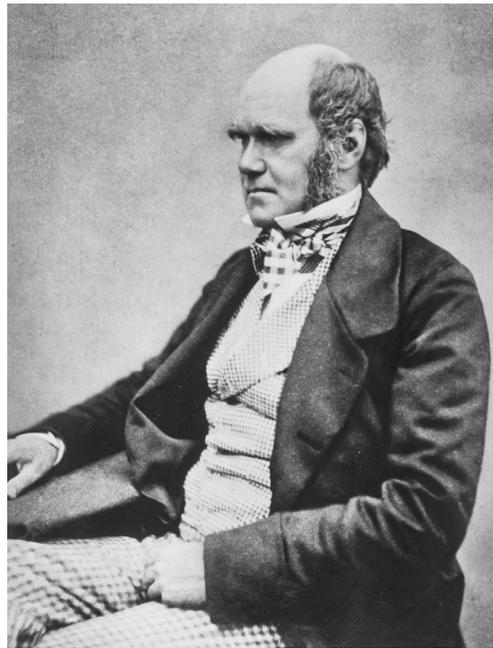
Charles R. Darwin (1859)



A evolução biológica por seleção natural tem sido considerada como uma das ideias científicas mais influentes da história da Ciência, por prover um mecanismo completamente natural para a evolução da biodiversidade, proposta que já tinha sido aventada anteriormente. O conceito de seleção natural talvez tenha demorado tanto a ser concebido, por ter uma natureza populacional, que parece romper com o pensamento tipológico, segundo o qual as variações seriam relegadas a um segundo plano, passando a fazer parte central das populações naturais e ser a própria matéria prima da evolução dos organismos. A partir das ideias originais de Darwin e Wallace, o mecanismo da seleção natural foi sendo elaborado com modelagens matemáticas e generalizado para situações que pareciam desafiá-lo.

O conceito

O ano de 1858 é considerado um marco na história da Biologia, da Ciência e talvez da história da própria humanidade. No dia primeiro dia de julho desse ano, em uma reunião da Sociedade Lineana de Londres, que congregava naturalistas ingleses, foi lida uma carta, escrita por Charles Lyell e Joseph Dalton Hooker, que apresentava uma coletânea de artigos e excertos de correspondências escritos por Charles Robert Darwin e Alfred Russell Wallace, a respeito de como a variação observada em espécies vivendo em condições naturais poderia servir de substrato para a origem de outras espécies. A evolução dos seres vivos já era um assunto bastante discutido nessa época, mas a grande contribuição desses naturalistas foi a proposta de que um mecanismo completamente natural poderia ser o responsável pelo aparecimento das adaptações, características que são consideradas como aquilo que faz com que os organismos sobrevivam e se reproduzam nos ambiente nos quais vivem. O mecanismo ficou conhecido pelo nome “seleção natural”.



Charles Robert Darwin

Todo livro de Biologia traz essa informação, mas o que está abordado aqui, é como esse conceito foi concebido e algumas extensões do mesmo.

A ideia de evolução dos seres antecede em muito a ideia de seleção natural. A existência de fósseis de organismos extintos e a própria organização hierárquica dos seres vivos já tinha feito com que vários naturalistas tivessem especulado sobre uma possível origem de espécies biológicas a partir de outras já existentes anteriormente.

A ideia de seleção natural como um mecanismo da produção de adaptações é baseada em certas observações e deduções que Darwin e Wallace fizeram. Embora essa estrutura de argumentação estivesse implícita na obra de Darwin, foi o zoólogo Ernst Mayr quem a difundiu em suas obras, como aquela publicada em 1963:

Observação 1. Os seres vivos têm um potencial de gerar descendentes muito grande.

Observação 2. Os recursos naturais são limitados.

Dedução 1. Existe, portanto, uma **luta pela sobrevivência**.

Luta pela sobrevivência - A dedução 1, de que haveria luta pela sobrevivência já havia sido feita por al-Jāhīz (Abū 'Uthman 'Amr ibn Baḥr al-Kinānī al-Baṣrī, 782-869), naturalista iraquiano em seu “Livro dos animais” por volta de 850. Não há notícias do conhecimento dessa obra por Darwin ou por Wallace.



A. R. WALLACE SOON AFTER HIS RETURN FROM THE EAST

Alfred Russell Wallace

Platão - filósofo grego bastante influente na Filosofia ocidental. Foi discípulo de Sócrates e professor de Aristóteles.

Observação 3. Os indivíduos de uma população apresentam variações naturais em suas características.

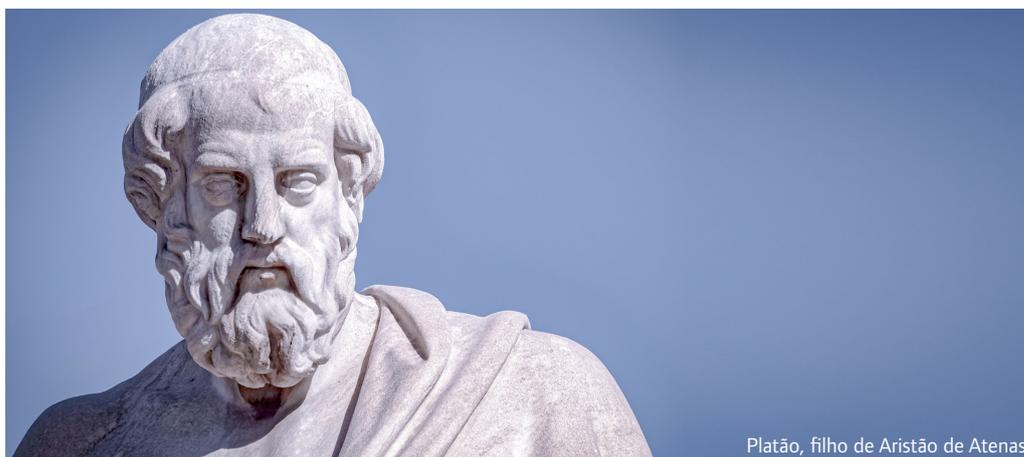
Observação 4. As características dos indivíduos das populações que variam são herdadas pelos seus descendentes.

Dedução 2. As características mais favoráveis em relação aos ambientes em que vivem os descendentes estarão mais presentes proporcionalmente nessa geração.

Se a ideia da seleção natural parece bastante simples e lógica, por que demorou tanto para que tivesse sido formulada? Houve, é claro um grande rompimento com a ideia das espécies serem fixas, o que seria compatível com os ensinamentos das grandes religiões abramícas (judaísmo, cristianismo e islamismo). Entretanto, o dogma da fixidez das espécies já havia sido desafiado por várias vezes dentre naturalistas. A ideia de que a variação seja herdável também fazia parte de senso comum, dado que o conhecimento de que os filhos assemelham-se aos pais é universal tanto para humanos como para animais e vegetais. O fato de não haver consenso sobre os mecanismos que atuam na hereditariedade na época tampouco parecia algo impeditivo

para o lançamento da ideia. Um rompimento talvez mais impactante tenha sido a respeito da aceitação da diversidade. Segundo a concepção de **Platão**, o que existe na natureza são desvios imperfeitos de um tipo perfeito que existe apenas no mundo ideal. Podemos argumentar que a ideia do *tipo perfeito* é bastante arraigada não apenas por causa das ideias de Platão, mas também por que a cognição humana é muito baseada em abstrações.

As abstrações tem um papel fundamental na sobrevivência humana pois nos permite classificarmos as entidades da natureza conforme sua essência para assim podermos fazer uso adequado delas. Por exemplo, podemos abstrair aquilo que seria essencial de um grupo de vegetais que os tornaria passíveis de serem comidos em contraposição a um grupo de vegetais que seriam indigestos ou venenosos. Essa abstração oculta a diversidade que existe dentro de cada um desses grupos distintos, e é essa variação que é essencial para que o mecanismo de seleção natural possa operar. Assim, a própria evolução dos seres humanos por seleção natural, que moldou nossa cognição, teria sido um empecilho para o desenvolvimento do próprio conceito de seleção natural.



Platão, filho de Aristão de Atenas

O fitness ou a aptidão darwiniana

Se um determinado indivíduo logrou sobreviver e se reproduzir, parece razoável afirmar que ele passou pelo filtro da seleção natural e encontra-se portanto adaptado ao seu ambiente (com poderias também não sê-lo em

outro). Entretanto, como o fenômeno da seleção natural tem uma natureza populacional, de cunho probabilístico, e não individual, normalmente se mede a aptidão de um grupo de indivíduos que compartilham determinada característica, por exemplo, as probabilidades de sobrevivência e reprodução. A medida da aptidão é normalmente empregada de forma relativa. A medida da

aptidão é chamada de valor adaptativo, por exemplo, podemos dizer que o valor adaptativo dos indivíduos com genótipos A_1A_1 ou A_1A_2 é de 100% (ou 1,0) em relação aos indivíduos A_2A_2 cujo valor adaptativo é de 80% (ou 0,8), em um caso em que o alelo A_1 é dominante sobre o alelo A_2 .

Modelo matemático de seleção natural

Suponhamos uma população diploide de fertilização cruzada, para um locus gênico que segrega 2 alelos, A_1 e A_2 com frequências p e q , respectivamente. Assim, ao nascimento, após cruzamentos ao acaso, teremos as frequências genotípicas:

A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
p^2	$2pq$	q^2

As probabilidades relativas de sobrevivência e de reprodução são representadas pelos valores adaptativos, sendo o valor mais alto arbitrado como a unidade (1,00):

W_1	W_2	W_3
-------	-------	-------

Após a incidência da seleção, as frequências genotípicas serão:

$\frac{p^2W_1}{\bar{W}}$	$\frac{2pqW_2}{\bar{W}}$	$\frac{q^2W_3}{\bar{W}}$
--------------------------	--------------------------	--------------------------

sendo que \bar{W} , que é chamado de valor adaptativo médio, é a média dos valores adaptativos ponderada pelas frequências genotípicas $= p^2W_1 + 2pqW_2 + q^2W_3$.

Assim, na próxima geração, as novas frequências alélicas serão:

$$p_1 = \frac{p^2 + pqW_2}{\bar{W}} \text{ e } q_1 = 1 - p_1.$$

Essas fórmulas são aplicadas recursivamente e permitem prever a variação das frequências alélicas ao longo do tempo.

Se $W_1 > W_2 > W_3$ (caso de codominância), o alelo A_2 tende a ser extinto.

Se $W_1 = W_2 > W_3$ (caso de dominância A_1 sobre A_2), o alelo A_2 também tende a ser extinto, porém mais lentamente do que no caso anterior.

Se $W_1 < W_2 > W_3$ (caso de sobredominância), os alelos se mantêm na população em equilíbrio.

Se $W_1 > W_2 < W_3$ (caso de subdominância), um dos alelos tende a ser eliminado dependendo das condições iniciais (relação entre os valores adaptativos e as frequências alélicas iniciais).

A seleção natural é um conceito tautológico?

A indagação decorre da própria definição do processo de seleção natural, já que uma adaptação pode ser definida como uma condição que aumenta a probabilidade de sobrevivência ou de reprodução de um indivíduo e, os indivíduos mais adaptados podem ser definidos como aqueles que têm maior probabilidade de sobreviver ou se reproduzir. Da maneira que estão colocadas, essas definições realmente parecem tautológicas, pois a definição de seleção natural remete à definição de adaptação e vice-versa. O sistema de referência externo, isto é, o ambiente onde vivem os organismos, é que faz com que a seleção natural deixe de ser um conceito tautológico, pois aquilo que pode ser mais adaptado em um determinado ambiente pode não ser em outro. Uma analogia pode ser feita com o dicionário de uma determinada língua. Podemos argumentar que um dicionário é um sistema de referências tautológico por ser um conjunto finito de palavras onde cada uma das palavras é definida por um subconjunto de palavras no qual cada uma delas também é definida no próprio dicionário! Entretanto o dicionário de uma língua é útil pelo sistema de referências externas que é o significado das palavras. Isso acontece explicitamente em um dicionário ilustrado onde as palavras ou determinados conjuntos de palavras são referenciados por objetos e situações representados graficamente. Concluindo: se há referências externas, a tautologia deixa de existir.

Tautologia - Tautologia ou raciocínio circular é a condição que surge quando duas afirmações significam a mesma coisa. Por exemplo, o ar está úmido quando há muita água dissolvida nele, e quando há muita água dissolvida no ar, ele fica úmido.

Deriva genética - Deriva genética é o fenômeno de natureza probabilística, que acontece em populações de tamanho finito, e que pode produzir alterações nas proporções alélicas de uma geração para outra, produzindo efeito maior em populações pequenas.

Marcas epigenéticas - Porções do genoma são constantemente “marcadas epigeneticamente”, por alterações químicas de bases nitrogenadas do DNA (acetilação, metilação, p. ex.) que alteram a sua funcionalidade.

Lamarck - Jean Baptiste Pierre Antoine Auguste de Monet (1744-1829), que tinha o título nobiliárquico de “Chevalier de Lamarck”, foi um naturalista francês que propôs mecanismos naturais para a evolução dos seres vivos.

Polimorfismo genético - Considera-se uma população como polimórfica com relação a um locus gênico quando este possui mais que um alelo segregando, sendo que um deles, com menor frequência, ultrapasse um valor determinado, normalmente de 1%.

Evoluibilidade - o termo cunhado em inglês é “evolvability”, que também é traduzido para evoluibilidade.

Marcas epigenéticas hereditárias são uma alternativa lamarckista que explicam as adaptações?

Uma das bases da teoria da evolução proposta por **Lamarck** é a herança de caracteres adquiridos. Atualmente se sabe que existem marcas epigenéticas, que são consequências de eventos acontecidos durante a vida do organismo e que podem ser herdadas. Tais marcas, que têm o potencial de alterar o fenótipo dos indivíduos, satisfazem portanto a premissa da possibilidade da existência de herança de caracteres adquiridos. Entretanto, para que um caráter adquirido seja realmente adaptativo, é necessário que a marca produza efeitos na direção correta com relação ao que seria mais vantajoso no ambiente onde o indivíduo viver. Somente a seleção natural pode determinar uma das duas direções que o uso mais intenso de músculos pode causar: o aumento ou a diminuição da massa muscular. Não há nada que impeça, fisiológica ou bioquimicamente, que o uso dos músculos os reduza. Mesmo havendo herança de caracteres adquiridos, a seleção natural estará sempre por trás de uma adaptação.



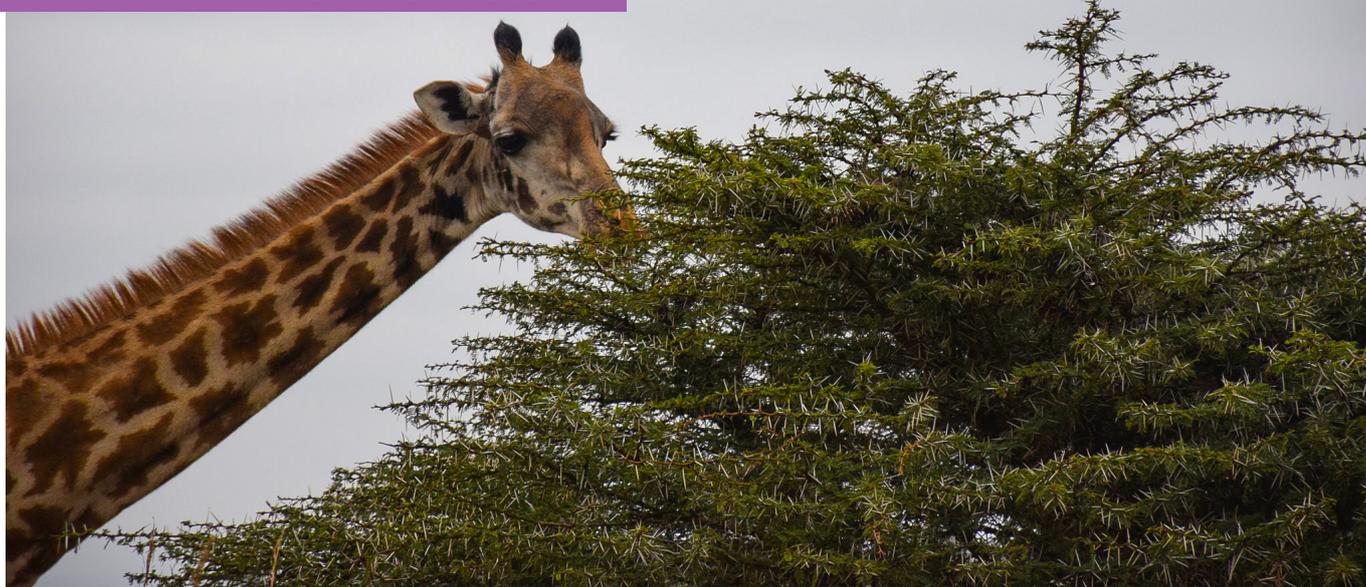
Jean-Baptiste de Monet Chevalier de Lamarck

A deriva genética pode produzir adaptações?

A deriva genética, assim como a seleção natural, pode alterar proporções de indivíduos em populações que possuem características fenotípicas herdáveis. Entretanto, o efeito da deriva genética é aleatório, enquanto que o efeito da seleção natural é direcional conforme o ambiente. O resultado da ação combinada da seleção natural e da deriva genética sobre um determinado **polimorfismo genético** dependerá da intensidade relativa desses fatores. A intensidade da seleção natural dependerá da diferença dos valores adaptativos, enquanto que a intensidade da deriva genética dependerá do tamanho da população. Pode haver sinergia entre os fatores com consequente contribuição na produção da adaptação, mas pode haver também antagonismo, resultando em uma população menos adaptada, quando a intensidade da deriva genética for maior que a intensidade da seleção natural.

Todas as adaptações são resultado da ação de seleção natural?

Para os seres vivos, a resposta para essa questão é sim, mas apenas se considerarmos o destino da variação genética já existente na população. Normalmente não se considera a seleção natural como um processo que produza a variação genética. Há, entretanto, uma discussão sobre aquilo que seria a **evoluibilidade** de populações. Certas populações, por causa da sua maior variabilidade genética, seriam mais passíveis de sofrer mais seleção natural que populações equivalentes, mas sem o mesmo nível de variabilidade genética. Entretanto, se empregarmos o conceito de adaptação exclusivamente para os organismos e não para populações ou quaisquer outros níveis de organização, essa questão deixa de existir.

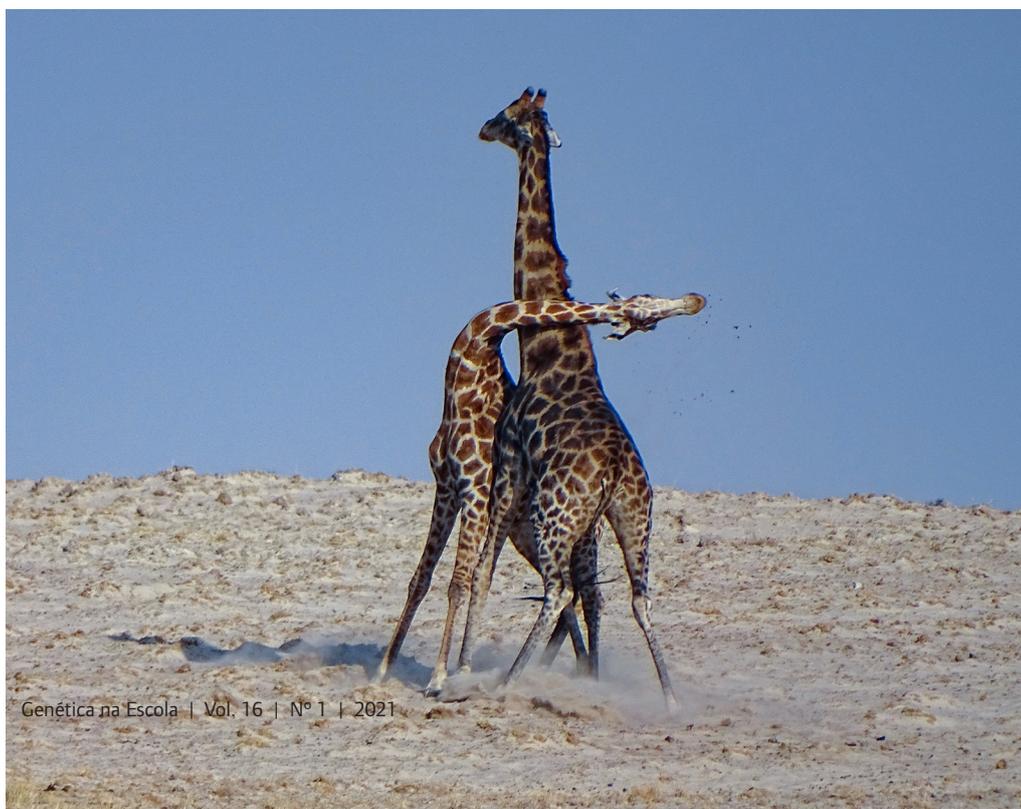


Alexandre Ultré, CC BY-SA 3.0, via Wikimedia Commons

Exemplos clássicos de seleção natural atualizados

Usamos aqui dois exemplos tradicionalmente empregados para ilustrar a seleção natural, o caso do pescoço das girafas e o caso do melanismo industrial. Na primeira edição d'*A origem das espécies* (Darwin, 1859), Darwin comenta sobre a interpretação de Lamarck (Lamarck, 1809) de que as girafas teriam evoluído na direção do aumento dos seus pescoços pela ação do esforço contínuo dos antepassados em esticar os pescoços para se alimentarem de folhas nas partes superiores das copas das árvores. A interpretação de Darwin, explorada em mais detalhes na 6ª edição d'*A origem das espécies* (Darwin,

1872), é de que, dentre as girafas com pequenas variações em altura, aquelas maiores teriam mais facilidade de se alimentar sem competição e teriam maior probabilidade de deixar mais descendentes. O exemplo do pescoço das girafas é frequentemente citado em livros desde o ensino fundamental para ilustrar a comparação entre as ideias de Lamarck e Darwin na evolução dos pescoços avantajados desses animais. Entretanto, alguns pesquisadores têm levantado a hipótese de que a disputa entre machos teria sido o fator que teria levado ao aumento dos pescoços desses animais que empregam essas estruturas nas disputas. O fato é que nada impede que a seleção tenha agido simultaneamente nas duas habilidades: de conseguir folhas nos lugares altos das copas das árvores e também pelo sucesso na disputa entre machos da espécie.



Bjorn Christian Tørrissen, CC BY-SA 4.0, via Wikimedia Commons

Outro caso emblemático de seleção natural foi descrito com a espécie de mariposa que ocorre na Inglaterra, chamada localmente de *peppered moth*, *Biston betularia*. Até meados do século XIX, os naturalistas ingleses conheciam muito bem a forma *typica*, com coloração esbranquiçada, mas sabiam que, na mesma espécie, também havia indivíduos muito raros, com corpo preto, com a forma chamada *carbonaria*. Em coletas feitas a partir de 1848, a forma *carbonaria* passou a ser muito mais frequente que a forma *typica*. A explicação para a mudança, feita através de uma série de observações e experimentos, era de que os líquens que recobriam as árvores haviam diminuído muito por causa da poluição atmosférica gerada durante as fases iniciais da Revolução Industrial. Foi o naturalista inglês James J. Tutt quem inicialmente forneceu a explicação para o ocorrido em termos de seleção natural (Owens, 1997): O líquen anteriormente abundante favorecia o disfarce da forma *typica*, mas as árvores com cascas escuras passaram a favorecer a forma *carbonaria*. Mais tarde, no século XX, quando medidas para diminuir a poluição atmosférica foram tomadas, os líquens voltaram às cascas das árvores e a situação se reverteu, também por seleção natural, onde novamente a forma *typica* voltou a ser abundante. Houve uma tentativa, por parcela do movimento criacionista norte-americano, de desmerecer esse exemplo tão emblemático da seleção natural em ação, mas

que somente conseguiu atacar certos detalhes metodológicos das pesquisas feitas, sem que as principais conclusões tenham sido abaladas (Grant, 2002).

Agradecimentos

Agradeço imensamente à Profa. Dra. Eliana Maria Beluzzo Dessen, que me incentivou a escrever o artigo e ao Prof. Diogo Meyer pelas valiosas sugestões e observações.

Referências

- DARWIN, C. *The origin of the species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*. John Murray, London, 1959.
- DARWIN, C. *The origin of the species*. 6th edition. John Murray, London, 1872.
- GRANT, B. S. (2002) Sour grapes of wrath. *Science* v. 297, n. 5583, p.940-941, 2002.
- LAMARCK, J. B. P. A. *Philosophie zoologique ou exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. Musée d'Histoire Naturelle, Paris, 1809.
- MAYR, E. (1963) *Animal species and evolution*. Harvard University Press, 1963.
- OWEN, D. F. "Natural Selection and Evolution in Moths: Homage to J. W. Tutt". *Oikos*. V. 78, n.1, p. 177–181, 1997.

Atividades de seleção natural

COSWOSK, J. A.; TEIXEIRA, M. C.; BARATA, D. O jogo da seleção natural em plantas. *Genética na Escola* v. 11, n.1, p. 66-73, 2016 (https://7ced070d-0e5f-43ae-9b1c-ae006b093c9.filesusr.com/ugd/b703be_f21847daa-41d4082a072a98878ae6aa5.pdf)

MORI, L; MIYAKI, C. Y. E ARIAS, M. C. A seleção natural em ação: o caso das joaninhas. *Genética na Escola* v. 4, n. 2, p. 41-46, 2009. (https://7ced070d-0e5f-43ae-9b1c-ae006b093c9.filesusr.com/ugd/b703be_a52c6de435664db78feb-2973baae8d64.pdf)

OLEQUES, L. C., NASCIMENTO, L.; BARTOLOMEI-SANTOS, M. L.; TEP, D. S. Entendendo a seleção natural. *Genética na Escola* v. 7, n. 2, p. 78-83, 2012 (https://7ced070d-0e5f-43ae-9b1c-ae006b093c9.filesusr.com/ugd/b703be_466ecce-00cb149d7bcdfa2c8fc852ff4.pdf)



Forma *typica* de *Biston betularia*



Forma *carbonaria* de *Biston betularia*

Agrotóxicos: um vilão para o DNA?*



Thays Millena Alves Pedroso, Alice Tâmara de Carvalho Lopes, Akemi Vieira Hosokawa, Sabrina Sara Moreira Duarte, Mariana Cristina Teixeira de Moura, Jheneffer Sonara Aguiar Ramos, Daniela de Melo e Silva

Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Mutagênese, Campus Samambaia, Goiânia-GO

Autor para correspondência - silvadanielamelo@gmail.com; danielamelosilva@ufg.br

* Este artigo foi desenvolvido na disciplina de Ensino em Genética, do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, da Universidade Federal de Goiás.



Nos últimos anos, o Brasil está entre os maiores consumidores de agrotóxicos do mundo. Sabe-se que estes produtos são usados em lavouras e se fazem necessários para a produção agrícola em larga escala. No entanto, quando utilizados de modo indiscriminado e sem o devido treinamento, podem impactar a saúde ambiental e humana. Para o meio ambiente, os descartes errôneos de tais produtos, assim como a liberação para cursos de água, acabam atingindo espécies não alvo, levando a ameaças para a sobrevivência de muitas delas. Para os humanos, a exposição prolongada, especialmente em agricultores que lidam ocupacionalmente com os agrotóxicos, pode acarretar, a médio e longo prazos, doenças genéticas, como diversos tipos de cânceres. Dessa forma, o uso de agrotóxicos é um fator constituinte na ocorrência de agravos à saúde.

O que são agrotóxicos?

Os agrotóxicos são, de acordo com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), produtos químicos, físicos ou biológicos utilizados nos setores de produção agrícola, pastagens, entre outros, com o objetivo de alterar a composição química tanto da flora quanto da fauna a fim de preservá-las. Apesar de aumentarem a produtividade e serem necessários no combate a pragas, o uso desses produtos está associado a problemas ambientais e de saúde, segundo pesquisas feitas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os agrotóxicos recebem algumas denominações tais como: defensivos agrícolas, agroquímicos e pesticidas.

Nesse contexto, vale destacar que o composto orgânico DDT (dicloro difenil tricloroetano), primeiro agrotóxico moderno, foi sintetizado pelo químico austríaco Othmar Zeidler, em 1874, sendo que as propriedades inseticidas, contra vários tipos de artrópodes, só foram descobertas em 1939, pelo químico suíço Paul Hermann Müller, que, por essa descoberta, recebeu o Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1948. O DDT foi útil para combater doenças transmitidas por insetos durante a guerra, tais como a malária, tifo e febre amarela. Porém, o uso do DDT não se restringia apenas a eliminar insetos, sendo aplicado também por agricultores no controle de pragas nas lavouras, com consequências ambientais graves pelo fato de se infiltrar no solo, contaminando lençóis freáticos e mananciais. Por este motivo, o uso do DDT foi proibido nos anos 70, em virtude de seu efeito cumulativo no organismo. Desde então, a descoberta e o uso de novos produtos químicos têm sido crescentes, em especial no Brasil, a partir da Revolução Verde, quando os incentivos governamentais surgiram a fim de aumentar a produção agrícola do país, um dos maiores produtores de alimentos do mundo.

Muito se tem discutido, recentemente, acerca da liberação de novos agrotóxicos no mercado brasileiro, tendo em vista o aumento excessivo de registro desses produtos. O MAPA divulgou que 2019 teve a maior quantidade de liberações, sendo a mais alta da série histórica iniciada em 2005, um total de 467 agrotóxicos disponíveis para consumo. Vale ressaltar que, cerca de 44% dos princípios ativos liberados no Brasil são proibidos na Europa, e alguns estão relacionados ao aparecimento de deficiência intelectual em crianças.

Como os agrotóxicos são produtos capazes de causar prejuízos ao meio ambiente e aos seres humanos, no Brasil, para fins de registro e reavaliação pela ANVISA, eles são classificados quanto ao grau de toxicidade, sendo o grau 1 – extremamente tóxico; o 2 – altamente tóxico; o 3 – moderadamente tóxico; o 4 – pouco tóxico, o 5 – improvável causar dano agudo e, finalmente, o status não classificado. Além da ANVISA, o IBAMA é responsável pela análise de risco ao meio ambiente e o MAPA avalia a eficácia do produto. Os agrotóxicos também são classificados quanto à natureza da praga que combatem, como, por exemplo, herbicidas (combatem ervas daninhas); inseticidas (combatem insetos); fungicidas (combatem fungos); bactericidas (combatem bactérias); acaricidas (combatem ácaros); nematocidas (combatem vermes nematoides) e rodenticidas (combatem roedores), ou quanto ao grupo químico, como exemplo, os organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides e benzilureia que são os mais conhecidos.

Um dos principais problemas com relação ao uso dos agrotóxicos são os prejuízos que podem causar aos ecossistemas, uma vez que eles persistem em diferentes ambientes, no solo, ar, água, além de serem resistentes aos processos de degradação natural, o que potencializa a bioacumulação em seres humanos e demais seres vivos por meio da cadeia trófica. Dessa forma, os agrotóxicos oferecem risco à saúde humana e ambiental por conta da fácil dispersão e alta toxicidade interferindo na sobrevivência de várias espécies.

Agrotóxicos e saúde

Pode-se afirmar que os riscos e danos à saúde, tanto da população urbana, quanto da população rural, são decorrentes da exposição direta aos agrotóxicos, uma vez que há uma alta atividade biológica desses compostos e, em alguns casos, longa persistência no meio ambiente. As consequências disso são condicionadas de acordo com a estrutura química, o mecanismo de ação, a intensidade da exposição, o uso inadequado de tais produtos e à frequente ausência dos equipamentos de proteção individual (EPIs).

Carcinogênico - substância química ou agente físico com capacidade de provocar ou estimular o surgimento de um câncer.

Linfoma de Hodgkin - tipo de câncer que tem origem no sistema linfático, composto por linfonodos e outros tecidos.

Genotóxico - capacidade de induzir ou causar dano ao DNA que pode ser reparado pelo sistema de reparo celular.

Mutagênico - substância química ou agente físico ou biológico com capacidade de induzir lesões no DNA que, se não forem reparadas, podem causar mutações.

Levando em consideração esses aspectos, trabalhadores de produção, formuladores, pulverizadores, misturadores, carregadores e agricultores constituem um grupo de alto risco quanto à exposição a agrotóxicos, pois além do contato via alimentos e água contaminados, também são expostos por contato direto durante o manuseio desses produtos rotineiramente no trabalho. A exposição ocupacional de trabalhadores rurais e seus familiares é bastante comum, uma vez que o uso de EPIs não ocorre de maneira satisfatória para garantir a segurança dos mesmos, e hábitos de boa conduta para com a segurança não são comuns, tanto durante o manuseio, quanto na lavagem de roupas e equipamentos. Por isso, pode ocorrer absorção dessas substâncias por meio de contato com a pele, com a mucosa, pela respiração e ingestão.

Sendo assim, o trato respiratório e o trato gastrointestinal e os tecidos como o cutâneo, constituem as principais vias de exposição e absorção de agrotóxicos. A inexistência de processos biológicos capazes de degradar as moléculas que compõem os agrotóxicos e removerem os átomos de cloro desses agentes, faz com que sua metabolização pelo organismo seja extremamente lenta. Além disso, eles apresentam propriedades que permitem a acumulação no tecido adiposo, permanecendo estáveis até que sejam excretados.

Quando há uma elevação dos agrotóxicos na corrente sanguínea e em outros tecidos, tem-

-se então episódios de intoxicação. Com base no tempo de exposição e na rapidez com que os sintomas se desenvolvem, as intoxicações podem ser de dois tipos: agudas e crônicas. A intoxicação aguda pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave sendo os principais sintomas: dores de cabeça, tremores, náuseas, câimbras abdominais, diarreias e suores. Já a intoxicação crônica pode aparecer semanas, meses, anos ou até mesmo gerações após o período de uso/contato com tais produtos e pode manifestar-se por inúmeras patologias, que atingem vários órgãos e sistemas, com destaque para os problemas imunológicos, hematológicos, hepáticos, neurológicos, malformações congênitas e tumores que podem levar a óbito.

Um dos maiores Institutos de Pesquisa em Câncer (IARC) do mundo, em 2015, classificou o herbicida Glifosato, os inseticidas Malation, e Diazinona, amplamente empregados na agricultura familiar, como prováveis agentes **carcinogênicos**. Estudos destacam que os agrotóxicos estão associados com aumento da incidência do **linfoma de Hodgkin**, leucemia e câncer de pulmão, podendo ainda causar outras doenças como Parkinson, Alzheimer e malformações congênitas.

Agrotóxicos e sua interação com o DNA

Os agrotóxicos apresentam propriedades químicas que são capazes de causar danos ao DNA e por isso são considerados **genotóxicos e mutagênicos**, tanto para os seres humanos, quanto para outras espécies de animais. Grande parte desses compostos químicos geram lesões no DNA, que afetam a estrutura primária do DNA, tais como substituição ou incorporação errônea de nucleotídeos, danos ao DNA provocados por estresse oxidativo e até mesmo quebras simples e/ou duplas das cadeias de DNA. Caso essas lesões persistam, elas poderão prejudicar a estabilidade do material genético e, para que isso seja evitado, os mecanismos de reparo celular são

acionados na tentativa de reestruturar a molécula de DNA. Entretanto, quando o reparo não acontece ou ocorre de forma ineficiente e a célula não entra em apoptose, as mutações podem ocorrer, sendo fixadas e passadas para as próximas linhagens celulares, desequilibrando outros mecanismos de regulação celular que podem, por sua vez, acarretar o aparecimento de doenças, como o câncer.

Outra forma de alteração causada pelos agrotóxicos no material genético é a metilação, uma modificação **epigenética** caracterizada pela ligação de um radical metil (CH₃) a uma citosina adjacente a uma guanina (principalmente em ilhas CpG, que são sequências ricas em CpG, em geral nas regiões promo-

toras dos genes). A metilação é um processo que pode modificar a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA e, como consequência, atua modificando a acessibilidade da cromatina para a regulação da transcrição gênica. A ausência de metilação em sequências ricas em CpG na região promotora de genes, permite menor compactação da cromatina e a ligação de fatores de transcrição, levando à atuação da RNA polimerase II, o que possibilita a transcrição gênica (Figura 1). Vale ressaltar que tais modificações epigenéticas podem modificar a expressão dos genes e por isso, podem ser deletérias. Estudos mostraram que a exposição a agrotóxicos altera os padrões de metilação, tanto em regiões promotoras, quanto ao nível global.

Epigenética - modificações no material genético, como metilações de bases citosinas, que não alteram a sequência de DNA, mas podem afetar a expressão gênica.

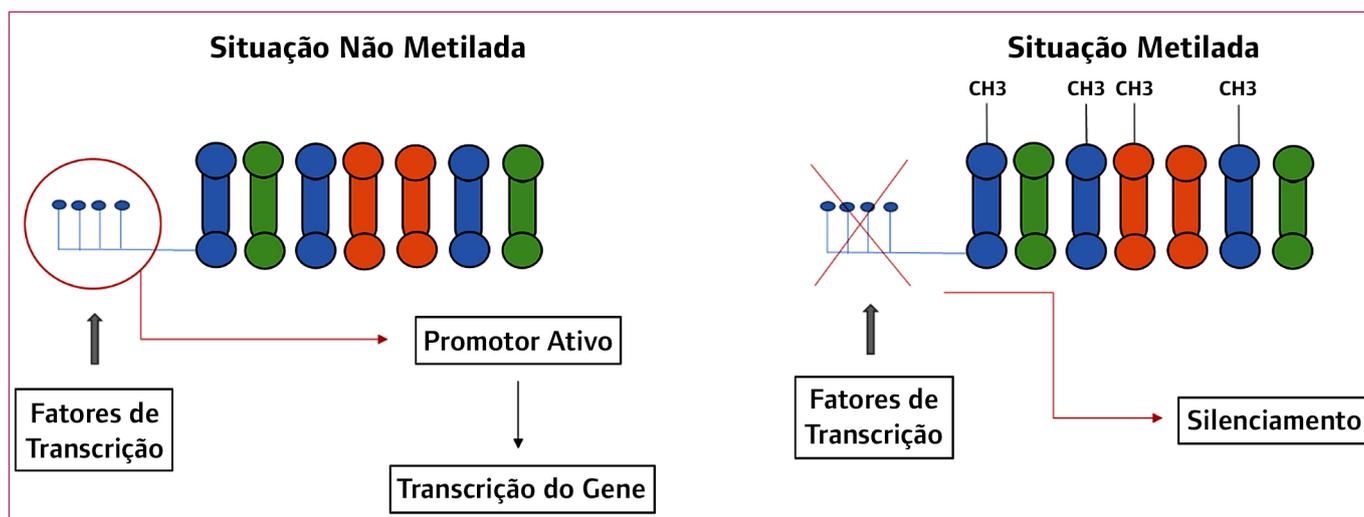


Figura 1. Efeito da metilação do DNA na transcrição gênica. As estruturas coloridas emparelhadas representam trechos da molécula de DNA. Os promotores, quando não metilados, interagem com fatores de transcrição permitindo a ativação do gene. Devido à substituição do hidrogênio (-H) por um metil (-CH₃) no carbono 5 no anel da citosina (estrutura representada em azul) pelas enzimas metiltransferases, esses promotores são metilados. De forma que, as proteínas que realizam a transcrição do gene e a RNA polimerase não se associam ao DNA, logo o gene estará silenciado.

Micronúcleo - núcleo pequeno localizado ao lado do núcleo original e que é formado a partir de fragmentos cromossômicos.

Alterações cromossômicas, troca de cromátides-irmãs e frequência aumentada de **micronúcleos** já foram detectadas na mucosa oral (Figura 2) e no sangue de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos.

Os produtos de danos ao DNA, mencionados anteriormente, podem ser frutos de contaminação ou intoxicação pelas vias aéreas (mais comuns) ou pelo contato direto com o agrotóxico. Para que os agrotóxicos não causem maiores prejuízos ao organismo, eles precisam ser metabolizados, o que ocorre pela ação de enzimas específicas capazes de atuar sobre **xenobióticos**. Exemplos de tais enzimas são as da superfamília citocromo P450 (CYP) que atuam na via de desintoxicação hepática, e as proteínas do gene *OGG1* (8-Oxoguanine DNA Glycosylase),

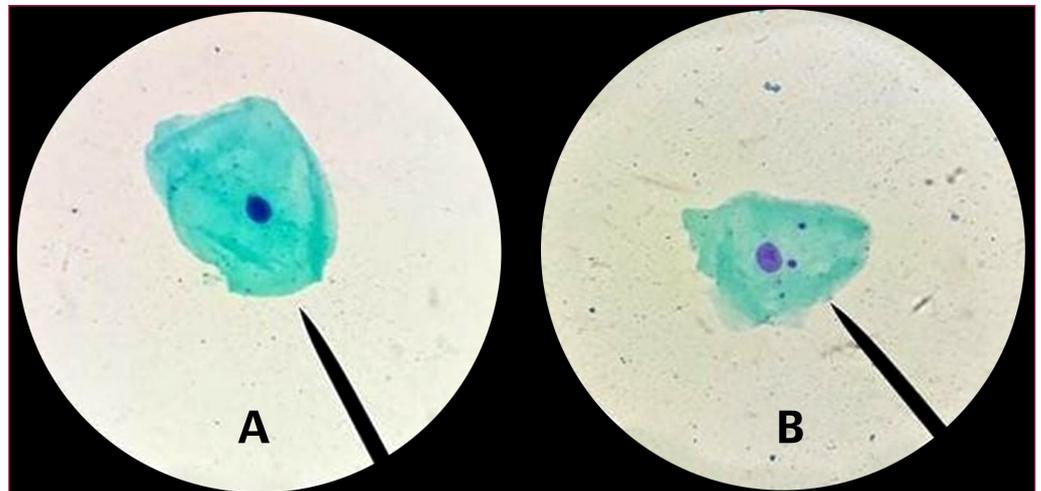
Xenobióticos - compostos químicos estranhos ao organismo ou sistema biológico.

Polimorfismos genéticos - variações genéticas que podem ocorrer na sequência de DNA.

que atuam no reparo do DNA por excisão de bases. A existência de **polimorfismos** em tais genes gera versões proteicas alternativas com diferentes características, sendo que as versões menos eficientes dessas enzimas po-

dem acarretar aumento de susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças que estão relacionadas à exposição ocupacional por agrotóxicos.

Figura 2.
Células da mucosa oral de um agricultor goiano. (A) Célula sem micronúcleo; (B) Célula com micronúcleo.



As técnicas genéticas mais utilizadas para detecção de danos no DNA por exposição a agrotóxicos são o ensaio cometa e o teste do micronúcleo. O ensaio cometa, ou também conhecido como eletroforese em gel de célula única, tem por finalidade quantificar lesões

no DNA. Quando o DNA é submetido a uma corrente elétrica, os fragmentos menores se deslocam mais rapidamente em direção ao polo positivo formando um arraste de DNA no núcleo, que fica semelhante à cauda de um cometa (Figura 3).



Figura 3.
A análise do ensaio cometa pode ser realizada pelos escores da classificação visual. Nessa imagem, os escores estão em ordem crescente de dano ao DNA, os quais se baseiam na fragmentação e migração dessa molécula. O escore 0 demonstra um nucleóide íntegro e, à medida que aumenta a cauda do cometa, há um escore associado, conforme demonstrado na figura.

O ensaio cometa é capaz de detectar quebras de fita simples e duplas nas moléculas de DNA e é utilizado na genética toxicológica, ecotoxicológica, no monitoramento ambiental e na avaliação do estresse oxidativo. Um outro exemplo é o teste do micronúcleo, utilizado para avaliação da mutagenicidade de um composto, sendo capaz de detectar **danos** no material genético e nos cromossomos. Os micronúcleos são formados a partir de fragmentos do DNA que não foram reparados e, para não causar maiores danos a célula, durante a divisão celular, esses fragmentos são envolvidos por uma membrana celular, adjacente ao núcleo principal, formando micronúcleos (Figura 2 B).

Dano clastogênico - dano que promove a quebra dos cromossomos.

Dano aneugênico - danos que induzem a aneuploidia ou segregação cromossômica anormal.

Câncer, uma provável consequência

O câncer é uma doença caracterizada pela proliferação descontrolada, rápida e anormal de algum tipo de célula. Em geral, resulta do acúmulo de múltiplas mutações em genes envolvidos no controle do ciclo celular, ocasionando multiplicação desordenada de células e modificação do microambiente tumoral. Um aspecto importante do câncer é a capacidade que as células tumorais adquirem de invadir tecidos vizinhos e outros órgãos, num processo chamado de metástase.

O câncer se desenvolve como um processo progressivo e gradual, dependente da com-

binação de diversos fatores. No caso da exposição a agrotóxicos, o desenvolvimento do tumor seria decorrente da exposição contínua a xenobióticos por longo período de tempo, sendo dependente da interação de variáveis endógenas e exógenas ao organismo. Essa exposição provocaria lesões no DNA, levando a eventuais mutações em genes importantes para o desenvolvimento do câncer, como ativação de **proto-oncogenes**, com aumento da taxa de proliferação celular, ou silenciamento de genes supressores tumorais, com perda do controle do ciclo celular. Sendo assim, as alterações decorrentes da exposição a xenobióticos são cumulativas, o que justifica a demora no aparecimento de um tumor, podendo levar décadas para seu desenvolvimento (Figura 4).

Proto-oncogenes - genes que codificam proteínas que ajudam a regular o crescimento e a proliferação celular e se alterados, podem ser oncogenes, ou seja, causar câncer.

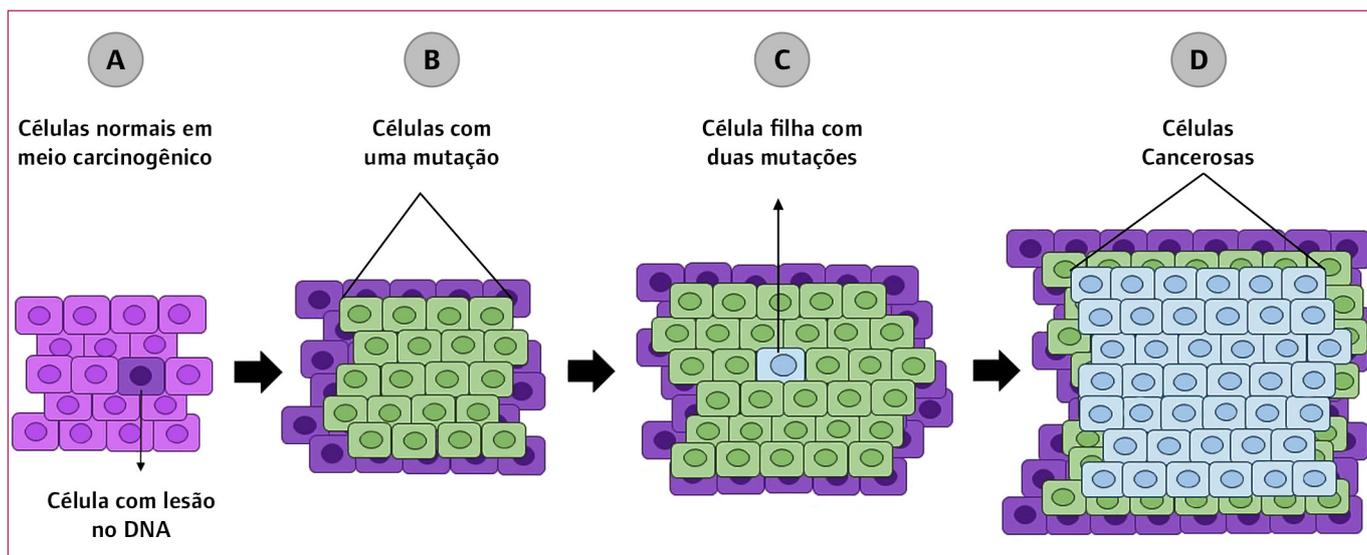


Figura 4. Processo de carcinogênese. **A.** Célula apresentando lesões no DNA, após ação de um agente carcinogênico (biológico, químico ou físico). **B.** As lesões no DNA não foram reparadas gerando uma mutação, que é transmitida para as células filhas em divisões subsequentes originando um clone de células mutadas. **C.** Outras mutações podem surgir em sequência no mesmo tecido. O acúmulo de muitas mutações gera, ao longo do tempo, células cancerosas.

Adicionalmente, variações em genes envolvidos na ativação e detoxificação de agrotóxicos, como mencionado anteriormente, têm sido considerados fatores de suscetibilidade para o surgimento de câncer, além dos genes tradicionalmente associados ao câncer, como *TP53*, *RB1*, *APC*, *BRCA1* e 2 etc

Fatores como envelhecimento, tabagismo, dieta pouco saudável, sedentarismo, obesidade, uso indevido de álcool, além da exposição a agrotóxicos, também constituem fatores de risco para o desenvolvimento de câncer. Entretanto, são encontradas muitas

dificuldades para associar agrotóxicos, genes candidatos e seus efeitos carcinogênicos propriamente ditos. Tendo em vista a dificuldade em discriminar a natureza da exposição a esses compostos, os baixos índices de notificação em casos de intoxicação, as altas taxas de novos produtos sendo registradas e disponibilizadas para uso, bem como os prejuízos provocados por isso: a diversidade de princípios ativos novos e que pouco se sabe sobre os impactos que podem ser provocados por eles, tanto na saúde humana, quanto para o meio ambiente. Podendo ainda destacar que há, sim, interferência pela forma como esses

produtos são utilizados e o longo período necessário para o surgimento do câncer.

No mais, o câncer é inegavelmente a segunda principal causa de morte no mundo e estima-se que tenha sido responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. No Brasil foram estimados, para o ano de 2018, 600 mil casos de câncer. Infelizmente, não há uma estatística para a área rural. Sendo assim, essas estimativas, tanto a mundial, quanto a brasileira, representam ferramentas importantes para o desenvolvimento do sistema de vigilância da doença. Para o Brasil, especificamente, o grande desafio é colocar em prática o uso dessas informações e o conhecimento da realidade brasileira, para que as necessidades da população sejam de fato priorizadas e atendidas. Assim, contribuir para o desenvolvimento de novas tecnologias e inovações para a detecção precoce do câncer, melhorar as ferramentas de diagnóstico e difundir conhecimento que

corrobore com a prevenção da exposição desnecessária a agrotóxicos, é algo urgente.

Sem dúvidas, o mais importante, é conscientizar os trabalhadores agrícolas sobre noções de boas práticas e condutas durante a manipulação de agrotóxicos e lavagem das roupas contaminadas, bem como os riscos relacionados aos maus hábitos. É imprescindível atribuir a parcela de culpa do uso inadequado de agrotóxicos às grandes empresas detentoras de patentes e produtoras desses produtos, uma vez que elas são as que mais se beneficiam do consumo em larga escala.

Como consequência, faz-se necessária a elaboração de estratégias para que essas pessoas recebam apoio técnico, e mais que isso: informação e métodos para que o uso de EPIs não seja apenas um incômodo, mas uma ferramenta necessária e fundamental para manutenção da saúde.



Para saber mais

ABREU, P. H. B. DE; ALONZO, H. G. A. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o "uso seguro" de agrotóxicos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 10, p. 4197–4208, 2014.

Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS). O que é câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> Acesso em 16 de abril de 2020.

MAPA – Ministério da Agricultura. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>> Acesso em: 16 de abril de 2020.

Os genes do xeroderma pigmentoso e a sensibilidade ao sol

Ana Helena Sales Oliveira

New York University, Chemistry Department, New York, NY

Autor para correspondência - ahs6@nyu.edu

Xeroderma pigmentoso -

Este nome foi escolhido devido à combinação das características observadas nos indivíduos afetados, os pacientes com xeroderma pigmentoso, quando expostos à luz solar, apresentam pele bastante seca (xeroderma) e mudanças na coloração da pele (pigmentação).



Xeroderma pigmentoso (XP) é uma condição genética caracterizada por extrema sensibilidade aos raios ultravioleta (UV) que resulta em um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de pele. Os pacientes acometidos pelo XP começam a exibir o fenótipo da doença durante o primeiro ano de vida, principalmente nas áreas do corpo diretamente expostas ao sol. Desta forma, essa condição hereditária impede os pacientes de se expor ao sol e compromete as atividades diurnas, as quais só devem acontecer em casos emergenciais com uso de proteção adequada. Pesquisadores identificaram 8 genes relacionados ao XP, os quais apresentam o padrão de herança autossômico recessivo e são responsáveis por remover lesões do DNA causados pela luz UV.

Características dos afetados por xeroderma pigmentoso

Os sinais clínicos do XP surgem na infância e evoluem ao longo da vida do paciente. A maioria dos afetados possuem uma extrema sensibilidade ao sol e começam a apresentar os primeiros sintomas antes do primeiro ano de vida, como o desenvolvimento de queimaduras graves na pele até mesmo após uma exposição ao sol por um curto período de tempo. As queimaduras solares nestas pessoas causam uma extrema vermelhidão e evoluem para bolhas que podem demorar semanas para sarar, contribuindo para o surgimento de alterações pigmentares e **queratoses actínicas** nos pacientes antes dos dois anos de idade.

Os pacientes com XP possuem um risco de desenvolver câncer de pele muito elevado em relação ao risco da população em geral. Pacientes com XP apresentam um risco de 10.000 vezes maior para desenvolver câncer de pele do tipo não melanoma e a idade média do surgimento deste tipo de câncer é por volta dos 9 anos de idade, progredindo para dezenas a centenas de tumores por ano. Já em relação ao **melanoma**, os pacientes com XP apresentam um risco aumentado em torno de 2.000 vezes em relação ao risco da população em geral, e a idade média de surgimento do primeiro melanoma é por volta dos 20 anos de idade. Os tumores desenvolvem-se, com maior frequência, na face, nos lábios e nas pálpebras dos pacientes, mas também podem se desenvolver no couro cabeludo, nos olhos e na ponta da língua. Todos esses tumores, se não forem tratados nos estágios iniciais, progridem rapidamente e, se não removidos com urgência, podem causar grandes mutilações no corpo dos pacientes. Adicionalmente, estudos mostraram que entre 20-30% dos pacientes apresentam neuro-

degeneração, bem como uma frequência aumentada em 10 vezes para tumores internos, e que os fumantes com XP apresentam risco aumentado para desenvolver câncer de pulmão em relação aos fumantes da população em geral.

A expectativa de vida para os pacientes com xeroderma pigmentoso varia de acordo com os diferentes **subtipos** da doença. Pacientes com manifestações neurológicas possuem tempo de vida menor em relação aos pacientes que não apresentam neurodegeneração. Estima-se que o tempo de vida médio é de 37 anos de idade para os pacientes com XP sem neurodegeneração e, 29 anos de idade, para pacientes que apresentam neurodegeneração.

Os genes relacionados ao xeroderma pigmentoso

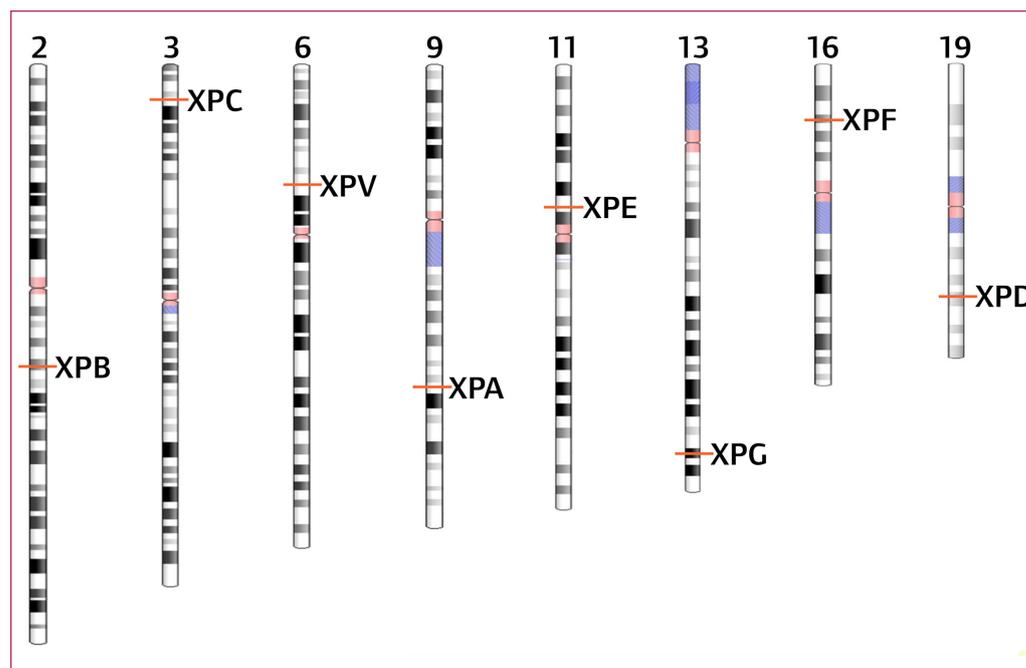
Pesquisadores identificaram 8 genes (lócus gênicos chamados de *XPA*, *XPB* (*ERCC3*), *XPC*, *XPD* (*ERCC2*), *XPE* (*DDB2*), *XPF* (*ERCC4*), *XPG* (*ERCC5*) e *XPV* (*POLH*)) com características **pleiotrópicas** e com localizações específicas no genoma humano (Figura 1). A manifestação da doença ocorre quando algum dos 8 genes relacionados ao XP encontra-se alterado no paciente. Mas, é importante saber que cada lócus XP causa um subtipo específico do xeroderma pigmentoso e, cada subtipo ocorre em uma frequência diferente na população. Além disso, cada lócus XP alterado está relacionado com fenótipos heterogêneos e diferenças na gravidade dos sintomas, como a agressividade dos tumores de pele e o nível da neurodegeneração. Observe a comparação apresentada na Tabela 1. Acredita-se que as diferenças ocorrem devido ao fato de cada gene XP codificar uma enzima que interage de forma específica com a fotolesão.

Subtipos - Cada um dos genes está relacionado a um subtipo de xeroderma pigmentoso, que são agrupados em XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, XP-G e XP-V.

Queratoses actínicas - São lesões na pele induzidas pela radiação ultravioleta (UV), e são normalmente consideradas lesões pré-cancerígenas.

Pleiotrópicas - Gene pleiotrópico é um gene que, quando alterado, pode levar a mais de um tipo de manifestação fenotípica no paciente.

Melanoma - Conhecido também por câncer de pele maligno, desenvolve-se nos melanócitos. Melanomas ocorrem tipicamente na pele, mas também pode ocorrer em outras regiões do corpo.

**Figura 1.**

Localização de cada gene XP nos cromossomos humanos, indicados por barras vermelhas. Fonte: National Center for Biotechnology Information Search database (NCBI), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Tabela 1.

Genes de XP e suas características (adaptado de Lehmann, 2018).

Gene	Função	Frequência mundial	Câncer de pele	Neurodegeneração	Capacidade de reparo*	Localização
<i>XPA</i>	Verificação de dano	30%	++	Varia de moderado para grave	< 10%	9q22.3
<i>XPB (ERCC3)</i>	DNA Helicase	0.5%	+	Moderado	3-7%	2q21
<i>XPC</i>	Sensor de dano	27%	+++	Ausente	10-20%	3p25.1
<i>XPD (ERCC2)</i>	DNA Helicase	15%	++	Varia de nenhuma para grave	25-50%	19q13.32
<i>XPE (DDB2)</i>	Ubiquitinação	1%	+	Ausente	40-50%	11p11
<i>XPF (ERCC4)</i>	Endonuclease	2%	+	Sem ou com início tardio grave	10-20%	16p13.3
<i>XPG (ERCC5)</i>	Endonuclease	1%	+	Varia de nenhuma para grave	<5%	13q33
<i>XPV (POLH)</i>	DNA Polimerase	23.5%	+	Ausente	100%	6p21

*Apesar da alteração enzimática, a célula pode apresentar uma atividade residual para o NER.

Padrão de herança do Xeroderma pigmentoso

O xeroderma pigmentoso afeta homens e mulheres na mesma proporção, pois é uma doença genética **autossômica**. O padrão de herança em todos os locos de XP é o recessivo. Logo, é necessária a presença de dois alelos alterados no mesmo locus para que uma pessoa desenvolva a doença. Assim, o xero-

derma pigmentoso tem a probabilidade de se manifestar em 25% dos descendentes de um casal saudável heterozigótico que apresenta um alelo alterado para o mesmo locus gênico (Figura 2A). Essa probabilidade aumenta para 50% se o casal for composto por um indivíduo heterozigótico (apenas um alelo alterado) e um indivíduo afetado pela doença (Figura 2B). No caso de casal em que ambos os indivíduos sejam afetados com o mesmo subtipo da doença, todos os descendentes serão afetados.

Autossômica - Genes localizados nos autossomos e que se manifestam de forma semelhante em ambos os sexos.

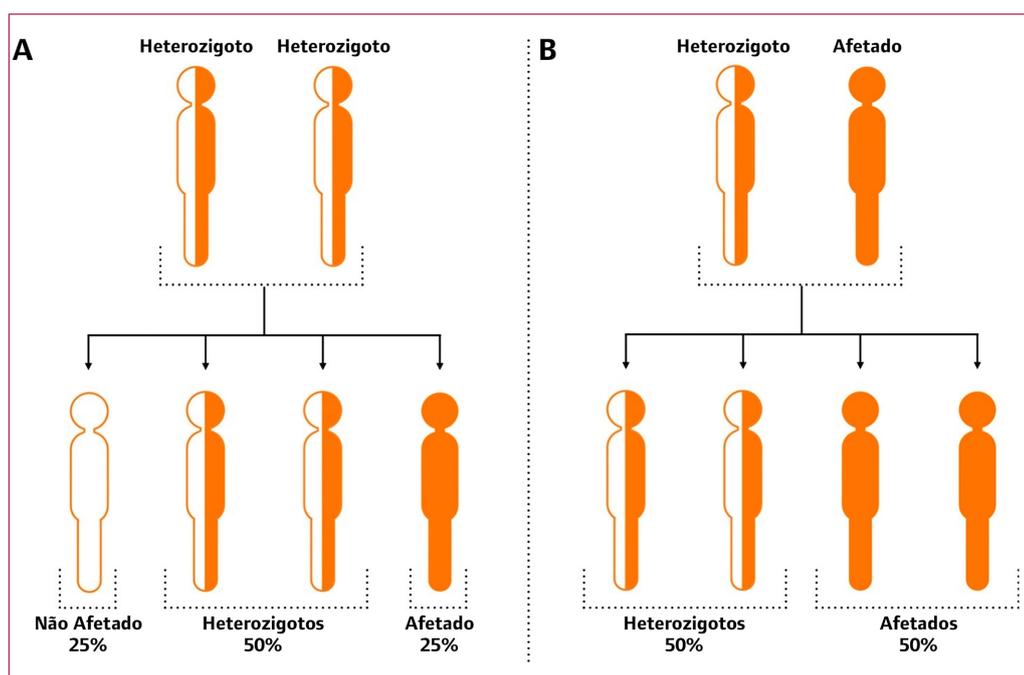


Figura 2. Um casal saudável em que ambos os indivíduos são heterozigóticos em relação a um alelo recessivo para o xeroderma pigmentoso apresenta a probabilidade de ter 25% dos seus descendentes afetados pela doença (A). Entretanto, no caso de um casal composto por um indivíduo afetado pela doença e o outro indivíduo heterozigótico com alelo alterado, existe a probabilidade de 50% da descendência ser afetada pela doença (B).

Fatores que causam o fenótipo do xeroderma pigmentoso

Como foi dito anteriormente, o XP é causado por alterações em genes que estão envolvidos no reparo das **fotolesões** que surgem no material genético. O DNA pode ser danificado por diferentes agentes, mas as células possuem diversos mecanismos para restaurar o DNA antes que a lesão possa causar problemas para o indivíduo. Entretanto, as

células das pessoas com xeroderma pigmentoso não são capazes de remover as lesões no DNA decorrentes das atividades da radiação UV. Assim, as fotolesões vão se acumulando no genoma à medida que o paciente se expõe ao sol, o que resulta no mau funcionamento celular e no surgimento de mutações no DNA que eventualmente podem resultar no desenvolvimento do câncer. Os produtos dos genes relacionados ao xeroderma pigmentoso são proteínas que fazem parte de um processo de reparo de lesões no DNA denominado de **NER** (do inglês *Nucleotide Excision Repair*), com exceção de apenas um dos genes, cujo produto está relacionado à replicação do DNA danificado pela luz UV.

Fotolesões - São lesões no DNA das células causadas pela luz UV.

NER - Reparo por excisão de nucleotídeo (do inglês *Nucleotide Excision Repair*).

GG-NER - Reparo por excisão de nucleotídeo do genoma global (do inglês *Global Genome Nucleotide Excision Repair*).

TC-NER - Processo de reparo por excisão de nucleotídeo acoplado à transcrição (do inglês *Transcription Coupled Nucleotide Excision Repair*).

Ubiquitinação das histonas - Modificação epigenética caracterizada pela adição de ubiquitinas nas histonas presentes nos nucleossomos, essa atividade resulta na alteração do grau de condensação da cromatina.

RNA polimerase - É a enzima responsável por sintetizar o RNA a partir do DNA.

DNA Polimerase - É a enzima responsável por sintetizar uma nova fita de DNA a partir de uma fita molde de DNA.

Atividade Helicase - Helicase é uma enzima que promove a separação da dupla fita de DNA.

Endonuclease - É uma enzima capaz de clivar as ligações entre os nucleotídeos da fita DNA.

Síntese translesão - É realizada por uma DNA polimerase especializada na replicação do DNA lesionado.

Existem duas subvias para o NER, as quais são denominadas de **GG-NER** e **TC-NER**.

A diferença entre as duas está na etapa inicial para o reconhecimento e ativação do processo de remoção da fotolesão do DNA. Após a etapa de iniciação, as duas subvias se convergem e os demais passos são similares para ambas (Figura 3 A e B).

As proteínas XPs

Devido à grande quantidade de genes que, quando alterados, podem resultar no fenótipo do xeroderma pigmentoso, existe uma tendência em utilizar o nome do gene para denominar o produto protéico e o subtipo da doença. Por exemplo, o gene *XPA* alterado codifica uma enzima *XPA* defeituosa que resulta no fenótipo do xeroderma pigmentoso do subtipo XP-A. Cada gene alterado tem um produto específico. Assim, tem-se que:

1. O gene *XPA* é responsável por codificar uma enzima que atua como um sensor para verificar as fotolesões no genoma da célula, e também tem papel importante no início do reparo ajudando na separação das fitas do DNA.

2. O gene *XPB* codifica uma das enzimas que integra o TFIIH, um complexo enzimático composto por 9 proteínas que possui **atividade de helicase**.

3. O gene *XPC* é responsável por codificar uma **endonuclease** capaz de detectar fotolesões e iniciar o processo de reparo do DNA que resulta em uma grave sensibilidade ao sol com formação de tumores malignos na pele e mucosas.

4. O gene *XPD* codifica uma helicase que também atua no complexo enzimático TFIIH.

5. O produto do gene *XPE* juntamente com a proteína DD1 forma um heterodímero, o qual é responsável por mediar a **ubiquitinação das histonas** para facilitar a resposta celular ao dano de DNA.

6. Os genes *XPF* e *XPG* são responsáveis por codificar endonucleases que atuam nos passos finais do processo de reparo para retirar o fragmento da fita de DNA que contém a lesão.

7. Os genes *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF* e *XPG* atuam de forma coordenada durante o GG-NER para remoção da fotolesão localizada no genoma celular (Figura 3 A).

8. O TC-NER também apresenta todas as etapas descritas para GG-NER com exceção da etapa inicial que não necessita da presença de *XPC* e *XPE*, pois o processo de iniciação da remoção da fotolesão ocorre somente após o bloqueio da **RNA polimerase** durante processo de transcrição do DNA (Figura 3 B).

9. Adicionalmente, o gene *XPV* codifica uma **DNA-polimerase** que atua na **síntese translesão** e não é considerada parte do NER, pois está relacionada à replicação do DNA lesionado pela luz UV (Figura 03 C). Anormalidades herdadas nos genes relacionados ao NER impedem as células de executar uma das várias etapas pertinentes ao reparo da fotolesão, enquanto alterações no gene *XPV* impedem a síntese translesão na presença da fotolesão. (Figura 3 C).

Qual a explicação para o surgimento da neurodegeneração em determinados subtipos de xeroderma pigmentoso?

A principal característica dos pacientes com xeroderma pigmentoso é o acúmulo de danos no genoma celular causados pela exposição ao sol. Os raios UV podem originar fotolesões em genes que controlam a divisão e o crescimento da célula, e se essas lesões não forem removidas do genoma, podem causar a morte celular, ou o surgimento de mutações responsáveis pelo desenvolvimento dos tumores. Curiosamente, o processo de neurodegeneração observado em pacientes de determinados subtipos do xeroderma pigmentoso também é resultado do acúmulo dos danos no DNA. Então, pode-se questionar: como as lesões ocorrem no cérebro se ele não está exposto aos raios UV? A resposta não é tão simples pois, de acordo com os estudos mais recentes, foi observado que outros tipos de lesões diferentes daquelas originadas pela luz UV podem bloquear a transcrição e ativar o TC-NER.

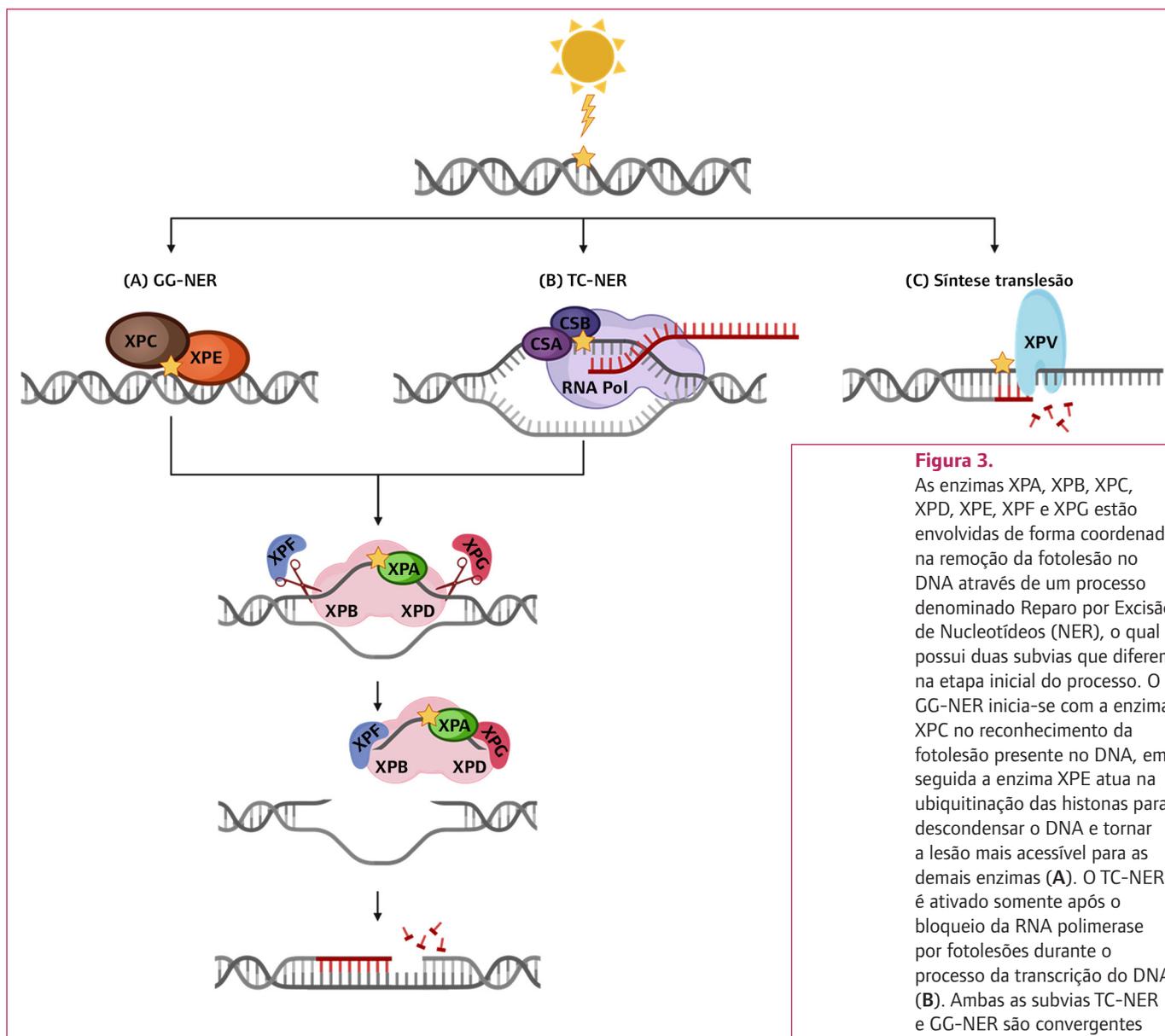


Figura 3. As enzimas XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF e XPG estão envolvidas de forma coordenada na remoção da fotolesão no DNA através de um processo denominado Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER), o qual possui duas subvias que diferem na etapa inicial do processo. O GG-NER inicia-se com a enzima XPC no reconhecimento da fotolesão presente no DNA, em seguida a enzima XPE atua na ubiquitinação das histonas para descondensar o DNA e tornar a lesão mais acessível para as demais enzimas (A). O TC-NER é ativado somente após o bloqueio da RNA polimerase por fotolesões durante o processo da transcrição do DNA (B). Ambas as subvias TC-NER e GG-NER são convergentes e seguem com a XPA posicionando o complexo TFIIH, o qual contém as helicases XPB e XPD responsáveis pela separação da dupla fita de DNA ao redor da fotolesão. A próxima etapa é a atividade de endonuclease realizada por XPG e XPF que cortam o DNA em cada lado da fotolesão para a retirada de um fragmento de nucleotídeo contendo o dano. O processo é finalizando com o preenchimento da região. O produto do gene *XPV* não faz parte do NER, mas está envolvido na replicação do DNA na presença da fotolesão (C). Alterações em qualquer um dos genes responsáveis pela produção das proteínas envolvidas no NER podem resultar no fenótipo de xeroderma pigmentoso.

Epidemiologia

Xeroderma pigmentoso é uma doença genética muito rara no mundo. Estima-se que a ocorrência mundial seja de um indivíduo afetado em um milhão de habitantes. Entretanto, alguns locais apresentam uma maior incidência da doença como a Guatemala, o norte da África, o Oriente Médio e o Japão (incidência de 45 indivíduos afetados para um milhão).

No Brasil, existe um vilarejo no estado de Goiás que apresenta a maior incidência

mundial de indivíduos afetados pelo xeroderma pigmentoso. Este local é chamado de Recanto das Araras, e de acordo com a Associação Brasileira de Xeroderma Pigmentoso (ABRAXP), apresenta a incidência de 1 indivíduo afetado para cada 40 habitantes. Exames genéticos indicaram que os indivíduos afetados do vilarejo possuem alterações no gene *XPV*.

No entanto, a prevalência dos subtipos de XP varia em diferentes localizações do mundo. Nos Estados Unidos, África e Europa as alterações no gene *XPC* são as mais

prevalentes e, no Japão alterações no gene *XPA* são as mais comuns. O xeroderma pigmentoso causado pelas alterações nos genes *XPA*, *XPC* e *XPV* soma mais de 70% dos casos identificados mundialmente. Os genes *XPB*, *XPD*, *XPE*, *XPF* e *XPG* são raramente encontrados com alterações nos pacientes afetados (Tabela 1).

Diagnóstico e tratamento

XP é primariamente diagnosticado por dermatologistas na clínica médica e, em seguida, é confirmado por testes genéticos. O diagnóstico deve ser feito o quanto antes para iniciar as medidas preventivas e de proteção solar, com o intuito de retardar o surgimento das fotolesões no genoma e minimizar a gravidade da doença. Os pacientes de todos os subtipos requerem cuidados especiais de várias especialidades médicas como a dermatologia, oftalmologia, otorrinolaringologia, neurologia e genética médica.

Até o presente momento não existe cura para a doença, nem tratamento definido para os pacientes com XP. É importante que se realize o exame da pele (dermatoscopia) regularmente, bem como o tratamento das **lesões pré-malignas** durante o curso da doença. Mas, mesmo com todos esses cuidados, as principais causas de morte dos pacientes acometidos pelo xeroderma pigmentoso continuam sendo a metástase do melanoma e o carcinoma de células escamosas invasivo, seguidos da morte por neurodegeneração.

Atualmente, além dos itens de proteção individual (chapéus, óculos, roupas e cremes com proteção UV), também é aconselhável usar filtros UV no vidro das janelas (residência, carro e escola), evitar a exposição às lâmpadas fluorescentes e halógenas (que também emitem radiação UV), bem como verificar o nível de exposição diária aos raios UV com aparelhos de medição específicos. No entanto, observa-se que o cotidiano dos pacientes afetados pelo xeroderma é o de isolamento pois, além dos cuidados que devem ter com exposição ao sol, eles sentem constrangimento em relação à própria condição.

Socialização dos pacientes com XP

O cotidiano dos pacientes com XP é de isolamento durante ao longo da vida. Logo cedo, as crianças com essa doença são impedidas de realizarem atividades normais para a idade, como as brincadeiras ao ar livre durante o dia com as demais crianças. Todas essas medidas acompanham o paciente ao longo da vida, pois, a exposição ao sol deve ser evitada ao máximo, até mesmo com a utilização de cremes com proteção UV. Apesar de já existirem acessórios de proteção específicos para esses pacientes, muitos se sentem constrangidos em usá-los em público e acabam se arriscando com eventuais exposições ao sol para realizar atividades importantes como as consultas e exames médicos.

Os pacientes com XP também sentem constrangimento da própria condição devido à aparência da pele, pois muitas pessoas, que não conhecem a doença, evitam contato por acreditarem que as alterações epidérmicas dos pacientes com XP são decorrentes de alguma doença contagiosa. Adicionalmente, as inúmeras cirurgias a que são submetidos ao longo da vida resultam em muitas mutilações e deformidades físicas que também geram constrangimento aos pacientes com XP. Desta forma, algumas regiões, que apresentam alta incidência da doença, criaram associações locais que buscam realizar eventos noturnos para socialização desses pacientes e buscam, juntas com os governantes, atendimento médico e jurídico em horário noturno exclusivo para que os indivíduos com XP possam realizar suas atividades sem ser expor ao sol.

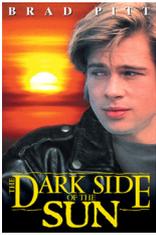
Para saber mais...

Apesar de ser uma doença rara, muitos estudos científicos são realizados com os genes relacionados ao xeroderma pigmentoso para a melhor compreensão dos processos de envelhecimento celular e do desenvolvimento do câncer de pele. Existem alguns curta-metragens baseados em histórias reais e filmes com atores internacionalmente famosos abordando esta doença que tem carácter único. A seguir, as sugestões:

Lesões pré-malignas -

Consiste de um achado clínico que, se não for tratado, pode levar ao câncer.

Filmes



O Príncipe das sombras (1998)

| 101 min | Drama, Romance |

Sinopse: Um homem viajando em busca da cura para uma rara doença de pele, encontra liberdade e amor ao longo do seu caminho.

Estrelando: Brad Pitt



Os outros (2001)

| 104 min | Horror, Mistério |

Sinopse: Mulher vive na escuridão de uma velha casa com suas crianças fotossensíveis, e se convence que a casa é mal-assombrada.

Estrelando: Nicole Kidman

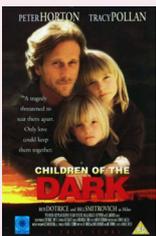


Sol da Meia-Noite (2018)

| 91 min | Drama, Romance |

Sinopse: Uma garota de 17 anos sofre de uma condição genética que a impede de se expor ao sol.

Estrelando: Bella Thorne, Patrick Schwarzenegger



Crianças da escuridão (1994)

| 93 min | Drama |

Sinopse: Um jovem casal muda de vida dramaticamente após descobrir que suas filhas possuem xeroderma pigmentoso.

Estrelando: Peter Horton

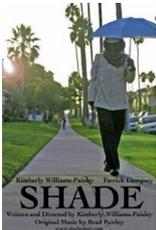


A criança da meia-noite (2011)

| 110 min | Drama |

Sinopse: David trata Roman desde os dois anos de idade, um adolescente afetado por uma rara doença genética e por isso deve ser protegido da luz solar.

Curta metragens



Shade (2006)

| 14 min | Drama, Romance |

Sinopse: Laura é uma mulher que vive com um debilitante efeito genético que a impede de ver o sol. Inspirado em fatos reais.

Estrelando: Kimberly Williams-Paisley, Patrick Dempsey



Lumen (2007)

| 29 min | Drama |

Sinopse: Franka é uma jovem afetada por uma severa alergia à luz, o que a força a viver em uma casa em total escuridão.

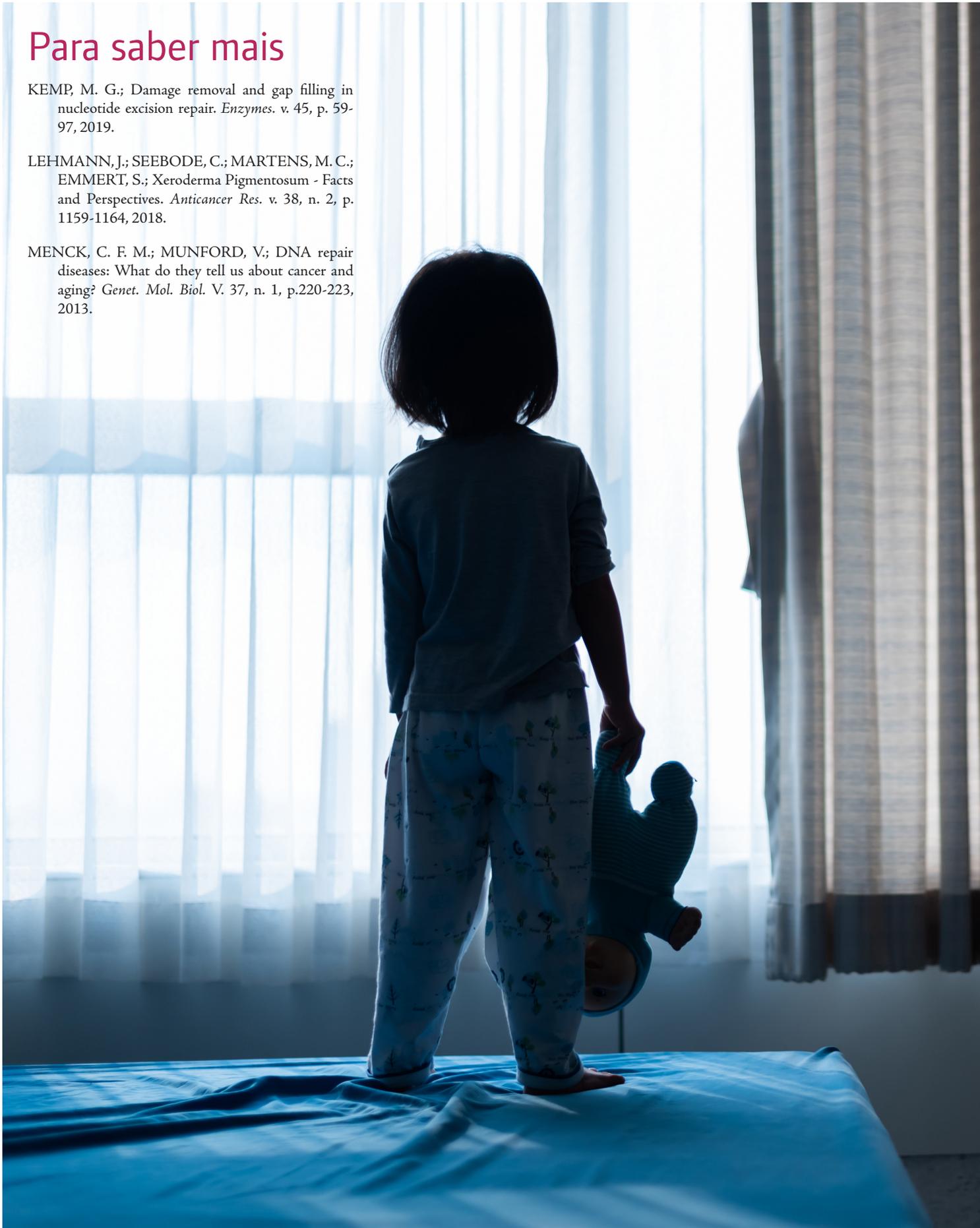
Estrelando: Victoria Deutschmann, Julia Thurnau

Para saber mais

KEMP, M. G.; Damage removal and gap filling in nucleotide excision repair. *Enzymes*. v. 45, p. 59-97, 2019.

LEHMANN, J.; SEEBODE, C.; MARTENS, M. C.; EMMERT, S.; Xeroderma Pigmentosum - Facts and Perspectives. *Anticancer Res*. v. 38, n. 2, p. 1159-1164, 2018.

MENCK, C. F. M.; MUNFORD, V.; DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet. Mol. Biol.* V. 37, n. 1, p.220-223, 2013.



Coloração em peixes: de sua importância evolutiva ao seu valor comercial



Alexandre Wagner Silva Hilsdorf

Universidade de Mogi das Cruzes, Núcleo Integrado de Biotecnologia,
Laboratório de Genética de Organismos Aquáticos e Aquicultura (LAGOAA)

Autor para correspondência - wagner@umc.br

A coloração em peixes tem sido um objeto de estudo intrigante para muitos pesquisadores que procuram entender a função biológica de tal exuberância de cores nas inúmeras espécies de peixes que habitam os mares e os sistemas fluviais. O mosaico de cores presentes em peixes também nos fascina ao observarmos extasiados peixes de diversas formas e colorações em aquários ao redor do mundo. Os processos de formação de cores em peixes são eventos que envolvem mecanismos genéticos e fisiológicos que são intrinsecamente associados aos aspectos evolutivos das espécies. A compreensão de tais mecanismos tem possibilitado ao homem não somente entender processos adaptativos, como também manipular cores em peixes para fins ornamentais e para aumentar a atratividade de peixes como alimento.



O mundo colorido dos peixes

“O agulhão vela é negro, mas quando ele salta torna-se azul-prateado... As mudanças de coloração nos agulhões e seu comportamento mudou a maneira como eu os represento em minha obra, como uma arte mais realista e autêntica...”

Dr. Guy Harvey, biólogo marinho, cujo trabalho sobre a vida marinha é reconhecido internacionalmente (1955-)

No mundo animal, o padrão de pigmentação das espécies é um capítulo fascinante da biologia evolutiva. Em particular em peixes, a miríade de coloração encontrada em espécies marinhas e de água doce também desperta o encantamento das pessoas que embevecidas, as observam em mergulhos ou em aquários ao redor do mundo. A conquista e a adaptação a novos ambientes dependem da variabilidade genética presente na população para que as **variantes nucleotídicas** presentes no genoma possibilitem que os processos de seleção e adaptação a um novo ambiente atuem. Aliado a isso, a **plasticidade fenotípica** permite que uma dada espécie tenha uma resposta rápida às mudanças ambientais em um restrito espaço de tempo. Um exemplo perceptível de plasticidade fenotípica é a coloração em animais. Em peixes tal plasticidade é particularmente fascinante no que se refere à miríade de colorações presentes nesse grupo dos vertebrados, como também as implicações dessas colorações para o processo evolutivo.

Um exemplo da importância da coloração em peixes no processo de especiação é o representado pelos ciclídeos do lago Niassa (Malawi, como é conhecido mundialmente). O lago Niassa compõe o conjunto dos chamados grandes lagos africanos que está localizado no Vale do Rift, ocupando os territórios da Tanzânia, Moçambique e Malawi. O Niassa é um lago de proporções expressivas com uma área de 31 km² e uma profundidade média de 700 m. Esta imensa massa de água doce abriga uma pletera de espécies de peixes, particularmente aquelas espécies que

habitam locais com rochas (*rock-dwelling*) representadas pelos **ciclídeos haplocromíneos**. Os vários estudos no lago Niassa estimam a presença de 500 a 1.000 espécies da haplocromíneos, muitas ainda para serem propriamente descritas e que foram possivelmente formadas a partir de um ancestral comum há 1-2 milhões de anos (verificar referências em *Para saber mais*).

A diversidade exuberante de espécies de ciclídeos com diferentes colorações (Figura 1a) vem, ao longo do tempo, desafiando pesquisadores sobre como tal diversidade se originou. A **especiação simpátrica** parece ser o que ocorre com os ciclídeos do Lago Niassa, onde aparentemente não há barreiras nítidas que impeçam as espécies de compartilharem o mesmo ambiente. Contudo, qual a razão de diferentes espécies de ciclídeos, que habitam o mesmo ecossistema e compartilham alimentos, não se reproduzirem aleatoriamente e, ao invés disso, procurarem indivíduos da mesma espécie para produzir a próxima geração de sua espécie? Vários têm sido os grupos de investigação que tentam entender os processos biológicos por detrás dessa estupenda especiação. Trabalhos qualitativos do início dos anos 1980 até os estudos atuais com **abordagens genômicas** têm levado a um entendimento de que a diversidade ecológica e morfológica dos ciclídeos do Lago Niassa parece estar ligada à coloração nupcial dos machos.

Em realidade, formas similares de ciclídeos frequentemente diferem na coloração dos machos, sendo que as fêmeas são muitas vezes de difícil distinção com algumas poucas diferenças em comportamento e preferência por determinados ambientes. Por exemplo, em um cardume de ciclídeos uma fêmea de uma dada espécie, muitas vezes sem uma coloração ostensível, procura machos com algum padrão de coloração específica. Como exemplo, fêmeas da espécie *Labeotropheus strewavasae*, quando no período de acasalamento, procuram machos azuis com nadadeira dorsal vermelha. Essas fêmeas não hibridizam com machos da espécie *Labeotropheus fuelleborni* que são similares aos da espécie *L. strewavasae*, exceto pela nadadeira dorsal que são azuis. (Figura 1b).

Ciclídeos haplocromíneos (Cichlidae) - é uma família de peixes teleosteos de água doce da ordem Perciformes que inclui pelo menos 1.650 espécies formalmente descritas, sendo que a estimativa é da existência de, pelo menos, 3.000 espécies. Os haplocromíneos, por sua vez, se referem à tribo de ciclídeos da subfamília Pseudocrenilabrinae chamada Haplochromini. Os ciclídeos são encontrados em praticamente todos os continentes, já os ciclídeos haplocromíneos são endêmicos da África.

Especiação simpátrica - aquela que ocorre sem que haja barreiras geográficas nítidas no processo de formação de novas espécies.

Variantes nucleotídicas - são variações no genoma representadas por mutações de ponto do tipo SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism* - Polimorfismo de Nucleotídeo Único) e por variações de número de cópias (*Copy Number Variation* - CNVs).

Abordagens genômicas - conjunto de técnicas moleculares atualmente disponíveis a partir do sequenciamento de nova geração que permite estudos mais aprofundados do genoma de uma espécie desde a elucidação de sua sequência integral até a expressão de seus genes.

Plasticidade fenotípica - habilidade de um genótipo gerar mais de um fenótipo quando exposto a diferentes ambientes.

Seleção Sexual - seleção entre indivíduos de um sexo que é determinada pela competição por parceiros que possuam características morfológicas e/ou comportamentais que resultem em cruzamentos bem sucedidos.

Divergência nos ambientes - separação e distinção que ocorrem de modo progressivo e continuado entre ambientes em um mesmo ecossistema.

Este processo incomum de especiação, cuja escolha do parceiro é determinada pelo fenótipo externo do parceiro foi há tempos observado por Darwin que chamou tal fenômeno de **Seleção Sexual**. Darwin descreveu que fêmeas possuem um “gosto pela beleza” uma atração por características estéticas que aparentemente não conferem aos seus portadores vantagens adaptativas, mas se supõe que tais colorações exóticas podem revelar boa saúde que, por sua vez, resultará em uma progênie viável. Em resumo, a **radiação adaptativa** dos ciclídeos haplocromíneos no Lago Niassa pode ser possivelmente descrita em três etapas: (i) **divergência nos ambientes** que resultou na evolução de distintos **clados**, exclusivo de habitantes de rochas e fundo arenoso; (ii) formação de gêneros morfologicamente distintos, o que no caso dos haplocromíneos é caracterizado pelas diferentes formas de adaptação bucal para alimentação engendrada pela seleção natural; e (iii) mais recentemente, as espécies se diferiram por padrões de coloração que sugere seleção por atração sexual.

Radiação adaptativa ou irradiação adaptativa - fenômeno evolutivo que explica a formação de diferentes espécies a partir de um ancestral comum em um curto período de tempo. Os distintos grupos formados a partir desse ancestral ocupam concomitantemente nichos ecológicos livres, resultando em diversas espécies.

Clado - do grego *klados*, ramo - é um grupo de organismos originados de um único ancestral comum.

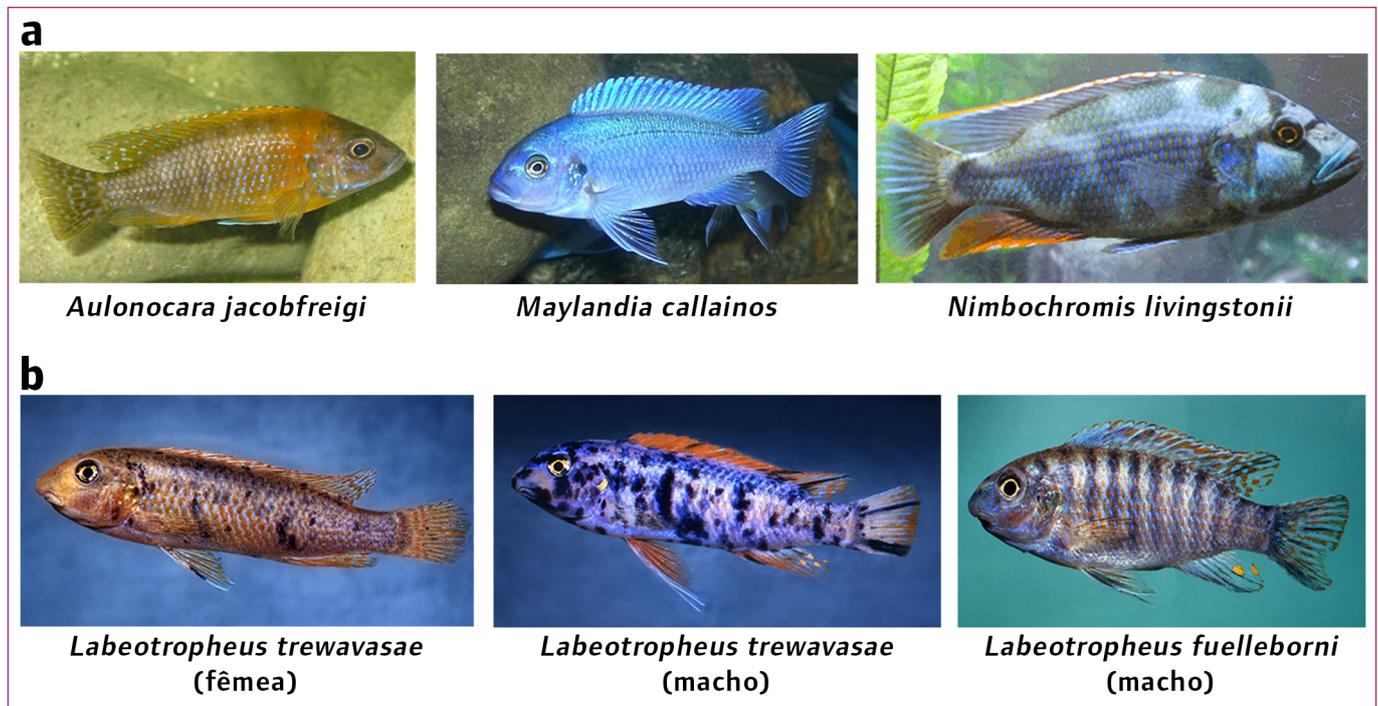


Figura 1. (a) exemplos de alguns ciclídeos haplocromíneos e suas cores exuberantes (Fonte: Riftree/Wikipedia, Flickr/Wikipedia e Wem2li3/Wikipedia). (b) fêmea e machos de duas espécies do gênero *Labeotropheus*. Note a diferença dos machos que determina a escolha da fêmea pelo macho de sua espécie. (Fonte: The Cichlid Fishes of Lake Malawi, Africa, Dr. Michael K. Oliver, <https://malawicichlids.com>).

Como se origina a coloração em peixes

A coloração em animais e suas nuances é o resultado de células específicas conhecidas como cromatóforos, que contém diversos pigmentos. Cromatóforos são células de grande tamanho e com formato de estrela que são derivadas da **crista neural** durante o desenvolvimento embrionário. Em peixes, os cromatóforos são encontrados não somente na epiderme, como também nos olhos, internamente na parede da cavidade celomática e em vários órgãos. Ao contrário dos mamíferos, que possuem somente um tipo de células pigmentar, os

Crista neural - grupo temporário de células únicas em vertebrados que surgem do folheto embrionário da ectoderme a partir da qual derivam diversas linhagens celulares.

melanócitos, peixes carregam vários outros tipos de cromatóforos que, ao absorverem a luz branca, são classificados como: (i) xantóforos (pigmento amarelo – xantina); (ii) melanóforos (pigmentos marrom e preto – melanina); (iii) eritróforos (pigmento vermelho – eritrina), e em algumas poucas espécies (peixe mandarim, *Synchiropus splendidus* *Synchiropus picturatus*); (iv) cianóforos (pigmento azul – cianóforos). Os cromatóforos formados por células que refletem a luz branca, como os leucóforos são encontrados em algumas espécies dos gêneros *Fundulus*, *Oryziase* e *Lebistese*, os iridóforos, que também são formados por cristais de purina são

mais iridescentes refletindo cores em tons mais metálicos. Em muitas espécies de peixes, a posição dos **iridócitos** na epiderme dos peixes determina seu padrão de coloração. Quando tais células estiverem nas escamas, como aquelas do dorso de algumas espécies, a tonalidade será de escura a prateada; assim, quando presente nas camadas mais internas da epiderme, a coloração será de tonalidade branca, como na parte ventral de muitas espécies de peixes, o que confere a muitas espécies uma camuflagem extra, dependendo da posição em que o predador observa sua presa (Figura 2).

Iridócitos - células que ocorrem especialmente nas escamas de peixes e de alguns cefalópodes e apresentam iridescência por conter cristais de guanina.



Figura 2.

Algumas espécies de peixes da ictiofauna brasileira mostrando a distribuição dos iridócitos na região dorsal e ventral. (a) *Brycon opalinus* (pirapitinga do sul). (b) *Brycon insignis* (piabanha) e (c) *Prochilodus lineatus* (curimatã). (Foto: Alexandre W. S. Hilsdorf).

Esqueleto de microtúbulos

- é o citoesqueleto celular que é formado por microtúbulos, filamento de actina e filamentos intermediários. O citoesqueleto é formado por proteínas que têm a função direta no formato da célula, regulam o movimento das organelas, auxiliam no movimento da célula no ambiente e participam da formação do fuso mitótico e meiótico durante a divisão celular.

O formato de estrela dos cromatóforos faz com que suas projeções permitam com que os grânulos de pigmentos armazenados em vesículas se movam sobre um **esqueleto de microtúbulos**, o que resulta em duas condições de coloração. Os pigmentos se espalham por toda célula pigmentar fazendo com que a célula fique com a cor do pigmento ou o pigmento fica agregado no centro da célula tornando o peixe mais claro (Figura 3). Os mecanismos de disparo de tais modificações

têm sido estudados ao longo das últimas décadas e envolve entre outros: fatores fisiológicos e hormonais, qualidade da água, coloração de fundo no ambiente, onde o peixe se encontra e alimentação. Contudo, os mecanismos genéticos que controlam a coloração são os determinantes que definem como o padrão de coloração se estabelece em cada espécie e como tais padrões são herdados pelas gerações seguintes.

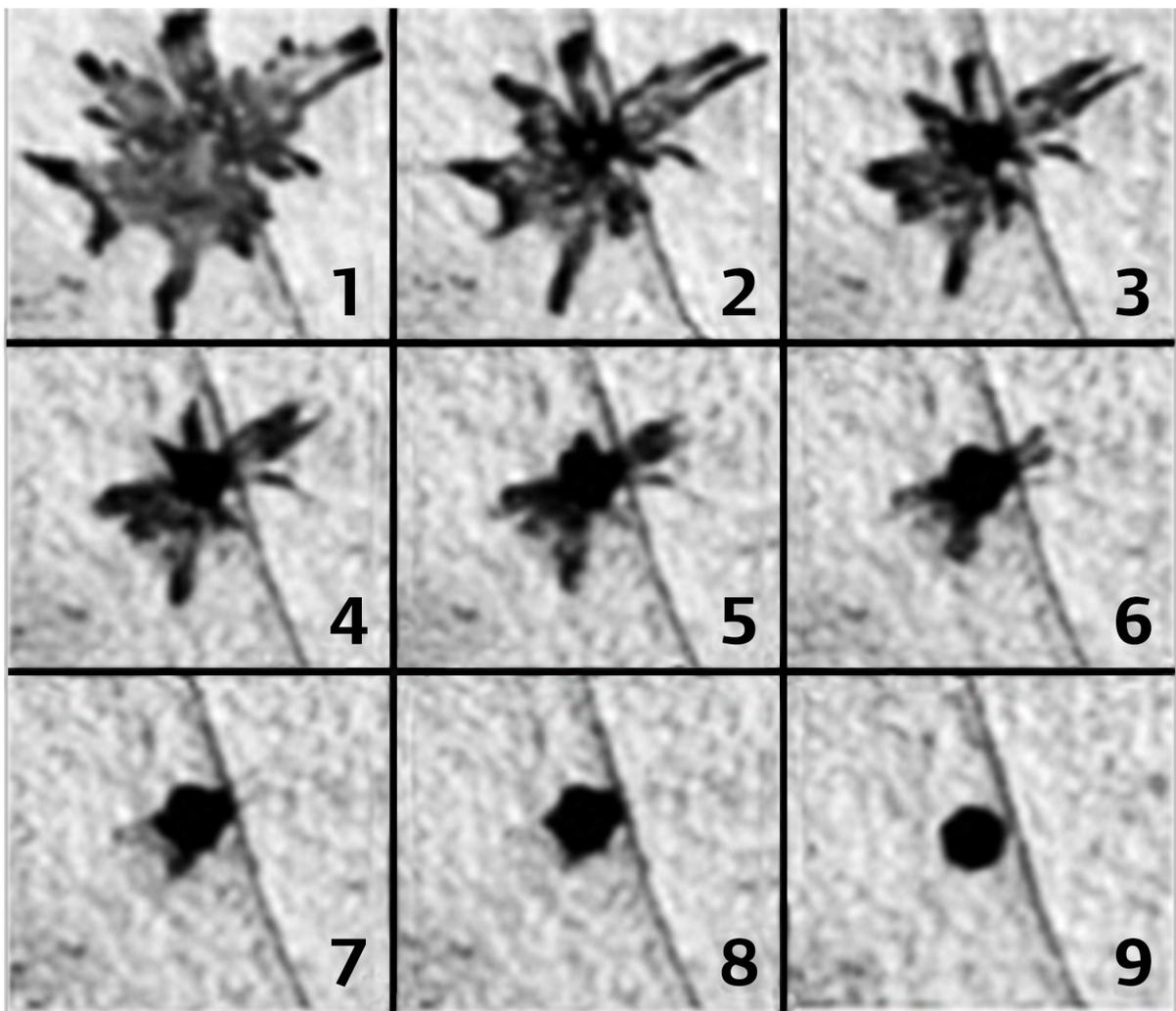


Figura 3.

Cromatóforos com aspecto dendrítico representado por melanóforos na camada da derme com melanossomos do peixe paulistinha (*Danio rerio*). Observa-se em 7, 8 e 9 melanossomos agregados no centro da célula. De 6 a 1 pode ser visto o processo de dispersão dos melanossomos na célula dendrítica. Em 1, 2 e 3 verifica-se o processo de espalhamento dos melanossomos e a diferença morfológica do processo dendrítico com os melanóforos da derme. (Fonte: Wikipedia).

A coloração de peixes e sua importância econômica

A **aquariofilia** é hoje uma indústria multimilionária espalhada globalmente. Por exemplo, o mercado de peixes ornamentais marinhos comercializa anualmente de 20 a 30 milhões de peixes recifais, que movimenta mais de 300 milhões de dólares. Naturalmente, toda a atração dos humanos por observar peixes confinados em aquários tem como uma das razões, a extrema variedade de cores apresentadas pela maioria dos peixes ornamentais. Esse fenômeno foi observado após 2003 com crescimento do interesse, principalmente das crianças, pelo peixe palhaço (*Amphiprion ocellaris*) e pelo peixe cirurgião patela (*Paracanthurus hepatus*), o Nemo e a Dory do filme “Procurando Nemo”, produção dos estúdios Disney e Pixar. No Brasil, este mercado é abastecido principalmente por pescadores da bacia amazônica, onde a atividade do comércio de peixes ornamentais é sustentada pelo extrativismo. São espécies como o cardinal tetra (*Paracheiro donaxelrodi*); o néon verde (*Paracheiro donsimumulans*); o rodóstomo (*Hemigrammus bleheri*, *Petitella georgiae*); o

rosacéu (*Hyphessobrycon* spp.; 5 spp.); borboleta (*Carnegiella* spp.; 2 spp.) entre outras milhares de espécies capturadas anualmente e comercializadas mundo afora.

Este comércio extrativista, apesar de manter o sustento de muitas famílias ribeirinhas, traz em seu bojo consequências ambientais com o aumento da captura das espécies alvos do comércio mundial de peixes ornamentais. Entretanto, há espécies ornamentais que têm seu ciclo totalmente empreendido em cativeiro com a produção de alevinos com base tecnológica e muita genética. Um exemplo de criação de peixe ornamental de longa tradição é a criação de carpas (*Cyprinus carpio*) *nishikigoi* mais conhecida como *koi*, que faz parte da cultura japonesa como símbolo de amor e amizade. A criação de *koi* remonta ao século 18 no Japão e atualmente é um mercado de comercialização de reprodutores a preços que se equiparam à venda de touros e cavalos de alto valor genético. Há três variantes de coloração de *koi* a *asagi* (multicolor), *yamato* (avermelhada), *emagoi* (enegrecido). A partir de cruzamentos dirigidos, outras **variedades** com padrões e distribuição de cores foram obtidas por criadores. Atualmente, três variedades são as mais populares com padrões bi e tricolor de branco, preto e vermelho, são elas as variedades: *Kohaku*, *Sankee Showa* (Figura 4).

Aquariofilia - a atividade de criação de peixes, plantas ou outros organismos aquáticos em aquários para fim ornamental.

Variedades - o termo variedade assim como raças, linhagens e cultivares é usado em genética para classificar indivíduos de uma mesma espécie que diferem de outros por um conjunto de características semelhantes. São geralmente resultados de processo de seleção genética por intervenção humana. Em peixes, o termo raça não é comumente aplicado, sendo usado, neste caso, variedades genéticas.



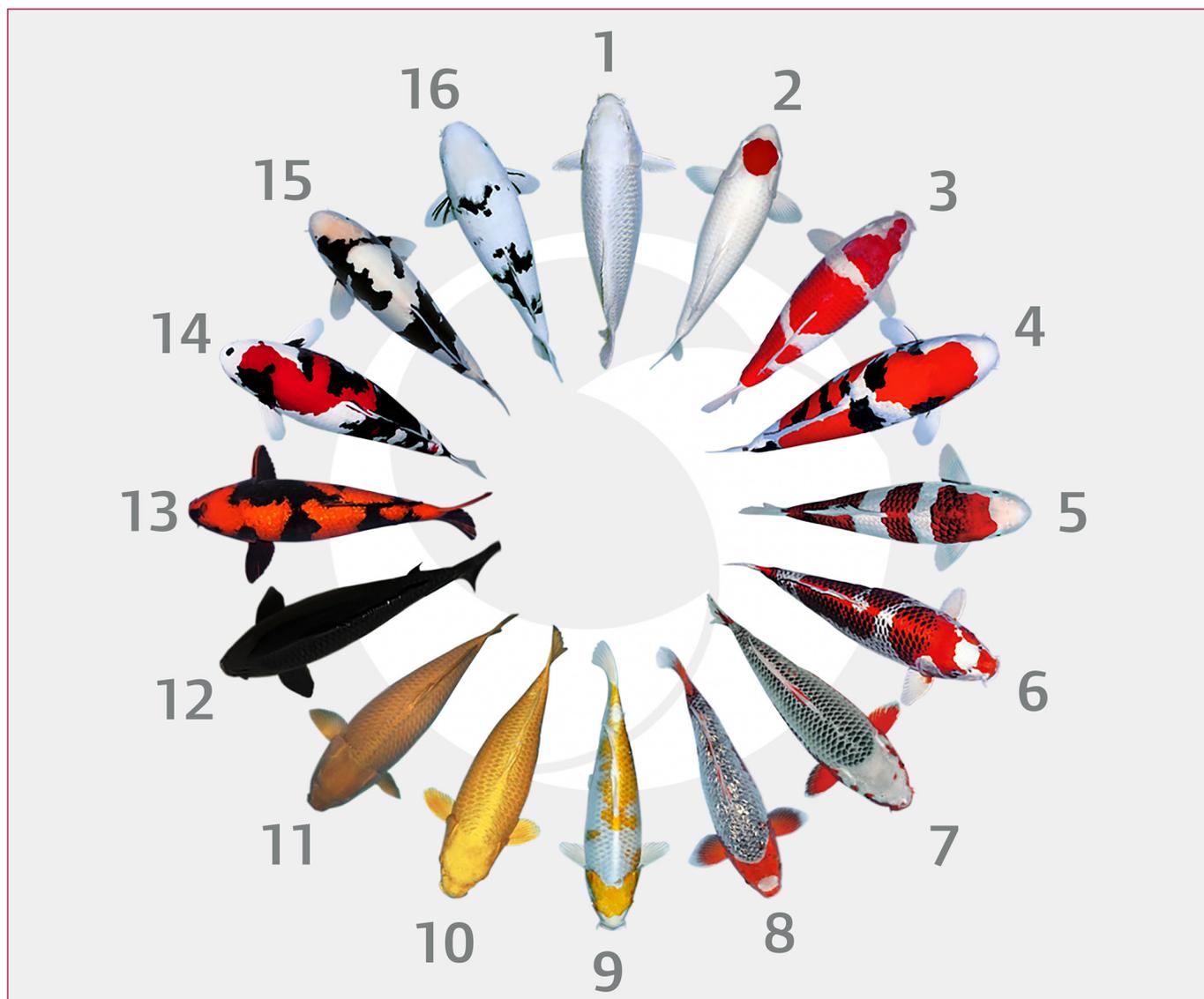


Figura 4.

Diversos padrões de coloração da carpa *koi*: (1) *Platinum*, (2) *Tanyo*, (3) *Kohaku*, (4) *Sanke*, (5) *Koromo*, (6) *Hikarimoyomono*, (7) *Asagui/Shusui*, (8) *Kinguinrin*, (9) *Yamabuki Hariwake*, (10) *Ogon*, (11) *Kawarimono*, (12) *Karasugoi*, (13) *Hi-Utsuri*, (14) *Showa*, (15) *Shiro-Utsuri* e (16) *Bekko*. (Fonte: Ecosys - <http://ecosys.com.br>).

Micro RNAs - são moléculas pequenas (22 nucleotídeos) de RNA não codificante encontrados em plantas, animais e alguns microrganismos que têm a função de controle pós-transcricional de expressão gênica.

Todas as variedades genéticas produzidas tiveram como base os estudos de herança mendeliana por cruzamentos entre diferentes reprodutores. Características genéticas tais como: conformação do corpo, beleza ao nadar e principalmente distribuição, durabilidade e qualidade do padrão de coloração são utilizadas no processo de seleção. Os primeiros trabalhos sobre padrões de herança da coloração em *koi* foram realizados no Instituto de Pesquisa em Aquicultura de Peixes de Água Doce na localidade na Rússia, nos anos de 1960 pelo Dr. V. Kasanov. Os trabalhos do Dr. Kasanov e os posteriores mostraram que a expressão da coloração em

koi é controlada por 2 a 3 genes em duplicata com ação similar. A presença de um alelo dominante em qualquer um dos genes resulta no aparecimento do chamado tipo selvagem. A obtenção da geração F₂, a partir do tipo selvagem F₁, resulta em uma proporção 15 (selvagens):1 (*koi*), proporção essa que representa um típico caso de ação de genes duplicados. Os avanços da genômica estão possibilitando entender melhor a caixa preta da interação gênica na expressão de genes ligados ao padrão de coloração, bem como a importância de **micro RNAs** na formação dos cromatóforos e pigmentos responsáveis pelos belos padrões de cores na carpa *koi*.

A coloração em peixes para alimentação humana

O homem, desde o início da agricultura, vem selecionando características favoráveis em plantas e animais para alimentação. Ganho de peso, conversão alimentar, resistência a doenças, qualidade nutricional são algumas dessas. Contudo, a forma e a aparência dos alimentos também têm sido alvos de programas de seleção genética devido ao seu valor agregado na escolha dos alimentos por parte dos consumidores. Atualmente, encontramos em qualquer mercado de alimentos: o tomate cereja, a banana sem sementes, legumes com colorações mais atrativas, o filé do salmão com cores mais ou menos acentuadas, entre outras. Na piscicultura, a aplicação das metodologias de melhoramento genético também busca incluir fenótipos considerados de mais apelo ao mercado para valorizar o produto final. Um exemplo disso foi a descoberta de um mutante de tilápia sem a coloração escura típica da espécie (Figura 5a). Em 1968, mutantes de tilápia sem melanóforos foram descobertos por piscicultores em Taiwan (antiga Ilha de Formosa), que as levaram para o Instituto de Investigações Pesqueiras de Taiwan. Estes mutantes foram chamados de tilápias vermelhas. Não que os animais tivessem uma coloração típica vermelha produzida por uma quantidade grande de eritróforos, mas sim pela ausência de melanóforos que os faziam apresentar uma coloração em tonalidades de rosa. Esse mutante foi posteriormente verificado ser um híbrido do cruzamento da espécie *Oreochromis mossambicus* com *O. niloticus*. A presença desta mutação, em tilápias em ambiente natural seria rapidamente eliminada por sua coloração aparente, no entanto, na piscicultura a coloração dessas tilápias foi alvo de programas de seleção genética para formar uma variedade genética de tilápia de coloração atrativa para o consumidor. A semelhança com espécies marinha fez com que a tilápia vermelha fosse comercializada com

nomes fantasias, tais como: *goldenperch* ou *redsnapper*. No Brasil, a tilápia vermelha foi disseminada nos anos 1990 e ficou conhecida como *Saint Peter* em razão de uma variedade híbrida israelense trazida por algumas empresas para ser criada por aqui (Figura 5b). Vários foram os trabalhos com tilápias vermelhas de diferentes espécies que mostraram basicamente que a ausência de melanóforos era controlada por uma herança mendeliana monogênica algumas vezes sendo o fenótipo vermelho recessivo e, outras vezes, dominante.

No início dos anos 2000, uma variedade de tilápia vermelha da espécie *Oreochromis niloticus* desenvolvida no Instituto de Aquicultura da Universidade de Stirling na Escócia foi trazida para o Brasil (Figura 5cd). Esta variedade tem sido alvo de diversos estudos na área de melhoramento genético pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Genética de Organismos Aquáticos e Aquicultura (LAGOAA) da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). (verificar referências em *Para saber mais*). Essa variedade vermelha não é originada de um processo de hibridação interespecífica, mas sim um mutante da espécie *O. niloticus*, conhecida como tilápia nilótica. Ao longo dos anos com trabalhos sucessivos, a herança de dominância desta característica corroborou os trabalhos do grupo do Prof. Brendan Mac Andrew da Universidade de Stirling. Os diversos cruzamentos realizados com outras variedades de tilápia nilótica selvagem demonstraram que o padrão de coloração escuro da tilápia e as listras verticais são controlados por mecanismos genéticos independentes (Figura 5a). O conhecimento desses mecanismos genéticos possibilitou a **introgressão** dessa característica em programas de melhoramento genético para combinar a coloração atrativa vermelha com o ganho de peso de outras variedades como a GIFT.

O conhecimento dos mecanismos genéticos que controlam a coloração em peixes foi e tem sido um grande desafio. Dos experimentos mendelianos de cruzamentos com a contagem das proporções fenotípicas aos trabalhos de sequenciamento de genomas, observa-se uma extensa avenida de opor-

Introgressão (hibridização introgressiva) - é um termo usado na genética para descrever o cruzamento entre raças ou espécies, no qual um conjunto de fenótipos (genes) é passado de uma espécie ou raça para outra por meio de retrocruzamentos entre o híbrido e sua geração progenitora.

tunidades para novas descobertas. Vislumbra-se, com isso, um convite para os futuros e curiosos cientistas para desvendar os

segredos que controlam o desenvolvimento da multiplicidade de cores e matizes encontradas nos peixes.

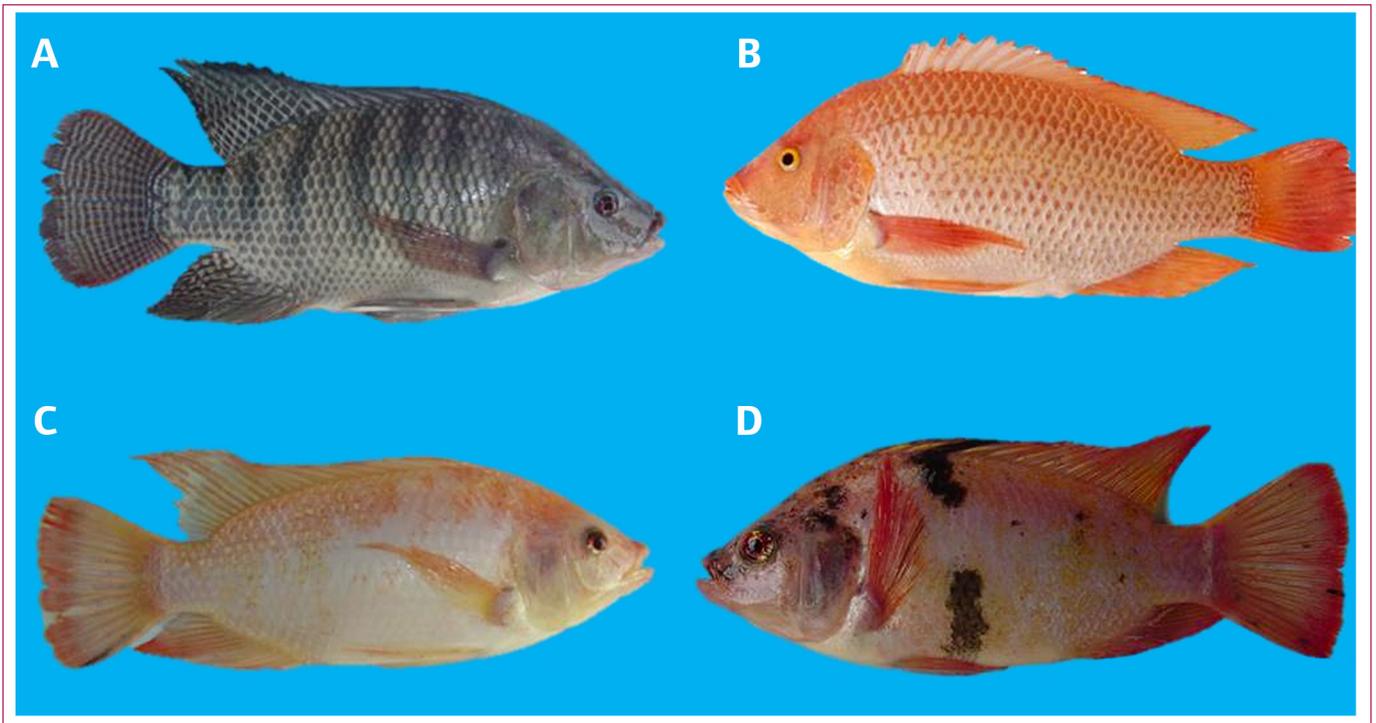


Figura 5.

Variedades de tilápia nilótica (*Oreochromis niloticus*). (a) tilápia variedade GIFT (coloração selvagem), note a coloração escura de fundo conferida pelos melanóforos e as listras verticais ao longo do corpo, (b) tilápia vermelha variedade israelense ND-56 (proveniente de hibridizações interespecíficas), (c) tilápia vermelha nilótica sem mancha variedade Red-Stirling e (d) tilápia vermelha resultado do cruzamento com uma variedade selvagem (note o padrão de manchas escuras no corpo). (Fotos: Alexandre W. S. Hilsdorf).

Para saber mais

- ALPHEN, J.V. Evolution of colour patterns in East African cichlid fish. *Journal of Evolutionary Biology*, v.12, p. 514-534, 1999.
- LAGO, A. A.; REZENDE, T. T.; DIAS, M. A. D.; DE FREITAS, R. T. F.; HILSDORE, A. W. S. The development of genetically improved red tilapia lines through the backcross breeding of two *Oreochromis niloticus* strains. *Aquaculture*, v. 472, p. 17-22, 2017.
- BURTON, D. The Skin: Coloration and Chromatophores in Fishes. In: FARREL, A. P. (Org.), *Encyclopedia of Fish Physiology*. Elsevier Inc., 2011. p.489-496.
- DE KOCK, S.; GOMELSKY, B. Japanese ornamental koi carp: origin, variation and genetics. In: PIETSCH C.; HIRSCH, P.E. (Org.). *Biology and ecology of carp*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2015. p.27-53.
- HILSDORE, A. W. S. Genética e cultivo de tilápias vermelhas: uma revisão. *Boletim do Instituto de Pesca*, v.22, p. 73-84, 1995.
- KOCHER, T.D. Adaptive evolution and explosive speciation: the cichlid fish model. *Nature Reviews Genetics*, v.5, p. 288-298, 2004.



A mutação genética em *Luke Cage*

David Alves Pereira¹, Luís Gustavo da Conceição Galego²

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Licenciatura em Ciências Biológicas, Univerdecidade, Uberaba, MG

² Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Ciências Biológicas, Univerdecidade, Uberaba, MG

Autor para correspondência - Luis.galego@uftm.edu.br



Super-heróis e vilões são frequentemente retratados nas histórias em quadrinhos e outros produtos midiáticos como portadores de superpoderes, muitas vezes atribuídos a mutações, não necessariamente genéticas. O personagem *Luke Cage*, que adquire pele indestrutível a partir de experimentos que foram realizados nele, é um desses casos. Há uma discussão científica sobre essa questão na série?

Falando de genética e evolução

A Genética tornou-se uma das áreas da biologia que mais atrai a atenção das pessoas. É fascinante imaginar que somos a materialização das informações contidas em nosso DNA, o que torna também esse campo do conhecimento biológico uma fonte inesgotável de possibilidades exploratórias em obras de ficção.

Mesmo antes de saber da existência dos genes e observando apenas a manifestação dos mesmos, Gregor Mendel, apresentou resultados de cruzamentos de ervilhas *Pisum sativum* no fim do século XIX, e constatou que as características eram transmitidas de geração em geração, seguindo padrões simples de probabilidade. Posteriormente, em 1906, o botânico Wilhelm Ludwig Johannsen elaborou a Teoria da Linhagem Pura, a qual propõe que a variação para a seleção é oriunda de fatores hereditários e não determinada por fatores ambientais, originando os conceitos de genótipo e fenótipo, além de cunhar o termo gene como uma unidade de hereditariedade. Posteriormente, propôs-se que os genes eram constituídos de DNA e, com os achados de Watson e Crick nos anos 50, consolidou-se a hipótese de que o DNA era uma molécula de informação, iniciando assim um novo modo de entender a genética e a vida.

Com um maior conhecimento sobre a composição do DNA, juntamente com a descoberta de que os trechos contidos no material genético definem características hereditárias e biológicas do organismo, houve a abertura de discussões sobre a manipulação dos genes e das mutações que neles ocorrem. De fato, qualquer alteração na sequência de nucleotídeos do material genético é considerada mutação e pode ocorrer em qualquer célula do organismo. Além disso, o evento tem uma frequência muito baixa de ocorrência (sendo raro) devido aos eficientes mecanismos de reparação do material genético modificado quando notado o erro na replicação celular.

As variações genéticas provindas de mutações podem originar adaptações nos seres vivos, possibilitando a sobrevivência e reprodução diferenciadas de alguns indivíduos da população em relação a outros. Entretanto, havendo a mutação, ela pode levar o indivíduo tanto a um efeito não adaptativo, quanto pode gerar uma pré-adaptação.

As diferenciações durante o processo evolutivo levaram milhares de anos para ocorrer naturalmente por meio da mutação; quando comparadas com a possibilidade aberta pela engenharia genética na seleção e manipulação direta dos genes, nota-se que tal ferramenta poderia propiciar, ainda que potencialmente, uma mudança genética direta e instantânea, além de um controle direcionado sobre o desenvolvimento fenotípico de organismos.

Genética, Histórias em Quadrinhos (HQ) e audiovisual

A possibilidade de manipulação gênica permite, virtualmente, a alteração do genoma com foco em características de interesse, sobretudo econômico, juntamente com o contexto histórico de radioatividade marcante do fim da Segunda Guerra Mundial e suas consequências, surge, nos anos 60, temas de HQs centradas nas aventuras de personagens que, por passarem por algum tipo de experiência com radiação ou compostos químicos de origem desconhecida, apresentam características extremamente diferenciadas. O maior responsável pela disseminação de histórias em quadrinhos do gênero e referência no ramo até os tempos atuais é o escritor Stanley Martin Lieber, o saudoso Stan Lee.

Juntamente com Jack Kirb, Stan Lee publicou a primeira revista com o nome *Marvel Comics*, em 1960, com o Quarteto Fantástico que confrontava diretamente com o sucesso da época, publicado pela eterna rival *DC Comics*, a *A Liga da Justiça da América*. Os principais heróis da Liga da Justiça eram o *Superman*, o *Batman*, o *Flash*, o *Lanterna Verde*, a *Mulher Maravilha*, o *Aquaman* e o *Caçador Marte*, personagens que mantinham a identidade em segredo, ao contrário dos do Quarteto, que



constituíam uma família ordinária, até que eles foram expostos à radiação solar, que produziram mutações e passavam a ser considerados sobre-humanos e capazes de combater ameaças ao planeta Terra.

Lee continuou criando personagens de sucesso, e uma de suas criações mais famosas, é o grupo de heróis *X-men*, marginalizados por terem nascido fora dos padrões gênicos da população. Referência quanto a mutantes na ficção, a obra ilustra e confronta, até hoje, os padrões impostos pela sociedade por meio da analogia com a mutação e a manutenção dos grupos que os reproduzem com aqueles dos grupos desprezados e vistos como ameaça pela maioria, marginalizando-os devido à sua ideologia, aparência ou simplesmente por ser mutante.

Alguns dos mais famosos heróis das histórias em quadrinhos apresentam, em sua história de vida, momentos de aquisição de superpoderes a partir de eventos únicos. Alguns exemplos são o Homem-Aranha, que adquire superpoderes a partir da picada de uma aranha geneticamente alterada, e do Incrível Hulk, alter-ego de David Banner que se torna um monstro verde super bombado quando irritado e que tem sua origem a partir da exposição a raios-gama.

As histórias em quadrinhos e os produtos midiáticos derivados delas (filmes, séries televisivas etc.) frequentemente retratam mutações que surgem em virtude de algum fator externo. Porém, não são muito comuns personagens que apresentam mutações genéticas que podem ser transmitidas às gerações futuras, de forma que, caso existam na geração parental, é possível que as gerações descendentes apresentem essas mesmas alterações. Algumas exceções são os filhos e netos do mutante Magneto, que é capaz de controlar campos magnéticos e manipular metais. Os filhos e netos desse mutante apresentam poderes distintos daqueles do parental, como é o caso de transformar em metal o que é tocado (Magnus); supervelocidade (Mercúrio); alterar a realidade (Feiticeira Escarlata); ler e manipular as emoções das pessoas (Luna); e teletransporte (Nocturna). Outro exemplo de hereditariedade das mutações que conferem superpoderes é retratado em

Os Incríveis, filme de 2004. O Sr. e Sra. Incrível apresentam superforça e elasticidade, respectivamente, e os filhos deles também herdaram capacidades sobre-humanas relacionadas à invisibilidade (Violeta); supervelocidade (Flecha), e diversos outros (Zezé).

As características extremamente diferenciadas apresentadas pelas personagens, segundo a explicação do universo dos quadrinhos em que vivem, têm origem genética proporcionando os fenótipos além da realidade. Tais poderes atribuídos vão desde manipular o fogo e atravessar paredes até ler mentes e alta taxa de regeneração de tecidos.

A partir dessas referências mutantes, outros heróis concomitantemente surgiram nos quadrinhos e hoje são recordes de audiência na forma de produções audiovisuais, cada vez mais populares entre os telespectadores. Jessica Jones (2015), Daredevil (2015) e Luke Cage (2016) são webséries da *Marvel* transmitidas pelo serviço de *streaming* da “Netflix”, e seus protagonistas são mutantes.

O sucesso e a disseminação do tema mutação trouxe uma ideia simplista do que o conceito significa e pode-se dizer quase nenhuma explicação sobre a importância na evolução da vida. Mídias de massa, muitas vezes, na tentativa de simplificar conteúdos científicos complexos, podem gerar a diluição do conceito, de tal maneira que o produto final se apresente deturpado em relação à construção sócio-histórica pela qual passou. A deturpação conceitual é muitas vezes utilizada para alimentar a indústria cinematográfica que atribui valor à mercantilização da informação a partir da venda de audiência e não à informação científica em si, dando assim o falso domínio do conteúdo apresentado cinematograficamente distanciando-se das bases científicas originárias.

O que é chamado simplesmente de mutação e as consequências dela nas personagens retratadas das obras é tão singular sendo simplesmente aleatória e o fato de que a mudança gênica atribui características extremamente favoráveis para a trama, que não leva em conta o leque de fatores genéticos já descritos anteriormente que levam à ocorrência da mutação nem quais as consequências de uma mutação, em seus diversos aspectos.



Luke Cage: o mutante construído

Uma das séries da *Netflix* que desenvolve personagens com algum tipo de mutação é *Luke Cage* (2016). O protagonista que dá nome à série é um ex-presidiário que se torna um mutante com superforça e pele

impenetrável, sendo implacável na luta contra o crime e organizações criminosas que dominam as ruas de Harlem, Nova York, local em que *Luke Cage* cresceu como Carl Lucas. No episódio 4, é contada a história de quando ele se encontrava preso e ele é submetido a um experimento e, a partir daí, ele se torna um humano com habilidades especiais (Figura 1).

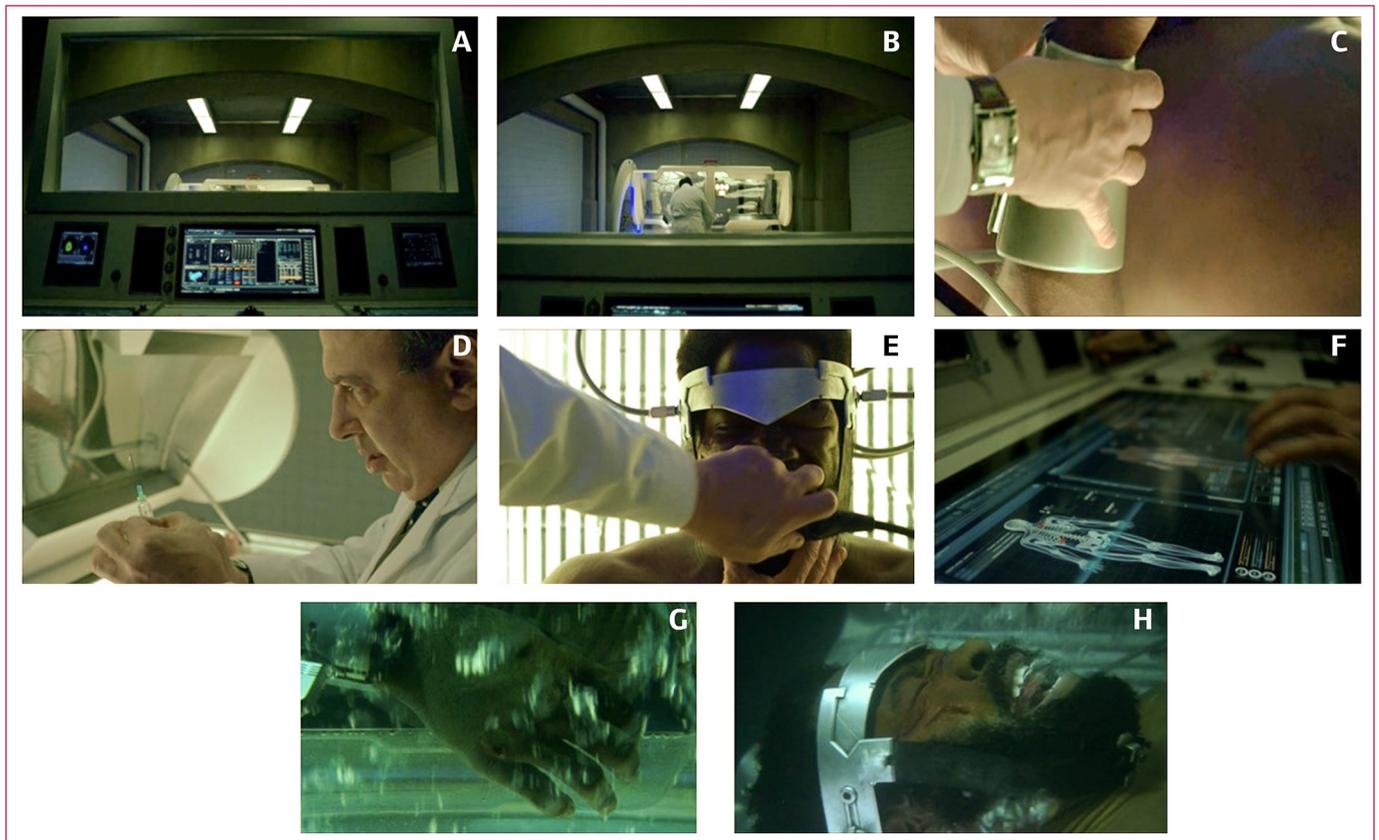


Figura 1. Screenshots de cenas da série “*Luke Cage*” (2016), da *Netflix*.

Os planos são usados de forma estratégica para a contextualização de que algo que envolve a ciência está relacionada aos fatos, já que são nesses planos que predominantemente se encontram objetos laboratoriais, porém não esclarecem quais são suas funções como um meio para chegar aos fatos finais, que são o surgimento das habilidades especiais de *Luke Cage*.

Em nenhum momento da cena é citada a palavra mutação e nem mesmo refere-se à de um experimento extraordinário, a não ser pelo ambiente e pelos objetos presentes em cena como agulhas; equipamentos eletrônicos, como a câmara que se assemelha às de ressonância, e a presença do médico. Fica

implícito que o líquido presente dentro da câmara onde se encontra o personagem será o agente que propiciará a cura dos traumas em seu corpo. Em seguida descobre-se que há em sua composição algum tipo de ácido, que pelo seu excesso leva o personagem ao colapso e à dor pela sua expressão, apesar de suas feridas parecerem ser fechadas instantaneamente.

Apesar do personagem, após o procedimento, adquirir força sobre-humana e pele impenetrável, tornando-se o conhecido mutante da Marvel, a correlação entre os fatos não é apresentada de forma clara e pontual, o que leva a uma generalização simplista dos fatores que podem levar à mutação.

O ambiente de laboratório faz certo sentido em relação à indução de um experimento genético. Apesar disso, mesmo ocorrendo alterações no material genético do personagem, do ponto de vista evolutivo, os organismos apresentam eficientes mecanismos biológicos de reparo, as mudanças que provêm da mutação, se não ocorridas nas células germinativas, podem ser consideradas mutações somáticas e podem gerar doenças, como o câncer, por exemplo. Dessa forma, as mutações podem, frequentemente, originarem-se da instabilidade da molécula de DNA por meio do contato com um agente mutagênico (no caso da série, as substâncias injetadas em *Luke Cage*). Tais anomalias na molécula se não reparadas pela maquinaria celular, podem levar o indivíduo mutante à morte prematura ou, dependendo da forma com que esse material genético foi alterado, o erro poderá continuar sendo replicado nas células filhas.

Apesar da mutação ter relação com o genótipo, na série há apenas o enfoque sobre o fe-

nótipo por se tratar de uma obra mais visual e que apela para essa característica fenotípica exacerbada do personagem, o foco central da trama. Frente à complexidade da biologia molecular e da abordagem superficial do conteúdo científico na série sobre a divulgação científica, ressalta-se que temas científicos e tecnológicos exigem cuidados adicionais na re/construção da informação e sua discussão deve ser articulada em uma perspectiva histórica, política, econômica e social, sendo tal discussão fundamental para a superação do senso comum em relação à ciência. O conflito entre a fidelidade da informação científica e a divulgada pela mídia muitas vezes traz abordagens errôneas e analogias inadequadas de conceitos. A transposição da informação científica para a divulgação pode não ser feita fielmente, mas a generalização e aceitação do que é apresentado é possível graças à verossimilhança que é a sensação de verdade provocada pela mídia através da lógica da história em ficções científicas.



Para saber mais

CARDOSO DOS SANTOS, A.C.; FAGUNDES, N.J.R.; SCHULER-FACCINI, L. Planta mutante, ou análise comparativa do ser mutante da cultura pop à genética clínica. *Genética na Escola*, v.15, n.1, p. 2-9, 2020.

FARAH, SB. *DNA - Segredos e Mistérios*. 2ª ed. São Paulo, Editora Sarvier, 2007.

FUTUYMA, D. *Biologia Evolutiva*. 3ª Edição. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2009.

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R.; LEWONTIN, R. C.; CARROLL, S. B. *Introdução à Genética*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

HOWE, S. *Marvel Comics: A história secreta*. São Paulo: Leya, 2016.

LUKE CAGE [Seriado]. Produção e Veiculação: Netflix. 2016.

Albinismo: raro, mas não invisível

Lilian Kimura

Pós-doutoranda colaboradora voluntária do Laboratório de Genética Humana, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

Autor para correspondência - lkimura@alumni.usp.br

Criança com albinismo na África. Foto: Patrícia Willocq.



Apesar de ser um tema comumente tratado nas aulas de genética, o albinismo ainda é cercado de muito misticismo e desconhecimento. O albinismo é uma característica genética rara decorrente da deficiência na produção de melanina e se manifesta em indivíduos de ambos os sexos de todos os grupos populacionais. A falta de melanina torna mandatória a fotoproteção, com o uso de filtro solar potente, óculos escuros e vestimentas apropriadas. A desinformação generalizada sobre o assunto tem impacto direto sobre a qualidade de vida dos albinos, deixando-os susceptíveis aos problemas de saúde que podem acometê-los, tanto pela negligência com os autocuidados como pela ausência de políticas públicas que os assistam adequadamente. Os desafios enfrentados por uma pessoa com albinismo ao longo da vida são muitos, a começar pela invisibilidade social e pelo preconceito, que muitas vezes levam a julgamentos completamente equivocados quanto à capacidade intelectual ou laboral. No artigo são abordados alguns aspectos da condição, com o intuito de ampliar a sua divulgação, contribuindo para a mudança desse cenário.

Melanina: cor e proteção

Apesar da grande pluralidade climática, a maior parte do território brasileiro está contida na chamada Zona Intertropical - o que significa predominância de climas quentes e úmidos, ou seja, enfrentar dias ensolarados é a rotina de muitos brasileiros e estamos expostos à radiação solar praticamente o ano todo. Por sorte, nosso organismo é dotado de uma engenhosa maquinaria fisiológica que representa a proteção primária contra os raios solares: a produção de melanina na pele.

A pele é o maior órgão do nosso corpo e basicamente é constituída por duas camadas: a derme, mais interna, e a epiderme, mais externa. A melanina é um pigmento de natureza proteica sintetizado em células especializadas chamadas de melanócitos, localizados na epiderme. Sua síntese se dá a partir da polimerização do aminoácido tirosina, e a enzima tirosinase tem um papel fundamental nesse processo, conhecido como melanogênese (Figura 1). Existem dois tipos de melanina: a eumelanina, que apresenta uma coloração acastanhada, e a feomelanina, cuja coloração varia do vermelho ao amarelo.

A proporção entre os tipos de melanina é um dos aspectos que definem os diferentes tons da pele. Pessoas de pele clara, por exemplo, apresentam altas quantidades relativas de feomelanina. No entanto, a nossa pigmentação também depende de outros fatores, como a taxa da melanogênese, que varia entre os indivíduos e pode aumentar em resposta a estímulos (exposição à radiação ultravioleta, alterações hormonais e processos inflamatórios) e tamanho, número, composição e distribuição dos melanossomos - corpúsculos intracelulares que armazenam a melanina.

As propriedades fotoprotetoras da melanina têm sido bem documentadas na literatura. Esse pigmento especial funciona como uma primeira barreira contra a radiação solar e tem uma função importante na proteção do nosso material genético (DNA) contra pos-

síveis danos causados pelos raios UV emitidos pelo sol. O câncer de pele, por exemplo, é uma patologia que se origina, dentre outros fatores, a partir de danos e mutações no DNA induzidos pela exposição aos raios UV. Em outras palavras, sem melanina o nosso material genético estaria mais suscetível a sofrer mutações deletérias que levariam ao surgimento de algumas doenças, principalmente o câncer.

A melanina tem ainda papel na determinação da cor dos olhos e é essencial para o nosso sistema visual. Ela se deposita em uma das camadas da retina, uma estrutura epitelial composta por células sensíveis à luz, que tem como função principal a formação de imagens. A melanina na retina regula a luminosidade interna dos olhos e protege as células retinianas, por ajudar na dissipação do calor proveniente da luz e por ter propriedades antioxidantes. Além disso, há indícios de que o pigmento tenha participação no desenvolvimento correto da retina.

A síntese de melanina é um processo fisiológico complexo, que envolve uma série de mecanismos celulares, sendo modulada pela expressão de vários genes. Qualquer interferência nesse delicado sistema pode resultar em alterações na sua produção - tanto para mais quanto para menos. Uma produção excessiva de melanina resulta em hiperpigmentação, podendo atingir grandes extensões da pele (como no caso do bronzeamento ocasionado pela exposição ao sol) ou apenas partes dela, causando manchas escurecidas. Mas, e a sua falta, o que poderia acarretar? É o que veremos adiante.

Quando o sol pode ferir

Interferências na síntese de melanina que levem à sua redução ou ausência resultam em condições que têm como característica a hipopigmentação, também chamada de hipomelanose. A hipopigmentação pode ser consequência da exposição da pele a certos agentes químicos, um sinal clínico de distúrbios cutâneos como a **psoríase** e o **vitiligo**, ou um efeito colateral do processo de cicatri-

Psoríase - doença cutânea de natureza inflamatória, crônica e não contagiosa. É caracterizada por lesões em forma de placas, de cor avermelhada e que descamam, normalmente nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo, mas outras regiões do corpo podem ser afetadas. Fatores genéticos de predisposição, gatilhos ambientais (estresse, exposição ao frio) e desequilíbrios no sistema imunológico estão associados com a doença, embora as causas ainda não sejam completamente conhecidas. Psoríase não tem cura, mas é possível controlar o reaparecimento das lesões.

Vitiligo - distúrbio cutâneo caracterizado pela perda de coloração da pele que leva ao surgimento de manchas esbranquiçadas bem delimitadas em diferentes áreas do corpo. A hipopigmentação nessas áreas decorre da falta de melanina. A causa também é desconhecida, mas há uma hipótese de que possa ser desencadeado por ações autoimunes - situação em que são produzidos anticorpos que destroem células ou tecidos do próprio organismo; no caso, os melanócitos são afetados. Fatores genéticos de predisposição e ambientais também podem estar envolvidos.

zação de traumas, queimaduras ou infecções na pele. Mas o foco desse trabalho é uma condição intrigante e rara que, apesar de des-

partar a curiosidade das pessoas, permanece ainda em grande parte no campo do desconhecimento: o albinismo.

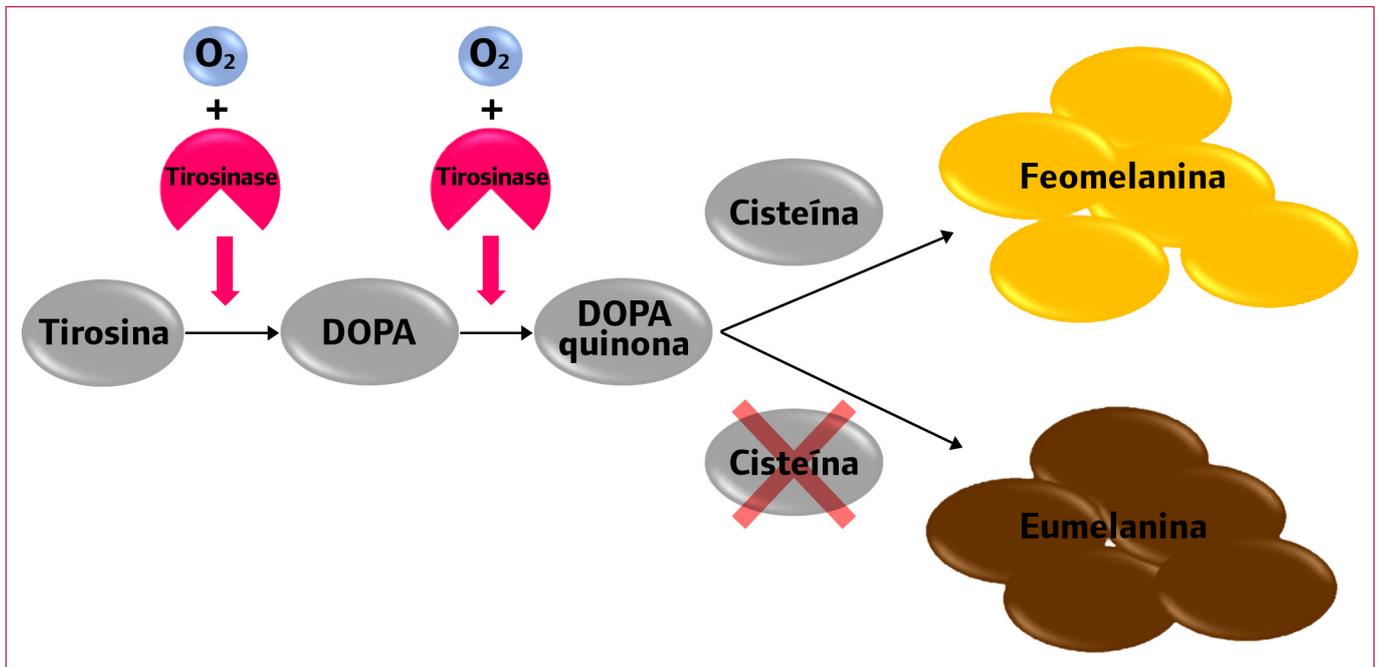


Figura 1.

Representação simplificada da melanogênese no interior do melanossomo. Dentro do melanossomo, a enzima tirosinase oxida a tirosina na presença de oxigênio (O₂), convertendo-o em compostos intermediários (DOPA e DOPA quinona). Na presença de cisteína (outro aminoácido), que é transportada ativamente para o interior dos melanossomos, a cascata de reação segue para a formação da feomelanina. Na ausência de cisteína, a cascata de reação segue para a formação da eumelanina. Em geral, os melanócitos sintetizam os dois tipos de melanina, mas o balanço entre ambas depende de uma série de fatores, como a expressão de enzimas pigmentares e a disponibilidade de substratos. A feomelanina tem alto potencial para gerar radicais livres em resposta à radiação UV. A eumelanina, por sua vez, tem capacidade de absorver e dispersar a luz ultravioleta, reduzindo sua penetração na pele, o que acaba conferindo proteção contra os efeitos nocivos dos raios solares.

Albino vem do latim *albus*, que significa branco. Albinismo é uma característica genética, congênita (presente ao nascimento), não contagiosa, decorrente da ausência parcial ou total da melanina. Assim, pessoas com albinismo são extremamente sensíveis aos efeitos nocivos da radiação UV, apresentando risco muito aumentado de sofrerem danos pela luz solar, como queimaduras, bolhas e lesões cutâneas pré-malignas que podem evoluir para câncer de pele se não tratadas; não por coincidência, essa é uma das principais causas de morte precoce entre esses indivíduos.

O albinismo não está restrito aos seres humanos. Animais também podem apresentar a característica, embora sejam extremamente raros, já que a falta de pigmentação tem impacto negativo na sua sobrevivência em ambiente natural, tanto pela sensibilidade aos raios solares como pela perda da capacidade de camuflagem. No entanto, vale uma observação: comumente animais albinos são confundidos com leucísticos. Embora também seja determinado geneticamente, o leucismo

é uma característica diferente e a falta de pigmentação nesse caso afeta apenas a cor da pelagem. E, ao contrário dos animais albinos, os leucísticos não são mais sensíveis ao sol.

Variabilidade no albinismo

O albinismo pode se apresentar sob duas formas clínicas, chamadas de sindrômicas ou não sindrômicas. As formas sindrômicas, como as síndromes de Hermansky-Pudlak e Chediak-Higashi, por exemplo, incluem, além da hipopigmentação, alterações patológicas que podem ser graves, como disfunções imunológicas, pulmonares, gastrointestinais, hematológicas e neurológicas. As formas não sindrômicas são caracterizadas basicamente pela deficiência de pigmentação isolada, que pode se manifestar em graus variados, oscilando de ausência completa até a presença de uma certa quantidade de melanina nos olhos, na pele e nos cabelos e pelos.

As formas não sindrômicas, mais frequentes do que as sindrômicas, são constituídas por um conjunto de condições que incluem o albinismo ocular e o albinismo oculocutâneo. O albinismo ocular é caracterizado pela falta de pigmentação apenas nos olhos, e os indivíduos que o apresentam normalmente possuem graves problemas de visão, mas sem comprometimento da pigmentação da pele e dos cabelos. Já o albinismo oculocutâneo, como o próprio termo sugere, é caracterizado pela ausência parcial ou total de pigmentação tanto nos olhos como na pele e em estruturas a ela relacionada - cabelos e pelos.

Por sua vez, o albinismo oculocutâneo (OCA - do inglês *oculocutaneous albinism*), o mais frequente entre as formas não sindrômicas, pode ser classificado em sete tipos genéticos que recebem as denominações OCA1 a OCA7. Pessoas com albinismo do tipo OCA1 são os que apresentam o fenótipo mais extremo, com ausência total de pigmentação nos olhos, cabelos, pelos e na pele,

desde o nascimento e por toda a vida. Os demais apresentam certo grau de pigmentação no decorrer dos anos, que é variável entre os indivíduos e entre os tipos. Em comum, em todos os tipos de albinismo oculocutâneo ocorre algum comprometimento da visão.

Genética do albinismo oculocutâneo

Todas as formas de albinismo descritas até o momento têm origem genética, sejam sindrômicas ou não sindrômicas. Especificamente para o albinismo oculocutâneo, sete locos gênicos já foram mapeados como contendo os genes que, quando alterados, resultam no fenótipo e seis genes já foram identificados, com centenas de mutações descritas como causativas da característica (Tabela 1), mostrando que se trata de um exemplo claro de **heterogeneidade genética**.

Heterogeneidade genética

- situação em que um determinado fenótipo pode ser resultante de alterações em genes e/ou locos diferentes. No caso do albinismo, além da heterogeneidade de locos, há heterogeneidade de alelos, uma vez que mutações (alelos patogênicos) diferentes no mesmo gene podem causar o fenótipo.

Tabela 1.

Descrição dos tipos de albinismo oculocutâneo (OCA) em relação ao contexto genômico e o número de mutações patogênicas descritas até o momento.

Tipo	Gene	Cromossomo	Região cromossômica	Nº de mutações patogênicas ¹
OCA1	TYR	11	11q14.3	255
OCA2	OCA2	15	15q12-q13	93
OCA3	TYRP1	9	9p23	14
OCA4	SLC45A2	5	5p13.2	31
OCA5 ²	-	4	4q24	-
OCA6	SLC24A5	15	15q21.1	11
OCA7	LRMDA	10	10q22.2-q22.3	5

¹ De acordo com o banco de dados *VarSome* (acesso em 02/06/2020).

² Para esse tipo de OCA apenas o locus foi mapeado; o gene permanece não identificado.

Os seis genes já identificados codificam proteínas que exercem funções diversas: enzimáticas, transporte de íons e outras proteínas, e diferenciação celular. Nem todas as proteínas têm sua função completamente

elucidada, mas sabe-se que participam de um ou mais processos biológicos que compõem a cascata metabólica relacionada à pigmentação ou ao funcionamento do sistema visual (Quadro 1).

Quadro 1.

Os seis genes já identificados (*TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *SLC24A5* e *LRMDA*) associados a seis tipos de albinismo oculocutâneo (*OCA1*, *OCA2*, *OCA3*, *OCA4*, *OCA6* e *OCA7*) e os processos biológicos a que seus produtos proteicos estão relacionados estão listados no quadro. Aqui são apresentados apenas os processos relacionados com a pigmentação e o sistema visual, que são características importantes para o fenótipo do albinismo.

O albinismo oculocutâneo é um fenótipo que quase sempre tem herança autossômica recessiva, ou seja, só se manifesta quando um indivíduo recebe duas cópias do gene defeituoso (duas mutações) de ambos os pais, que são heterozigotos e frequentemente com a pigmentação normal. A chance de um casal não albino, que já tenha uma criança com albinismo, ter outra com o mesmo fenótipo é de 25%. Se um dos pais é albino, e o casal já tiver tido um (a) filho (a) com albinismo, a chance de outra criança nascer com a mesma característica é de 50%.

Mas, e se ambos os pais forem albinos, necessariamente todos os filhos serão assim também? Curiosamente, nesse cenário, duas situações podem ocorrer: se os dois apresentarem o mesmo tipo de albinismo,

decorrente de mutações em um mesmo gene, a chance de nascer uma criança com a mesma característica é de 100%; porém, se apresentarem tipos diferentes, decorrentes de mutações em genes diferentes, essa chance se torna nula. Vale ressaltar que os filhos e filhas de pessoas com albinismo sempre herdarão um dos alelos com a mutação (serão heterozigotos).

O aconselhamento genético oferecido aos pais de crianças albinas pode ser uma ferramenta para melhorar a compreensão dos mesmos sobre a característica, beneficiando a família como um todo, já que o processo pode auxiliar no esclarecimento de algumas questões, como o risco de recorrência, o que pode ter impacto direto no planejamento de futuras gestações do casal.

Processo biológico	<i>TYR</i> <i>OCA1</i>	<i>OCA2</i> <i>OCA2</i>	<i>TYRP1</i> <i>OCA3</i>	<i>SLC45A2</i> <i>OCA4</i>	<i>SLC24A5</i> <i>OCA6</i>	<i>LRMDA</i> <i>OCA7</i>
Diferenciação dos melanócitos		✓	✓		✓	✓
Organização dos melanossomos			✓			
Transporte celular da tirosina		✓				
Biossíntese da melanina	✓	✓	✓	✓		
Formação de pigmentos oculares	✓	✓				
Regulação da biossíntese de melanina			✓		✓	
Distribuição de pigmento nos tecidos	✓	✓	✓	✓		
Processamento do estímulo visual	✓			✓		

O albinismo em números

A epidemiologia do albinismo tem sido estudada em alguns países há décadas, mas para a maioria, os estudos são escassos. Se compararmos alguns estudos, veremos que há divergências nas estimativas de prevalência, o que pode ser explicado, em parte, por fatores que afetam a acurácia dessas estimativas, como tamanho e abrangência das populações amostradas, os critérios diagnósticos utiliza-

dos e aspectos socioculturais das populações averiguadas.

Globalmente, estima-se que uma em cada 17 a 20 mil pessoas (1:17.000-20.000) apresente alguma forma de albinismo. Vale lembrar que o *OCA* é a forma mais frequente. Mas existe uma grande variação das prevalências entre os diferentes grupos populacionais. As prevalências mais elevadas foram encontradas em populações indígenas das Américas do Norte e Central (cerca de 1:200), e em algumas comunidades isoladas da África (1:1.000).

Com a disponibilidade de testes bioquímicos dos níveis de tirosinase, alguns pesquisadores passaram a investigar o albinismo com esta nova abordagem, tornando mais precisa a distinção entre os tipos OCA1 e OCA2. O avanço científico que promoveu melhor entendimento sobre o mecanismo fisiológico da pigmentação, somado aos novos conhecimentos de técnicas moleculares para investigar o DNA, permitiu não somente o refinamento da diferenciação entre OCA1 e OCA2 como passou a ser possível identificar os demais tipos. Como consequência, foi possível verificar que existe diferença na frequência dos tipos de OCA entre os grupos populacionais.

O tipo OCA1 responde por cerca de 50% dos casos de albinismo no mundo e é o mais

frequente entre populações caucasianas (europeias e dos EUA) e asiáticas. O tipo OCA2 responde por cerca de 30% dos casos, e é comum em populações afrodescendentes e na África. Já o tipo OCA3, apesar de responder apenas por 3% dos casos, é relativamente frequente em populações africanas, mas também já foi detectado em paquistaneses, alemães, indianos e japoneses. O tipo OCA4 corresponde a 17% dos casos e é o segundo mais frequente em populações japonesas e chinesas, mas praticamente inexistente em africanos; também já foi descrito em populações alemãs, turcas, indianas, coreanas, dinamarquesas e marroquinas. Os demais tipos de albinismo oculocutâneo (OCA5 a OCA7) são raríssimos e foram descritos apenas em algumas famílias ou poucos indivíduos de algumas populações.



Foto ilustrativa mostrando dois irmãos, gêmeos, com albinismo oculocutâneo. Créditos da foto: Raphael Cordeiro Alves.

No Brasil, os estudos epidemiológicos sobre a condição são muito escassos e não temos informações demográficas nas bases de dados governamentais que indiquem o número real de pessoas com albinismo. Desconhecemos, por consequência, qual é o tipo de OCA mais frequente em nossa população. De acordo com informações do Programa Pró-Albino, sediado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, estima-se uma prevalência de 1:18.000, considerando o cenário nacional; os raros estudos sobre algumas localidades, mais especificamente os estados da Bahia e do Maranhão, apontam prevalências relativamente mais elevadas.

Na vastidão sociocultural característica do nosso país encontram-se os povos tradicionais, como os indígenas e quilombolas. Para essas populações, que estão em situação de maior vulnerabilidade social, esses números são ainda menos notificados. Há alguns relatos e poucos estudos que indicam a presença de indígenas albinos em alguns estados, como Paraná, Acre, São Paulo e Mato Grosso, além de altas prevalências de albinismo em comunidades quilombolas de Alagoas e da Bahia. Nesse contexto, podemos mencionar os albinos identificados em comunidades quilombolas do Vale do Ribeira - São Paulo, pelo nosso grupo de pesquisa.

Comunidades quilombolas ou de remanescentes de quilombos são formadas por grupos étnicos constituídos por descendentes de negros escravizados e que têm uma trajetória histórica e social peculiar, pautada na resistência à opressão do passado e que não se extinguiu com a abolição da escravidão, perdurando até os dias atuais. Essas comunidades possuem vínculos específicos com o território, nos quais predomina o uso e a ocupação da terra baseados em conhecimentos herdados de seus ancestrais.

Desde o ano 2000 temos concentrado esforços para investigar aspectos da ancestralidade e formação dessas populações, assim como as doenças mais prevalentes, tanto as decorrentes da deficiência do acesso às condições básicas de saneamento, educação e saúde, como também aquelas de origem genética ou resultantes de predisposição gené-

tica. Dentre as condições de causa genética, o albinismo despertou nossa atenção devido à sua frequência.

Albinos do Vale do Ribeira

O Vale do Ribeira, abrigo do maior remanescente de Mata Atlântica do Brasil, está localizado entre dois dos estados mais desenvolvidos economicamente, abrangendo o sudeste de São Paulo e o leste do Paraná. A umidade e temperaturas elevadas dominam o clima em boa parte do ano, e dias ensolarados são frequentes. Em uma das nossas expedições a uma das dezenas de comunidades quilombolas que existem na região, um tímido rapaz acompanhava a passagem da equipe de pesquisa, quase escondido. Acabou chamando a atenção por ser um pouco “diferente”, com a pele bem mais alva do que a dos demais moradores. Conversando com o pai do rapaz, uma curiosa história veio à tona: o filho dele praticamente só saía de casa ao pôr do sol. Esse comportamento, um tanto incomum para grande parte das pessoas das comunidades, deixou evidente que a luz solar causava desconforto. Ficou claro que se tratava de uma pessoa com albinismo. Até então, ele era o único com a condição de quem tínhamos conhecimento.

No entanto, em expedições sucessivas ao Vale do Ribeira, outras quatro pessoas com albinismo foram identificadas. Em entrevistas com moradores das comunidades, foi revelado que a condição não era uma surpresa, já que no passado existiram pelo menos três pessoas albinas e que apresentavam algum grau de parentesco com os cinco identificados.

As comunidades remanescentes de quilombos onde vivem os cinco albinos estão inseridas no município de Eldorado, no estado de São Paulo. Considerando o número aproximado de habitantes do município (15.000) de acordo com o último censo, a prevalência do albinismo foi estimada em 1:3.000. Apesar de ser uma característica rara, podemos dizer que ela é considerada frequente nesta população.

Além da cor da pele: os desafios da vida de um albino

Não se expor ao sol sem proteção é mandatório entre os cuidados diários de uma pessoa com albinismo. O uso de protetor solar deve ser feito rigorosamente o ano todo para evitar os danos cutâneos causados pela luz ultravioleta, mas, no entanto, o protetor não é fornecido pelo sistema público de saúde por ser considerado um cosmético, por isso a aquisição do produto, geralmente dispendioso, é limitada para a maioria das famílias de albinos.

Embora a falta de pigmentação seja a característica que mais se destaca, o comprometimento da visão é um sinal clínico importante no albinismo. Vimos que a melanina desempenha um papel fundamental no desenvolvimento das estruturas oculares, por isso sua deficiência acaba resultando em baixa visão. O déficit visual tem impacto direto na execução de atividades rotineiras, como ler, escrever ou enxergar objetos distantes (como o letreiro de um ônibus), podendo afetar o rendimento escolar e a independência social.

Outros distúrbios oculares que frequentemente acometem pessoas com albinismo são os erros refrativos (astigmatismo, miopia e hipermetropia), o nistagmo (movimento involuntário dos olhos), o estrabismo e a fotofobia (sensibilidade à luminosidade), demandando o uso de lentes corretivas, óculos escuros e outras terapias oftalmológicas para corrigi-los, o que requer a interferência de especialistas e/ou são inacessíveis financeiramente, da mesma forma que o protetor solar, para a maioria das famílias de albinos.

Um problema adicional que pode ser enfrentado por uma pessoa com albinismo é a carência de vitamina D. Sua função está relacionada com o metabolismo do cálcio e a formação do tecido ósseo, além de exercer papel

na homeostase do sistema imunológico. O aporte dessa vitamina em nosso organismo se dá principalmente pela síntese endógena, processo que ocorre mediante exposição à luz solar. Como os albinos necessitam de fotoproteção estrita, a suplementação de vitamina D é necessária, mas só deve ser feita sob orientação médica.

Dentre os desafios enfrentados pelos albinos, lidar com o estigma e o preconceito talvez seja o mais difícil. De invisíveis aos olhos do poder público, passam a ser a atração principal na rua, pela sua aparência exótica. É frequente sofrerem com a segregação e a discriminação desde a infância, o que pode culminar em isolamento social e quadros de depressão. O desconhecimento sobre a condição gera ainda situações de constrangimento devido à ideia errônea de que o albinismo afetaria o desenvolvimento intelectual do indivíduo.

Em alguns países africanos, como o Malauí e a Tanzânia, o estigma provoca comportamentos destrutivos que são externados no nível mais extremo. Por questões culturais e/ou religiosas, o albino é visto como um ser com propriedades mágicas ou curativas e por isso sofre constantemente com situações de violência física que não raro acabam em mutilações em busca de partes do seu corpo para serem utilizados em rituais ou como amuletos. Por outro lado, muitos albinos são perseguidos, excluídos ou mortos por serem considerados um sinal de má sorte.

A relatora independente da Organização das Nações Unidas (ONU), Iponwosa Ero, em recente visita ao Brasil, relatou sua percepção acerca do albinismo em nosso país. Ela destacou que a condição aparentemente é muito comum em populações rurais, incluindo as comunidades tradicionais indígenas e quilombolas. Salientou ainda que os albinos brasileiros encontram-se em estado de vulnerabilidade, praticamente despercebidos pelo poder público, o que dificulta a implantação de políticas públicas que atendam às suas demandas.

A diferença entre doença e saúde para a pessoa com albinismo

Na maioria dos casos, o diagnóstico do albinismo é feito logo nos primeiros dias após o nascimento. Muitas mães e pais são surpreendidos nesse momento, por isso é importante que a equipe de saúde que os acompanha seja capacitada para lhes explicar a respeito das características do bebê e quais serão as implicações para a vida, do mesmo, recomendando os cuidados a serem tomados e quais profissionais devem acompanhá-lo. Quanto mais precoces forem as interferências médicas pertinentes, melhor será a qualidade de vida do paciente.

O diagnóstico normalmente é feito com base em características clínicas, considerando-se alterações de pigmentação nos cabelos, pelos e pele, em comparação com outros membros da família. As alterações oftalmológicas são determinantes no diagnóstico, pois a falta de melanina, como já mencionado, afeta o desenvolvimento de estruturas oculares, e as pessoas com albinismo apresentarão, independentemente do tipo, algum grau de alteração nessas estruturas.

Morbimortalidade - conceito médico-epidemiológico que relaciona a morbidade de uma doença (ocorrência da doença entre os indivíduos em relação à população avaliada) e a mortalidade (número de óbitos decorrentes da doença em questão em um grupo de pessoas). Em outras palavras, a morbimortalidade reflete o número de indivíduos que vieram a óbito em decorrência de uma determinada doença. No caso do albinismo, podemos observar o número de indivíduos que acaba morrendo devido ao câncer de pele, por exemplo.

Os testes moleculares com fins diagnósticos para o albinismo não são rotina e não estão disponíveis em nosso sistema público de saúde. No entanto, preconiza-se que esse tipo de teste possa ser importante para a detecção de casos que clinicamente não são evidentes e para a distinção dos tipos de albinismo, pois muitas vezes apenas as alterações clínicas não são suficientes para determinar o tipo, em virtude da variabilidade dos fenótipos possíveis.

A pesquisa molecular também seria importante para distinguir as formas não sindrômicas das sindrômicas, que podem ser semelhantes clinicamente no início da vida. Como as formas sindrômicas podem acarretar, com o passar dos anos, complicações

graves de saúde, mas que podem ser prevenidas com intervenções terapêuticas precoces, o diagnóstico diferencial por meio de testes moleculares pode ser uma ferramenta para melhor manejo dessas situações.

Por fim, uma parte significativa dos casos permanece com a causa genética indeterminada, sugerindo que possa haver mais genes ainda não identificados implicados na origem do albinismo. Saber qual é o gene e a mutação causativa dentro de uma família pode ser importante para a condução dos casos e para que o aconselhamento genético seja mais preciso. Ademais, a descoberta de novos genes e mutações pode ampliar nosso conhecimento sobre outros possíveis mecanismos biológicos relacionados com o processo de pigmentação.

A expectativa de vida de uma pessoa com albinismo é comparável à da população em geral, desde que os cuidados preventivos sejam estabelecidos o mais precocemente possível. A falta da melanina aumenta o risco de morbidade e mortalidade decorrente do câncer de pele, e esse risco é influenciado por fatores como o grau de exposição ao sol e por questões socioeconômicas, como pouco acesso aos profissionais de saúde e ao protetor solar, além de educação limitada sobre os cuidados preventivos.

O albinismo é uma característica genética, e, portanto, não tem cura. Apesar de o acompanhamento médico e das interferências terapêuticas serem essenciais para reduzir a **morbimortalidade** associada à condição, a prevenção é o fator de maior impacto na saúde da pessoa com albinismo. Vale reforçar que a interferência clínica precoce em relação aos cuidados com a visão pode ser o diferencial para um bom desempenho escolar e para a realização futura de atividades cotidianas de uma criança com albinismo.

Por isso, não somente o acesso, mas a educação em saúde é crucial para os albinos, assim como para seus familiares, para os profissionais de saúde e educadores, que muitas vezes carecem de informações adequadas sobre a condição.

Feitos para brilhar

O dia treze de junho foi proclamado pela ONU como o Dia Internacional de Conscientização do Albinismo e serve como um lembrete de que as pessoas com albinismo devem ter seus direitos à saúde, à segurança e à vida preservados, chamando a atenção para que sejam suprimidas todas as formas de violência e discriminação. O tema escolhido para 2020 – “*Made to shine*”, ou em tradução livre “Feitos para brilhar”, serviu como um alerta sobre o **capacitismo** ao qual as pessoas com albinismo muitas vezes estão sujeitas.

Como já mencionado, uma vez que ainda é comum que pessoas com albinismo sejam colocadas à margem da sociedade e serem equivocadamente consideradas incapazes, essa discussão é muito relevante. Felizmente, a contraposição existe e atualmente diversos albinos têm se destacado em diferentes áreas, como nos esportes, na arte, no meio acadêmico e nas representações políticas. Ainda assim, há uma longa trajetória a ser percorrida para mudar tal cenário definitivamente.

Um caminho para a mudança é dar mais visibilidade à condição, a começar pelo levantamento oficial das pessoas com albinismo no país, tirando-as da invisibilidade pública. Paralelamente, é preciso ampliar a divulgação das informações para a sociedade e ofertando à população maior acesso às informações sobre o tema. Neste contexto, torna-se essencial a atuação de diversos profissionais (médicos, biólogos, sociólogos, entre outros) e a participação de albinos que já tenham superado as principais barreiras associadas à sua condição para somar conhecimentos científicos e experiências pessoais na construção de um panorama mais realista do albinismo.

Ressignificar para incluir

A mobilização em prol do reconhecimento, da inclusão social e da visibilidade

inicialmente partiu de grupos de pessoas com albinismo, movidos pela necessidade de informações e troca de experiências. Os meios digitais passaram a ser o canal de comunicação principal, o que beneficentemente acabou aproximando albinos das mais diversas localidades, promovendo o contato, mesmo que virtualmente, entre iguais, ou seja, entre pessoas com a mesma condição genética – situação que para muitos era até inimaginável.

A melhor compreensão da sociedade para a situação das pessoas com albinismo só será possível a partir do momento em que as consequências da falta de cuidados preventivos passem a ser entendidas como uma questão de saúde pública. Não sabemos ao certo quantos albinos existem em nosso país, mas as poucas estimativas apontam para um número realmente significativo. Estamos falando de cidadãos como quaisquer outros, que devem ser reconhecidos como tal e com todos os direitos preservados.

Diante de tudo o que foi exposto, entendemos que o papel do cientista como divulgador pode ser mais um reforço nessa equação, e que devemos transpor os muros da universidade, levando para a sociedade o conhecimento que é gerado dentro do ambiente acadêmico. Como geneticistas, por exemplo, podemos ajudar a reconstruir o significado do albinismo, esclarecendo de que não se trata apenas do resultado de um erro no DNA que leva à falta de pigmentação, mas que pode ser visto como uma expressão da nossa diversidade genética.

Desconstruir todo o estigma acerca do albinismo, no entanto, pode não ser tão simples, requerendo muito do esforço coletivo para o processo, por isso, ressaltamos a importância da continuidade de pesquisas sobre os aspectos genéticos, clínicos, epidemiológicos e sociais, agregando novos conhecimentos ao que já se sabe sobre a condição. Dessa forma, esperamos diminuir o abismo que segrega os albinos da sociedade à qual pertencem.

Capacitismo - manifestação de preconceito e/ou discriminação contra pessoas com deficiência, que são consideradas incapazes ou inaptas apenas com base em padrões corponormativos, ou seja, padrões que consideram que um corpo é normal somente aquele que não apresenta deficiências, resumindo o indivíduo às suas condições físicas.

Para saber mais

FEDERICO, J. R.; KRISHNAMURTHY, K. (2019). *Albinism*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>> Acesso em 14/05/2020.

KROMBERG, J.G.R. Epidemiology of Albinism. In: Kromberg, J.; Manga, P. *Albinism in Africa: historical, geographic, medical, genetic, and psychosocial aspects*. London: Academic Press, 2018. p. 57-79.

MARÇON, C.R; MAIA, M. Albinismo: epidemiologia, genética, caracterização cutânea e fatores psicossociais. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 94, n. 5, p. 503-520, 2019.



Metodologias ativas sobre os aspectos moleculares do câncer

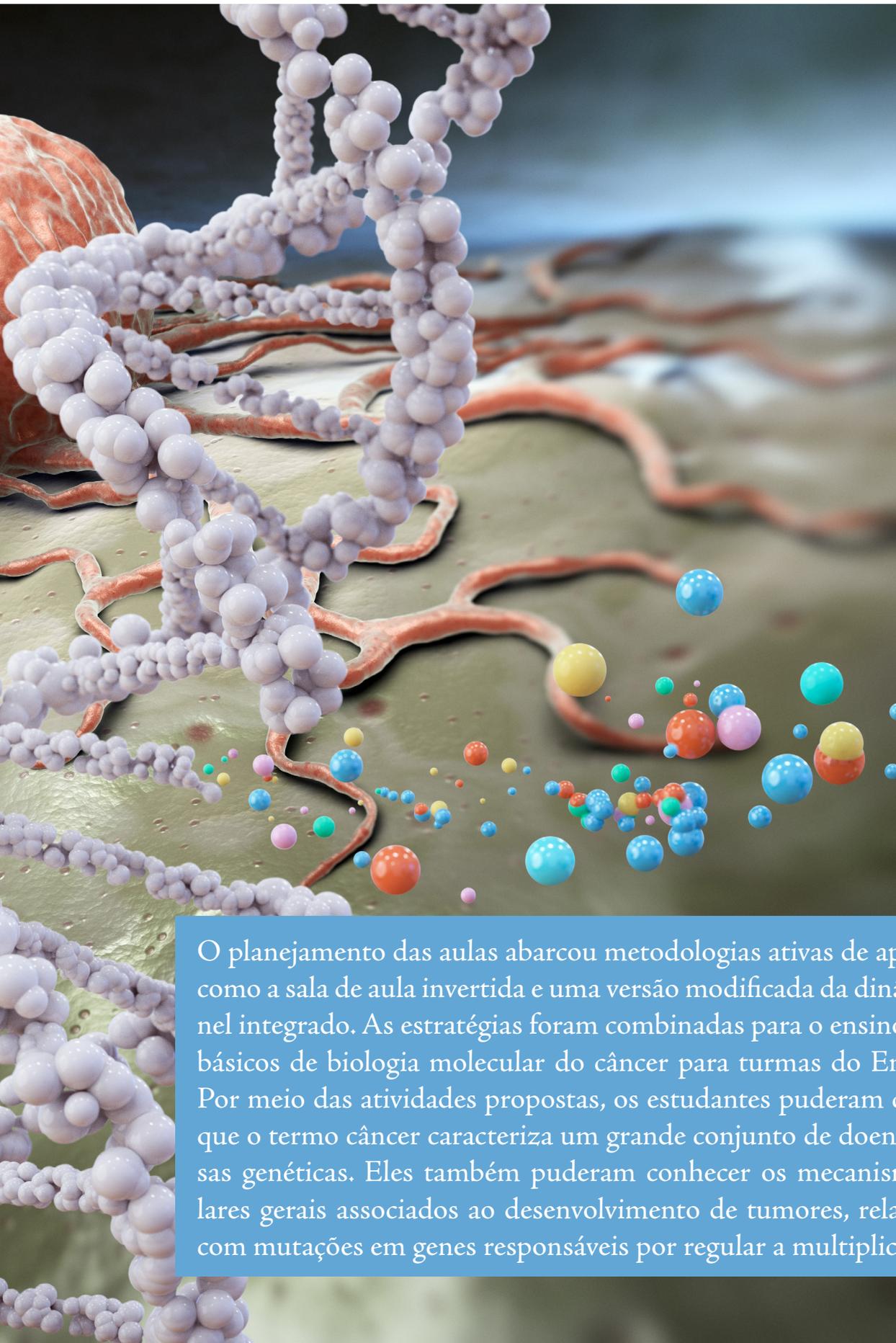
A 3D medical illustration showing a large, reddish, textured tumor on the right side of the image. From the tumor, a network of reddish-orange blood vessels and lymphatic vessels extends across a light green, textured surface. In the bottom right corner, there are several clusters of small, white, spherical structures, likely representing lymph nodes or metastatic cells.

Fernanda Thomaz¹, Luana Hallai¹, Amanda Magalhães²,
Rodrigo Venturoso Mendes da Silveira²

¹ Graduandas do Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

² Escola Móbil

Autor para correspondência - rodrigo.mendes@escolamobile.com.br



O planejamento das aulas abarcou metodologias ativas de aprendizagem, como a sala de aula invertida e uma versão modificada da dinâmica de painel integrado. As estratégias foram combinadas para o ensino de aspectos básicos de biologia molecular do câncer para turmas do Ensino Médio. Por meio das atividades propostas, os estudantes puderam compreender que o termo câncer caracteriza um grande conjunto de doenças com causas genéticas. Eles também puderam conhecer os mecanismos moleculares gerais associados ao desenvolvimento de tumores, relacionando-os com mutações em genes responsáveis por regular a multiplicação celular.

Contexto e Objetivos

Esse relato tem como objetivo descrever uma sequência didática baseada nos princípios de metodologias ativas como a sala de aula invertida e a aprendizagem por pares. Ambas as estratégias são consideradas metodologias ativas de aprendizagem, pois o planejamento da aula coloca a experiência do aluno como central e o professor, como um facilitador. Outra metodologia ativa da sequência consiste em uma adaptação da dinâmica de painel integrado, pensada para alunos do Ensino Médio. As aulas foram implementadas em 4 turmas de 40 alunos do 1º ano de uma escola particular localizada na cidade de São Paulo (SP).

A metodologia da sala de aula invertida, em inglês conhecida como *Flipped Classroom* ou *Flipped Learning* (flippedlearning.org), ganhou maior repercussão a partir de 2007 nos Estados Unidos. Os professores Jonathan Bergman, Karl Fisch e Aaron Sams, pioneiros nessa abordagem, estrategicamente inverteram a lógica tradicional da sala de aula, na qual o professor prepara uma exposição em formato de palestra e os alunos escutam, tentando apreender passivamente o máximo possível da fala do professor. Na sala de aula invertida, não há a exposição do professor. Os alunos, ocupam o papel central na aprendizagem e devem interagir com materiais introdutórios, estudando os conteúdos previamente em casa, de forma que a aula presencial possa ser aproveitada para aprofundar conhecimentos por meio de tarefas, exercícios, debates, projetos etc.

Uma das propostas da sala de aula invertida é a utilização das TIC's (Tecnologias da Informação e Comunicação) como facilitadoras do processo de ensino e aprendizagem. Para as aulas descritas, neste trabalho, propusemos como lição de casa prévia que os alunos assistissem de dois vídeos curtos disponíveis na plataforma *YouTube*. Os vídeos serviram como introdução à temática da biologia molecular do câncer, assim como forneceram conceitos essenciais que depois foram aplicados em sala. Depois de assistirem aos vídeos,

os alunos deveriam responder a perguntas em um formulário *online* como preparação para a aula presencial.

Uma outra estratégia utilizada foi o painel integrado, considerada uma variante das técnicas *Phillips 66* ou da *Jigsaw* (jigsaw.org). A metodologia consiste em dividir a sala de aula em pequenos grupos para discussão: a) - Cada grupo tem a incumbência de ler um texto distinto dos demais grupos, com total e profundo conhecimento dele, como um especialista. Cada especialista deve anotar as principais ideias e conclusões acerca do texto lido após as discussões com seu próprio grupo. b) - Os grupos então são reorganizados, e cada novo grupo deve conter um especialista de cada um dos textos lidos. c) - Por fim, os membros desses novos grupos devem compartilhar as discussões a respeito de suas leituras. d) - Com o término da dinâmica, todos na sala de aula conhecem as principais ideias e conclusões de cada um dos textos devido às explicações dos colegas. Uma tarefa final ou produto do grupo pode ser proposto.

A metodologia do painel integrado proporciona uma interdependência positiva entre os alunos, que é obtida por meio das leituras e das discussões de cada grupo que, como peças de um quebra-cabeça, se juntam para formar algo mais complexo. O painel integrado das aulas deste trabalho foi adaptado para ser realizado sem a formação de grupos de especialistas e rearranjo dos grupos após a leitura dos textos. Baseando-se nessas metodologias e trabalhando objetivos de aprendizagem conceituais, espera-se que os estudantes sejam capazes de:

1. caracterizar o câncer como um conjunto de diferentes doenças com causas genéticas, mas que não são necessariamente hereditárias;
2. relacionar o desenvolvimento de tumores com mutações em genes responsáveis por regular a multiplicação celular;
3. compreender a relação entre o mecanismo de ação de oncogenes e genes supressores de tumor e o desenvolvimento de um tumor.

Esses três objetivos de aprendizagem foram propostos para o fim do módulo de Genética, quando os alunos já passaram por sequências didáticas relativas à genética clássica e à biologia molecular, tendo assim familiaridade com termos e conceitos essenciais para a compreensão de tópicos em biologia molecular do câncer. Além disso, esperávamos que os alunos, por meio dessas atividades, pudessem exercitar a comunicação oral, o trabalho em equipe, a leitura de diferentes textos e a síntese de informações obtidas a partir das leituras.

1ª Etapa Motivação para a lição de casa

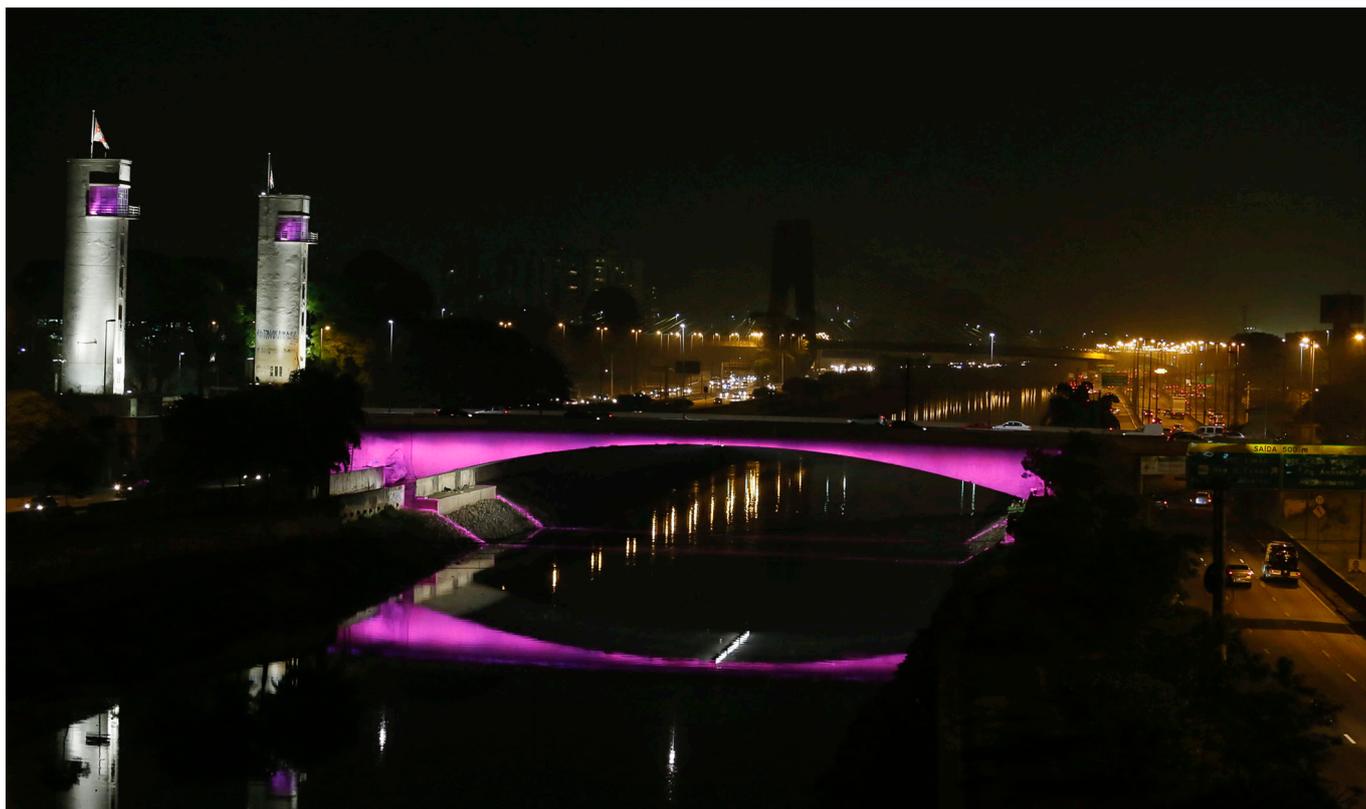
Ao final de uma primeira aula que não abordava o tema, foram projetadas imagens de monumentos da cidade de São Paulo com a iluminação rosa e com a iluminação azul feitas especialmente para as campanhas referentes ao “Outubro Rosa” e ao “Novembro Azul”. A partir dessas imagens, foram feitas algumas perguntas para a classe, estabelecen-

do uma conversa de acordo com as respostas dos alunos. As perguntas orientadoras foram: Por que deixaram o monumento assim? O que representa a iluminação rosa e a azul nesses monumentos? Qual o significado dessas campanhas?

A intenção era levar os alunos a refletirem sobre a importância e o significado das campanhas de prevenção do câncer de mama e do câncer de próstata, respectivamente. As campanhas são pautadas no diagnóstico precoce dessas doenças, realizado por meio de exames como, por exemplo, a mamografia e o teste de PSA (sigla para *Prostate-Specific Antigen*). Por fim, os alunos foram informados sobre as próximas aulas, quando seriam trabalhados conteúdos sobre câncer e, por isso, eles deveriam realizar a lição de casa como forma de preparação para as atividades que seriam desenvolvidas, proporcionando uma base conceitual comum sobre o tema.

As campanhas analisadas a partir das imagens dos monumentos foram selecionadas para engajar os alunos na lição de casa para a aula seguinte. Dessa forma, buscamos contextualizar a temática que seria introduzida.





2ª Etapa Estudar previamente

A partir das ideias da metodologia de sala de aula invertida, a lição de casa proposta aos alunos caracterizou-se como um estudo prévio, já que deveria ser realizada antes da primeira aula sobre câncer. Dessa forma, os estudantes que fizeram a lição de casa puderam extrair informações dos materiais disponibilizados de forma mais autônoma, entrando em contato com novos conceitos e questões para reflexão.

Foi solicitado que os alunos assistissem a dois vídeos, “Be-a-bá do câncer” (<https://www.youtube.com/watch?v=8Ej4DnDG44w>) e “Câncer pode ser herdado?” (<https://www.youtube.com/watch?v=uz1PTI3R3fU>), ambos produzidos pelo Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo. Os vídeos apresentam curta duração - 4’20” e 1’40”, respectivamente. Além disso, podem ser assistidos

diversas vezes, pausados e retomados em outros momentos de estudo. Os conceitos básicos sobre o tema são apresentados nos vídeos e foram utilizados nas atividades seguintes.

Enquanto os estudantes assistiam aos vídeos, eles deveriam anotar em seu caderno as respostas para algumas questões:

1. O que é câncer?
2. Qual é a característica que todas essas doenças apresentam em comum?
3. Qual é a diferença entre tumor benigno, tumor maligno, metástase e câncer?
4. Quais genes estão ativados no desenvolvimento do câncer?
5. Quais genes estão desativados no desenvolvimento do câncer?
6. O câncer é uma doença hereditária?

As perguntas funcionaram como questões orientadoras, ou seja, tinham a intenção de direcionar o olhar do aluno para os conteúdos mais relevantes que seriam utilizados na sequência didática.

Após assistir ao vídeo, ainda como lição de casa, os alunos deveriam preencher um questionário *online* do tipo “Formulário Google”. O objetivo dessas questões era avaliar os conhecimentos construídos pelos alunos após os vídeos, funcionando como um sensor de possíveis pontos fracos e fortes na compreensão do conteúdo proposto para ser trabalhado em sala de aula:

1. Êmile e sua família assistem juntos ao filme “*A Culpa é das Estrelas*”, uma história baseada no livro de mesmo nome do autor John Green. Após o filme, os membros da família começam a conversar sobre a doença da protagonista, Hazel Grace. Com qual membro da família de Êmile você concorda?

Mãe: – Se a Hazel tivesse filhos, eles também sofreriam com o mesmo tipo de câncer, já que é uma doença herdável que provoca alterações no DNA.

Pai: – Inclusive, os filhos de Hazel teriam o mesmo câncer que ela, já que as mutações que causam cânceres só ocorrem em células reprodutivas.

Êmile: – Eu discordo de vocês, pois os filhos de Hazel não necessariamente teriam câncer. Essa doença não é uma doença herdável e as mutações que causam cânceres ocorrem somente em células do corpo chamadas de somáticas.

Irmã de Êmile: – O câncer é uma doença genética que se origina de células com mutações no DNA e pode ser herdável ou não, então os filhos de Hazel poderiam não ser afetados.

2. Assinale verdadeiro ou falso para cada uma das afirmações abaixo:

Na maioria das vezes, as células podem detectar mutações ou danos no DNA e corrigi-los ou se autodestruir.

Quando as células de um tumor se espalham para outros tecidos e órgãos, dizemos que ele produziu metástase.

As células tumorais respondem aos sinais de controle do ciclo de vida celular como qualquer outra célula do corpo.

Tumores benignos são capazes de invadir tecidos vizinhos, criando tumores secundários.

O problema causado pelo câncer é que ele pode levar à perda de função de órgãos e tecidos importantes para o funcionamento normal do organismo.

Alelos mutados podem ser herdados e aumentar a predisposição ao desenvolvimento de certos tipos de cânceres.

A maioria dos casos de câncer é hereditário.

Todo câncer é uma doença provocada por alterações nos genes.

Além disso, inserimos um espaço para que os alunos enviassem suas dúvidas em um campo específico para esse fim no formulário.

3ª Etapa Corrigir a lição de casa

Na aula seguinte, foram exibidos por meio do *data show* os resultados das questões, ressaltando os principais erros e acertos. Para as questões em que houve uma maior divergência sobre qual seria a resposta correta, foi solicitado que alguns estudantes se dispusessem a argumentar a favor de uma ou outra resposta. A intenção era fazer com que a sala toda chegasse a uma conclusão comum, cabendo à professora somente o papel de mediar a discussão.

No caso da questão 1, a maioria dos estudantes respondeu corretamente: a certa é a da “irmã de Êmile”. Foi solicitado então que as demais falas dos personagens da família de Êmile fossem corrigidas oralmente pelos alunos numa discussão construída com a sala toda.

Já em relação à questão 2, a grande maioria dos estudantes respondeu corretamente, portanto não foi feito um momento de argumentação coletiva, pois se entendeu que as respostas corretas eram consenso na sala de aula e somente um gabarito já foi suficiente.

Porém, se os resultados fossem diferentes, teria sido interessante pedir aos alunos que

argumentassem sobre suas respostas, construindo uma resolução final coletiva.

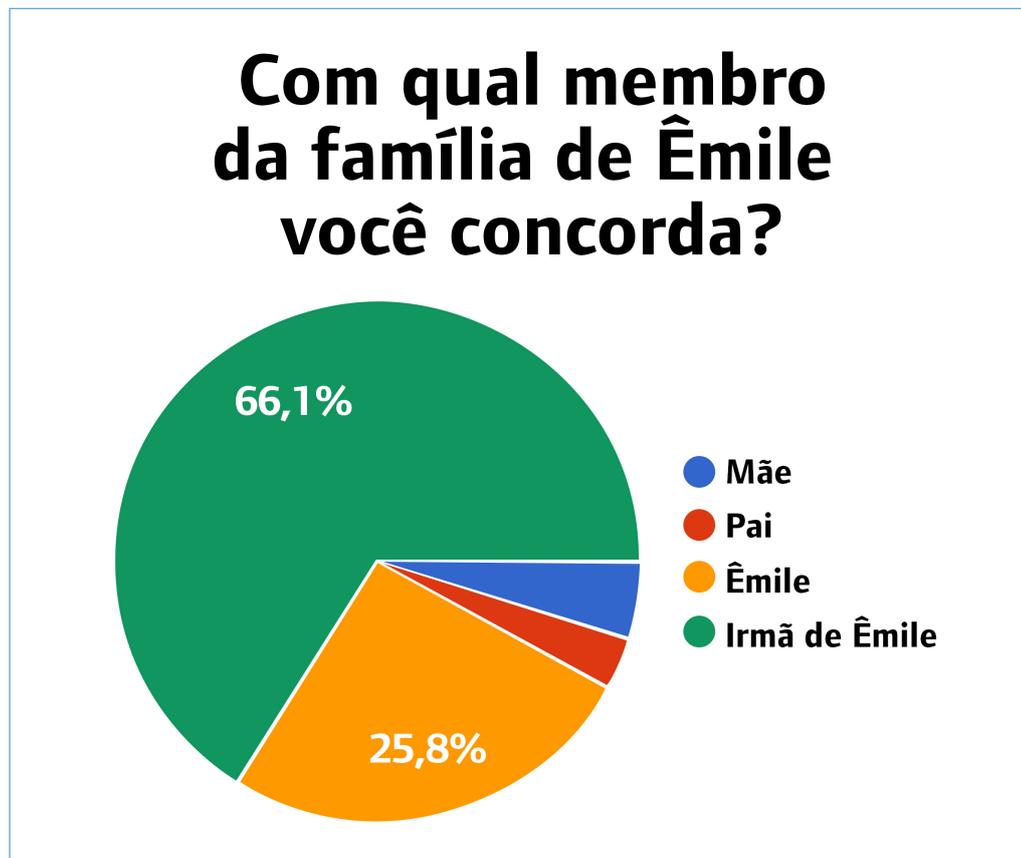


Figura 1. Distribuição das respostas para a questão 1 da lição de casa.

4ª Etapa Ler e compartilhar em grupo

Enfim, a proposta da atividade de painel integrado adaptado foi apresentada aos alunos com o auxílio da projeção de uma apresentação de *slides*. A adaptação da dinâmica proposta consistiu em não formar os grupos de especialistas com posterior reconfiguração dos grupos, uma forma de diminuir o tempo de duração da atividade. Os alunos se agruparam em trios, foi entregue a cada estudante um conjunto com os seis textos que fazem parte do painel integrado. Cada aluno de um trio deveria escolher dois textos distintos para ler e se preparar para explicar os principais pontos para os demais do trio.

Os textos utilizados na dinâmica são de autoria da equipe, que escolheu o modelo de narração de relatos de personagens fictícios (com exceção da atriz Angelina Jolie) como forma de aproximar o tema da realidade e, assim, obter maior interesse e engajamento dos alunos na sua leitura e discussão. Os textos trouxeram não só aspectos técnicos da biologia molecular do câncer, como também aspectos sociais (como a questão do letramento no caso de Seu Zé, o pintor), e dilemas pessoais (como a decisão de Angelina Jolie por fazer a mastectomia preventiva). A construção dos relatos tentou abordar um pouco da diversidade relacionada ao gênero, idade e classe social das personagens, às mutações nos genes associados ao desenvolvimento de câncer, ao local do desenvolvimento do tumor, ao exame diagnóstico e formas de tratamento, como forma de evidenciar que o câncer não é uma doença, mas sim um conjunto de doenças com causas genéticas.

Caso 1 - Maria de Lourdes, a advogada

Maria de Lourdes, uma advogada, sempre foi muito preocupada e cuidadosa com sua saúde, realizava os exames de rotina e ia ao médico com regularidade. Até que, aos 52 anos, foi surpreendida ao ver o resultado de um de seus exames, o Papanicolau, que consiste em colher células do colo do útero para serem analisadas em laboratório em busca de lesões ou infecções. O resultado indicava que as células do colo do útero de Maria possuíam alterações e, após alguns exames mais detalhados, o médico concluiu que se tratava de um tumor no colo do útero causado por uma infecção de HPV (Vírus do Papiloma Humano). O câncer estava em estágio inicial e graças ao hábito de Maria de ir ao ginecologista anualmente, o diagnóstico foi precoce e as chances de cura eram altas.

O médico explicou para Maria que provavelmente ela contraiu o vírus quando teve contato sexual com alguém infectado anos antes. Existem mais de 100 tipos de HPV que infectam seres humanos, sendo muito comuns e geralmente responsáveis por verrugas inofensivas em várias partes do corpo, porém o vírus presente nas células de Maria era especificamente o do tipo 16 que, junto com o tipo 18, são os responsáveis por cerca de 95% dos casos de câncer no colo do útero.

Teste genéticos também indicaram que o gene *TP53*, localizado no cromossomo 17, estava mutado para ambos os alelos. O gene *TP53* codifica a proteína p53, composta por 393 aminoácidos, que é responsável por controlar o ciclo celular e levar a célula à morte quando surgem erros no DNA. Nenhuma quantidade de p53 funcional foi detectada nas células tumorais de Maria e, dessa forma, não foi possível induzir a célula alterada à morte, possibilitando que células com erros se multiplicassem descontroladamente.

Após um procedimento cirúrgico para retirada do tumor, a mulher passou por radioterapia e atualmente é considerada curada do câncer, porém continua portadora de HPV e precisa passar a cada 6 meses por exames para garantir que a doença não volte a se manifestar. Maria é somente uma entre cerca de 530 mil mulheres que são diagnosticadas com câncer de colo do útero no mundo a cada ano. Esse tipo de câncer é responsável por cerca de 265 mil mortes anualmente, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres no mundo. A taxa de mortalidade é tão alta porque a doença é muito silenciosa, normalmente apresentando sintomas somente em estágios mais avançados da doença.

A melhor forma de se prevenir contra o câncer de colo de útero é utilizar camisinha em qualquer tipo de contato sexual, mesmo que sejam usados outros métodos contraceptivos, como tratamento hormonal, que no caso não previne a infecção por HPV. Ainda assim, são necessárias visitas regulares ao ginecologista, que poderá identificar a infecção por meio de exames, como o Papanicolau. Para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, o Sistema Único de Saúde (o SUS) oferece gratuitamente vacinação contra o HPV, que ocorre em duas doses com um intervalo de 6 meses entre elas. A vacina deve ser tomada antes do início da vida sexual e, portanto, antes da exposição ao vírus.

Caso 2 - Angelina Jolie, a atriz

Em 2013, a atriz Angelina Jolie, na época com 37 anos, declarou publicamente ter um defeito no gene chamado *BRCA1*. Sua mãe, falecida aos 56 anos por conta de um tumor no ovário, também possuía o gene defeituoso, assim como a avó e tia de Angelina, que também faleceram precocemente com esse câncer. Os médicos disseram que a atriz tinha cerca de 87% de chance de desenvolver um câncer de mama e 50% de chance de desenvolver um câncer no ovário.

O *BRCA1* e *BRCA2* são genes que participam de importantes processos de reparo do DNA e regulação do ciclo de vida celular, de modo que evitam que células com muitas lesões no DNA se multipliquem e gerem um tumor. Assim, quando estes genes perdem sua função, eles não param o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a morte celular, provocando o desenvolvimento do tumor.

O *BRCA1* localiza-se no cromossomo 17 e codifica uma proteína com 1.863 aminoácidos, enquanto o *BRCA2* está situado no cromossomo 13 e codifica uma proteína com 3.428 aminoácidos. O tumor pode se desenvolver quando um dos dois genes perde a função em seus dois alelos. A mutação de um dos alelos pode ser herdada de um dos pais e o segundo evento de mutação, em geral, ocorre em alguma célula somática do indivíduo, ou, em outros casos, quando ocorrem dois eventos de mutações nas células somáticas. Para detectar mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, é feito um teste de identificação de mutações no DNA utilizando-se da saliva ou do sangue do paciente. O teste é caro no Brasil, custando até R\$ 7 mil, e ainda não é feito pelo SUS (o Sistema Único de Saúde), apesar da proposta do Projeto de Lei nº 6.262/2013 para a sua inclusão entre os exames gratuitamente oferecidos à população.

Existem vários fatores de risco que influenciam o desenvolvimento do câncer de mama. Entre eles, temos fatores ambientais, hormônios, sedentarismo, obesidade e a idade de menopausa. Outro fator de risco é o histórico familiar, sendo que cerca de 10 a 15% das mulheres que desenvolvem câncer de mama têm este tumor como consequência da herança, do pai ou da mãe, de um alelo *BRCA1* mutado: *"Quando soube que essa era minha realidade, decidi ser proativa e minimizar o risco o quanto podia. Tomei a decisão de realizar uma dupla mastectomia preventiva"*, diz a atriz. *"Pessoalmente não me sinto menos mulher. Me sinto mais forte e tomei uma decisão importante que não diminui em nada minha feminilidade"*, completa.

Ela optou pela mastectomia profilática bilateral, em que é retirada toda a glândula mamária, mas poupada a pele e mamilo, e colocada prótese. Esta intervenção cirúrgica diminui em até 90% o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Outras opções seriam a terapia hormonal e a realização de mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade e, a cada 6 meses, para mulheres com histórico familiar de câncer de mama, visando o diagnóstico precoce e a redução da mortalidade. Vale ressaltar que o câncer de mama não atinge exclusivamente mulheres, apesar de ser muito raro em homens, que representam apenas 1% do total de casos de câncer de mama.

Caso 3 - Seu Zé, o pintor

Considerado por todos na pequena cidade de Duas Barras, no interior do Rio de Janeiro, um excelente pintor, José Pereira ou “seu Zé Pintor” lida no dia a dia com tintas, solventes, vernizes e removedores. Analfabeto, Seu Zé nunca leu os rótulos dos produtos que utilizava e acreditava que não era necessário lê-los, pois aprendeu na prática como fazer um bom serviço.

Em março de 2012, seu Zé Pintor, então com 62 anos, foi ao pronto socorro após passar mais de dois meses com tosse, dor no peito e falta de ar. Com um exame de raio-X, o médico fez o diagnóstico da doença: câncer de pulmão, já em estágio avançado. Seu Zé e sua família, além de preocupados, ficaram surpresos, já que ninguém na família era fumante ou tinha histórico de câncer de pulmão.

Exames genéticos revelaram que as células tumorais de José apresentavam uma mutação em um dos alelos do gene *EGFR*, localizado no cromossomo 17, codificador de uma proteína de 1.210 aminoácidos e de papel fundamental para estimular a multiplicação celular. Essa mutação está relacionada a 85% dos casos de câncer de pulmão e leva a uma aceleração muito expressiva da multiplicação celular, da capacidade de invasão, da angiogênese e da resistência à quimioterapia e à radioterapia.

A alteração nesse gene ocorreu inicialmente em uma única célula do pulmão, que, ao se multiplicar, passou esse alelo com a mutação para as células-filhas, que também se reproduziram, levando à formação do tumor. Como a multiplicação celular passou a apresentar uma alta velocidade, novos erros na duplicação do DNA se acumularam. Os médicos supõem que a mutação sofrida no gene *EGFR* tenha sido causada pela inalação prolongada de componentes voláteis tóxicos presentes nos produtos que o pintor utilizou sem a devida proteção nos mais de 40 anos de profissão.

Seu Zé passou por uma cirurgia para remover o tumor, além de um tratamento molecular alvo-específico em vez de quimioterapia e foi considerado curado. Seus ajudantes, Antônio e Inácio, então com 19 e 22 anos, respectivamente, passaram a ser mais atentos aos rótulos dos produtos que manuseiam e a utilizar equipamentos de proteção, como luvas e máscaras, evitando o contato com a pele e a inalação dessas substâncias perigosas.

Caso 4 - Melissa Silva, a modelo

Melissa Silva, nascida no interior do estado de Minas Gerais, veio para São Paulo aos 14 em busca do sonho de ser modelo. Neste ano, ela comemora 12 anos de carreira, já fez inúmeros trabalhos como modelo para revistas internacionais e ficou conhecida por sua pele bronzeada.

Para manter o bronzeado ao longo dos últimos anos, Melissa passava semanalmente por sessões de bronzeamento artificial. Os equipamentos para bronzeamento funcionam por meio de luzes que emitem raios UV-A que atingem a pele da pessoa, estimulando a produção de melanina. Os resultados sempre foram ótimos e a modelo sempre saía satisfeita das sessões. Porém, nos últimos tempos, Melissa percebeu uma pequena mancha acastanhada e irregular em seu braço esquerdo, que coçava muito e aumentava de tamanho gradativamente. Um pouco apreensiva, ela resolveu procurar um dermatologista que, após alguns exames dermatológicos, concluiu que a mancha era um melanoma, um tipo de câncer de pele que tem origem nas células produtoras de melanina.

No caso de Melissa, exames genéticos indicaram que as células do câncer possuíam uma mutação em um único alelo do gene *BRAF*, localizado no cromossomo 7, que codifica B-raf, uma proteína com 766 aminoácidos. Com a mutação, a função da proteína, que é de auxiliar a célula na divisão celular, foi potencializada, levando a uma rápida multiplicação celular. A mutação nesse alelo, ocorreu inicialmente em uma única célula da pele de Melissa, que, ao proliferar, passou essa alteração para as células-filhas, levando à formação do tumor. Como a multiplicação celular estava muito acelerada, erros na duplicação do DNA não eram corrigidos e novas mutações ocorreram na massa tumoral.

Os médicos acreditam que a mutação no gene *BRAF* foi causada pela exposição inadequada e excessiva aos raios UV, decorrente das frequentes sessões de bronzeamento que a modelo realizou. Melissa passou por uma cirurgia para remoção do tumor, além de quimioterapia e é considerada curada da doença. Agora, a modelo se dedica a conscientizar outras colegas de trabalho, que, como ela, se submeteram a repetidas sessões de bronzeamento artificial e, portanto, estão expostas a um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pele. O melanoma é somente um dos muitos tipos de câncer de pele, porém é o mais perigoso e com grande potencial de gerar metástases.

O que Melissa não sabia, é que, desde 2009, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) proibiu o uso de câmaras de bronzeamento para fins estéticos no Brasil, sendo permitido somente para fins médicos e odontológicos. A medida é amparada por pesquisas realizadas pela IARC (Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer), que constatou que o uso de câmaras de bronzeamento com alta frequência, por pessoas de até 35 anos, pode aumentar em até 75% a chance de desenvolvimento de melanoma.

Como os outros tipos de câncer de pele, o melanoma pode ser prevenido evitando-se a exposição aos raios UV, seja nas câmaras de bronzeamento ou os provenientes da luz solar. Por isso é importante evitar exposição ao sol no horário das 10h às 16h, quando os raios são mais intensos. É importantíssimo aplicar na pele, antes de se expor ao sol, protetor solar com fator de proteção 15, no mínimo. Pessoas de pele e cabelos mais claros devem ter cuidado dobrado, pois fazem parte de um grupo com maior risco de sofrer queimaduras e alterações na pele.

Caso 5 – Miguel Ribeiro, a criança

Larissa e Augusto são típicos pais-coruja, acabaram de ter seu primeiro filho, Miguel, e adoram tirar fotos para o Instagram do bebê. Após postarem uma foto com um forte flash do aniversário de 1 ano do bebê, receberam um comentário assustador de uma seguidora: *“Olá, notem que uma das pupilas do Miguel, sob o flash, apresenta uma mancha branca, como a de gatos, e não vermelha como seria o esperado devido à presença de vasos sanguíneos. Sugiro que levem o Miguel a um oftalmologista”*. Preocupada, Larissa pesquisa na internet e descobre que a seguidora estava certa sobre a mancha da pupila e o fenômeno é chamado de leucocoria.

Miguel então passa por inúmeros exames, como um exame de fundo de olho, que revela o diagnóstico: o bebê tinha retinoblastoma no olho esquerdo, um tumor capaz de fazer metástase que se desenvolve na retina. O médico informou que o diagnóstico precoce do retinoblastoma é pré-requisito básico para o sucesso do tratamento e que Miguel poderia ter uma visão saudável no futuro.

Exames genéticos indicam que o retinoblastoma da criança é portador de mutações em ambos os alelos do gene *RB1*, localizado no cromossomo 13 e que normalmente codifica uma proteína com 1.594 aminoácidos, responsável por regular a morte de células com alterações em qualquer quantidade. O médico da família explicou que, no caso de Miguel, provavelmente ele herdou um alelo mutado de um de seus pais e o outro alelo sofreu uma mutação espontânea, sem motivo ou causa aparente. Assim, sem ser capaz de produzir qualquer quantidade dessa proteína reguladora, as células mutadas se reproduzem descontroladamente, gerando células filhas que também carregam as mutações o que culmina no desenvolvimento do retinoblastoma.

Miguel, então com apenas dezoito meses de vida, passou por quimioterapia e cirurgia oftalmológica a laser com sucesso e foi considerado curado do câncer. Ele, felizmente, teve o globo ocular e visão preservados, o que nem sempre é realidade para outras crianças com esse tipo de câncer.

Apesar de o retinoblastoma ser um tumor pediátrico, ocorre raramente em jovens adultos, mas em parte dos casos não há ligação com mutações herdadas e sim com mutações espontâneas em células somáticas que ocorrem ao acaso em ambos os alelos do gene.

Caso 6 – João de Oliveira, o comerciante

Fumante há mais de 25 anos, João de Oliveira, um pequeno comerciante de Goiânia, colocou um cigarro na boca pela primeira vez aos 15 em uma rodinha de amigos da rua. Seu pai foi fumante a vida inteira e nunca teve problemas com o cigarro. Sendo alertado pelas propagandas e avisos dos maços que comprava, João tentou largar o vício algumas vezes, por exemplo, quando os filhos nasceram, mas sempre voltava a fumar depois de um curto período de abstinência.

Após uma visita ao dentista, em dezembro do ano passado, João foi obrigado a parar de fumar definitivamente. Já fazia anos que o comerciante não buscava um profissional para cuidar de sua saúde bucal, mas nos últimos meses estava incomodado com um sangramento insistente em sua boca. O dentista, ao examinar atentamente a boca de João, notou pequenas feridas que se espalhavam pela mucosa e rapidamente suspeitou que as lesões pudessem estar relacionadas com algum tipo de câncer bucal.

A fumaça do cigarro possui mais de 4 mil substâncias consideradas tóxicas, como o arsênio, o benzopireno e o plutônio, essas substâncias associadas às altas temperaturas da fumaça provocam inflamações crônicas na mucosa da boca e garganta, fragilizando as células e aumentando as chances de aparecimento de diversas doenças, incluindo o câncer.

Após consultar um especialista, o diagnóstico foi confirmado, João estava com câncer na cavidade bucal em estágio inicial. Uma análise das células tumorais revelou que havia uma mutação no gene *TP53*, localizado no cromossomo 17 e que possui um papel importante na regulação do ciclo celular, de modo a provocar morte celular em células com muitas alterações no DNA. Foram necessários dois eventos de mutação para que o gene levasse à produção apenas da proteína p53 defeituosa. Dessa forma, não existe qualquer quantidade de proteína funcional realizando a função normal nas células que, dessa forma, passam a proliferar com inúmeras novas mutações até o desenvolvimento de tumores.

O comerciante passou por uma cirurgia para remoção das lesões tumorais e também por sessões de radioterapia. Ele está se recuperando e tem acompanhamento médico periódico para evitar que o câncer volte. Apesar disso, João ficou muito preocupado, não só com a possibilidade do retorno do tumor, mas também com a possibilidade de o cigarro afetar outras pessoas da família, como seus filhos, por serem fumantes passivos desde que nasceram.

Os dois filhos de João, adolescentes de 14 e 16 anos, acompanharam de perto a doença do pai e, preocupados, começam a pesquisar sobre o tabaco. Eles se surpreendem ao descobrir que o narguilé e o cigarro eletrônico, muito utilizados em festas com os amigos da escola, também são perigosos. Apesar de possuírem sabor e aroma agradáveis, eles possuem algumas das substâncias tóxicas do cigarro que, a longo prazo, aumentam as chances de desenvolver câncer no sistema respiratório e bucal.

5ª Etapa

Completar uma tabela síntese e responder questões

Foi entregue aos alunos uma folha com um pequeno texto, algumas questões e uma tabela síntese sobre os casos dos textos. Os alunos deveriam ler o texto, preencher a tabela e responder às questões nos trios, sendo essencial que ocorresse um trabalho colaborativo com interdependência, pois não havia tempo para que os alunos lessem mais uma vez os textos individualmente.

Após a leitura dos textos e da discussão em seu grupo, responda as questões e preencha a tabela a seguir. Ela o ajudará a organizar as informações para os seus estudos.

1. Alterações em um gene relacionado ao câncer sempre levam ao desenvolvimento de um mesmo tipo de tumor? Justifique.
2. O texto a seguir apresenta uma classificação para os genes envolvidos com o desenvolvimento de tumores:

Quando estudamos os aspectos genéticos e moleculares do câncer, podemos considerar dois grandes grupos de genes envolvidos com essa doença. Esses genes atuam, normalmente, no controle da multiplicação da célula. Quando esse controle está alterado, temos uma multiplicação celular descontrolada que pode vir a se tornar um câncer. Considerando os genes estudados, podemos classificá-los em genes supressores de tumor ou em oncogenes.

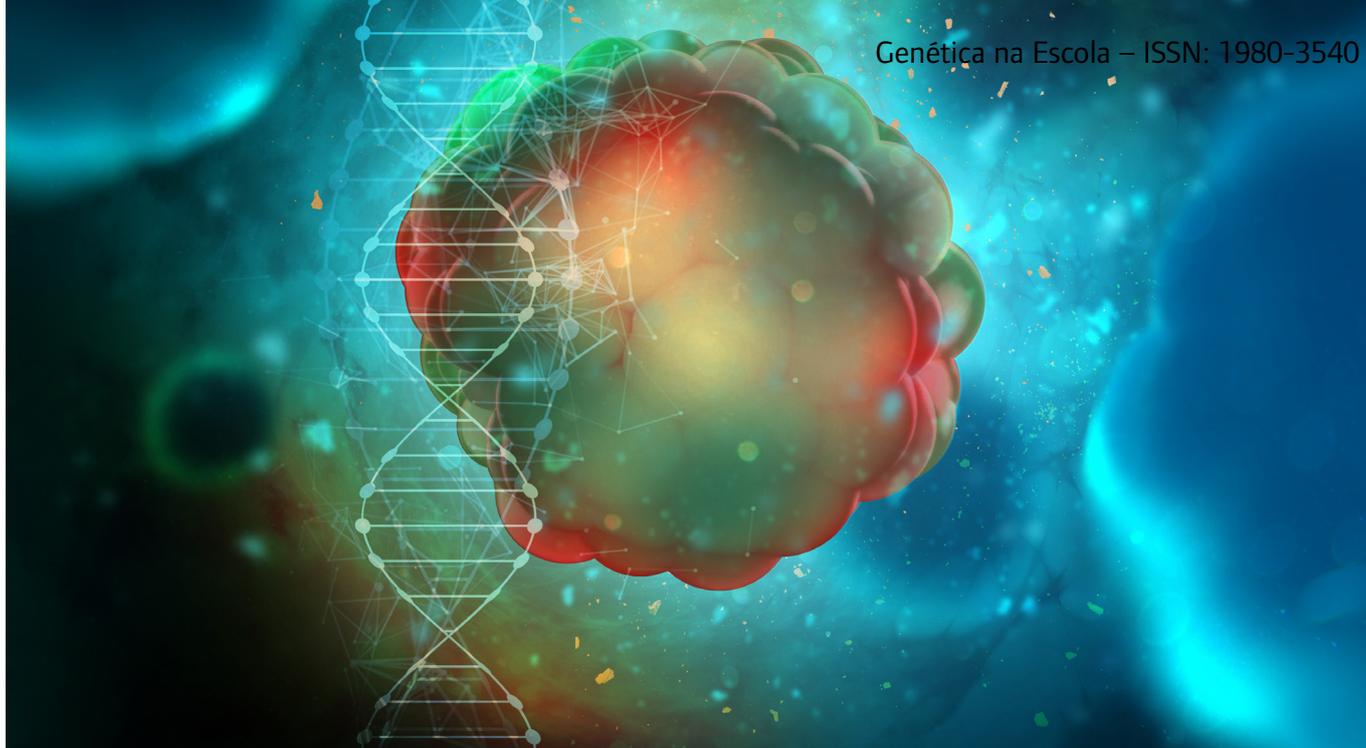
Considere que **gene supressor** é aquele que codifica proteínas responsáveis por controlar o ciclo celular, reparar quando possível o material genético eventualmente lesado ou levar a célula à morte quando se acumulam muitas alterações no DNA. Dessa forma, esse tipo de gene evita que células com erros proliferem, funcionando como um “freio da multiplicação celular”. Já um **oncogene**, funciona como um “acelerador da multiplicação celular”, estimulando de forma muito intensa a proliferação das células. Esse tipo de gene é uma versão mutada de um proto-oncogene, que é responsável por auxiliar a divisão celular

Responda: Quantos alelos de um proto-oncogene devem ter alterações para ele se tornar um oncogene? E nos genes supressores? De que forma podemos relacionar isso com as relações de dominância e recessividade dos alelos desses genes?

Tabela 1.

Tabela individual para a síntese sobre os casos.

Critérios	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Parte do corpo afetada						
Nome do Gene						
Tipo de gene: supressor ou oncogene?						
Função normal da proteína						
Localização cromossômica						
Causas das mutações						
Exame diagnóstico						
Tratamentos						



6ª Etapa Comparar Respostas

Após os trios terminarem de preencher a tabela síntese e responder as questões, cada aluno deveria se separar de seu grupo e circular pela sala, procurando discutir as respostas com colegas de outros trios. A intenção dessa etapa era propiciar um momento no qual os alunos pudessem compartilhar suas respostas e, por meio da troca entre pares, descobrissem erros ou divergências e assim aprendessem uns com os outros por meio da reflexão e discussão.

7ª Etapa Fechamento

Após o compartilhamento de respostas entre os alunos, foi solicitado que alguns deles falassem suas respostas em voz alta, com o objetivo de construir uma resposta coletiva, sendo o papel da professora somente o de mediar essa construção por meio da fala dos estudantes. Um gabarito da tabela foi projetado e disponibilizado na plataforma *online* da escola para alunos, enquanto a professora respondia dúvidas e guiava o andamento da correção. Em relação às questões, a participação e a argumentação dos alunos foram essenciais, pois através das falas foi possível que os próprios alunos corrigissem uns aos

outros e interagissem com o raciocínio do colega.

Como fechamento, foi projetada uma pergunta provocativa: "Você tem genes do câncer?". A intenção era que os alunos chegassem à conclusão de que não há genes do câncer, e sim genes importantíssimos para o controle do ciclo celular que estão presentes em todos nós, mas que, quando mutados, podem levar ao desenvolvimento de tumores.

8ª Etapa Avaliação

No fim da sequência didática foi realizada uma avaliação somativa, cujo objetivo era abordar os principais conceitos trabalhados dentro da temática câncer. O formato da questão foi dissertativo, baseado centralmente em um recurso textual concebido a partir de uma notícia veiculada na internet.

Para responder corretamente à questão, o aluno deveria diferenciar os conceitos de tumor maligno e benigno, assim como entender a relação destes com o processo de metástase. O aluno também deveria diferenciar o conceito de doença genética e de doença hereditária, refletindo sobre qual desses termos é o mais apropriado para definir cânceres e o porquê. A questão também avaliou conceitos trabalhados na unidade anterior relacionados à genética ao abordar o conceito de código genético.

A notícia abaixo foi amplamente divulgada em outubro desse ano e relata o caso de um paciente com câncer terminal, cuja doença regrediu após um tratamento inovador. Ao longo do texto, identifique **três** erros conceituais relacionados à biologia molecular e à temática do câncer. Para cada erro identificado:

- A. Apresente o número do parágrafo que o contém
- B. Indique qual é o conceito equivocado
- C. Explique por qual motivo ele está errado
- D. Proponha uma correção.

“Paciente com remissão de câncer terminal já está em casa, em BH, após tratamento inédito no Brasil”

1. No dia de seu aniversário de 60 anos, Vamberto Luiz Castro descobriu que estava com um câncer agressivo: um linfoma, um tumor benigno que se desenvolveu no sistema linfático do paciente. Esse linfoma pode acometer os gânglios, o timo, o baço e a medula óssea. Essas estruturas têm papel importantíssimo no sistema imunológico, que é responsável pela defesa do nosso organismo no combate a infecções.
2. A multiplicação anormal das células do organismo faz com que elas deixem de cumprir as funções regulares e passem a consumir excessivamente recursos como espaço ou nutrientes que seriam destinados às células saudáveis do indivíduo. Dessa forma, ele fica com sua saúde debilitada, pois essa massa de células chamada de tumor passa a competir com as células saudáveis.
3. Tumores se desenvolvem devido a mutações em genes relacionados ao ciclo de reprodução celular, conhecido como mitose, que então passam a ser expressos de forma anormal. Por isso, pode-se caracterizar o câncer como uma doença hereditária. Existem mais de 60 genes humanos identificados que regulam a mitose das células humanas.
4. Um exame genético mostrou que o linfoma de seu Vamberto apresentava uma versão alterada em, pelo menos, um desses genes: o gene *c-myc*. A proteína codificada por essa versão mutada do gene promove uma multiplicação celular acelerada e fora de controle. Nessa versão, o gene *c-myc* é classificado como um oncogene, um grupo de genes que promovem a divisão celular. Não é possível saber o que provocou a alteração. Ela pode ter sido causada por algum agente mutagênico como substâncias químicas ou radiação ou ainda ter ocorrido por um simples erro da duplicação do DNA.
5. O linfoma de seu Vamberto, paciente em fase terminal, já havia produzido metástases em muitas e diversas partes do corpo, tornando a cura desse câncer praticamente impossível. Porém, o homem teve alta do hospital após apresentar significativas melhoras, graças a um tratamento inédito na América Latina. O tratamento foi realizado através do SUS (Sistema Único de Saúde), baseado em uma técnica de terapia genética conhecida como células CAR-T.
6. Esse tratamento é fruto de pesquisas conduzidas há anos por profissionais do Centro de Terapia Celular (CTC-Fapesp-USP) do Hemocentro, ligado ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, apoiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq). Esses pesquisadores desenvolveram um procedimento mais barato que o existente em outros países, cujo preço pode chegar a até US\$ 500 mil.
7. O tratamento com células CAR-T consiste na manipulação de células do sistema imunológico para que elas se tornem mais capazes de combater as células causadoras do câncer. Dessa forma, as células do próprio paciente podem virar uma arma contra tumores. A primeira etapa do tratamento é coletar amostras de sangue do paciente para capturar um tipo de célula de defesa conhecida como linfócito T. Estas células são capazes de reconhecer agentes infecciosos ou tumores e eliminá-los.
8. Para auxiliar essas células a reconhecerem e destruírem as metástases de forma mais eficiente, um novo gene é introduzido no linfócito T, alterando o código genético dessas células. Após esse processo ser concluído, os linfócitos são multiplicados em laboratório e inseridos novamente no paciente. A partir disso, espera-se que as células de defesa geneticamente modificadas eliminem as células tumorais presentes no organismo do paciente, causando a regressão do câncer ou até mesmo a cura total.
9. O tratamento, apesar de promissor, ainda produz muitos efeitos colaterais, podendo levar o indivíduo à morte, sendo necessários uma série de requisitos para que um paciente com câncer possa aderir à terapia CAR-T. Os pesquisadores que desenvolveram a técnica no Brasil ainda realizarão mais estudos antes que ela possa ser liberada para o uso em maior escala no país.
10. Enquanto não ocorre a popularização desse tratamento inovador no país, a maior parte dos pacientes utiliza técnicas mais eficientes para controlar o crescimento das células tumorais remanescentes após a remoção cirúrgica da massa tumoral. Apesar dos efeitos colaterais, a medicina sugere o consumo de medicamentos quimioterápicos ou o uso de radioterapia para destruir as células que ainda estão se multiplicando exageradamente e que não foram removidas pela cirurgia. A escolha do melhor tratamento é feita pela equipe médica que acompanha o paciente.

Gabaritos

Para todas as atividades detalhadas na sequência didática, são propostos gabarito e/ou grade de correção.

Lição de Casa

1. Êmile e sua família assistem juntos ao filme “*A Culpa é das Estrelas*”, uma história baseada no livro de mesmo nome do autor John Green. Após o filme, os membros da família começam a conversar sobre a doença da protagonista, Hazel Grace. Com qual membro da família de Êmile você concorda?

Mãe: – Se a Hazel tivesse filhos, eles também sofreriam com o mesmo tipo de câncer, já que é uma doença herdável que provoca alterações no DNA.

Pai: – Inclusive, os filhos de Hazel teriam o mesmo câncer que ela, já que as mutações que causam cânceres só ocorrem em células reprodutivas.

Êmile: – Eu discordo de vocês, pois os filhos de Hazel não necessariamente teriam câncer. Essa doença não é uma doença herdável e as mutações que causam cânceres ocorrem somente em células do corpo chamadas de somáticas.

Irmã de Êmile: – O câncer é uma doença genética que se origina de células com mutações no DNA e pode ser herdável ou não, então os filhos de Hazel poderiam não ser afetados.

2. Assinale verdadeiro ou falso para cada uma das afirmações abaixo:

Na maioria das vezes, as células podem detectar mutações ou danos no DNA e corrigi-los ou se autodestruir.

Quando as células de um tumor se espalham para outros tecidos e órgãos, dizemos que ele produziu metástase.

As células tumorais respondem aos sinais de controle do ciclo de vida celular como qualquer outra célula do corpo.

Tumores benignos são capazes de invadir tecidos vizinhos, criando tumores secundários.

O problema causado pelo câncer é que ele pode levar à perda de função de órgãos e tecidos importantes para o funcionamento normal do organismo.

Alelos mutados podem ser herdados e aumentar a predisposição ao desenvolvimento de certos tipos de cânceres.

A maioria dos casos de câncer é hereditário.

Todo câncer é uma doença provocada por alterações nos genes.

Questões

1. Alterações em um gene relacionado ao câncer sempre levam ao desenvolvimento de um mesmo tipo de tumor? Justifique.

R: Não, alterações em um gene específico relacionado ao câncer podem levar ao desenvolvimento de diferentes tipos de tumor, que podem ser benignos ou malignos, e podem variar quanto ao local do corpo afetado, tipo de exame diagnóstico, prevenção e tratamentos utilizados no seu combate.

2. Quantos alelos de um proto-oncogene devem ter alterações para ele se tornar um oncogene? E nos genes supressores? De que forma podemos relacionar isso com as relações de dominância e recessividade dos alelos desses genes?

R: Ter apenas um alelo mutado de um proto-oncogene basta para que ele se torne um oncogene, nesse caso ocorre superexpressão de proteínas que participam da estimulação da multiplicação celular. Já no caso dos genes supressores é necessário haver 2 alelos mutados, de forma que nenhuma quantidade da proteína supressora é produzida e a multiplicação celular ocorre sem sinais de freio. Podemos, assim, dizer que o alelo mutado de um proto-oncogene é dominante em relação ao selvagem e o alelo mutado nos genes supressores é recessivo em relação ao selvagem.

Tabela 2: gabarito da tabela individual para a síntese sobre os casos.

Critérios	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Parte do corpo afetada	Colo do útero	Mama e ovário	Pulmão	Pele	Olho/retina	Boca
Nome do Gene	<i>TP53</i>	<i>BRCA 1</i> e <i>BRCA2</i>	<i>EGFR</i>	<i>BRAF</i>	<i>RB1</i>	<i>TP53</i>
Tipo de gene: supressor ou oncogene?	Supressor	Supressor	Oncogene	Oncogene	Supressor	Supressor
Função normal da proteína	Controla o ciclo celular/leva a célula à morte quando há erros no DNA	Reparo do DNA/regulação do ciclo de vida celular	Estimula a divisão celular	Auxilia a célula na divisão celular	Regula a morte de células com alterações	Regula o ciclo celular/leva a célula à morte quando surgem alterações no DNA
Localização cromossômica	Cromossomo 17	Cromossomos 17 e 13	Cromossomo 17	Cromossomo 7	Cromossomo 13	Cromossomo 17
Causas das mutações	Agente mutagênico (infecção por HPV)	Mutação hereditária e/ou espontânea	Agente mutagênico (exposição a produtos tóxicos)	Agente mutagênico (raios UV)	Mutação hereditária e/ou espontânea	Agente mutagênico (substâncias do cigarro)
Exame diagnóstico	Papanicolau	Mamografia/ teste de DNA	Raio X	Exame dermatológico	Exame de fundo de olho/ foto com flash	Exame odontológico
Tratamentos	Cirurgia/ radioterapia	Mastectomia/ terapia hormonal	Cirurgia de remoção de tumor/ tratamento alvo específico	Cirurgia de remoção de tumor/ quimioterapia	Cirurgia oftalmológica a laser/ quimioterapia	Cirurgia de remoção das lesões/ radioterapia

Avaliação somativa

Erro 1:

- A. Parágrafo 1.
- B. Tumor benigno.
- C. Se é dito que Vamberto possui câncer, concluímos que ele possui um tumor maligno, ou seja, que é capaz de realizar metástases. Tumores malignos são sinônimos de câncer, tumores benignos não.
- D. Tumor maligno.

Erro 2:

- A. Parágrafo 3.
- B. Hereditária.
- C. O câncer é uma doença genética, ou seja, relacionada a alterações nos genes, porém não podemos dizer que a doença em si é hereditária. As alterações genéticas que levam ao desenvolvimento de um câncer podem estar presentes apenas em células somáticas ou também nos gametas. Apenas quando essas alterações genéticas estão presentes nos gametas é que podem ser transmitidas de uma geração para a outra.
- D. Genética.

Erro 3:

- A. Parágrafo 8.
- B. Código genético.
- C. O novo gene introduzido no linfócito T altera o material genético da célula. O termo "código genético" se refere a correspondência entre uma trinca de nucleotídeos de um RNAm e um aminoácido da

proteína, portanto, não pode ser utilizado como sinônimo de genoma ou DNA.

D. Genoma/Material genético/DNA.

Grade de correção da avaliação somativa

Valor total da questão: 3,0

- (1,0) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Mais que identificar o termo, explica corretamente o problema apresentado e sugere uma correção adequada.
- (0,5) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Mais que identificar o termo, explica corretamente o problema apresentado, mas sugere uma correção imprecisa ou inadequada.
- (0,25) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Apesar disso, não explica corretamente o problema apresentado. Contudo, a sugestão de correção é adequada.
- (0,0) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Apesar disso, não explica corretamente o problema apresentado. A sugestão de correção não é apresentada ou é inadequada.
- (0,0) Identifica o parágrafo corretamente, mas o termo identificado não é adequado.
- (0,0) Não identifica o parágrafo corretamente.
- (-0,1) A resposta está incompleta, pois não identifica o parágrafo.

Desconstruindo o racismo sob o olhar da genética

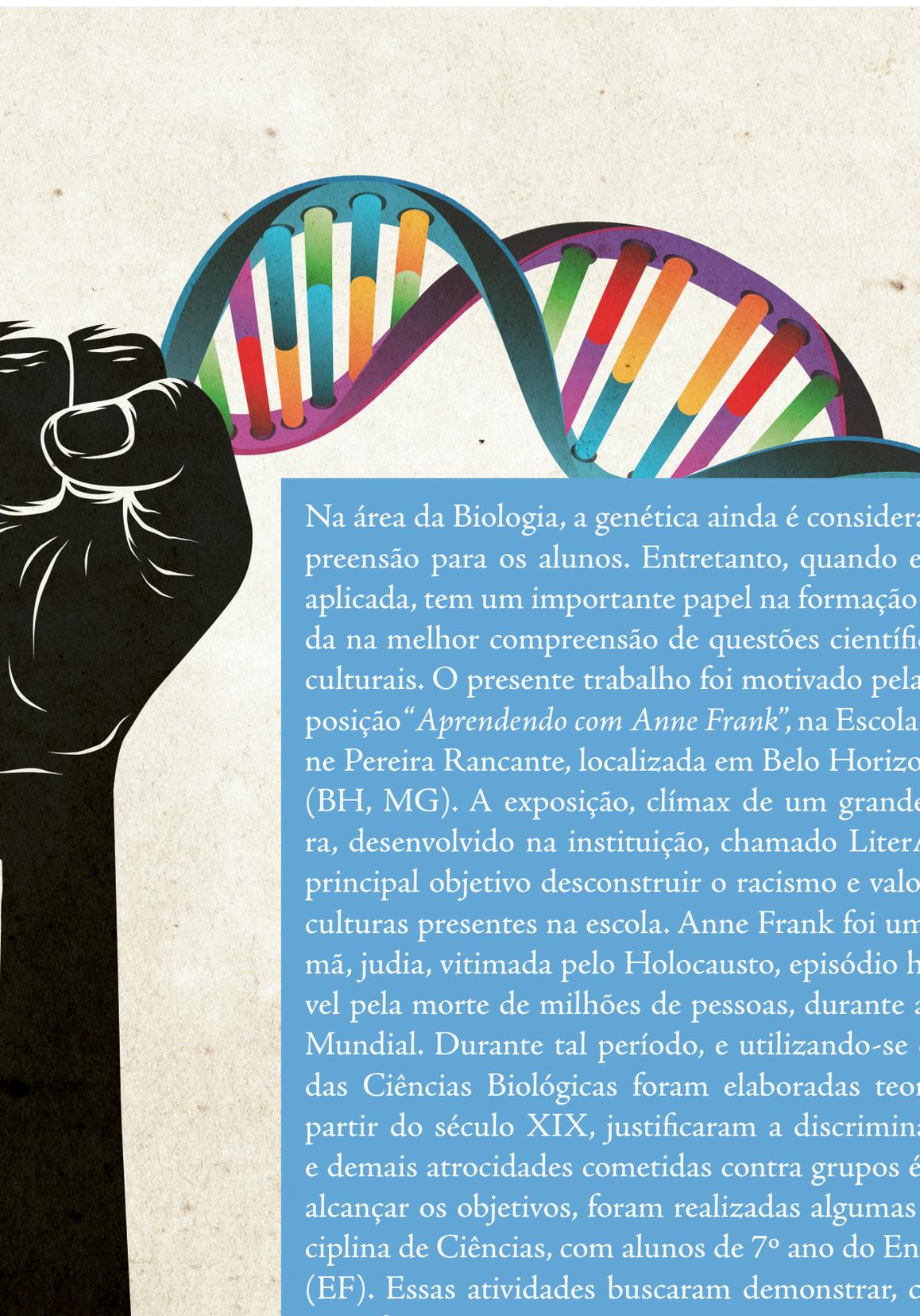
**Bárbara Abranches de Araujo Porto¹,
Regina Coeli Gonçalves Lage¹,
Flávia Lage Pessoa da Costa²**

¹ Prefeitura de Belo Horizonte, MG

² Universidade Católica de Minas Gerais,
Instituto de Educação Continuada,
Belo Horizonte, MG

Autor para correspondência -
flavialage@pucminas.br





Na área da Biologia, a genética ainda é considerada de difícil compreensão para os alunos. Entretanto, quando ensinada de forma aplicada, tem um importante papel na formação discente, pois ajuda na melhor compreensão de questões científicas, tecnológicas e culturais. O presente trabalho foi motivado pela ocorrência da exposição “*Aprendendo com Anne Frank*”, na Escola Municipal Marlene Pereira Rancante, localizada em Belo Horizonte, Minas Gerais (BH, MG). A exposição, clímax de um grande projeto de leitura, desenvolvido na instituição, chamado LiterAFRO, teve como principal objetivo desconstruir o racismo e valorizar as diferentes culturas presentes na escola. Anne Frank foi uma adolescente alemã, judia, vitimada pelo Holocausto, episódio histórico responsável pela morte de milhões de pessoas, durante a Segunda Guerra Mundial. Durante tal período, e utilizando-se de conhecimentos das Ciências Biológicas foram elaboradas teorias raciais que, a partir do século XIX, justificaram a discriminação, a exploração e demais atrocidades cometidas contra grupos étnico-raciais. Para alcançar os objetivos, foram realizadas algumas atividades na disciplina de Ciências, com alunos de 7º ano do Ensino Fundamental (EF). Essas atividades buscaram demonstrar, com embasamento científico, que somos geneticamente mais iguais do que pensamos e que a genética pode ser facilmente compreendida.

A genética no Ensino Fundamental

A genética é uma área das Ciências ainda considerada de difícil compreensão para os alunos, porém, desperta a curiosidade e interesse em qualquer ano de escolaridade. Sendo assim, é importante que o professor atue como um facilitador da aprendizagem dessa ciência, proporcionando situações e buscando atividades adequadas ao desenvolvimento dos alunos, por meio de metodologias variadas. A genética, quando ensinada de forma aplicada, no Ensino Fundamental, tem um importante papel na formação científica e humana, uma vez que ajuda na compreensão de questões científicas e tecnológicas. Além disso, relaciona-se com questões culturais e sociais quando favorece a compreensão de que nossos genes nos definem como uma única espécie biológica.

O projeto LiterAFRO

Desde 2018, a Escola Marlene Pereira Rancante (BH, MG) desenvolve o projeto LiterAFRO com os alunos dos 1º, 2º e 3º ciclos do Ensino Fundamental (I e II), da Educação de Jovens e Adultos (EJA) e do Atendimento Educacional Especializado (AEE). Tal projeto tem como principais objetivos: (i) incentivar o uso da biblioteca, a leitura e a escrita, através da discussão de obras literárias, com vistas a combater o racismo e a valorizar as diversas culturas presentes na escola, tais como a Afro-Brasileira e a Indígena; e (ii) contemplar a Lei 10.639, alterada pela Lei 11.645/08, que determina como obrigatório o ensino sobre a História e a Cultura Africana, Afro-Brasileira. O LiterAFRO foi idealizado em sintonia com o projeto Leituras em Conexão, que, por sua vez, foi criado pela Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte (SMED), no ano de 2017, para ser desenvolvido também com o EF I e II. Leituras em Conexão, trabalhado principalmente pela disciplina de Português, teve

como principal meta incentivar o uso da biblioteca, a leitura e a escrita, através do emprego de obras que valorizassem as relações étnico-raciais.

Para o ano de 2019 foram escolhidos como mote do projeto LiterAFRO a temática do Holocausto e a vida de Anne Frank, uma adolescente alemã de origem judaica, vítima da perseguição nazista, que ficou conhecida pela publicação de seu diário no ano de 1947. A intenção principal nesse ano foi proporcionar aos estudantes reflexões acerca do ocorrido no Holocausto e na vida da jovem alemã, correlacionando-as com as situações racistas ainda vivenciadas atualmente. Com isso, visou-se o desenvolvimento da empatia e do respeito às diferenças, tal como previsto na competência geral de número nove da Base Nacional Comum Curricular (BNCC), que esclarece a necessidade de “*Exercitar a empatia, o diálogo, a resolução de conflitos e a cooperação, fazendo-se respeitar e promovendo o respeito ao outro e aos direitos humanos, com acolhimento e valorização da diversidade de indivíduos e de grupos sociais, seus saberes, identidades, culturas e potencialidades, sem preconceitos de qualquer natureza*”.

Dessa forma, o projeto LiterAFRO estimulou a leitura, o relato e a escrita de diários individuais de vida a partir de várias versões da obra “*O Diário de Anne Frank*”. No 7º ano do EF II, por exemplo, foi trabalhada com os estudantes a versão em quadrinhos do material.

Destaca-se que fizeram parte das discussões do projeto as temáticas relativas a: preconceito, discriminação racial e cultural; xenofobia; intolerância religiosa; racismo; violência contra as mulheres, os deficientes e as minorias sociais.

Em função do desenvolvimento dos projetos LiterAFRO e Leituras em Conexão, estabeleceu-se uma parceria entre a Casa de Anne Frank de Amsterdam, o núcleo Anne Frank de Belo Horizonte e a SMED. Tal parceria culminou com a vinda da exposição itinerante “*Aprendendo com Anne Frank*”, montada na biblioteca da escola e aberta à visitação para toda a comunidade escolar entre os dias



15 e 29 de junho de 2019. A exposição continha imagens de Anne Frank, uma réplica de seu diário, objetos que faziam parte da cultura judaica, do universo de uma adolescente da época, e representações dos porões da construção que foi usada para esconder os judeus, com o intuito de protegê-los, na época do Holocausto.

Sabe-se que o Holocausto foi um dos acontecimentos históricos de maior repercussão mundial que se utilizou de conhecimentos das Ciências Biológicas, tais como a evolução e a genética, para disseminar a errônea ideia de que existiam raças humanas e de que elas se organizavam em níveis hierárquicos. Essa utilização tinha o intuito de justificar a discriminação, a exploração e as atrocidades cometidas contra seres humanos pertencentes a supostas raças inferiores, por isso, foi vislumbrada a relevância da inclusão da disciplina de Ciências no desenvolvimento das atividades dos projetos LiterAFRO e Leituras em Conexão, no 7º ano do EF II. Além do trabalho com História, Geografia e Português, notou-se a necessidade de incluir as ciências, afinal, conceitos desta área são abundantemente explorados, ainda que implicitamente, ao tratar de temas como o Holocausto. Seria importante, portanto, para explicar em profundidade o uso enviesado de determinados conceitos da ciência, que os alunos pudessem aprender e refletir sobre esses mesmos conceitos de forma adequada e realmente científica.

A inclusão da disciplina de ciências no projeto

Durante a realização do projeto LiterAFRO, que ocorreu de março a junho de 2019, várias atividades foram desenvolvidas com os alunos da escola, em diversas disciplinas, principalmente Português, História e Geografia, visando a reflexão acerca do preconceito racial sofrido por diversas culturas. Dentro dessa perspectiva, as professoras de Ciências do 7º ano definiram como temática de trabalho a desconstrução das ideias racistas, à luz dos conhecimentos genéticos, a partir da história de Anne Frank.

A disciplina de Ciências, no 7º ano do EF II, antes do desenvolvimento do projeto LiterAFRO, já havia trabalhado com os alunos o conteúdo de classificação biológica e, conseqüentemente, o conceito biológico de espécie. Já havia sido lecionado também, em adequação à faixa etária, o conteúdo de evolução, a origem evolutiva do *Homo sapiens* e a matéria de citologia, na qual foi destacado o estudo do ácido desoxirribonucleico (DNA).

Ao iniciar a atividade multidisciplinar com os projetos LiterAFRO e Leituras em Conexão, foram retomados tais conceitos e, através de rodas de conversa e de aulas expositivas dialogadas, foi destacada a ideia de que os seres humanos, enquanto membros de uma mesma espécie, apresentam entre si grande similaridade na composição do material genético. Ainda assim, apresentam variações nos caracteres, expressos muitas vezes em características físicas, em função da recombinação gênica.

Durante as primeiras aulas do projeto as professoras de Ciências refletiram e discutiram com os estudantes sobre os conceitos de raça e de espécie sob o viés biológico. Mesmo após o término da exposição “*Aprendendo com Anne Frank*,” entre junho e agosto, deu-se seqüência às atividades de Ciências vinculadas ao projeto, desenvolvendo-as de forma mais duradoura que o inicialmente previsto. A duração do projeto se deu em função do explícito interesse e da curiosidade dos alunos em melhor compreender a definição genética de raças, para contrastá-la com os aprendizados acerca do Holocausto e dos demais atos racistas identificados até os dias atuais.

Assim, tal projeto foi desenvolvido nas aulas regulares de Ciências, uma vez por semana, durante aproximadamente três meses, sendo: (i) um mês para a etapa de “*Investigação sobre genética e ancestralidade*”, que culminou com a produção de painéis que foram apresentados no final de junho, em um dia dedicado a apresentações dos trabalhos desenvolvidos; (ii) um mês para a etapa de “*Aprofundando no tema: conceitos básicos de genética*”, que levou à construção de um modelo didático para o material genético e para a elaboração do livro de fenótipos; e (iii) um mês para a etapa



“Entendendo como as características genéticas são passadas dos pais para os filhos”, que foi realizada através da aplicação de um jogo pedagógico sobre a temática de estudo.

Por meio de atividades lúdicas e atrativas, as definições de cromossomo, de hereditariedade, de genótipo e de fenótipo foram trabalhadas na série. Destaca-se que o projeto teve adesão dos 79 alunos da série, que é composta por três turmas do 3º ciclo. As atividades de Ciências desenvolvidas em parceria com o projeto LiterAFRO foram contabilizadas como atividades avaliativas para a disciplina. Os principais critérios de avaliação foram a participação e o envolvimento dos discentes na proposta.

Ressalta-se que os conteúdos abordados na disciplina, durante a atividade, permitiram reflexões a respeito de como os avanços nos estudos de genética proporcionaram melhor compreensão acerca da nossa espécie; maior entendimento das variantes genômicas humanas e da ancestralidade biogeográfica; e por que ideias racistas, tais como as de Hitler, que afirmavam haver uma raça pura, não têm nenhum fundamento biológico.

No decorrer do projeto também foram discutidas políticas públicas de segregação racial, tais como o *Apartheid*, ocorrido na África do Sul, e as leis segregacionistas nos Estados Unidos, que também se valeram do falso argumento de que existe uma raça superior a outra.

Ter acesso a tais conhecimentos facilitou a percepção de como a aparência física das pessoas (fenótipo) é influenciada pela genética, demonstrando que a herança de vários ancestrais pode estar contida em nossos genes.

Investigação sobre genética e ancestralidade

O projeto foi iniciado com uma aula expositiva para retomar os conhecimentos sobre a origem evolutiva do *Homo sapiens*: provavelmente na África ou na Ásia, migrando de-

pois para outros continentes. Em seguida, foi reforçado o conceito de espécie biológica, diferenciando-o do conceito de raça do ponto de vista social e biológico. Esclareceu-se que, biologicamente, este termo não é utilizado para a espécie humana, porém, tem grande significado do ponto de vista sociológico. Para as Ciências Sociais, raça é entendida como um conceito que envolve características físicas e culturais, sendo também utilizado o termo étnico-racial, por representar de forma mais ampla a relação existente entre características fenotípico-biológicas e culturais (VERRANGIA, 2016).

Para melhor explicar sobre as evidências biológicas de que os indivíduos humanos, sendo todos de uma mesma espécie, possuem material genético semelhante contendo variantes genotípicas e fenotípicas, foi realizada a leitura e a discussão da entrevista “Brasil tem a cara do futuro” do professor Henry Louis Gates Jr., da Universidade de Harvard (GATES JR., 2007). Nessa entrevista, o docente explica que no Brasil “ninguém é puro” do ponto de vista genético e discute ainda que “a miscigenação ao redor do mundo fará com que pessoas que descendem de um só grupo geográfico sejam cada vez mais raras”. Outras informações trazidas pelo texto de suma importância e que foram destacadas para os alunos são: a influência da colonização no processo de miscigenação brasileira e como esse processo influencia o comportamento da sociedade.

Visando o compartilhamento do aprendizado dos estudantes com a comunidade escolar, nessa etapa da atividade foram confeccionados, pelos próprios alunos, painéis que continham textos e desenhos correlatos às temáticas de origem do ser humano e de discriminação racial (Figura 1). Foi confeccionado um painel por cada uma das turmas de 7º ano. Tais painéis foram expostos à comunidade no dia do encerramento do projeto LiterAFRO, na última semana de junho.

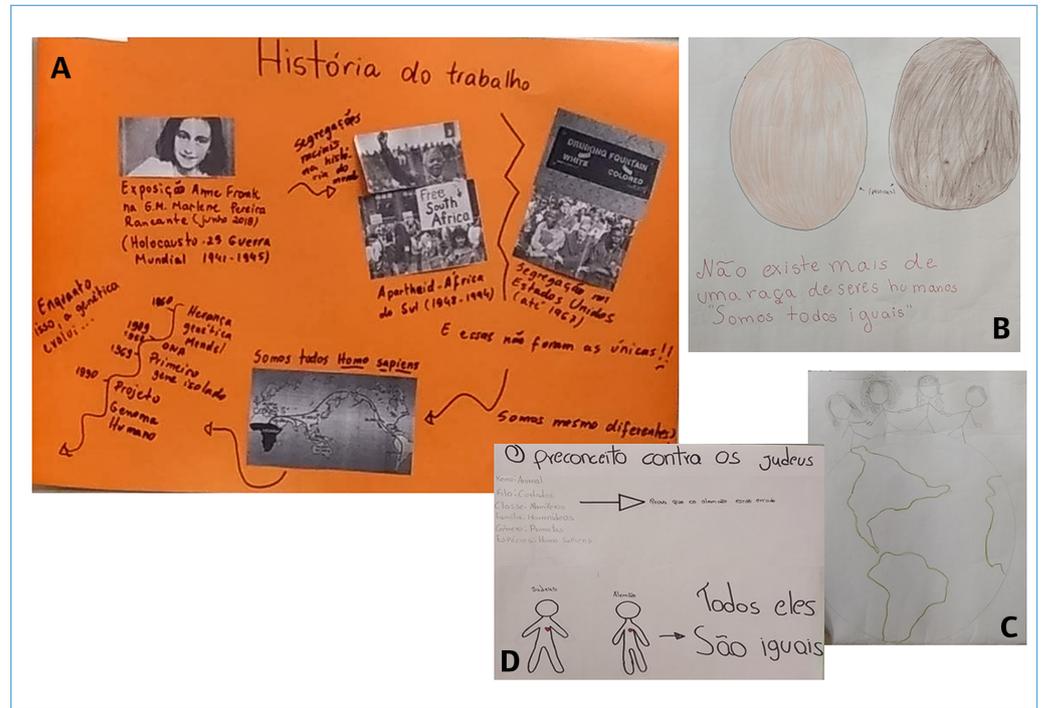
A primeira etapa do trabalho deixou explícito para as professoras de Ciências do 7º ano que os estudantes dessa série apresentaram, inicialmente, dificuldades de se desvincular

Figura 1.

Alguns exemplos de temas abordados nos painéis produzidos pelos alunos para a exposição da Anne Frank. (A) Cartaz de apresentação do tema discutido em sala para a produção de painéis. Neste cartaz foi demonstrada uma imagem de Anne Frank para simbolizar o Holocausto, uma das leis segregacionistas dos EUA; em seguida um mapa que demonstra a migração do *Homo sapiens* e a sequência histórica de alguns marcos no estudo da genética. (B) Os círculos coloridos representam pessoas com tonalidades de pele diferentes e os dizeres do cartaz discutem o conceito de raça na área da Biologia. No cartaz está escrito: “Não existe mais de uma raça de seres humanos, somos todos iguais”. (C) Desenho que simboliza várias etnias. (D) Mensagens e desenho de igualdades entre judeus e alemães.

do conceito de raça biológica para os seres humanos, o que exigiu maior detalhamento acerca dessa discussão. Ressalta-se que, após

esse detalhamento, os estudantes compreenderam rápida, correta e facilmente a definição de raça proposta pela Sociologia.



Aprofundando o tema: conceitos básicos de genética

Num segundo momento, mesmo após o encerramento do LiterAFRO, foram realizadas aulas expositivas de genética nas quais foram abordadas as diferenças conceituais de ácido desoxirribonucleico (DNA), cromossomo e gene; fenótipo e genótipo. Além da explanação dos conceitos pela professora e da leitura de textos de livros didáticos, foi usada também, como metodologia para esse momento, a visualização do vídeo “From DNA to protein” (“Do DNA para a proteína”) (YOURGENOME, 2015), sem áudio, com explicação simultânea da professora sobre os processos abordados no vídeo, visando demonstrar a formação do cromossomo, o que é o gene e o DNA.

Após as discussões teóricas, com o objetivo de desenvolver um pouco mais o conceito de fenótipo e a valorização das características

personais de cada colega, foi realizada uma atividade interativa denominada “O que eu vejo de melhor no outro”. Nessa atividade, os alunos foram separados em duplas e incitados a refletirem sobre as características fenotípicas que mais gostavam em sua dupla. Após essa reflexão, a dupla deveria montar um desenho feito à mão, ou com o aplicativo de celular *Dollify*, utilizando as características escolhidas por ambos para criar um “colega imaginário”. Com as imagens produzidas, foi montado um livro de fenótipos (Figura 2). As características escolhidas demonstraram uma valorização da diversidade étnico-racial pelos alunos, já que foram observadas ilustrações com diferentes tipos de olhos, cor de pele, cabelo etc. (Figura 3).

Em seguida, para trabalhar os conceitos de cromossomo e gene, foi realizada a confecção de cromossomos, de forma individual pelos alunos, utilizando palitos de picolé, barbantes coloridos e cola quente. A maneira de representar os cromossomos foi escolhida pelos alunos após assistirem ao vídeo “From DNA to protein”.



Figura 2.
Livro de fenótipo.

Para a montagem de cada cromossomo foram usados barbantes de duas cores distintas, cada uma representando uma fita da dupla hélice do DNA. Sendo assim, foi possível fazer um modelo representativo em que cada cromossomo compreende uma molécula de DNA (dupla hélice) condensada. No modelo criado foi convencionado que cada volta que o barbante dava no palito representava um gene. A variedade de cores de cromosso-

mos produzida foi utilizada para representar os diversos tipos de cromossomos que temos (Figura 4). Além disso, foi discutido com os estudantes o formato do cromossomo demonstrando imagens reais, nas quais os alunos puderam observar que, em alguns momentos, eles têm o formato de “X”, como na replicação, mas que em outros momentos não. Foram observados também cromossomos de outras espécies, para que pudessem

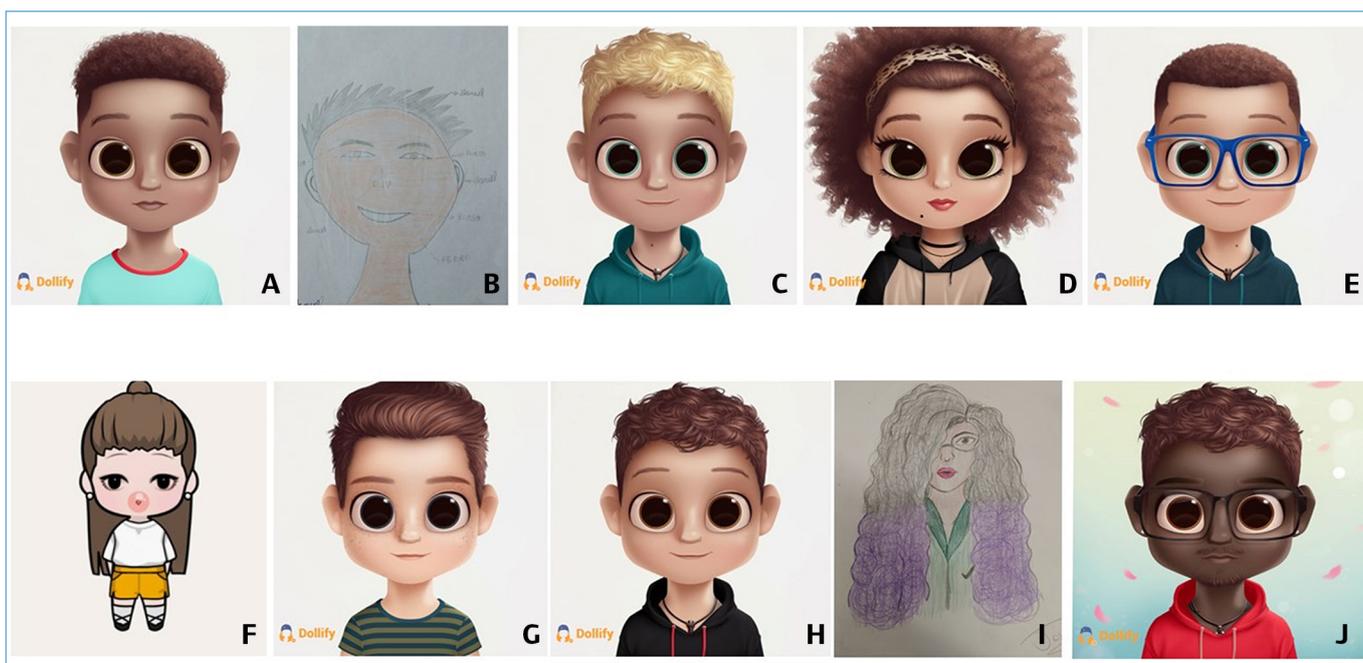


Figura 3.
Variedade de características escolhidas pelos alunos em seus colegas para criar o “colega imaginário”. Observe que diversas características, tais como cor do cabelo e da pele, uso ou não de óculos e formato da boca e do nariz, foram usadas como forma de ressaltar caracteres admiráveis identificados nos colegas.

notar as semelhanças e diferenças. Os alunos tinham dúvidas sobre o porquê de se dizer que “mulher é XX” e “homem é XY”. Assim, também utilizando imagens, foi demonstrado que, diferente de outros pares de cromossomos, o par sexual masculino é formado pelo cromossomo sexual X e pelo Y, e que eles apresentam diferenças no seu formato e tamanho. Além disso, foi demonstrado que o cromossomo sexual “X” está presente nas mulheres, em dose dupla, formando um par,

onde, juntos, são responsáveis por características femininas.

Foi possível observar nessa etapa que os alunos compreenderam questões quanto ao formato e à formação dos cromossomos, entretanto, foi mais custoso entender que tanto as características femininas quanto as masculinas são determinadas pela interação dos pares de cromossomos e não pela ação individual deles.

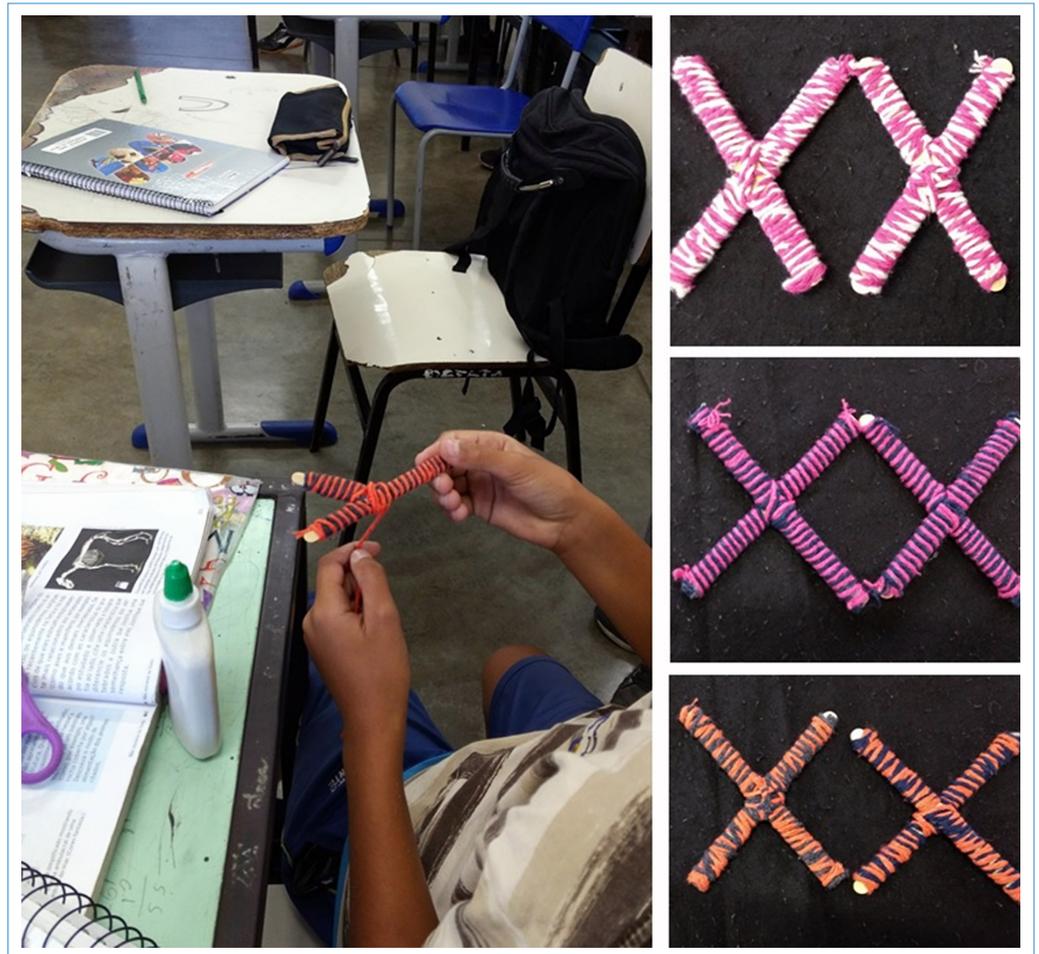


Figura 4.

Confecção de cromossomos metafásicos. Cada aluno da dupla produziu um cromossomo para formar o par.

Entendendo como as características genéticas são passadas dos pais para os filhos

Nessa etapa do trabalho foi realizada a atividade prática “Filho de Scoiso, Scoisinho é!”, com

material disponibilizado no site do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo (USP, 2015). Segundo o material, “Scoiso” é um organismo imaginário, com seis pares de cromossomos e que apresenta reprodução sexuada. Seis características dos Scoisos são fenotipicamente variáveis, ou seja, apresentam-se em duas formas. Nessa simulação de reprodução de um casal de Scoisos, essas seis características serão transmitidas de uma geração para seguinte”. Ressalta-se que a ativi-

dade original foi adaptada pelas professoras para que se adequasse ao público-alvo. Dessa forma, nem todos os conceitos presentes no encarte da atividade original foram abordados, sendo trabalhados apenas os conceitos de característica (recessiva e dominante), cromossomo, cromossomo sexual, descendente, DNA, gameta, fenótipo, gene e genótipo.

Os procedimentos realizados pela professora foram: 1. - levou para a sala de aula o casal Scoiso para que os alunos pudessem observar as características de cada indivíduo do casal (Figura 5a); 2. - A turma foi dividida em gru-

pos de 5 ou 6 alunos e cada grupo recebeu: 1 croqui de filhote (Figura 5b), 6 envelopes (Figura 6a) com peças que representavam cada uma das 6 características fenotípicas variáveis (dedos, pintas das asas, cauda, crina, sexo e antena) e um baralho do genótipo (Figura 6b); 3. - Para definir as características de cada filhote, os alunos deveriam sortear o genótipo utilizando o respectivo baralho; 4. - A cada jogada as quatro letras presentes nas fileiras (Figura 6b) eram embaralhadas e duas eram sorteadas, formando-se o genótipo da característica em questão.

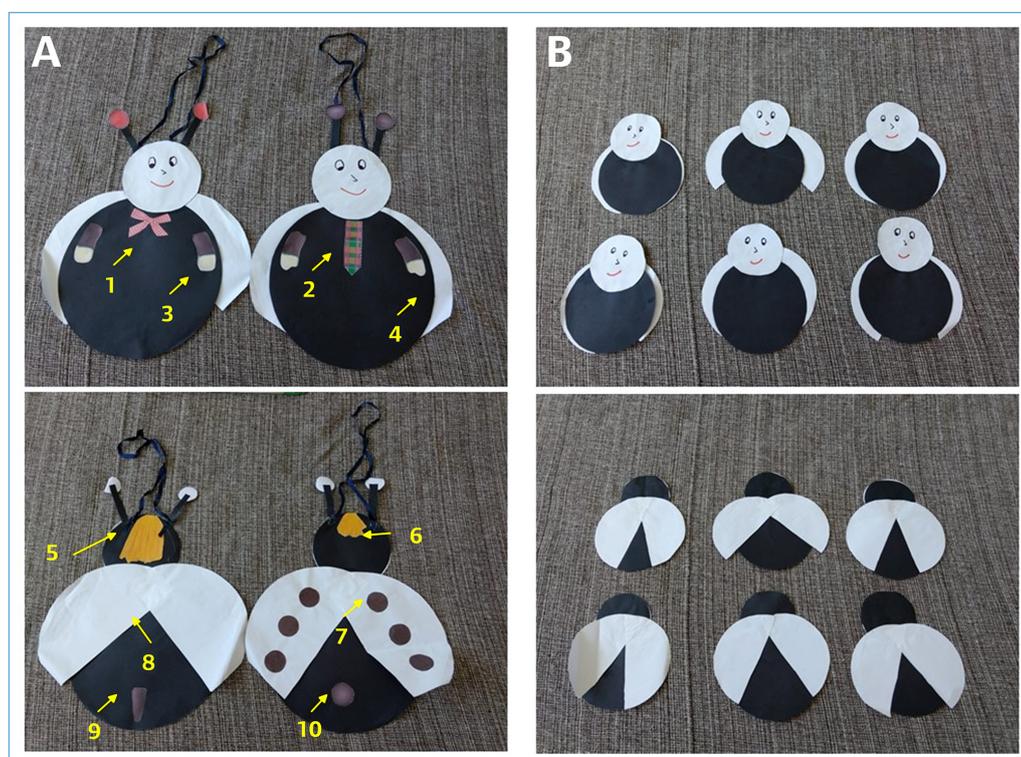


Figura 5.
(A) Casal Scoiso com suas 6 características genéticas: 1 - fêmea, 2 - macho, 3 - dedos ausentes, 4 - dedos presentes; 5 - crina longa, 6 - crina curta, 7 - pintas nas asas, 8 - pintas ausentes, 9 - cauda alongada, 10 - cauda esférica; (B) Croquis dos filhotes Scoiso.

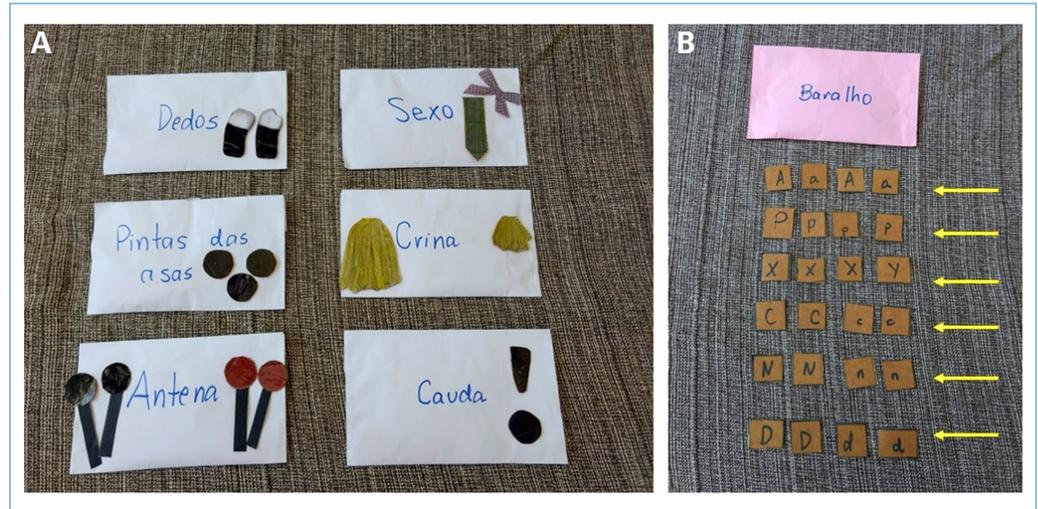
Ao longo da realização dessa atividade foi esclarecido e ressaltado para os alunos que o aparecimento das características dominantes ou das recessivas nos indivíduos está diretamente relacionado à frequência dos alelos presentes na população. Ou seja, se numa população há maior frequência do alelo relativo à característica recessiva, há maior probabilidade de que os descendentes dessa população expressem a característica recessiva; se há maior frequência do alelo relativo à característica dominante, haverá maior probabilidade de que os descendentes dessa

população expressem a característica dominante.

Após realizar o sorteio, os estudantes deveriam completar uma tabela (Tabela 1) com as informações obtidas. O casal de Scoiso, os croquis dos filhotes e os símbolos de cada genótipo foram produzidos pela professora e pelos alunos utilizando papéis fornecidos pela escola. Para os moldes circulares foram utilizados copos, pratos e CDs. Os moldes para as características estão disponíveis no site da USP (Figura 6).

Figura 6.

(A) Envelopes contendo as características. As imagens foram retiradas do arquivo “Placa” da atividade “Filho de Scoiso, Scoisinho é!” (http://www.biologia.seed.pr.gov.br/arquivos/File/jogos/scoiso_manual.pdf). Acesso em 21 de abril de 2020). (B) Envelope contendo o baralho com os genótipos. Observe que as fileiras a serem sorteadas pelos alunos para determinar as características dos filhotes de Scoiso são indicadas por setas.



Os alunos receberam um roteiro da atividade contendo: (i) conceitos de genética para consulta, (ii) um quadro para consultar o fenótipo resultante de cada genótipo formado (Figura 7) e (iii) informações sobre como a atividade deveria ser realizada. Todas essas informações estão disponíveis no site da USP. Além disso, cada filhote formado recebeu um nome escolhido pelo aluno que o criou. O Scoisinho produzido por cada aluno do grupo, ao se juntar com os outros

filhotes, produzidos pelos demais integrantes, formou a família Scoiso de cada grupo (Tabela 1). Após completarem a tabela, os alunos responderam, em grupo, a algumas perguntas do material original, adaptadas pelas professoras. Tais perguntas estavam no roteiro dessa aula prática como forma de certificação, pelo docente, de que os alunos compreenderam a atividade realizada. Seguem as perguntas presentes no roteiro da atividade:

Figura 7.

Tabela disponibilizada no arquivo “Procedimento” da atividade “Filho de Scoiso, Scoisinho é!” (http://www.biologia.seed.pr.gov.br/arquivos/File/jogos/scoiso_procedimento.pdf). Acesso em 21 de abril de 2020). Tabela usada para descobrir a aparência do Scoisinho, formada a partir da interpretação do código das letras do baralho.

Tabela 1

	CARACTERÍSTICAS	LETRAS	APARÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS
	SEXO	XX XY	Fêmea (laço) Macho (gravata)
	ANTENA (cor)	AA Aa aa	vermelha vermelha preta
	CAUDA (forma)	CC Cc cc	alongada alongada esférica
	PINTAS NAS ASAS	PP Pp pp	ausentes ausentes presentes
	DEDOS	DD Dd dd	ausentes ausentes presentes
	CRINA (comprimento)	NN Nn nn	curta curta longa

proced. 3

Nomes dos filhotes "Scoiso"	Genótipo	Fenótipo
Júlia	XX, AA, Cc, PP, Dd, Nn	Fêmea, antena vermelha, cauda alongada, pintas ausentes, dedos ausentes, crina curta.
Noah	XY, Aa, cc, Pp, Dd, NN	Macho, antena vermelha, cauda esférica, pintas ausentes, dedos ausentes, crina curta.
Luís	XY, Aa, Cc, pp, Dd, Nn	Macho, antena vermelha, cauda alongada, pintas presentes, dedos ausentes, crina curta.
Clayre	XX, Aa, cc, PP, Dd, NN	Fêmea, antena vermelha, cauda esférica, pintas ausentes, dedos ausentes, crina curta.
Maddison	XX, AA, cc, PP, Dd, Nn	Fêmea, antena vermelha, cauda esférica, pintas ausentes, dedos ausentes, crina curta.
Jade	XX, Aa, cc, PP, Dd, Nn	Fêmea, antena vermelha, cauda esférica, pintas ausentes, dedos ausentes, crina curta.

Tabela 1. Exemplo de tabela preenchida por um dos grupos após a realização da atividade.

1. O que representa cada envelope com as características?

Resposta esperada: Representa os fenótipos que serão expressos a partir dos genótipos formados.

2. O que as letras dos baralhos representam? Qual é a diferença entre as letras maiúsculas e minúsculas?

Resposta esperada: Representam os alelos do gene. As letras maiúsculas indicam alelos associados à expressão de uma característica dominante e a letra minúscula corresponde ao alelo associado à expressão de uma característica recessiva.

3. O que representa a união dos conteúdos dos envelopes?

Resposta esperada: A união de gametas, ou seja, a fecundação.

4. Quantos filhotes foram formados? Quais foram as características que mais apareceram no fenótipo? Por quê?

Resposta esperada: O número de filhotes formados em cada grupo foi variado, já que se formou um filhote para cada componente do grupo. Espera-se que o aluno perceba que a maioria das características expressas no fenótipo são dominantes uma vez que a presença de apenas um dos alelos dominantes condiciona a expressão da característica dominante. Por outro lado, a característica recessiva apenas será

expressa quando o alelo recessivo se expressar em homozigose (duplamente).

Com relação às respostas do roteiro, a maioria dos grupos demonstrou compreender o que cada elemento da atividade representava. Foi apresentada maior dificuldade na compreensão de que a união dos conteúdos dos envelopes simbolizava a fecundação, ou seja, a união dos gametas contendo as características da geração parental. Apenas um dos grupos da turma respondeu corretamente que "A união dos envelopes representa a junção do material genético do macho e da fêmea para formar o filhote". No entanto, outras respostas, tais como "Uma formação de novo indivíduo", "Representação do filho do Scoiso" e "Representam a genética dos pais", demonstraram que os alunos compreenderam como as informações genéticas são transmitidas dos pais para os filhos.

A atividade permitiu aos alunos aplicarem os conceitos básicos de genética aprendidos e os colocou em contato com as terminologias utilizadas nesta área do conhecimento. A prática também proporcionou a discussão de questões relacionadas aos processos que ocorrem durante a formação dos gametas e demonstrou ainda que diferentes genótipos (AA e Aa - Tabela 1) podem expressar o mesmo fenótipo (antena vermelha - Tabela 1). Além disso, foi possível discutir um pouco sobre probabilidade com os resultados obtidos nas tabelas construídas com os resultados dos filhotes formados.

Considerações finais

No desenvolvimento do projeto LiterAFRO, a inserção e a contextualização de alguns conceitos biológicos junto aos alunos participantes, foi de grande importância para discussão e reflexão sobre o uso errôneo de determinados conceitos de Ciências Biológicas. Tem-se como exemplo desse uso a controversa existência de uma raça pura, ou de uma raça superior, que sustentou não só o Holocausto, mas também outras teorias raciais que se basearam nesses conceitos para cometer atrocidades contra seres humanos de supostas raças inferiores. Ao compreender em profundidade o que esses conceitos biológicos realmente significam, os alunos puderam também compreender que não há embasamento científico que justifique tais atrocidades.

Além disso, foi importante que os estudantes entendessem o que significa pertencer a uma mesma espécie biológica. A compreensão dos conceitos de genética foi relevante para os alunos entenderem não apenas que o DNA da nossa espécie foi sendo passado de uma geração para a outra, mas também como isso aconteceu. Outra questão a ser colocada foi que, a partir do momento em que eles compreenderam melhor como as características são expressas no nosso fenótipo, muitas dúvidas com relação às semelhanças entre parentes próximos e também entre os grupos étnico-raciais que formaram a população brasileira foram esclarecidas como, principalmente, o fato de não ser em uma mesma geração que determinada característica aparece. Essa discussão também fez com que os alunos se enxergassem como um grupo único (uma mesma espécie biológica), já que possuem os mesmos ancestrais, ou seja, a mesma origem biológica. Constantemente foram ouvidos dos alunos comentários como “então é por isso que eu pareço mais com minha avó”, ou “minha irmã tem mais características da minha mãe do que eu, mas meu filho poderá se parecer com ela”, além de comparações entre eles, como comentários que destacavam semelhanças que tinham com relação ao cabelo, cor da pele, formato e cor dos olhos.

O fato de transformar um assunto complexo em jogos e em atividades lúdicas despertou um grande interesse dos alunos em participar das atividades. A atividade “O que eu vejo de melhor no outro” demonstrou, pela escolha das características nas ilustrações, uma valorização da diversidade étnico-racial, já que foram escolhidos diferentes tipos de cabelo, cor de pele, cor dos olhos etc. Além disso, essa atividade e a discussão do texto “Brasil tem a cara do futuro” fizeram com que os alunos refletissem sobre as discriminações raciais que acontecem no Brasil, onde o preconceito ocorre por causa da desvalorização de determinadas características fenotípicas e da valorização de outras.

Assim, evidenciou-se que, na verdade, todas as características devem ser valorizadas, pois, juntas, formam a diversidade da população brasileira, bem como a da população mundial. Finalmente, a diversidade mostra que os seres humanos são, de fato, diferentes, entretanto, todos pertencentes a uma mesma espécie, o que nos coloca, pelo menos biologicamente, com o mesmo *status*, invalidando, uma vez mais, ações que busquem hierarquizar e submeter alguns humanos a outros.

Referências

- GATES JR., H.L. *Brasil tem a cara do futuro, diz professor de Harvard*. [Uol Notícias], 2007. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/ultimas-noticias/bbc/reporter/2007/05/28/brasil-tem-a-cara-do-futuro-diz-professor-de-harvard.htm> Acesso em 24 de abril de 2020.
- PENA, S.D.J.; BIRCHAL T.S. A inexistência biológica versus a existência social de raças humanas: pode a ciência instruir o etos social? *Revista USP*, São Paulo: n. 68, p. 10-21, 2005-2006.
- USP. (2015). *Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco*. Disponível em: <https://genoma.ib.usp.br/educacao-e-difusao/materiais-didaticos/atividades-interativas>. Acesso em 20 de abril de 2020.
- VERRANGIA, D. Criações docentes e o papel do ensino de ciências no combate ao racismo e a discriminações. *Educação em foco*, Juiz de Fora: v. 21, n. 1, p. 79-103, 2016.
- YOURGENOME. (2015). *From DNA to protein*. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>. Acesso em 21 de abril de 2020.

O efeito Angelina Jolie, um *role playing* para discutir genética humana e medicina personalizada no ensino médio



Paula Fernandes Tavares Cezar-de-Mello

Colégio Pedro II, Campus Duque de Caxias, Departamento de Biologia e Ciências. Duque de Caxias, RJ

Autor para correspondência - paulamello@cp2.g12.br

O *role playing* *O Efeito Angelina Jolie* é endereçado aos docentes da Educação Básica, especificamente do Ensino Médio, que tenham por objetivo promover um Ensino de Genética contextualizado com questões sociocientíficas, conforme a abordagem Ciência Tecnologia e Sociedade. Discutiremos o impacto social de tecnologias pós-genômicas, ilustrado por um caso particular da medicina personalizada, através da estratégia didática *role playing* ou caso simulado. Para motivação inicial desta atividade, apresentaremos o caso da atriz Angelina Jolie e sua opção pela dupla mastectomia preventiva e remoção dos ovários após saber-se portadora de uma mutação no gene *BRCA1*. Em seguida, baseados em um caso hipotético, os estudantes realizarão um debate no qual representarão diferentes segmentos da sociedade e defenderão seus argumentos. Com isso, espera-se contribuir para o letramento científico em Genética, promover a democratização de informações, ressaltar a importância de debates pautados no conhecimento científico e ponderados pela ética. Ademais, espera-se discutir o papel do ambiente, da penetrância e da expressividade em doenças complexas, possibilitando uma pedagogia que coopere para a redução de ideias apoiadas pelo determinismo genético.

Um oráculo genético para a saúde humana?

Em maio de 2013, Angelina Jolie tornou seu caso público através de uma carta divulgada no *The New York Times*, intitulada Minha Escolha Médica (*My Medical Choice*). Na carta, a atriz revelou ser portadora de uma mutação no gene *BRCA1* relacionada à ocorrência do **câncer de mama** hereditário (CMH), por isso, realizou dupla **mastectomia**; e, após dois anos, **ooforectomia** bilateral preventivas. É com este caso que se propõem abrir a atividade sobre Genética Humana e medicina personalizada ou de precisão (MP) para estudantes do Ensino Médio (EM) e debater, mediante a abordagem de ensino Ciência-Tecnologia-Sociedade (CTS), quais as aplicações e dilemas associados à realização de testes genéticos que estimam a chance de desenvolvimento de patologias.

O advento da MP deve muito ao marco da genética molecular, com a descrição da estrutura do DNA, em 1951, que alicerçou o rápido avanço no campo da Genética, abrindo caminho para o sequenciamento e a clonagem de genes na década de 1970. Na sequência, o lançamento do Projeto Genoma Humano (PGH), um ambicioso esforço na tentativa de decifrar e compreender todo o genoma humano, viria acontecer em 1989. Sua conclusão, quatorze anos depois, inaugurou a era pós-genômica. Se por um lado a finalização do PGH trouxe mais frustrações do que respostas – devido às altas expectativas dos cientistas e da sociedade, por outro, a iniciativa permitiu franco desenvolvimento de outras ômicas e da Biologia Molecular. Assim, no início deste século os esforços no campo da genética concentraram-se em refinar as informações genéticas obtidas a partir do PGH. Agora, os cientistas buscam compreender a estrutura dos genes, suas funções e o modo como são regulados ao interagir com o ambiente ou com outros genes. Ademais, na esteira do PGH, a exuberante **variabilidade genética** passou a ser estudada para descrever e compreender diferenças individuais e populacionais, através de

um novo consórcio – o Projeto Mil Genomas (*1000 Genomes Project*) –, de modo que investigações a respeito da genética humana, evolução e predisposição genética poderão ser aprofundadas. Investigações sobre a etiologia do câncer, por exemplo, beneficiam-se desse projeto.

O câncer é considerado primariamente uma doença genética. Seu surgimento pode ser desencadeado por mutações (somáticas ou germinativas) gênicas ou cromossômicas, incluindo as translocações cromossômicas, que levam ao acúmulo de outros danos genéticos ao longo da progressão tumoral. Nesse sentido, há dois grupos de genes de interesse, os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. O primeiro constitui uma classe de genes que promove a multiplicação e sobrevivência celular, já o segundo corresponde a genes que, como um contrapeso, atuam regulando o crescimento celular e mantendo a estabilidade genômica. Proto-oncogenes passam a ser considerados oncogenes quando sofrem mutações deletérias que desencadeiam o aumento da proliferação celular e a redução da apoptose. Por outro lado, mutações em genes supressores de tumor levam a perda do controle do ciclo celular o que, eventualmente, contribui para o acúmulo de mais alterações genéticas.

Em 1990, um estudo de famílias resultou no mapeamento do locus de susceptibilidade ao CMH no braço longo do cromossomo 17 (17q21.31). Passados quatro anos, geneticistas anunciaram a clonagem do gene *BRCA1* (nome que vem de um acrônimo do inglês *BR*east *C*ancer *g*ene) nessa região cromossômica e, no ano seguinte, do *BRCA2*, no braço longo do cromossomo 13 (13q13.1). Atualmente, sabe-se que mutações no gene *BRCA1* contribuem para aumento de 50 – 80% do risco de câncer de mama (CM) e 24 – 40% de câncer de ovário; estimativas elevadas em comparação ao risco da população em geral de 12% para mamas e 1 – 2% para ovários. Estima-se que a susceptibilidade familiar ao câncer de mama seja responsável por, aproximadamente, 5 – 10% dos casos; sendo que alterações nos genes *BRCA* explicariam entre 70 – 80% dos casos de CMH, o que aponta sua relevância. O CMH exibe um padrão autossômico dominante e com alta

Câncer de mama – no Brasil, o câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente em mulheres, com incidência (novos casos) em torno de 29,7% ao ano, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma.

Mastectomia – procedimento cirúrgico para remoção das mamas.

Ooforectomia – procedimento cirúrgico para remoção dos ovários.

Variabilidade genética humana – os polimorfismos de base única, do inglês *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), correspondem à principal fonte de variação do genoma humano e podem ser bastante informativos no âmbito da medicina personalizada. Muitos estudos de associação genética utilizam um painel de SNPs como marcadores de variantes associadas à susceptibilidade ou proteção a doenças. Os SNPs também podem ser marcadores preditivos na escolha de fármacos, de modo que o genótipo de cada indivíduo indicaria esquemas de tratamento personalizados – Farmacogenômica.



Doenças multifatoriais ou determinadas por mecanismo multifatorial –

são doenças cuja manifestação é explicada pela ação da interação de múltiplos genes que afetam a susceptibilidade à doença, somados aos efeitos de fatores ambientais. A herança é dita complexa porque apresenta um perfil de agregação em famílias que não corresponde aos padrões mendelianos.

penetrância (50 – 85%), e de expressividade variável, o que significa dizer que o gene se manifesta de forma distinta nos indivíduos, podendo levar ao desenvolvimento de câncer em outros órgãos, mais comumente ovário e próstata. Assim, mulheres com longo histórico familiar de CM poderiam recorrer à realização de testes genéticos preditivos para o CMH e, além disso, garantir intervenções médicas individualizadas de acordo com seus genótipos.

Os genes *BRCA* são classificados como genes supressores de tumor, isto é, são genes cuja função original contribui para evitar o surgimento de neoplasias, portanto, não devem ser entendidos como genes que causam o CMH (ou coloquialmente, o “gene do câncer de mama”). Essa é uma associação que pode surgir durante as aulas e que deve ser evitada. Resumidamente, a proteína *BRCA1* tem função sobre o controle do ciclo celular atuando nos mecanismos de reparo do DNA, replicação e pontos de checagem do ciclo celular, enquanto aquela produzida pelo gene *BRCA2* modula mecanismos de recombinação homóloga. Mutações deletérias nesses genes resultam no aumento da multiplicação celular (neoplasia) e contribuem para o surgimento e acúmulo de novas mutações.

A **medicina personalizada** (MP), de precisão ou individualizada, busca ofertar tratamento, prescrever medicamentos, identificar indivíduos susceptíveis a doenças, ou, em alguns casos, diagnosticar doenças que se instalarão, a partir do conhecimento de

variantes genéticas relevantes. As abordagens são variadas, desde a detecção de mutações associadas à maior probabilidade de desenvolvimento de doenças até a escolha do melhor tratamento para o câncer, por exemplo, baseando-se na análise do perfil de expressão gênica do tumor. A MP pode considerar, ainda, o ambiente, os hábitos de vida e a microbiota dos indivíduos. Então, por que falar sobre medicina personalizada para alunos do EM, já que o conteúdo “Genômica” não está presente de forma contundente nos currículos escolares? A escolha desse tema se deu por muitos motivos, o mais importante, talvez, seja a oportunidade de discutir as bases genéticas das **doenças multifatoriais de herança complexa**, tema pouco abordado no EM, no qual se observa o predomínio do ensino da herança Mendeliana. Ensinar sobre heranças de características multifatoriais é, sobretudo, aproximar os estudantes da intrincada relação entre genes e ambiente, interação que resulta na manifestação da grande maioria das características genéticas humanas. Prezar por esta abordagem é contribuir para a redução de ideias deterministas. Além disso, a MP é uma tecnologia cuja aplicação e desdobramentos é ainda controverso, no entanto, já se encontra presente em nossas vidas. Assim, discutir aspectos inerentes à MP, tendo como exemplo o CMH, é uma alternativa válida para contextualizar o ensino de genética com os impactos de tais tecnologias na sociedade e, ainda, colaborar para o letramento científico em Genética.

Medicina personalizada

– esta nova área da medicina também inclui a Farmacogenômica que, por sua vez, visa identificar e compreender como variantes genéticas afetam a resposta dos indivíduos ao metabolismo, à eficácia e à toxicidade de fármacos; fatores que podem levar a falhas no tratamento e ao desenvolvimento de potenciais reações adversas.

A justificativa com relação à metodologia de ensino-aprendizagem, *role playing* ou caso simulado, apoia-se em observações de que a estratégia costuma tornar a aprendizagem mais atrativa para os estudantes, além de colocá-los como protagonistas desse processo. A conjugação entre esse método e a perspectiva CTS é adequada porque permite a abordagem de temas controversos que são, frequentemente, multidimensionais. Assim, os casos simulados contribuem para aprofun-

dar discussões e ampliar a perspectiva dos educandos, na medida em que poderão refletir sobre aplicações, limitações, benefícios e malefícios da MP. Neste trabalho, propõe-se discutir o interesse de quatro grupos sociais relacionados a algum aspecto da MP, especialistas em genética do câncer, especialistas em legislação, representantes de empresas de biotecnologia e representantes da sociedade civil. Os principais objetivos de cada grupo podem ser encontrados na tabela 1.

Tabela 1.
Organização dos grupos para o *role playing*.

Atores	Papel a ser desempenhado
Especialistas em genética do câncer	Têm por finalidade fornecer informações sobre o câncer e fatores de risco – por exemplo, hábitos de vida, sexo e idade – associados ao CMH.
Especialistas em Legislação	Têm por objetivo informar e prestar esclarecimentos sobre leis que dispõem sobre o uso de informações genéticas dos indivíduos por terceiros, em respeito aos direitos humanos e de acordo com princípios da bioética – autonomia individual, beneficência, justiça e evitar maleficência.
Representantes das empresas de Biotecnologia	Objetivam explicar as bases da medicina personalizada ou de precisão, defender seu uso e exemplificar algumas de suas aplicações: testes diagnósticos, testes preditivos e Farmacogenômica.
Representantes da sociedade civil	Têm interesse em compreender os impactos das tecnologias genéticas para a sociedade. Buscam informações e fazem questionamentos acerca das garantias legais quanto a possíveis atos de discriminação genética.



O debate será organizado em torno do caso **O Efeito Angelina Jolie**. Partindo da análise do caso, cada grupo deverá desempenhar um papel pré-estabelecido e buscar compreendê-lo pelo prisma do grupo que representam. Para isso, o docente fornecerá um conjunto de textos que os auxiliará no direcionamento dado aos discursos dos grupos de especialistas e representantes. Contudo, será importante que os estudantes empreendam pesquisas próprias para enriquecer os argumentos e as ideias do debate.

O efeito Angelina Jolie – a publicitação da história da atriz estimulou um súbito aumento, naquele mesmo ano, de buscas por testes genéticos diagnósticos de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, o que foi chamado de *efeito Angelina Jolie*. No Rio de Janeiro, em 2015, foi promulgada a lei estadual *Angelina Jolie* que dispõe sobre a realização de exames de detecção de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para mulheres com histórico familiar de câncer de mama ou de ovário.

Material a ser usado na sequência didática

CASO: O EFEITO ANGELINA JOLIE – material para a turma

“Guardarei esses dólares para comprar o teste genético”, planejou Sabrina em seus últimos dias de férias. Era sua primeira vez fora do Brasil. Finalmente, Sabrina pôde realizar a sonhada viagem à terra do Tio Sam para conhecer as ensolaradas praias de Miami e, claro, passar algum tempo com sua tia Lucia que mora há muitos anos na cidade e estava se recuperando de um longo tratamento de câncer de mama. Sabrina foi até a rede de supermercados mais próxima e pegou da prateleira a caixa do teste genético. Seu coração estava acelerado. Pagou pela compra e apressou-se em ir para casa. Em seu quarto, ela abriu a caixa misteriosa e leu as instruções. Às custas de um pouco de saliva, a empresa prometia identificar genes ligados a várias doenças, características físicas e indicar a ancestralidade genética. “Uau, tudo isso só com um pouco de saliva? E nem dói como exame de sangue!” – sem dor e sem incômodo estava decidido que realizaria o teste. Abriu o tubo que veio na caixa, cuspiu e fechou-o, ato que fez a saliva se misturar com algum líquido pré-existente na tampa. Dentro de algumas semanas seu DNA seria sequenciado e analisado em detalhes. Sabrina tinha ouvido falar que testes genéticos poderiam prever se a pessoa teria câncer, como o que aconteceu com a atriz Angelina Jolie. O câncer era uma doença frequente em sua família e seria bom saber o que o futuro lhe reservava, mesmo que seu pai não soubesse da sua iniciativa. Colocou-se a caminho do correio para despachar sua amostra, e, ao abrir a porta...

- Sabrina! Você comprou mesmo o teste? A jovem virou-se. Tia Lucia a olhava com ar de reprovação.
- Estou vendo aí na sua mão. Não adianta esconder. Essa decisão não pode ser tomada assim e sem o conhecimento do seu pai. Vamos conversar!
- Tia, quero saber se desenvolverei algum tipo de câncer. Sei que é possível fazer essa previsão. A Angelina Jolie fez e agora está livre da possibilidade dessa doença.
- Não acho que o teste funcione assim. O câncer de mama surge apenas em pessoas mais velhas, adultas. Esse não é seu caso, você ainda nem completou 18 anos. Além disso, não quero você dando ideais para sua prima, assim como você, ela é muito jovem e essa não deveria ser uma preocupação para vocês agora.
- Mas tia, a senhora teve câncer de mama, vovó também. Tia Ana teve câncer de ovário. E... bem, você sabe, infelizmente a mamãe não teve a mesma sorte que você. Quando isso acontece, é culpa de um gene que causa o câncer, o *BRCA*.
- Minha querida, eu sinto muito e entendo suas aflições. Mas, por que preocupar-se com isso agora? Você pode fazer acompanhamentos regulares com um médico, cultivar hábitos de vida mais saudáveis! Pode ser muito benéfico para a saúde em geral, o que também ajudaria na prevenção do câncer. Por que não focar neste aspecto?

Sabrina ficou pensativa, olhando para a tia com um olhar distante. A tia continuou com seus argumentos.

- Pensando por outro lado, sei de muitos casos em que pessoas foram prejudicadas em seus trabalhos ou na contratação de seguros de saúde porque tiveram, sem querer, seus dados genéticos e histórico familiar conhecidos pelo empregador. Aqui nos EUA, atualmente, temos algum tipo de proteção, não sei qual lei protegeria seus direitos no Brasil.
- Tudo bem, tia, não realizarei o teste agora, mas não desisti. Quero consultar a opinião de especialistas e pensar mais a respeito dessa decisão. Você poderia me ajudar?
- Claro que sim!

O caso de Sabrina é hipotético, mas ilustra a realidade de se obter testes genéticos direto ao consumidor (TGDC) de modo rápido, sem controle e carente de informações, realidade ainda incomum no Brasil. Esses testes podem ter fins meramente recreativos porém, junto a isso, surpresas desagradáveis podem surgir, como uma caixa de Pandora genética do indivíduo. Segundo a mitologia grega, dentro dessa caixa residia a maldade em suas diferentes formas. Curiosa, Pandora a abriu e inadvertidamente liberou quase todo seu conteúdo, porém, dentro dela ainda sobrou um item: a esperança. Analogias à parte, conhecer as informações do genoma humano pode nos reservar, não as maldades do mundo, mas sim uma coletânea de boas, más notícias e muitas outras que ainda não saberíamos explicar.

Baseando-se na aula e através de pesquisas, responder as perguntas abaixo.

1. O que são genes e onde se localizam?
2. Faça um esquema representando os loci gênicos de indivíduos homocigotos e heterocigotos para os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Escreva o nome da versão mutante (alelo) do gene com letra *M* ao lado do nome.
3. Sabrina comenta que o surgimento do câncer de mama é *culpa* do gene *BRCA*. Você concorda com essa afirmação? Justifique.
4. Com os dados fornecidos no texto, elabore um heredograma da família de Sabrina. Se Sabrina herdou o gene *BRCA1* mutante, qual progenitor seria responsável pela sua transmissão? Neste caso, qual seria o genótipo da jovem?
5. Existem fatores não genéticos que contribuem para o surgimento ou prevenção do câncer. Pesquise pelo menos três fatores e comente-os.
6. Que medidas profiláticas podem ser tomadas na prevenção do câncer de mama?
7. O caso mostra que, em alguns países, os TGDC estão bastante acessíveis à população. Como você avalia essa possibilidade?
8. Considerando o filme *Para Sempre Alice*, de que modo os testes genéticos podem afetar a vida das pessoas? Comente sobre um aspecto que te chamou mais atenção.
9. Que outras condições, além do câncer e do Alzheimer, podem ser pesquisadas por meio de testes genéticos?
10. No Brasil, em 2004, uma atleta infante-juvenil deixou de ser selecionada para o time porque, ao realizar um exame de sangue de rotina, foi observado que suas hemácias tinham formato de foice (fenótipo), aspecto característico de uma condição genética denominada anemia falciforme. Que problemas éticos podem ser apontados neste caso?

Questões para o debate.

Sabrina deveria ou não fazer o teste para identificação de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*? Esse é o caso de Sabrina mas poderia ser o de outras mulheres, então, como posicionar-se diante dessa possibilidade? Que contribuições os especialistas em genética e em legislação podem trazer para esse debate? Como os representantes da sociedade civil e das empresas de Biotecnologia também poderiam contribuir? Para responder a essa pergunta o debate deverá ser bem fundamentado. Propõem-se inicialmente a leitura do material sugerido pelo professor e, além disso, que os grupos aprofundem as pesquisas.

Textos e vídeos sugeridos para os grupos

Para sensibilização na aula 1

- ♦ Oncologistas alertam para o ‘efeito Jolie’ sobre o câncer de mama. El País, 2014. https://brasil.el-pais.com/brasil/2014/10/17/ciencia/1413566089_268326.html, acessado em 23/04/2020.
- ♦ Após tirar mamas, Angelina Jolie remove ovários para evitar câncer. Folha de S. Paulo, 2015. <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2015/03/1607237-angelina-jolie-retira-ovarios-e-trompas-para-evitar-cancer.shtml>, acessado em 23/04/2020.
- ♦ Minha escolha médica. Folha de S. Paulo, 2013. <https://m.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2013/05/1278347-angelina-jolie-minha-escolha-medica.shtml>, acessado em 02/05/2020.

Para dar suporte inicial à preparação dos grupos para o debate

Especialistas em genética do câncer

- ♦ Câncer: Conhecer, Prevenir e Vencer. Canal da Academia de Ciência e Tecnologia, 2013. <https://www.youtube.com/watch?v=HU2sXd5H48Q>, acessado em 04/05/2020.
- ♦ *Dispelling myths of BRCA gene mutations*, <https://www.youtube.com/watch?v=pICZoGpAvDg>, acessado em 25/04/2020. O vídeo possui legenda em português.
- ♦ Invasão misteriosa. Piauí, 2018. <https://piaui.folha.uol.com.br/materia/invasao-misteriosa/#>, acessado em 25/04/2020.

Especialistas em Legislação

- ♦ Declaração Universal do Genoma Humano e dos Direitos Humanos, <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/manuais/qualidade/Genomdir.pdf>, acessado em 24/04/2020.

- ♦ Lei estadual 7.049/2015 – Lei Angelina Jolie. <http://alerjln1.alerj.rj.gov.br/CONTLEI.NSF/c8aa0900025feef6032564ec0060dfff/b598c5bdbbe2dcd83257ead006ff9fe?OpenDocument>, acesso em 25/04/2020.
- ♦ Lei dos EUA impede exame de DNA para evitar discriminação genética, <https://www.conjur.com.br/2015-jun-02/lei-eua-impede-exame-dna-evitar-discriminacao-genetica>, acessado em 25/04/2020.

Representantes das empresas de Biotecnologia

- ♦ Medicina de Precisão. Revista FAPESP, 2015. <https://revistapesquisa.fapesp.br/2015/11/17/medicina-de-precisao/>, acessado em 25/04/2020.
- ♦ PINHO, João Renato Rebello. Medicina de Precisão. *Einstein* (São Paulo) vol.15 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2017. https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082017000100001-&scriptsci_arttext&tlng=pt, acessado em 04/05/2020.
- ♦ Medicina de Precisão: o que é e que benefícios traz? IPEA, 2019. <http://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/95-medicina-de-precisao-o-que-e-e-que-beneficios-traz>, acesso em 04/05/2019.
- ♦ Teste de DNA de US\$ 199 nos EUA agora poderá revelar probabilidade de câncer. Gizmodo, 2018. <https://gizmodo.uol.com.br/teste-dna-probabilidade-cancer/>, acessado em 25/04/2020.

Representantes da sociedade civil

- ♦ Conhecer o próprio genoma envolve surpresas e decepções. Folha de S. Paulo, 2019. <https://www1.folha.uol.com.br/ilustrissima/2019/03/conhecer-o-proprio-genoma-envolve-surpresas-e-decepcoes.shtml>, acessado em 24/04/2020.
- ♦ Seus dados médicos estão mais expostos do que você imagina. IPEA, 2019. <http://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/105-seus-dados-medicos-estao-mais-expostos-do-que-voce-imagina>, acessado em 04/05/2020.

- ♦ Garoto é expulso de escola americana por causa de seu DNA. *Jornal O Globo*, 2016. <https://oglobo.globo.com/sociedade/ciencia/garoto-expulso-de-escola-americana-por-causa-de-seu-dna-18585477>, acessado em 24/04/2020.
- ♦ Medicina de precisão é a resposta personalizada para cada corpo. *National Geographic Portugal*, 2020. <https://nationalgeographic.sapo.pt/ciencia/grandes-reportagens/2044-medicina-de-precisao-e-a-resposta-personalizada-para-cada-corpo>, acessado em 01/05/2020.
- ♦ Projeto de Lei 1060/19 - Seguradora poderá exigir exame de saúde, mas sem usar perfil genético do segurado. <https://www.camara.leg.br/noticias/556326-seguradora-podera-exigir-exame-de-saude-mas-sem-usar-perfil-genetico-do-segurado/>, acessado em 25/04/2020.

Sequência didática para o *role playing*

Eu escolho não manter minha história privada porque há muitas mulheres que não sabem que podem estar vivendo à sombra do câncer.

Angelina Jolie

É importante considerar os conteúdos prévios necessários para que os estudantes possam compreender e se engajar no problema que lhes será apresentado. Assim, o conhecimento sobre Biologia Celular, especialmente meiose, e Biologia Molecular, com destaque para fluxo da informação gênica e efeitos causados por mutações, são essenciais. A atividade está organizada em uma sequência didática de três aulas mas que poderia ser resumida em duas, caso o docente disponha de pouco tempo.

A atividade será iniciada com a apresentação da história protagonizada pela atriz norte-americana Angelina Jolie (aula 1) por meio de reportagens (ver os textos sugeridos para a aula 1) e da carta escrita pela própria atriz (anexo 1). A leitura dos textos apresenta-se como uma sensibilização interessante porque os alunos entrarão em contato com o tema por meio de informações veiculadas pela mídia e,

por isso, de linguagem acessível. Os textos foram escolhidos com o propósito de oferecer diferentes visões, o relato pessoal da Angelina, uma reportagem com discurso informativo e que suporta a escolha da atriz, e outra que apresenta um posicionamento mais ponderado acerca de cirurgias preventivas para câncer de mama. Assim, após a leitura, propõe-se um breve debate com a turma, durante o qual o professor poderá perceber as ideias presentes e predominantes, interagir com elas e fornecer caminhos para a reflexão. Questões possíveis para o debate: *Qual a base científica para esta decisão? O que significa ser portador de mutações no gene BRCA1? Como é possível prever o surgimento de alguma condição genética investigando o genoma humano? Se você pudesse, buscaria rastrear genes associados a doenças? Quais?* Não se sugere esgotar o assunto neste momento, ao contrário, não queremos reforçar a emissão de opiniões sobre um tema tão delicado e complexo baseados apenas no senso comum. O que se deseja é estimular os estudantes a obterem mais informações – o que deverá ser feito para o *role playing* – a fim de construir os posicionamentos mediante o conhecimento científico, os princípios éticos e a partir da avaliação de outras perspectivas. Assim, espera-se estimular uma cultura de tomada de decisão e posicionamento, de modo informado, diante de temas potencialmente controversos ou polêmicos.

Além disso, elementos dos textos podem ser destacados para que o docente dê início à aula com os conceitos introdutórios de genética, por exemplo, gene (*BRCA1*), alelos (*BRCA1* normal x *BRCA1* mutado), o papel – fenótipo – desempenhado pela proteína *BRCA1* (controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica) e o impacto da mutação no aumento da propensão ao câncer – perda de função, locus gênico e genótipo (homozigose e heterozigose). O docente também pode optar por apresentar heredogramas de famílias com ocorrência do CMH, criando a oportunidade de explorar tanto a transmissão do gene quanto a influência do componente genético deste tipo de câncer, e do CMH enquanto condição dominante. Além de apresentar os conceitos básicos em Genética, é fundamental esclarecer sobre a dinâmica das doenças ou traços de herança complexa. Neste sentido, deve ser

ressaltado que o desenvolvimento do CMH é fortemente **influenciado** por um componente genético (neste caso, mutações no *BRCA1* ou *BRCA2*), assim, a presença de tais mutações representa **risco aumentado** de desenvolvimento de câncer nas mamas e nos ovários, mas **não o determina** como se fosse um sentença final. Nessas linhas, a condução da aula permitirá abordar os conceitos de penetrância e expressividade, e destacar o papel de fatores ambientais no desenvolvimento do CMH e demais tipos de câncer, de modo geral. Este ponto da atividade é relevante não só na contextualização dos fatores que influenciam o surgimento do câncer per se, mas também possibilita a quebra de paradigmas arraigados nos exemplos clássicos da herança mendeliana que rege características, predominantemente, de penetrância completa. Ainda que não intencional, a sua valorização colabora para reforçar visões deterministas.

Para além da Genética, poder-se-á comentar sobre as medidas preventivas disponíveis contra o câncer de mama, tais como realização de exames de imagem (mamografia e ultrassonografia), autoexame das mamas e a importância das campanhas de conscientização (Outubro Rosa). Estes esclarecimentos levarão à conscientização e promoverão a aprendizagem de conteúdos atitudinais sobre a prevenção do câncer.

Presenilina 1 – a proteína presenilina 1 parece atuar como um cofator para a clivagem do precursor da proteína amiloide. Mutações em outros genes – *PS2*, *APP*, *APOE* e *TAU* – também estão associadas à DAF (doença de Alzheimer familiar).

Ao concretizar a aula 1, o docente apresentará aos estudantes o caso que será debatido no *role playing*, explicará os objetivos da atividade e como a turma se organizará para o debate. Ainda, é importante que o docente forneça textos-base que reflitam os interesses e/ou responsabilidades de cada grupo e que os auxiliem no direcionamento de seus discursos. Ressalta-se que o material é apenas um ponto de partida e será necessário que os estudantes empreendam investigações e pesquisas próprias com o intuito de obter maior embasamento para a elaboração de uma linha de argumentação para o debate. Sugere-se o período de 2 semanas – considerando uma aula por semana – para que os alunos possam ler os materiais fornecidos pelo professor e buscar novas referências. Idealmente, é desejável que sejam agendadas reuniões semanais com cada grupo a fim de orientar, auxiliar na curadoria de fontes de consulta confiáveis, elucidar

dúvidas e promover pequenas discussões dentro do grupo, permitindo o aprendizado através de pares. Nesses encontros, incentivar a construção de um glossário com termos novos e/ou técnicos pertinentes ao trabalho do grupo. O glossário auxiliará na compreensão de termos desconhecidos e poderá ser disponibilizado para toda a turma, assim os educandos estarão mais preparados para compreender as argumentações dos demais debatedores.

A aula seguinte (aula 2) tem o objetivo de esclarecer os termos desconhecidos e, principalmente, aprofundar a discussão sobre como as doenças genéticas podem impactar a vida dos indivíduos portadores e de sua família. Aqui, propõem-se a exibição do filme *Para Sempre Alice* (*Still Alice*) que aborda de forma delicada e sensível o drama de Alice, uma professora universitária de linguística que é diagnosticada com doença de Alzheimer familiar (DAF) ou de início precoce, um quadro neurodegenerativo de demência que pode ter início precoce e com rápido curso, quando ocorre antes dos 60 anos; ou tardio, que incide de modo mais gradual a partir dos 60 anos. A DAF manifesta-se com padrão autossômico dominante e corresponde a 5% dos casos de doença de Alzheimer. Mutações no gene **presenilina 1** (*PS1*, 14q24) são totalmente penetrantes e costumam deflagrar a doença em torno dos 45 anos de idade, sendo responsáveis por até 70% dos casos de DAF.

Diferente de Angelina, Alice toma conhecimento de sua condição genética somente após o surgimento dos primeiros sintomas da DAF, assim, em contraste com o CMH, a detecção de mutação no gene *PS1* serviu para confirmar o diagnóstico da doença. Alice passa por transformações emocionais e luta pela sua adaptação frente à nova realidade ao mesmo tempo em que vive o dilema de saber que seus três filhos têm chance de ter herdado o alelo associado à DAF. A família de Alice também se vê obrigada a lidar com questões importantes, desde os cuidados com Alice até a decisão de realizar seleção genética de embriões para a fertilização *in vitro*. O filme, portanto, é um instrumento que apresentará uma perspectiva ainda mais humana sobre o diagnóstico de doenças genéticas familiares. Essa é uma abordagem importante porque promove a empatia e permite perceber as

nuances de como o diagnóstico afeta de modo desigual – psicologicamente, emocionalmente e objetivamente – os membros de uma mesma família, o que contribui para a ampliação da perspectiva dos alunos.

A aula 2 pode ser opcional, contudo, é de alta relevância que sejam apresentados outros distúrbios de herança multifatorial a fim de realizar um contraponto com o CMH. Em que pese a escassez de tempo, como alternativa, o professor pode sugerir que os estudantes assistam o filme em casa e posteriormente realizem uma discussão, do tipo fórum, por meio de uma TDIC (tecnologia digital de informação e comunicação). Nesse caso, até mesmo o glossário poderá ser construído virtualmente usando uma TDIC do tipo colaborativa. Se o tempo da aula for muito limitado, sugere-se passar até 1h11min do filme, trecho que termina com a palestra de Alice durante a conferência da associação de apoio aos portadores de Alzheimer.

A aula 3 é dedicada à culminância do ensino-aprendizagem sobre herança de características complexas e medicina personalizada. Já no início os alunos podem entregar as respostas às perguntas associadas ao caso. A seguir, para fins de organização do debate, sugere-se que cada grupo disponha de 10 – 15 minutos para expor a argumentação sobre o caso, o que pode ser realizado por meio de apresentações ou cartazes, conforme for mais adequado. Após a exposição, abre-se espaço para 2 – 3 perguntas, mediadas pelo docente. Se houver necessidade, ao término da defesa dos quatro grupos, abre-se espaço para perguntas e argumentações finais. É importante que o professor esteja atento ao debate para que ele possa realizar considerações finais pontuando as ideias mais relevantes. Como conclusão, o docente pode solicitar a turma que, coletivamente, liste (1) quais as informações mínimas que alguém deveria ter acesso antes e depois da realização de um teste genético preditivo para a detecção de doenças e (2) quais as garantias necessárias – neste caso, vale explorar tanto os aspectos legais de proteção da informação genética quanto políticas de saúde pública para acesso ao teste e seus desdobramentos, por exemplo, se forem detectadas mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, a mulher terá direito a mais de uma mamografia por ano?

A atividade será finalizada com um trabalho individual. Em seus lares, os estudantes terão a tarefa de produzir um texto argumentativo, considerando os argumentos científicos, éticos e socioculturais expostos no debate, e que explique sua posição perante a aplicação de testes genéticos para fins de medicina personalizada. Com a redação, concretizam-se aspectos da discussão que foram apreendidos por cada aluno e colabora-se para suas habilidades de escrita.

Considerações finais

A medicina personalizada não é um oráculo que prevê o destino humano, para a saúde ou para a doença, a partir da análise de variantes genéticas. Na verdade, a MP é uma jovem área da ciência que, para as doenças aqui abordadas, oferece uma estimativa de *risco individual* de um portador vir a desenvolver o desfecho esperado para aquela mutação *com base em estudos populacionais*; e esta é uma ideia importante a ser concluída com os alunos. A detecção de **mutação germinativa** no *BRCA1*, por exemplo, não sentencia o indivíduo ao desenvolvimento do CMH, muito embora o portador tenha um risco relativo mais elevado do que a média dos indivíduos da população que não carregam tal mutação, colocando-o em uma condição mais vulnerável que os demais. Do mesmo modo, receber um diagnóstico negativo para mutações no *BRCA1* não garante que o indivíduo não desenvolverá CM porque existem outros fatores que propiciam o surgimento da doença. Além disso, há uma série de outros fatores que podem contribuir para o aumento do risco genético individual, dentre eles, o histórico familiar, a exposição a fatores ambientais, a idade, o sexo e o quadro clínico; dados que devem ser analisados de forma muito cuidadosa por especialistas experientes. Por outro lado, considerando a DAF, mutações no *PS1* têm penetrância completa o que, nesse caso, caracteriza uma herança mendeliana clássica. Em perspectiva, detectar mutações no *BRCA* e no *PS1* representam diferentes impactos na vida dos portadores. Então, talvez a chave da questão esteja em ter a oportunidade de tomar decisões informadas, ter

Mutação germinativa – Algumas mutações germinativas do *BRCA* são consideradas fundadoras, ou seja, são mutações específicas que ocorrem com maior frequência em determinado grupo étnico ou pertencente a uma área geográfica.

acesso à MP se necessário for e garantir a proteção das informações genéticas por lei, a fim de que elas não limitem o direito do portador. Para personalização do tratamento, decisões igualmente personalizadas e fundamentalmente informadas.

Retomando a pergunta *por que falar sobre medicina personalizada para alunos do EM?* Nesta proposta, explorar a MP foi apresentado como um instrumento contextualizado para ensinar heranças complexas, o que pode facilitar o interesse e o aprendizado desse tipo de herança, além de estar de acordo com os pressupostos CTS. Ainda, gostaria de destacar que é uma aula igualmente útil para iniciar o conteúdo de genética – considerando os conhecimentos prévios já mencionados – visto que através dela (aula 1) é possível introduzir todos os conceitos básicos em genética e dar ênfase nas definições de expressividade e penetrância, comumente pouco explorados, porém, essenciais para compreender heranças complexas e minimizar o determinismo genético. Penetrância e expressividade são fenômenos que, por sua vez, podem refletir os efeitos de fatores que influenciam a manifestação do fenótipo, sejam eles ambientais (i.e. agentes físicos, químicos, comportamentais), genéticos ou epigenéticos, atuando de modo isolado ou combinado, mas que não são com-

preendidos em sua totalidade. Essa perspectiva ajuda a tirar o *peso* dado a um único gene como nos casos de herança monogênica de penetrância completa. Diante deste entendimento, outras características multifatoriais poderão ser exploradas com a turma, cor da pele, estatura, diabetes, dentre outras.

É importante ressaltar que esta proposta pedagógica é também um convite à interdisciplinaridade, visto que as questões levantadas na perspectiva CTS teriam seu debate enriquecido sobremaneira com contribuições das Ciências Humanas, como por exemplo, a Sociologia e a Filosofia.

A Tabela 2 resume os objetivos da sequência didática e pontua a atuação do professor e dos estudantes em cada uma das etapas a serem desenvolvidas.

Agradecimentos

Agradeço a Dra. Cynthia Chester Cardoso que realizou uma cuidadosa revisão do manuscrito e levantou importantes questões acerca da Genética Humana que contribuíram para enriquecer esta proposta didática. Sou grata à professora Elizabeth Pasin que, ao longo de nossa práxis, apresentou-me o *role playing*.

Tabela 2. Resumo esquemático da atividade.

Sequência didática	Atuação de alunos e professores
Aula 1 Objetivos: sensibilizar a partir de um caso real; introduzir conceitos básicos para o estudo de Genética.	Alunos <ul style="list-style-type: none"> • Leitura de reportagens sobre o caso Angelina Jolie. • Participação no debate sobre o caso.
	Docente <ul style="list-style-type: none"> • Aula teórica-dialogada sobre os conceitos introdutórios de Genética a partir do caso de CMH. • Revisitar e discutir o que são mutações e seus efeitos esperados. • Entrega do estudo de caso e divisão da turma em quatro grupos para a realização do <i>role playing</i> na aula 3.
Aula 2 Objetivos: esclarecer termos desconhecidos e expor aspectos multidimensionais ligadas à doença de Alzheimer (exibição do filme).	Alunos <ul style="list-style-type: none"> • Entrega do glossário de termos desconhecidos.
	Docente <ul style="list-style-type: none"> • Explicação sobre os principais termos desconhecidos. • Disponibilização do glossário para os membros da turma. • Exibição do filme <i>Para sempre Alice (Still Alice)</i>.
Aula 3 Objetivos: Debater e refletir sobre os dilemas decorrentes de testes genéticos preditivos.	Alunos <ul style="list-style-type: none"> • Entrega das questões do caso O Efeito Angelina Jolie. • Realização do <i>role playing</i> com o debate sobre as diferentes perspectivas acerca do caso. • Elaboração de um texto argumentativo com o ponto de vista do aluno (para ser feito em casa).
	Docente <ul style="list-style-type: none"> • Organização, mediação e fomento do debate.

Anexo 1

Minha escolha médica

Minha mãe combateu o câncer por quase uma década e morreu aos 59 anos. Conseguiu sobreviver por tempo suficiente para conhecer seus primeiros netos e tê-los nos braços. Mas meus outros filhos jamais terão a oportunidade de conhecê-la e de descobrir o quanto ela era amorosa e carinhosa.

Muitas vezes conversamos sobre a "mamãe da mamãe", e me vejo tentando explicar a doença que a tirou de nós. As crianças perguntaram se o mesmo podia acontecer comigo. Sempre respondi que não deviam se preocupar, mas a verdade é que porto um gene "defeituoso", o *BRCA1*, e isso eleva acentuadamente meu risco de desenvolver câncer de mama e câncer de ovário.

Meus médicos estimaram que eu tinha risco de 87% de câncer de mama e de 50% de câncer de ovário, ainda que os riscos sejam diferentes de mulher para mulher.

Apenas uma fração dos cânceres de mama resultam de uma mutação genética herdada. As mulheres com *BRCA1* defeituoso têm, em média, 65% de risco de desenvolver a doença.

Assim que eu soube que minha realidade era essa, decidi agir de modo pró-ativo e minimizar o risco ao máximo. Tomei a decisão de realizar uma dupla mastectomia preventiva. Comecei pelos seios porque meu risco de câncer de mama é mais elevado do que meu risco de câncer de ovário, e a cirurgia é mais complexa.

Em 27 de abril, concluí os três meses de procedimentos médicos que a mastectomia requeria. Ao longo do período, pude manter o sigilo sobre o que estava acontecendo e continuar com meu trabalho.

Mas agora decidi escrever a respeito com a esperança de que outras mulheres possam se beneficiar de minha experiência. Câncer continua a ser uma palavra que causa medo no coração das pessoas, produzindo um profundo senso de impotência. Mas hoje é possível determinar por meio de um exame de sangue se você é altamente suscetível a câncer de mama e câncer de ovário, e agir a respeito.

Meu processo começou em 2 de fevereiro com um procedimento conhecido como "*nipple delay*", que impede doença nos dutos mamários por trás dos mamilos e irriga a área com fluxo sanguíneo adicional. O procedimento causa alguma dor e muitos hematomas, mas aumenta a chance de preservar o mamilo.

Duas semanas mais tarde, fiz a principal cirurgia, na qual o tecido do seio é removido e a área é ocupada por um preenchimento temporário. A operação pode demorar até oito horas.

Quando você acorda, está com tubos de drenagem e expansores nos seios. Parece uma cena de filme de ficção científica. Mas dias depois da cirurgia, já pode voltar à sua vida normal.

Nove semanas mais tarde, a cirurgia final é completada com a reconstrução dos seios por meio de um implante. Houve muitos avanços nesses procedimentos nos últimos anos, e os resultados podem ser muito bonitos.

Eu quis escrever este artigo para contar a outras mulheres que a decisão de fazer uma mastectomia não foi fácil. Mas estou muito feliz por tê-la tomado. Minha probabilidade de desenvolver câncer de mama caiu de 87% para menos de 5%. Agora posso dizer aos meus filhos que eles não precisam ter medo de me perder para o câncer de mama.

É animador que eles não vejam coisa alguma que lhes cause desconforto. Veem as pequenas cicatrizes que ficaram, e só isso. Tudo mais é a mamãe, a mesma à qual eles estão acostumados. E eles sabem que os amo e que farei qualquer coisa para ficar com eles pelo maior tempo possível. Do ponto de vista pessoal, não me sinto menos mulher. Sinto ter ganhado força por fazer uma escolha forte que de forma alguma diminui minha feminilidade.

É minha sorte ter um parceiro, Brad Pitt, tão amoroso e tão presente. Assim, para qualquer pessoa que tenha uma mulher ou namorada que esteja passando por isso, é importante saber que você será parte importante da transição. Brad esteve no Pink Lotus Breast Center, onde fui tratada, durante cada minuto das cirurgias. Conseguimos encontrar momentos que nos permitiram rir juntos. Sabíamos que essa era a coisa certa a fazer por nossa família, e que isso nos aproximaria. E foi o que aconteceu.

Para qualquer mulher que esteja lendo este texto, espero que ele possa ajudá-la a saber que você tem escolhas. Quero encorajar todas as mulheres, especialmente as que tenham histórico familiar de câncer de mama ou câncer ovariano, a buscar informações e procurar especialistas médicos que possam ajudá-las quanto a esse aspecto de suas vidas, e a fazer escolhas pessoais informadas.

Gostaria de apontar para o fato de que existem muitos médicos holísticos maravilhosos trabalhando em alternativas a uma cirurgia. Meu tratamento será postado futuramente no site do Pink Lotus Breast Center. Espero que isso seja útil a outras mulheres.

O câncer de mama mata 458 mil pessoas por ano, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), principalmente em países de baixa e média renda. Garantir que mais mulheres tenham acesso a testes genéticos e tratamentos preventivos que podem salvar vidas deve ser uma prioridade, não importa quais sejam as origens e os meios das pacientes. O custo dos testes de *BRCA1* e *BRCA2*, que é de mais de US\$ 3 mil nos Estados Unidos, continua a ser um obstáculo para muitas mulheres.

Optei por não manter o sigilo sobre minha história porque existem muitas mulheres que não sabem que podem estar vivendo sob a sombra do câncer. Também espero que elas possam passar por testes genéticos e, em caso de risco, que saibam que existem opções fortes para elas.

A vida vem com muitos desafios. Aqueles que podemos encarar e sobre os quais podemos tomar o controle não devem nos assustar.

**Angelina Jolie / 2013 The New York Times,
Tradução de PAULO MIGLIACCI**

Fonte: <https://m.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2013/05/1278347-angelina-jolie-minha-escolha-medica.shtml>, acessado em 02/05/2020.

Para saber mais

- FLOR, C. C. Possibilidades de um caso simulado CTS na discussão da poluição ambiental. *Ciência & Ensino*, v. 1, número especial, 2007.
- INCA. *Câncer de mama: é preciso falar disso*. Rio de Janeiro: Inca, 2014. Disponível em https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_mama_preciso_falar_disso.pdf.
- IRIART, J. A. B. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. *Cad. Saúde Pública*, 35(3):e00153118, 2019.
- LUCATELLI, J.F., et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. *Rev Psiq Clín.*, v. 36, n. 1, p. 25-30, 2009.
- MACEDO, G.S.; ALEMAR, B.; ASHTON-PROLLA, P. Reviewing the characteristics of BRCA and PALB2-related cancers in the precision medicine era. *Genetics and Molecular Biology*, v. 42, n.1(suppl), p.215-231, 2019.
- OSSEGE, A.; GARRAFA, V. Bioética e mapeamento genético na seleção de trabalhadores. *Saúde debate*; v. 39, n. 104, p. 226-238, 2015.
- OSSEGE, A.; TOGASHI, M. Mapeamento genético laboral: prospecção axiológica, bioética e legislação brasileira. *Rev. Bioét.*, Brasília, v. 27, n. 4, p. 609-620, 2019.

O monge que plantava ervilhas



Juliana Ricarda de Melo

Secretaria de Educação do Distrito Federal, Planaltina, DF

Autor para correspondência - jurm.ciencias@gmail.com



O monge que plantava ervilhas conta a história de Mendel e de seus estudos com ervilhas, e de como suas experiências de vida influenciaram os caminhos de pesquisa por ele escolhidos. O objetivo geral é que o estudante lide tanto com alguns conceitos da genética quanto com aspectos históricos e sociológicos da ciência. Este material didático, introdutório ao ensino dos estudos mendelianos em genética, contextualiza o assunto através do diálogo entre dois irmãos, sobre o trabalho de Mendel. Rodrigo, o irmão mais novo, deve entregar um trabalho sobre a biografia do monge; Clébio, o irmão mais velho, faz uma atuação teatral, vestindo-se de Mendel para ajudar o Rodrigo.

Objetivos de aprendizagem

- Conhecer os experimentos mendelianos a partir de uma perspectiva histórica.
- Introduzir o estudo da genética clássica sob uma perspectiva dialogada.

Contexto

A introdução à genética é um momento rico para que o professor trate não apenas do conteúdo científico em si, como também de aspectos da natureza e da história da ciência, ao explorar em mais detalhes o desenvolvimento do trabalho de Mendel. Pensando nisso, produziu-se uma história sob o formato de diálogo sobre os experimentos mendelianos para que o estudante tenha contato com o tema a partir da leitura de uma narrativa, isto é, um texto com linguagem e estrutura mais maleáveis em relação ao livro didático convencional, permitindo maior interação entre leitor e leitura.

Público alvo

Estudantes do ensino fundamental II

Narrativa: O monge que plantava ervilhas

Capítulo 1 -

Quem quer ser um cientista?

– Arrrgh!

Mais uma vez Rodrigo estava às voltas com as tarefas de casa. Sempre que ia começar a fazer as atividades, outra coisa o atraía. Na verdade, tudo parecia interessante quando ele tinha que estudar, menos os livros e os cadernos.

Naquele dia, a professora de ciências havia passado várias atividades sobre genética e um trabalho sobre Gregor Mendel, considerado por muitos o pai da Genética. Apesar

de Rodrigo gostar da disciplina, não estava entendendo quase nada daquele conteúdo e logo se revoltou:



Rodrigo (R): – Alguém me explica para quê, PARA QUÊ, a gente tem que estudar tudo isso? Tantos números, tantos nomes que dá até um nó na mente! E pra completar ainda tem que pesquisar sobre gente que já morreu!

Seu irmão, Clébio, que acabara de chegar da faculdade, escutou o que o irmão havia dito.

Clébio (C): – Calma rapaz, escola é assim mesmo, muita coisa pra aprender, mas nem tudo é divertido.

R: – Acho que não deveria ser assim. A gente passa tanto tempo naquele lugar... As coisas que ensinam poderiam ser, sei lá, mais divertidas e úteis. Boa mesmo é a aula de educação física, a gente se distrai, nem vê a hora passar!

C: – Hehehe, pelo jeito não é só na educação física que você se distrai... Volta pro seu dever de casa e arrasa nas respostas!

Meio a contragosto Rodrigo voltou a ler as questões que a professora havia passado na aula, algumas horas antes:

Com base nos estudos sobre genética, responda as questões abaixo:

1. Citar um fator que influencia as características que serão expressas nos descendentes em um cruzamento.
2. Definir dominância e recessividade, dando exemplos de como afetam a herança de características.
3. Definir a Primeira Lei de Mendel e dê um exemplo de aplicação...

R: – Bah! Ao menos essas eu só preciso copiar dos exemplos que a professora deu na sala. Sempre assim, copiar, colar, trocar os números e pronto. Que chatice! Acho que vou dar uma olhada no que preciso pesquisar para o trabalho.

Trabalho de Ciências

- Em, no máximo duas páginas, discorrer sobre o monge Gregor Mendel e suas contribuições para a Genética a partir de seus experimentos com ervilha.
- Na redação, apontar os motivos que levaram Mendel à pesquisa e à relevância para o contexto em que ele viveu.

Valor: 4,0. Individual não esqueçam de citar as fontes pesquisadas

R: – Agora complicou... Nunca ouvi falar desse cara além das aulas..., mas provavelmente é mais um gênio solitário, como todo cientista. Tem que ser meio doido para seguir essa profissão... Ficar trancafiado em laboratórios, sem aproveitar a vida, por fora dos acontecimentos!

O irmão, que passava pela porta do quarto de Rodrigo no momento, não pode deixar de escutar o comentário e lembrar-se das discussões que tivera em uma das disciplinas da faculdade. Encostou-se à parede do quarto e, olhando pela janela, começou a falar como se estivesse pensando em voz alta, observan-

do um grupo de adolescentes que fazia uma grande algazarra no banco da praça:

C: – Ninguém está sozinho nesse mundo, impossível se isolar dos outros, nem hoje, nem no passado...

R: – Lá vem você com esses discursos esquisitos – disse Rodrigo, que o escutou. Quando eu for pra faculdade, espero ir para um curso menos viajante que o seu.

C: – Só estou dizendo que talvez você esteja se precipitando ao dizer que os cientistas são solitários. De onde você tirou essa ideia?

R: – Ora de onde tirei a ideia... Em qualquer programa da TV, nos gibis e até nos filmes, o cientista é sempre o maluco da história, o que não tem namorada e tem as melhores ideias. Ou seja, um *nerd*.

C: – Bom, nas novelas, todas as famílias tem belas casas, até mesmo os pobres, mas se você andar por aí, na vida real, vai ver que não é bem assim. O mesmo acontece com os gibis, onde os heróis tem superpoderes, voam e tudo mais. É comum que novelas e gibis mostrem estereótipos.



R: – Você pode até ter razão sobre isso, mas no caso que eu preciso pesquisar certamente o cientista é bem sozinho, ele era um monge. E acho que nem deve ter estudado tanto quanto eu, esse pessoal mega inteligente termina de estudar super-rápido. Eu li numa revista ontem que tem um físico bem famoso, Stephen Hawking, que terminou de estudar e virou doutor com 24 anos, sua idade, Clébio. Verdadeiro gênio!

Desistindo da conversa, Clébio saiu do quarto pensando em como poderia ajudar o irmão com o trabalho. Antes de chegar à porta teve uma ideia que fez seus olhos brilharem. Ele precisava juntar alguns materiais antes de intervir na pesquisa e nas ideias de Rodrigo. Primeiro, foi até o seu quarto, pegou um livro e entregou para Rodrigo ler enquanto arrumava os outros recursos.

C: – Faz o seguinte, vai lendo esse livro aí. Acho que você vai se surpreender ao conhecer o amigo das ervilhas, nosso querido Mendel.

Clébio saiu do quarto e deixou Rodrigo pensando naquela palavra... Estereótipo... Que será que significava? Logo ele deixou a questão de lado e pensou em como seria viver como um monge que plantava ervilhas.

R: – “Que coisa mais besta” – pensou – “será que ele não tinha questões mais importantes para ajudar o pessoal na época em que ele vivia?”



Uma brisa suave entrou pela janela, refrescando o rosto de Rodrigo naquele dia ensolarado. Ele resolveu deitar na cama e ler o livro de Clébio para começar a pesquisa sobre

a primeira lei de Mendel, o bizarro. Era um livro um pouco velho, falava sobre cientistas, entre eles, Mendel, contando a história de sua vida na fazenda quando era jovem. Mas como sempre, o tédio logo o fez ficar sonolento com a leitura e, em um piscar de olhos, Rodrigo dormiu com o livro sobre o rosto.

Ele só não imaginava a surpresa que teria ao acordar!

Capítulo 2 - Uma visita inesperada

C: – Rodrigo... Acorde...

Mal reconhecendo a voz que lhe chamava, aos poucos, Rodrigo foi abrindo os olhos. Quando finalmente conseguiu focar a imagem, levou um pequeno susto ao ver o irmão vestido com uma longa bata preta e óculos redondos.

R: – Mas que fantasia é essa, Clébio? Nem perto do carnaval nós estamos!



Com ar de quem não entendia o que o garoto falava, Clébio continuou:

Mendel (M): – Meu jovem rapaz, não conheço nenhum Clébio, mas gostaria de me apresentar: sou Gregor Mendel, seu novo professor particular.

Aos poucos entendendo a brincadeira do irmão, Rodrigo entrou no clima da encenação e continuou:

R: – Ooooh! É verdade! Deve ter feito uma longa viagem até aqui hein?

M: – Não muito longa, os trens são bem rápidos! Mas não vamos nos alongar nessa conversa sobre meu trajeto. Temos muita coisa para ver.

R: – É verdade! Minha professora de ciências passou muitas atividades esta semana. Acho que você vai gostar do tema: genética!

M: – Genética? – Disse o falso monge com ar de quem achara a palavra engraçada – Tem certeza de que seria esse o tema de seus estudos? Nunca ouvi falar em tal ramo da ciência.

Surpreso, Rodrigo quase gritou:

R: – Como não? Você mesmo estudou isso! Usando ervilhas e tudo mais!

M: – Rapaz, está sofrendo com alguma enfermidade? Certamente faço um estudo com ervilhas, mas jamais, seja nos livros que leio ou entre meus tutores, li ou ouvi falar dessa palavra. Além do mais, como ficou sabendo da minha pesquisa?

R: – Ah não Clébio, você não tá fazendo direito! É claro que o Mendel sabia o que era genética. Ele não conhecer genética é tão sem sentido quanto dizer que um médico não sabe o que é medicina. Ele é o pai da genética! Como não vai conhecer a própria filha?

Saindo um pouco da brincadeira, Clébio disse com um tom levemente irritado pela interrupção:

C: – Rodrigo, não atrapalha o desenvolvimento do meu personagem! Mendel não tinha a menor ideia do que significava genética porque esse é um termo que foi criado depois dele morrer, por outro cientista chamado William Bateson, que, por sinal, acabou se tornando defensor das ideias mendelianas.

R: – Uai, como é que eu ia saber disso? Na escola sempre falam “Mendel, o ‘pai’ da genética”, “Mendel o fundador da genética”, então eu pensei que ele havia criado essa ciência.

C: – Eu entendo você. Muitas palavras que a gente ouve hoje em dia relacionadas às pessoas e aos momentos do passado são colocadas como se sempre tivessem existido, o que muitas vezes é um equívoco. Tenho certeza de que ainda vamos nos deparar com outras situações como essas. Mas agora vamos voltar à história?

Com um sorriso no rosto que expressava a admiração de Rodrigo pelo irmão mais velho, o jovem procurou na mente alguma expressão que pudesse substituir a palavra genética sem trocar o seu sentido.

R: – Desculpe, senhor Mendel, eu quis dizer que o tema é a herança de características, de pai para filho, entendeu?

M: – Agora compreendo. Esse é um assunto bem longo e há algumas divergências sobre o tema.

R: – Como assim divergências? Até eu que sou mais devagar para entender a matéria já compreendi que os genes passam dos pais para os filhos, e é assim que herdamos as características da família. Por exemplo, eu herdei os genes da beleza da minha mãe, e o meu irmão mais velho herdou os genes do narigão do nosso pai.

M: – Acredito que seus pais o colocaram em uma escola muito esquisita. Aqui existem tantas boas escolas. Eu estudei em uma que me ajudou muito nos estudos, mesmo não estando entre as melhores. Agora você, meu jovem garoto, sempre usando palavras que não existem...

Nesse momento Rodrigo percebeu que mais uma vez usara uma palavra que, embora atualmente seja comum, não existia na época de Mendel, que viveu no século XIX. Infelizmente, ele não sabia qual era e não queria interromper a encenação do irmão novamente. Então continuou a conversa, ainda rindo por dentro pela piada sobre os genes e as características físicas dele e do irmão.

R: - Certo, Mendel! Vou tomar mais cuidado ao usar as palavras. Mas você ainda não me falou que divergências existem sobre a herança das características.

M: – Bem, há bastante tempo, há uma discussão entre os estudiosos dos seres vivos. Alguns defendiam a ideia de que o novo ser já vem prontinho no sêmen masculino, sendo que o ovo da fêmea, seja de uma planta ou animal, apenas alimenta essa sementinha até que esteja pronta para nascer. Outros, ao contrário, consideravam que o sêmen masculino apenas ativa o ser que já está pré-formado dentro do ovo da fêmea. Outros, ainda, propunham uma terceira explicação: o novo organismo não está pré-formado nem no pai nem na mãe, mas começa a ser formado quando ocorre o que os naturalistas do final do século XVIII passaram a chamar de fertilização. Na verdade, o estudo da herança de características ao longo de gerações foi realizado na antiguidade grega, e vem sendo retomado desde o século XVI.

R: – Entendo. Também é tanta gente pesquisando a mesma coisa, né? Seria estranho se ideias diferentes não surgissem. Mas depois de tanto tempo, por que ainda não encontraram a resposta certa?

M: – Não é fácil encontrar uma resposta que satisfaça todos os casos conhecidos. Além disso, algumas ideias são mais aceitas que outras em função dos argumentos que as embasam e, pra não falar dos objetivos e até mesmo dos interesses envolvidos.

R: – Mas e então, você podia me falar um pouco mais sobre o seu trabalho. Como você disse, o estudo de herança de características não foi novidade para você nem para ninguém da época. Então, o que você fez de novidade? Ou só repetiu a mesma coisa que todos os outros cientistas?

M: – Ah, ótima pergunta! Pois saiba que o rumo que dei à minha pesquisa ninguém havia dado antes! Tenho certeza de que você irá se encantar! Por sorte, tenho aqui uma cópia do meu artigo, que pretendo apresentar na Associação de pesquisadores ainda em 1865!

Pegando as folhas que compunham o artigo do entusiasmado Mendel, Rodrigo folheou e

pareceu um pouco espantando ao perceber a quantidade de números e símbolos presentes.

R: – Mendel, seu trabalho tem muitos números e letrinhas, até parece um trabalho de matemática e não de ciências.

M: – Ora, ora, foi muito bom você ter notado isso! É exatamente nesse ponto que meu trabalho...

– Meninos! Venham lanchar!

Nessa hora o pai dos rapazes chamava para o lanche da tarde, quebrando o ritmo da brincadeira, que cada vez mais entusiasmava Rodrigo e Clébio. Nenhum dos dois sabia exatamente até que ponto a encenação duraria, mas queriam aproveitar ao máximo. Foram rapidamente para a cozinha comer o sanduíche com suco de maracujá que a mãe fez.

Ao ver seu filho mais velho naqueles estranhos trajes, Simone logo imaginou que os dois estavam aprontando alguma coisa e aproveitou o momento do lanche para se inteirar dos fatos da tarde, os quais Rodrigo prontamente contou.

Capítulo 3 - Ervilhas, ervilhas, ervilhas!

De volta ao quarto, os irmãos logo retomaram a brincadeira. Rodrigo não sabia explicar, mas estava achando muito interessante aquele jeito de aprender, pois nem parecia que estava mesmo estudando todas aquelas coisas que na escola ficavam tão chatas. Ele queria mesmo que a professora dele visse tudo aquilo e assim, quem sabe, ela teria ideias tão divertidas e interessantes quanto as do seu irmão para ensinar os conteúdos.

M: – Então, vamos prosseguir. Eu realizei meus experimentos com ervilhas, as *Pisum sativum*. Deu muito trabalho e demorei anos para chegar aos resultados que irei apresentar.

R: – *Pisum sativum*? Se o senhor não fosse monge, poderia ter dois filhos e nomeá-los assim: a Pisum e o Sativum, hehehe!



M: – Nossa Rodrigo, mas que piada sem graça. Mais respeito com um monge e vamos voltar ao assunto. *Pisum sativum* é o nome científico da ervilha, que é dado em Latim.

R: – Desculpe Mendel, só quis deixar o clima mais leve, esse assunto parece ser bem difícil...

M: – Vamos esquecer isso. Prosseguindo, o estudo que fiz já foi realizado antes por outros hibridizadores e tem como objetivo entender como as características são passadas de uma geração à outra nas plantas.

R: – Um momento Mendel. Parece que não sou o único a usar palavras estranhas por aqui. O que é um hibridizador? Por acaso é, como no caso da ervilha, para os cientistas, é o nome em Latim?

M: – Não, rapaz. Os hibridizadores eram pesquisadores preocupados com a produção de novas variedades a partir do cruzamento de duas espécies ou duas variedades diferentes, entendeu?

R: – Hm... Acho que sim. Mas, Mendel, seu trabalho não era sobre herança das características? O que isso tinha a ver com o trabalho dos hibridizadores?

M: – Ora Rodrigo, pense: que relação deve existir entre a produção de novas variedades e a herança de características?

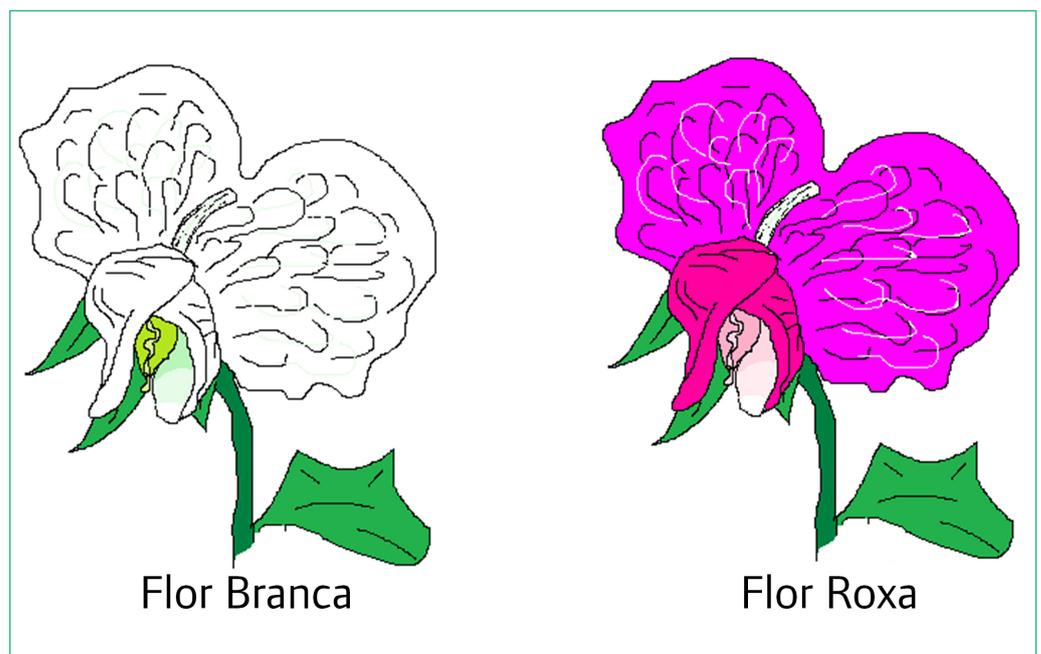
Rodrigo pensou um pouco sobre o assunto. Ele se lembrou do que a professora havia falado naquele dia mais cedo: “as características de um indivíduo dependem do que ele herda dos pais”. Então respondeu:

R: – Ah, claro! O jeito que o filho vai ser depende do que ele puxa do pai e da mãe. E aí dependendo de como acontece, ele vai ser loiro, moreno, careca ou cabeludo.

M: – É – disse Clébio – mais ou menos isso... Mendel, quer dizer, eu, segui essa linha, só que com plantas...

Pegando um papel e lápis que estava em cima da mesa, Clébio desenhou duas flores e lançou uma pergunta ao irmão.

M: – Meu caríssimo pupilo, está indo muito bem nas respostas. Agora lanço-lhe um desafio: você já deve saber que as plantas com flores se reproduzem como os humanos, sexualmente, certo? Então imagine um casal de flores, sendo uma branca, vinda de uma família só de flores brancas, e a outra roxa, de uma família só de flores roxas, vai ter filhos, muitos filhos! Qual seria a cor desses “bebês”?



Rodrigo pensou na situação e logo chegou a uma resposta óbvia para ele.

R: – Ora, os filhos terão as duas cores, alguns serão brancos e outros serão roxos.

M: – Esse seria um resultado esperado. Mas eu também queria saber quantas flores de cada cor nasceriam. Então note que quando te fiz a pergunta, eu disse que eram flores vindas de uma família que só tinha a mesma cor. Bem, num jardim, num campo, a gente vê que não é assim; uma espécie de planta produz organismos com diferentes cores de flores, tudo bem misturado. Eu precisava ter certeza de que cruzaria flores brancas puras com flores roxas puras. Então, eu tive uma ideia. Fiquei reproduzindo plantas de flores brancas entre si, por várias gerações, e descartando toda flor que nascesse de alguma cor diferente. Em um canteiro afastado, fiz a mesma coisa com flores roxas. Só parei quando, por várias gerações, já não apare-

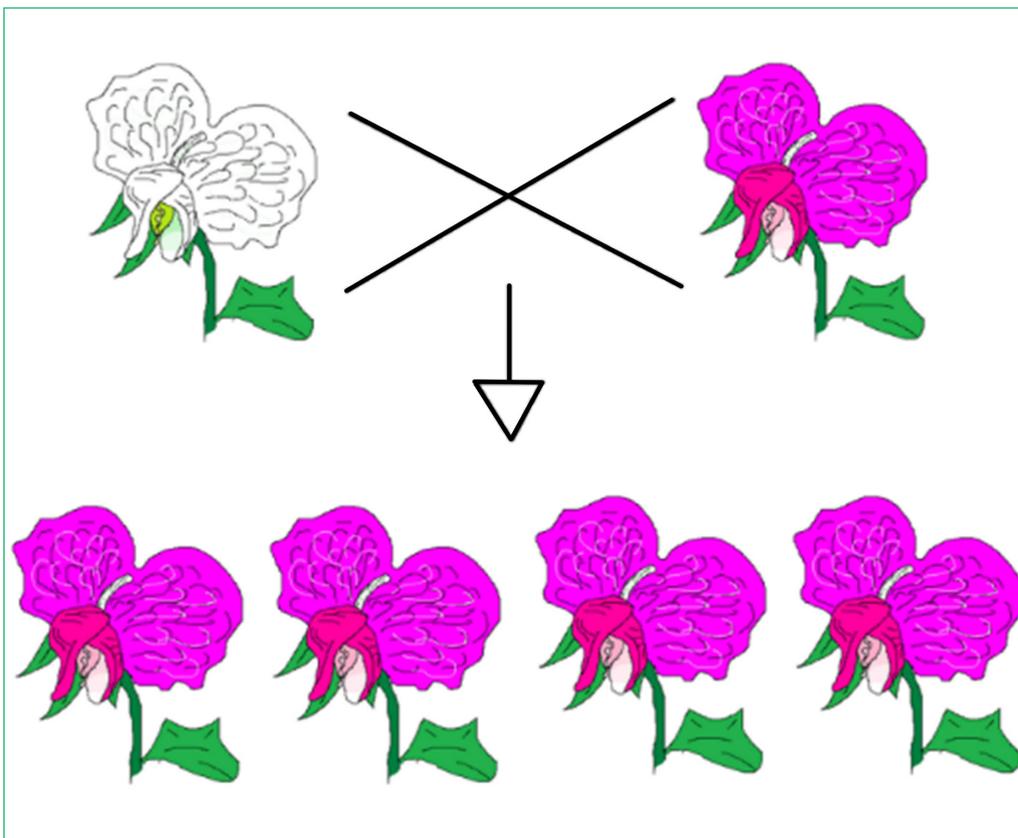
cia flor que não fosse branca, ou que não fosse roxa, em cada um dos dois canteiros. Sabe quanto tempo gastei fazendo esses cruzamentos? Dois anos, meu rapaz, dois anos. Só aí é que cruzei plantas de flores brancas com plantas de flores roxas. E aí, não sem alguma surpresa, encontrei que todas as plantas que nasceram eram de uma única cor: roxa!

Rodrigo olhou com cara de quem achava que o irmão estava louco.

R: – Mendel, com todo o respeito, o senhor tem certeza disso? Porque pensa bem: não é estranho a característica simplesmente sumir? Uma planta tem muitas flores e nem umazinha ser branca?

Com muita paciência Clébio continuou; ainda interpretando Mendel:

M: – É, pareceu estranho para mim também. O difícil é conseguir entender e explicar por que isso ocorre.



R: – Hm... Quer dizer então que esse é um dos grandes mistérios da ciência? Acho impressionante isso... Pensei que os cientistas tinham respostas para tudo na ponta da língua.

M: – Ah, não, jovenzinho. O trabalho do cientista é o de fazer perguntas e procurar respostas para elas. O cientista busca formas de explicar fenômenos e até mesmo aplicar esses conhecimentos novos na produção de tecnologias. E sempre há algo novo a ser explorado, a ser explicado. Tudo depende de olhar para o mundo com curiosidade, talvez a mais importante característica que um cientista desenvolve.

R: – Saber mais coisas novas? Só para aprender o que os cientistas já sabem, pensando bem, é preciso ter umas dez vidas!

M: – Sim, aprender coisas novas e também aprender novamente sobre a mesma coisa, porque o conhecimento científico muda, de tempos em tempos. Por exemplo, lembra que mencionei, que alguns estudiosos pensavam que o organismo feminino não tinha participação ativa na reprodução? Agora sabemos que não é bem assim.

R: – Ai, essas conversas profundas me deixam muito tenso. Já estamos no meio da tarde e ainda nem entendi por que a flor branca some...

Rodrigo se espreguiçou e esticou as pernas sobre a cama. Achava toda aquela conversa interessante, mas estava preocupado com o trabalho escolar. Quando parecia que estava entendendo, surgia algo novo para confundir. Ele torcia para o irmão conseguir ensiná-lo de verdade aquilo.

M: – Então vamos continuar, caro aluno. Para você pensar um pouco mais, diga-me: e se essas flores roxas, que nasceram do cruzamento entre a flor branca pura e a flor roxa pura inicial, fossem cruzadas entre si? Ou seja, se fosse feita uma autofecundação, com o pólen de uma flor fecundando a própria flor, nasceriam plantas com flores de que cor?

R: – Um momento. Vou pensar, porque aí tem pegadinha!

Clébio sorria ao ver o irmão tentar achar a resposta certa e ficou pensando em quantos cientistas já não passaram e passam pela mesma situação. Será que o irmão seria um cientista algum dia?

R: – Nesse caso não tem escapatória. As flores são todas de cor roxa, misturadas entre si, só podem produzir descendentes roxas.

M: – Ótimo raciocínio. Esse seria o resultado esperado. Mas, não foi isso o observado. Na verdade, nasceram plantas com flores brancas e plantas com flores roxas!

R: – Isso... Não faz o mínimo sentido! Quando se reproduzem duas plantas com cores diferentes de pétalas, sai uma cor só nos filhos. E quando só plantas com pétalas da mesma cor se reproduzem, saem descendentes de duas cores. Só pode ser brincadeira. Vamos, me explique isso antes que eu fique doido!

M: – Devagar! Estou prestes a revelar pra você o que foi que eu descobri!

Rodrigo estava muito curioso e se ajeitou novamente na cama, olhos grudados em cada movimento do irmão, que se abanava com uma folha, pois a roupa de monge o fazia sentir muito calor.

M: – Eu sabia, como todo mundo sabe, que na natureza, assim como numa família humana, características ancestrais voltam a aparecer entre descendentes distantes, na terceira ou quarta geração. Sempre se tentou entender como isso ocorria, mas nenhuma resposta parecia ser suficiente. O que eu imaginei então foi isto: tinha que existir alguma coisa, concreta, material, que fosse transmitida ao longo de uma família e que conecta os descendentes aos seus pais e avós.

R: – Mas o que poderia ser?

M: – Eu não tenho essa resposta, meu caro. Mas você pode concordar comigo que tem que haver alguma coisa, não? Tem que haver alguma coisa na planta que defina a cor de sua flor e essa alguma coisa só pode ter sido recebida dos pais. Como ainda não sei o que é, chamei essa alguma coisa de... fator.

R: – Então existiria um fator para originar flor branca e um para originar flor roxa?

Clébio se impressionou com a rápida conclusão do irmão e continuou.

R: – Muito esperto o senhor, dar um nome para uma coisa que tem que existir, mesmo que não saiba ainda exatamente o que é... Mas, espera aí. Isso não explica nada o que aconteceu, só piora! Se existe um fator para fazer a flor ser roxa, como é que flores roxas têm flores filhas de cor branca?

M: – Ah, meu rapaz, você tem futuro! Sabe fazer as perguntas que conduzem à procura de respostas. Sim, como é possível isso? O jeito que achei foi analisar os dois cruzamentos. No primeiro, flores brancas puras foram cruzadas com flores roxas e só produziram flores roxas, certo?

R: – Sim. Mas o que aconteceu com o tal fator branco? Foi passear na esquina?

M: – Eu gosto do seu humor, menino! Na verdade, se o fator reapareceu no segundo cruzamento, quer dizer que ele estava presente nos filhos do primeiro cruzamento, só que... dormente.

R: – Está tudo ainda mais esquisito agora!

M: – Então, lembra do que contei sobre o pensamento dos antigos? De que uns achavam que os filhos já estão pré-formados, no pai ou na mãe? Bem, eu acho que eles estavam errados. Acho que quando há o cruzamento, o filho se forma a partir de algo que recebe do pai e da mãe. No caso do primeiro cruzamento que fiz, os filhos receberam um *fator* para cor branca e um *fator* para cor roxa.

Rodrigo não se conteve e interrompeu:

R: – Mas se ele recebe os dois fatores, por que só aparece uma cor?

M: – Bem, o que imaginei foi que um fator ficou dormente e o outro, ativo. Quando ler o meu artigo, você verá que o caráter transmitido sem nenhuma ou pouquíssima alteração na hibridização, ou seja, no cruzamento da planta de flor branca com a planta de flor roxa, e vai constituir a característica do híbrido, eu passei a chamar

de dominante, enquanto o que se torna latente no processo, eu chamei recessivo. Deu pra entender?

R: – Eu entendi, sim! E já estou transformando em um filme na minha cabeça...

M: – Filme? O que é isso?

R: – Um filme, ah, deixa pra lá. Estou criando uma imagem do que você falou. Veja se faz sentido: imaginei uma floresta onde existem muitas árvores, a maior parte delas, enormes e algumas outras pequenas. Se eu sobre a floresta, saberia que existem esses dois tipos de árvores lá, mas, voando do alto, só veria as copas das árvores grandes, pois as pequenas ficariam escondidas sob elas; ou seja, as grandes dominariam a visão da floresta.

M: – Você é muito imaginativo, garoto! Essa é uma boa metáfora para deixar mais fácil de entender a minha ideia.

R: – Hm... Agora ficou mais fácil imaginar. Os dois estão lá, mas só um aparece... o outro fica tipo dormindo. E é por isso que as descendentes do cruzamento das flores brancas com as flores roxas foram todas roxas?

M: – É, como se fosse isso. Esse fator que não se expressa, no caso, a cor branca da flor, que eu denominei *recessivo*.

Rodrigo e Clébio sorriram ao mesmo tempo, as ideias estavam fluindo entre eles e ainda havia alguns detalhes a trabalhar, então Clébio-monge retomou:

M: – Muito bem rapaz! Estou muito orgulhoso desse meu aluno particular!

R: – Que bom, mas ainda ficou a questão no ar: por que no segundo cruzamento, a autofecundação, a prole é tanto branca quanto roxa? Não deveria aparecer apenas uma cor só também?

Clébio percebia a angústia do irmão e já ia começar a falar quando o telefone tocou. Era o amigo Roberto combinando horário para fazer um trabalho. Rodrigo aproveitou o momento para observar os desenhos do irmão e tentar descobrir a resposta, antes que o Mendel entrasse em cena novamente.

Capítulo 4 - Em cena, os números!

O professor monge se despediu do colega ao telefone e recomeçou as explicações. O irmão mais novo parecia estar bem envolvido, nem percebeu que havia perdido a hora do seu desenho favorito.

M: – Vamos dar nomes e fazer alguns desenhos sobre os fatores. Você é bom em matemática?

R: – Razoável, mas isso não tem nada a ver com o que você está me explicando, certo?

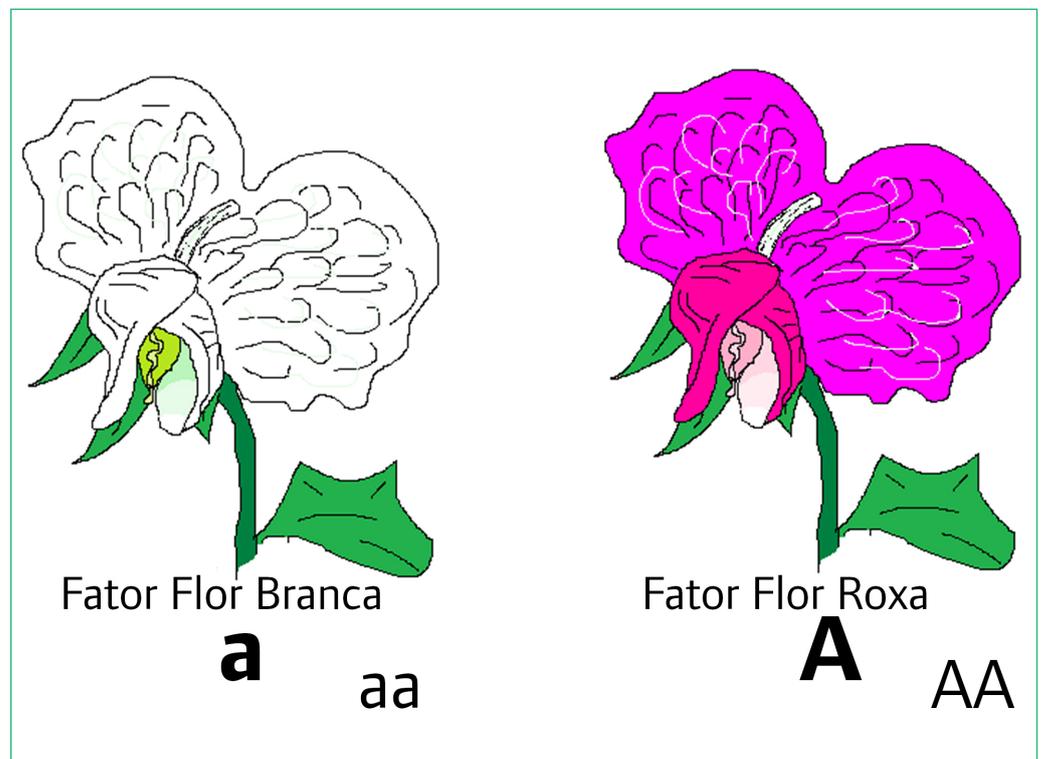
M: – Só um pouquinho, hehehe.

Rodrigo não gostou muito dessa parte. Se entender uma matéria já era difícil, imagina se misturasse duas!

M: – Olha só esse desenho de novo: uma flor branca e uma flor roxa. Quais vão ser os fatores delas?

R: – A branca com o fator flor branca, e a roxa com o fator flor roxa.

M: – Isso, para simplificar, vamos chamar o par de fatores da flor branca de aa e o par de fatores cor roxa de AA , ok?



Rodrigo consentiu balançando a cabeça, então o animado Mendel continuou:

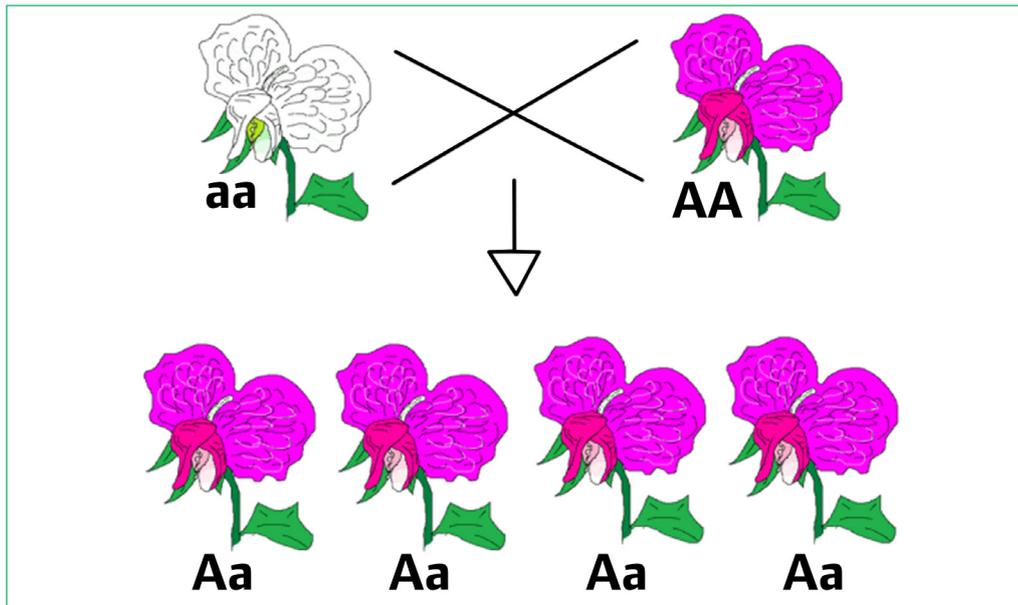
M: – Agora segue o raciocínio. Em um cruzamento de plantas, a descendente recebe um fator do pai e um da mãe.

R: – Mas como você disse, só uma cor vai aparecer, a que estiver relacionada ao fator dominante.

M: – E observando, se a primeira geração, essa que surgiu do cruzamento inicial, só possui flores roxas, qual será o fator dominante?

R: – Ah! Essa eu sei! O roxo! Digo, o fator cor roxa, representado por A !

M: – Perfeito Rodrigo!



Rodrigo nesse momento quase levantou da cama de tanta empolgação. Tudo começava a fazer sentido, mas ainda havia outros pontos a trabalhar.

M: – Agora, lembra que do autocruzamento das flores roxas surgiram flores roxas e brancas?

R: – Sim, sim.

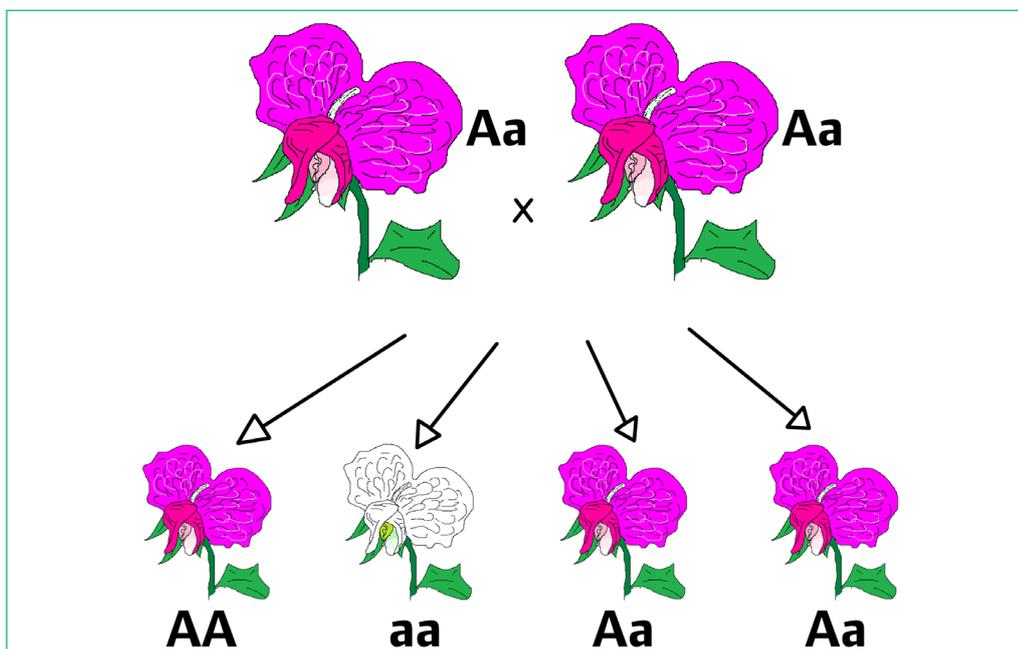
M: – Olhando esse esquema você consegue formular uma explicação para isso?

R: – Hm...Nesse caso é só uma flor, então os filhos só vão receber os fatores dela..., mas aparece flor branca...

Percebendo que Rodrigo estava confuso, Clébio continuou com seus desenhos e explicações.

M: – Olha, Rodrigo, você tem razão, os filhos só irão receber fatores dessa flor roxa, mas acontece um cruzamento de fatores também. Como a mesma flor vai ser a mãe e o pai, o filho tem a probabilidade de receber diferentes pares de fatores, sendo um da parte feminina e um da parte masculina. Veja bem:

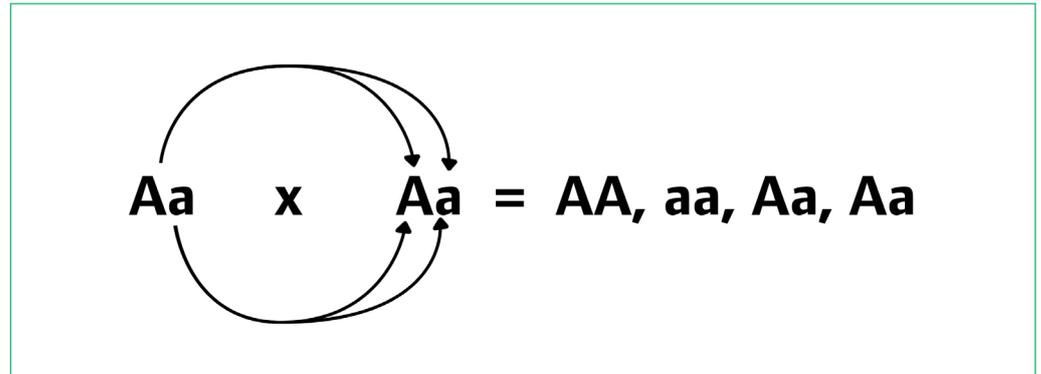
M: – O que eu fiz foi realizar as combinações possíveis entre esses fatores e interpretar o



resultado. Nesse caso, a flor roxa originária do cruzamento inicial tem a cor definida pelo conjunto de fatores Aa . Então ela multiplicada por ela mesma vai ser $Aa \times Aa$. Lembra da propriedade distributiva?

R: – Ah sim, vou multiplicar todos os termos entre si, não é isso?

M: – Exatamente. Olha os resultados: AA , Aa , Aa e aa .



R: – Hm... E o que isso significa?

M: – Para cada flor que nasce eu tenho quatro possibilidades: três em que aparece o fator A , que é para cor roxa, e um em que só tem a . Como o fator A é o dominante, sempre que ele aparecer, a flor será roxa.

R: – Em três dos casos então: AA , Aa e Aa , a flor será roxa.

M: – Isso. E, olha, esse aa vai originar a flor branca.

R: – Hm... Então o a , que é o fator para flor branca sempre esteve presente em todas as flores, só não era expresso porque estava junto com o A , que é dominante?

M: – Isso mesmo. Viu? Não é tão maluco quanto parece.

R: – Sabe, até que isso tudo é legal.

M: – Uhum. E ainda tem mais. Sabia que essas quantidades de flores brancas e roxas não são aleatórias?

R: – Como assim?

M: – Bom, a quantidade de flores roxas e brancas que surgem não é mero capricho do acaso. Existe uma relação entre elas.

R: – E como é que você percebeu isso?

M: – Com meu experimento! No mosteiro durante os últimos oito anos plantei e medi diversas características em diversos pés de ervilha. Os outros monges já não aguentavam mais comer sopa de ervilha.

R: – Não acredito! Você passou oito anos só plantando ervilhas? Não tinha mais o que fazer?

M: – Olha o respeito, rapaz. Claro que eu tinha várias obrigações, mas também tinha tempo para me dedicar aos cuidados do jardim e das questões sobre herança de características o que, aliás, foi uma das tarefas que meu querido tutor, o abade Franz Napp me ordenou.

R: – Então você era o jardineiro?

M: – Sim, pode-se dizer que sim. Mas enquanto eu cuidava dos pomares do mosteiro, aproveitei uma parte do terreno que estava vazia para plantar as ervilhas e fazer meu experimento.

R: – Ué, se você já cuidava de um pomar inteiro, por que quis usar as ervilhas ao invés das outras plantas que já estavam lá, plantadinhas?

Clébio se levantou e foi até a mesinha buscar o livro que havia dado para o irmão ler antes de a brincadeira começar. Abriu em uma página onde havia um desenho de um pé de ervilha e uma foto de sua flor para mostrar a Rodrigo.

M: – Porque a ervilha se reproduz rapidamente, em 70 dias ela já cresce e se reproduz. Como eu precisei fazer muitas medidas, era importante escolher uma espécie de rápido ciclo de vida. Outro motivo é que a ervilha realiza autofecundação quase sempre, olha só o desenho da flor dela, em tamanho real, ela é bem pequenininha, não passa de dez centímetros.

R: – Hm... Estou vendo, o pólen fica bem pertinho do estilete, seria quase impossível o próprio pólen não a fecundar.

M: – Isso mesmo, vejo que aprendeu bastante sobre a reprodução das plantas com flores, meu rapaz! Meu maior trabalho foi controlar isso nos casos em que eu não desejava o autocruzamento, como na produção da primeira geração. Tive que realizar uma reprodução artificial, cortando os estames das flores e introduzindo manualmente o pólen com um pincel.

R: – Reprodução programada em plantas, nunca tinha pensado nisso.

M: – E já é algo mais antigo do que você imagina! Desde antes dos egípcios já eram realizadas essas seleções sexuais para criar plantas com características mais interessantes ao homem. E o uso das ervilhas nesses experimentos também não é novidade. Thomas Knight, um inglês, já havia publicado experimentos de hibridação com ervilhas. Foi ele quem sinalizou esses pontos positivos do cultivo dessa espécie.

R: – Interessante. Mas então, qual é essa relação que você achou?

M: – E você acha que vou te contar? Descubra sozinho, você consegue!

R: – Como vou fazer isso? Há algumas horas eu nem sabia direito quem era você!

M: – Isso foi um pouco ofensivo, mas tudo bem, sem ressentimentos. Veja aqui nessa folha. Essas foram as sete características estudadas por mim. Plantei ervilhas para verificar a ocorrência de cada uma delas, foram mais de mil pés de ervilhas!

Rodrigo olhou as informações do seu professor particular, mas não percebeu logo qual era a relação entre os números.

Característica	Quantidade de características manifestadas		Total
	Caule longo	Caule curto	
Comprimento do caule	787	277	1064
Posição das flores	Axial	Apical	858
	651	207	
Cor da vagem não madura	Verde	Amarela	580
	428	152	
Forma da vagem	Intumescida	Constrições	1181
	882	229	
Cor das flores	Flor violeta	Flor branca	929
	705	224	
Cor do endosperma	Amarelo	Verde	8023
	6022	2001	
Forma da semente	Lisa	Rugosa	7324
	5474	1850	

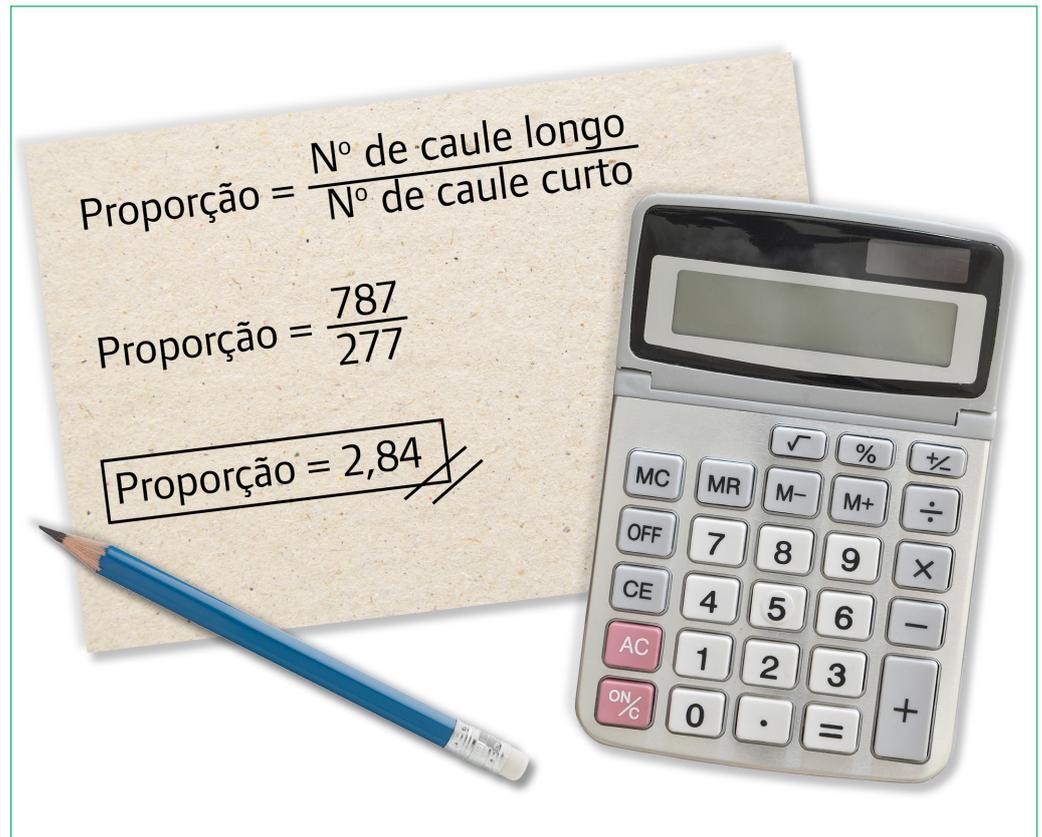
R: – Mendel, ainda não entendi a relação...

M: – Vou te dar uma dica: faça a proporção entre o aparecimento de cada característica e veja o que acontece. Por exemplo, nesse primeiro caso, o comprimento do caule: 787 plantas tinham caule longo e 277 tinham o caule curto. Agora calcule a proporção dessa situação, você se lembra como faz?

R: – Claro, não sou tão esquecido. Basta dividir um pelo outro. Nesse caso, 787 dividido por 277 vai dar...Cadê minha calculadora?

Rodrigo pegou a calculadora na mochila, fez a conta e deu a resposta ao irmão.

R: – 2,84.



M: – Parabéns! Agora continue com as outras características e me diga o que acha...

Após realizar os cálculos de proporção para toda a tabela do “irmão Mendel”, Rodrigo olhou os resultados e se surpreendeu com o que viu. Começava a pensar que Mendel realmente havia feito uma descoberta brilhante, mas não entendia por que o monge pensou naquilo e, os outros pesquisadores, não. Afinal, apesar de sempre falarem sobre a importância de Mendel para o estudo da herança, o que ele fez não parecia algo mirabolante, que necessitasse de grandes aparatos tecnológicos ou conhecimentos não existentes naquele tempo – ao menos ele achava

que todo mundo da época de Mendel sabia o básico da matemática. Mas, antes de poder comentar qualquer coisa, o Clébio-Mendel se levantou.



M: – Um momento, meu querido pupilo, as forças da natureza me chamam. Depois de tanto suco da sua mãe, preciso dar uma passadinha no banheiro.

Capítulo 5 - Pensando diferente

Enquanto Clébio foi ao banheiro, Rodrigo sentou-se na sala pensando sobre aquela proporção. Quando Clébio retornou, o irmão foi logo perguntando:

R: – Então, quer dizer que a grande inovação foi essa proporção que você achou?

C: – Isso mesmo! Não é fantástico? As características aparecem, aproximadamente em uma proporção de 3 para 1. O que significar dizer... – disse Clébio, sendo ele mesmo.

R: – Que para cada 3 características dominantes que aparecem, será manifestada uma recessiva. – Completou Rodrigo.

C: – Que bom que já percebeu isso!

Após um breve silêncio, Clébio disse:

C: – Foi uma grande caminhada científica até esse ponto. Imagina quanta pesquisa, quanta gente se envolveu nessa história toda, algumas trouxeram grandes contribuições antes mesmo de Mendel nascer. Por exemplo, Koelreuter foi um hibridizador que morreu em 1808 e trouxe a ideia de que é necessário um gameta masculino e outro feminino para uma planta se reproduzir, como a gente falou mais cedo. Essa teoria foi muito importante para o trabalho de Mendel, que partia do princípio de que a formação das características dos descendentes dependia de fatores herdados dos dois sexos.

R: – Incrível como as coisas se conectam, não é, Clébio? Será que se essas pessoas não tivessem nascido, teríamos todo conhecimento que temos hoje?

C: – Não sei, Rodrigo, talvez outras pessoas chegassem às mesmas conclusões. Mas é bem verdade que as coisas seguem

um ritmo compassado, como aprender a dançar. Primeiro, aprende-se um passo, depois outro, e depois estamos até inventando passos novos. E, na ciência estamos sempre desafiando o que já sabemos, e por meio de uma nova ideia, da elaboração de um novo aparato experimental, da imaginação, de uma nova observação, logo surgem novas teorias para explicar a natureza.

R: – É... Verdade...

C: – Ah, lembrando, o Thomas Knigh, que falei lá no quarto, ele viveu antes de Mendel e descreveu as vantagens de utilizar ervilhas para estudos de herança de características, como o fato de ter um ciclo de vida, do nascimento à fase de reprodução, relativamente curto e ser de fácil cultivo. E mais: o Koelreuter que também citei antes havia notado e publicado, antes de Mendel, sobre o reaparecimento de características na segunda geração de híbridos, sem surgimento de novas espécies. Se você parar para pensar, foi quase o que Mendel fez, só que o monge interpretou as informações de uma forma diferente indo além das fronteiras traçadas até aquele momento.

Nessa hora Clébio parou e observou que Rodrigo possuía um ar de descontentamento no rosto.

C: – Depois de toda nossa conversa, você parece incomodado com algo. O que foi?

R: – Não estou desmerecendo o trabalho de Mendel, mas... algo tão simples como esse cálculo de proporção não foi realizado por ninguém antes dele? Por quê?

C: – Pois saiba que não é tão simples assim! – Na época de Mendel os biólogos, que ainda eram mais conhecidos como naturalistas, não tinham o costume de envolver a matemática em seus estudos. Mendel foi ousado e inovou ao aliar as duas ciências.

R: – Mas se não era habitual misturar as contas com as plantas, de onde Mendel tirou essa ideia?

- C:** – Ah, sim. Isso é que é bacana perceber quando se estuda a história da ciência, tentar descobrir de onde vêm as ideias. A melhor pista é seguir os estudos que ele fez, especialmente os estudos na faculdade. Sabia que ele estudou física? Inclusive, um de seus professores é bem conhecido e provavelmente você já ouviu falar dele nas aulas de Física: Cristian Doppler.
- R:** – Doppler? Do Efeito Doppler?
- C:** – Isso mesmo.
- R:** – Ué, mas se ele estudou física na Universidade, como foi parar nos estudos em botânica, com ervilhas?
- C:** – Ai... Se eu me lembro bem, ele já tinha contato com a prática do cultivo de plantas desde criança, pois cresceu em um ambiente rural. Na escola, durante a educação inicial, aprendeu também sobre o cultivo de plantas. Daí ele estudou um bocado, numa vida meio difícil, afinal o dinheiro para ele sobreviver era curto. Por fim, ele foi para o monastério, sob os cuidados do abade Franz Napp, acho que tem uma imagem dele nesse livro que eu te dei. Napp estimulou Mendel nas questões sobre Botânica, e o incumbiu de cuidar do jardim do monastério. Daí foi só juntar o útil ao agradável.
- R:** – Então quer dizer que ele foi incentivado a fazer uma pesquisa científica dentro do monastério?
- C:** – Exatamente.
- R:** – Mas eu sempre pensei que os mosteiros fossem lugares sombrios, com um monte de religiosos, sem espaço para ciência...
- C:** – Esse é um equívoco que comumente é repetido. Por muitos séculos, durante a maior parte da Idade Média, quase todo o conhecimento produzido provinha dos mosteiros, da Igreja. E quando se deram as origens das ciências modernas, lá pelos séculos XVI e XVII, alguns mosteiros, nos quais havia mentes mais abertas, foram feitos estudos como os de Mendel. Claro que ele precisava cumprir as obrigações religiosas, mas também tinha tempo para se dedicar à pesquisa, com acesso a livros e sociedades científicas que discutiam temas relacionados ao cultivo das plantas.
- R:** – Então ele não era um gênio isolado do mundo?
- C:** – De maneira alguma! Ele era bastante ativo na sociedade, tinha acesso a pessoas que, como ele, queriam avançar o conhecimento sobre o cruzamento de plantas, tão necessário para aprimorar a agricultura e o modo de vida das pessoas. Mendel lia textos sobre as pesquisas anteriores com as plantas, e muito mais, eu suponho.
- R:** – É, isso me faz pensar sobre os cientistas... Acho que no final das contas, eles são pessoas tão normais quanto nós, só que mais inteligentes. Aposto como ele entrou na faculdade de primeira e não teve dificuldades para achar emprego nem nada.
- C:** – Aí é que você se engana. Na verdade ele teve um pouquinho de dificuldade sim. Os biógrafos dele contam que ele era um bom aluno, mas ficava muito nervoso ao fazer provas. Assim, teve que prestar mais de uma vez o exame que o habilitaria a ser professor. Contam também que, além disso, enfrentou outros problemas pessoais para receber o diploma, e não só por não ter tirado boas notas em algumas provas.
- R:** – Caracas, esse Mendel é o cientista mais... Hm... Normal que eu já ouvi falar. Era pobre, teve dificuldades na escola, conhecia muita gente... Bem diferente do Spock e o Jimmy Neutron.
- C:** – Isso porque ele é um cientista na vida real. Aliás, outro fator importante que impulsionou a pesquisa dele foi a época e o local onde viveu.
- R:** – Como assim?
- C:** – Na época dele, a agricultura era muito importante para a sobrevivência das famílias. Como eu já disse, ele mesmo vem de uma família camponesa. Então entender como as plantas funcionam era importante para melhorar as técnicas e culturas agrícolas.

R: – Hm... Então a pesquisa dele também foi importante para as outras pessoas que não eram cientistas.

C: – Isso mesmo, apesar de que demorou um tempo para que as pessoas percebessem a importância do que ele escreveu. Isso só aconteceu depois da morte dele, quando outros cientistas que tentaram fazer o mesmo que ele, descobriram o artigo que ele publicou e então divulgaram para o mundo.

R: – Pobre Mendel, nem soube que era famoso. Mas esse foi o único experimento que ele fez?

C: – Não, não. Ele também mexia com meteorologia desde a faculdade e na verdade era mais conhecido pelos estudos meteorológicos do que pela botânica.

R: – Assim como você, não é? Toca guitarra tão bem, mas é mais famoso como cestinha do time de basquete da faculdade.

C: – É, mais ou menos assim. Só que Mendel acabou desistindo dos trabalhos com híbridos porque quando foi tentar achar a mesma proporção com outra espécie de planta, não deu certo, porque a forma como elas se reproduziam e como os fatores eram herdados seguia uma lógica um pouco diferente, e ele não sabia disso. Já eu, não vou desistir de tocar guitarra e nem de aprender a tocar teclado.

R: – Isso mesmo Clébio, determinação! Mas *perai!* Quer dizer que os resultados que Mendel achou não valem para outros casos?

C: – Atualmente sabemos que valem sim, para alguns outros casos, mas não para todos os tipos de herança. De qualquer forma, Mendel foi muito cuidadoso e escreveu claramente que os resultados que achou eram válidos para ervilhas apenas.

R: – Legal. Ele era bem detalhista hein?

C: – Uhum. Mas também, na Física já existia essa mania de exatidão, mexer com números e essas coisas, como calibrar

equipamentos. Junte a isso a experiência dele com meteorologia, em que as informações também necessitam um alto grau de precisão. Ele ficou muito bem treinado em perceber detalhes e escrever de forma cautelosa.

R: – Verdade. Mas eu ainda tenho uma pergunta ao Mendel. Depois quero descansar. Está quase na hora da reprise de Star Trek e eu não quero perder. É nesse episódio que o Spock vai ter uma namorada.

C: – Tudo bem, vamos voltar ao Mendel. Mas bem que você poderia melhorar um pouquinho seu gosto televisivo e assistir Star Wars, que é muito mais emocionante.

R: – Vou fingir que nem ouvi isso para não alongar essa discussão.

Então o jovem monge reapareceu em um último ato da longa tarde entre irmãos:

C: – Queira desculpar-me pela soneca, meu caro aluno Rodrigo, estou cansado. Minha saúde sempre foi frágil.

R: – Tudo bem Mendel, só queria saber mais uma coisa. Tá certo que você disse que a proporção é de *aproximadamente* três para um. Mas lá no jardim da dona Maura, que dá pra ver aqui pela janela, tem oito pés de ervilhas. Seguindo esse raciocínio, seis pés deveriam ter flor roxa e dois, flor branca, mais ou menos. Só que, olha lá, tem sete com flores roxas e só uma com flor branca. Ou você fez umas contas erradas aí ou a natureza está doida, e eu prefiro acreditar que o erro está nos cálculos.

Mendel ficou impressionado com a audácia do menino em dizer que ele talvez estivesse errado. Mas sabia que era comum as pessoas pensarem assim ao comparar as informações do seu experimento com observações casuais, de pequenos grupos de plantas.

C: – Você estaria certo se não estivéssemos falando de probabilidade. Isso quer dizer que os valores de proporção que encontrei só são percebidos quando temos um

número muito grande de indivíduos no experimento. Com poucas amostras como no caso do jardim, não dá para chegar à conclusão dos 3 para 1.

R: – Bem interessante, mas confunde um pouco a mente. Acho que só porque ainda não estou muito acostumado a pensar tanto sobre o que aprendo.

C: – Aos poucos você se acostuma. Bom, meu jovem, agora vou indo. Tenho ainda que cuidar de algumas atividades do mosteiro. Espero que tenha apreciado essa tarde de estudos e que possamos nos reencontrar algum dia.

R: – Tenha certeza de que aprendi muito hoje! Se depender de mim, teremos outros encontros tão instigantes quanto esse. Muito obrigado Sr. Mendel, você foi muito paciente comigo.

C: – Apenas cumprindo meu dever como professor! Até mais!

R: – Até!

E assim eles deram por encerrada a brincadeira. Rodrigo sentia-se feliz por ter passado a tarde com o irmão e ainda ter estudado de forma tão agradável.

R: – Poxa Clébio, valeu mesmo por ter me ajudado! Tenho tanta coisa para escrever sobre Mendel e as ervilhas que nem sei se vai caber em duas páginas apenas. Nem sei como agradecer.

C: – É, agora é com você resumir tudo isso para entregar à professora. Agora vou tirar essa bata que me deixou com muito calor e tomar um bom banho.

R: – Beleza! Semana que vem tenho que entregar um trabalho de física, sobre Copérnico e Ptolomeu. Será que você pode me dar uma ajudinha como essa?

C: – Vou pensar no seu caso. Sobre me agradecer... as louças da semana seriam minhas, mas agora ficam para você. Afinal, um monge também precisa de descanso.

Rindo baixo, Clébio entrou no banheiro para se refrescar enquanto Rodrigo estava na sala arrependido por falar que não sabia como agradecer. Logo mudou de expressão, valia a pena lavar as louças para o irmão, afinal, ele tinha certeza de que garantiria uma boa nota em ciências quando entregasse o trabalho.

“Espaço. A fronteira final. Essas são as viagens da nave estelar Enterprise...”

R: – Já está começando! Depois desse episódio vou terminar meu trabalho. Tenho certeza de que a professora vai gostar, ainda mais quando souber que conversei pessoalmente com o Mendel!

Rapidamente Rodrigo se envolveu com a série que passava na TV, deixando para mais tarde a tarefa de reduzir para duas páginas a longa história da tarde. Foi uma boa viagem no tempo aquela semana, mas em breve, ele e o irmão iriam embarcar em outras aventuras do mesmo estilo. Mas isso é outra história!



A caixa de ovos de Mendel

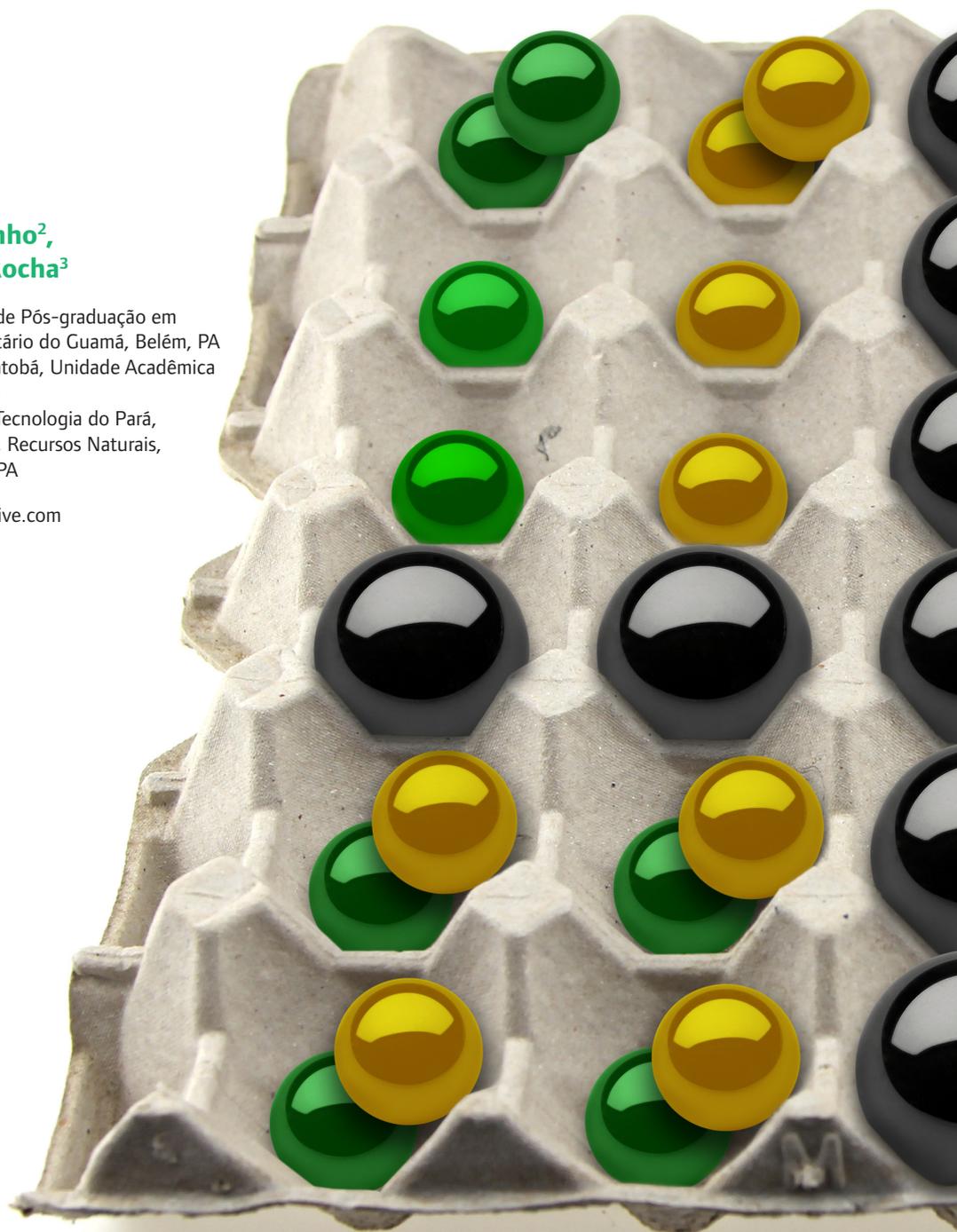
**Herald Souza dos Reis¹,
Iderval da Silva Júnior Sobrinho²,
Carlos Alberto Machado da Rocha³**

¹ Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Campus Universitário do Guamã, Belém, PA

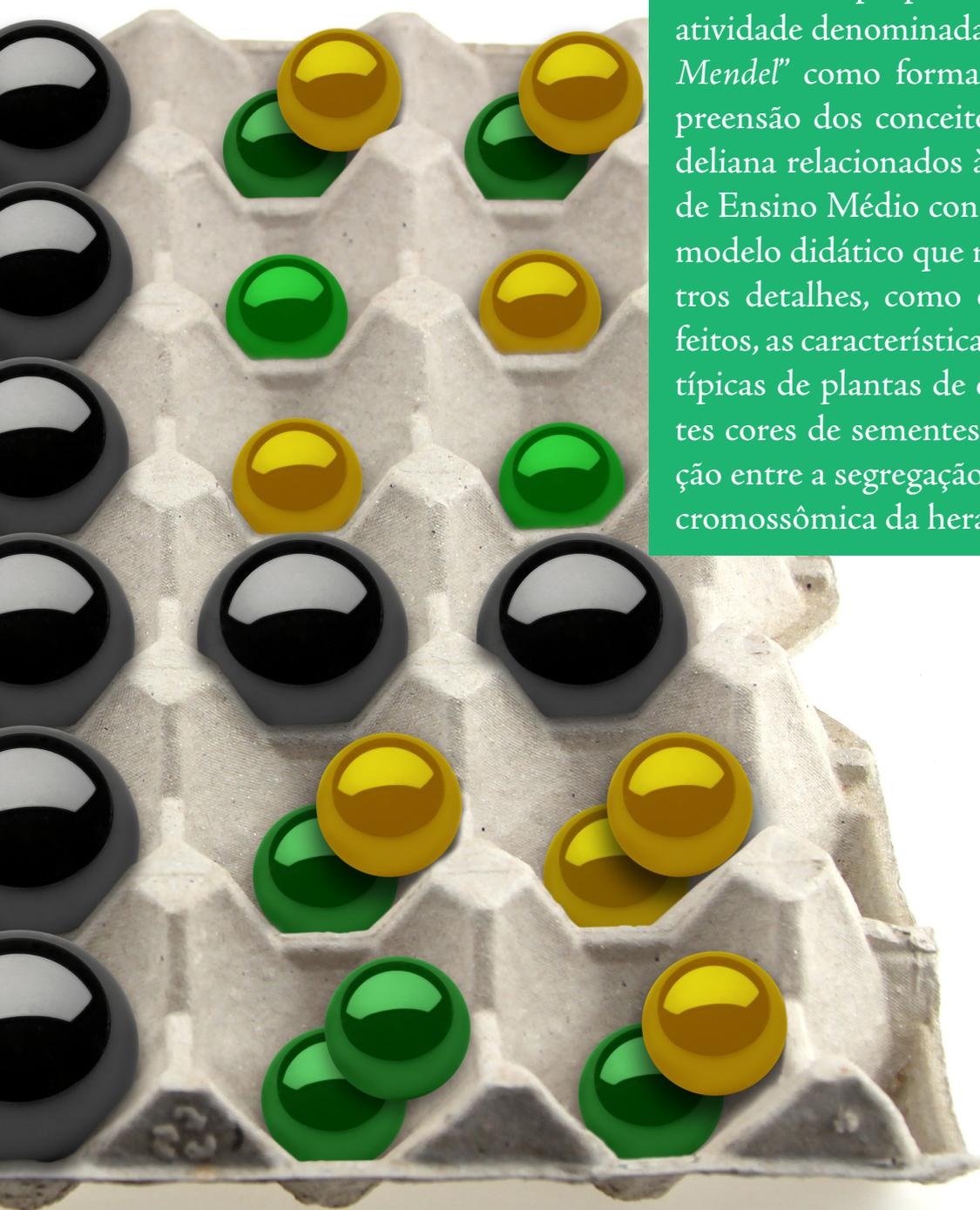
² Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Unidade Acadêmica Especial de Ciências Biológicas, Jataí, GO

³ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Campus Belém, Departamento de Ensino, Recursos Naturais, Design e Infraestrutura (DERIN), Belém, PA

Autor para correspondência - herald.reis@live.com



A compreensão do enunciado da 1ª lei de Mendel: – “Cada característica é determinada por dois fatores que se segregam na formação dos gametas, onde ocorrem em dose simples” – apresenta grande dificuldade para uma vasta parcela dos estudantes. A proposta deste artigo é uma atividade denominada “A Caixa de ovos de Mendel” como forma de auxiliar a compreensão dos conceitos de genética mendeliana relacionados à 1ª lei. O estudante de Ensino Médio constrói e manipula um modelo didático que representa, entre outros detalhes, como os cruzamentos são feitos, as características fenotípicas e genotípicas de plantas de ervilha com diferentes cores de sementes, assim como a relação entre a segregação dos alelos e a teoria cromossômica da herança.



Contextualizando

A hipótese de dominância e recessividade foi comprovada nos diversos experimentos efetuados por Gregor Mendel, que posteriormente levaram à elaboração da sua 1ª lei nos anos 1865-66: “Cada característica é condicionada por um par de fatores que se segregam na formação dos gametas, onde ocorrem em dose simples”. Em outras palavras, cada gameta, feminino ou masculino, é portador de apenas um fator. Embora Mendel não tivesse ideia da composição desses fatores e nem de onde se encontravam, conseguiu demonstrar que eles se separavam durante a formação dos gametas. Somente a partir de 1902, com os trabalhos de Walter Sutton e Theodor Boveri, corroborados pela equipe de Thomas Morgan (1915), ficou provado que os fatores mendelianos (modernamente, os alelos de cada gene) estão localizados nos cromossomos, estabelecendo a Teoria Cromossômica da Herança. Sabemos atualmente que a segregação dos fatores proposta por Mendel resulta da separação de cromossomos na primeira divisão da meiose.

Dentre as características estudadas por Mendel e comumente apresentadas em livros didáticos está a cor da semente de ervilha. A coloração é atribuída ao gene *SGR* (*Stay-green*) que codifica a proteína *SGR* relacionada com a degradação de clorofila e, conseqüentemente, com as cores amarela e verde das sementes. Este gene possui duas formas (alelos): normal (*V*) e mutante (*v*). O alelo mutante não produz uma proteína funcional e, dessa forma, não degrada a clorofila e, conseqüentemente, as sementes permanecem com a coloração verde. Como a mutação é recessiva, as plantas com o alelo mutante em homozigose (*vv*) são verdes, enquanto as plantas heterozigóticas (*Vv*) e homozigóticas com os alelos normais (*VV*) exibem o fenótipo amarelo.

A atividade *Caixa de ovos de Mendel* foi criada com o intuito de facilitar a aprendizagem da 1ª lei de Mendel utilizando como exemplo a cor das sementes de ervilha. O material deve ser utilizado por estudantes do Ensino Médio como uma oportunidade para que os

estudantes mobilizem os conceitos ministrados em aulas teóricas, como dominância, recessividade, alelos, fenótipo, genótipo, geração parental, F₁ e F₂, e consigam inter-relacioná-los.

Foram elaborados dois **Cadernos**, sendo que ambos devem ser usados pelos estudantes durante o desenvolvimento da atividade. O primeiro orienta a preparação do material e o segundo serve como roteiro e explicação de cada etapa. Ambos devem ser impressos e entregues para cada estudante ou grupo de estudantes. Além disso, há um **Formulário** que também deve ser impresso e entregue aos estudantes. Os formulários serão preenchidos ao longo da aula, mas os Cadernos poderão ser utilizados por outras turmas.

Material

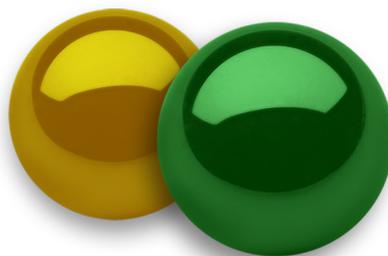
(Por estudante ou grupo de estudantes)

- ♦ 1 caixa de ovos com 30 espaços
- ♦ Massa de modelar branca – cerca de 30 gramas, o suficiente para fazer 32 rolinhos (cromossomos)
- ♦ Massa de modelar verde cerca de 15 gramas, o suficiente para fazer 16 bolinhas (alelos)
- ♦ Massa de modelar amarela – cerca de 15 gramas, o suficiente para fazer 16 bolinhas (alelos)
- ♦ Pincel preto
- ♦ Pincel vermelho
- ♦ Duas folhas de papel A4
- ♦ Caderno 01 – Preparo do Modelo a ser utilizado (imprimir um para cada estudante ou grupo de estudantes)
- ♦ Caderno 02 – Procedimento (imprimir um para cada estudante ou grupo de estudantes)
- ♦ Formulário individual da atividade prática (Anexo 1), que será preenchido pelos estudantes durante o desenvolvimento da atividade (imprimir um para cada estudante)

OBS: Os Cadernos 01 e 02, se forem plastificados, poderão ser utilizados em turmas subsequentes.

Orientações ao professor

1. Aconselha-se que a atividade seja utilizada para estudantes que já saibam os conceitos de cromossomos, genes, alelos e o processo da meiose.
2. Sugere-se que a classe seja dividida em grupos de cerca de 04 estudantes. A primeira fase da atividade, que corresponde à montagem do material didático, deve ocorrer de modo concomitante com as explicações do professor sobre o significado biológico de cada um dos componentes do material didático. Espera-se que, nesta fase, os estudantes possam gradativamente resgatar os conceitos aprendidos em aulas passadas e associá-los à sua representação no modelo do material didático. Portanto, em cada etapa de montagem do material o professor explica para os estudantes o que cada componente representa. Por exemplo, quando os estudantes estiverem preparando os rolos de massa de modelar, o professor explica que eles representam um cromossomo e que as bolinhas coloridas representam alelos do gene que confere cor à ervilha.
3. É importante que o professor se certifique de ter ficado claro para os estudantes a relação entre a segregação dos cromossomos na meiose e a 1ª lei de Mendel durante a execução da prática. O esperado é que os estudantes percebam a existência da referida relação durante o desenvolvimento da atividade, isto é, com o manuseio dos cromossomos e alelos, a construção das gerações parental, F1 e F2, a discussão com os colegas e as respostas às várias questões que são feitas durante cada etapa da atividade. O professor deve ficar atento às discussões que ocorrem entre os diferentes grupos e, em caso de necessidade, interferir pontualmente no sentido de esclarecer a correlação entre a segregação dos cromossomos na meiose e da separação dos alelos (ou fatores de Mendel), base da formulação da primeira lei de Mendel.
4. Na **etapa 5**, especificamente na **questão H**, sugere-se que o professor oriente os estudantes a formularem uma hipótese para responder o porquê de uma das bolinhas (alelos) não ‘aparecer no fenótipo’ mesmo estando no cromossomo. Os estudantes podem dar um nome para essa ‘propriedade’ das bolinhas, como fraca e forte, escondida e evidente etc e, posteriormente, o professor discutirá os conceitos de dominância e recessividade.
5. Enfatizar que a primeira lei de Mendel se refere à segregação dos alelos de apenas um gene
6. Todas as respostas para as perguntas realizadas durante a atividade, assim como aquelas presentes no formulário sobre os fenótipos, genótipos e proporções, estão apresentadas no item **Respostas**.



Caderno 01 - preparo do modelo a ser utilizado

- Dispor sobre uma mesa ou bancada as folhas de papel A4 e sobre elas colocar a caixa de ovos, conforme mostrado na figura 1A. A caixa deve conter cinco depressões ou compartimentos na horizontal e seis na vertical, como mostrado na Figura 1.
- Fazer as seguintes marcações nas folhas A4: identificar as cinco colunas com as letras de A a E e, as seis linhas, com os números de 1 a 6.
- Pintar em preto todas as depressões da coluna C e toda a linha 4.
- Desenhar na caixa de ovos um traço entre as linhas 1 e 2.
- Fazer um traço vertical, na caixa de ovos, entre as colunas A e B, assim como entre D e E, somente na região correspondente às linhas 2 e 3.

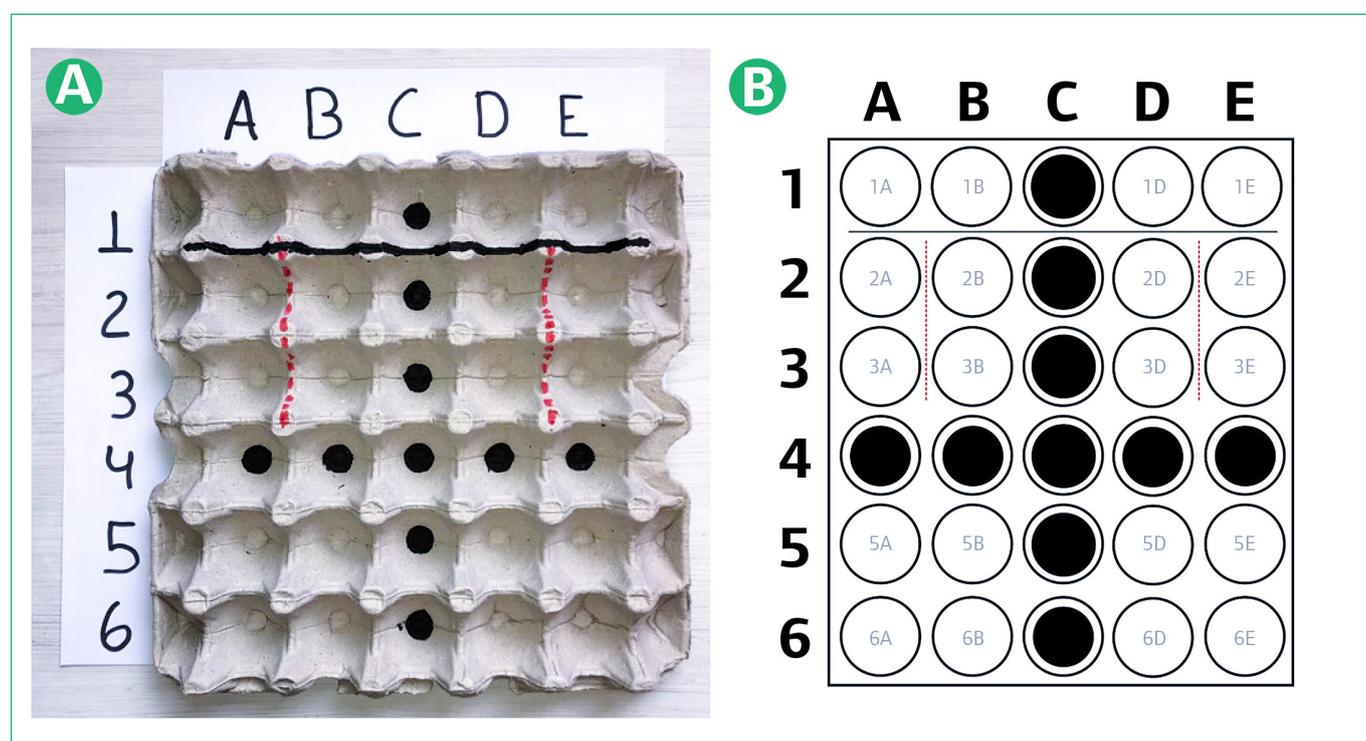


Figura 1.

(A) Foto da divisão da caixa de ovos para a atividade. (B) Esquema da divisão da caixa de ovos.

Entendendo a divisão da caixa

- Cada espaço será chamado pela identificação da linha e depois da coluna. Exemplo: 1A, 1B, 2C, 2D etc.
- As marcações realizadas dividiram a caixa em 6 áreas compostas pelos seguintes espaços ou depressões:

<p>I 1A e 1B,</p> <p>II 2A, 2B, 3A e 3B,</p> <p>III 5A, 5B, 6A e 6B,</p>	<p>IV 1D e 1E,</p> <p>V 2D, 2E, 3D e 3E,</p> <p>VI 5D, 5E, 6D e 6E</p>
---	---

- Os espaços das linhas 1, 5 e 6 representam as plantas com dois cromossomos, cada um deles com um alelo.
- Os espaços das linhas 2 e 3 representam os gametas formados com um cromossomo e tendo um alelo.

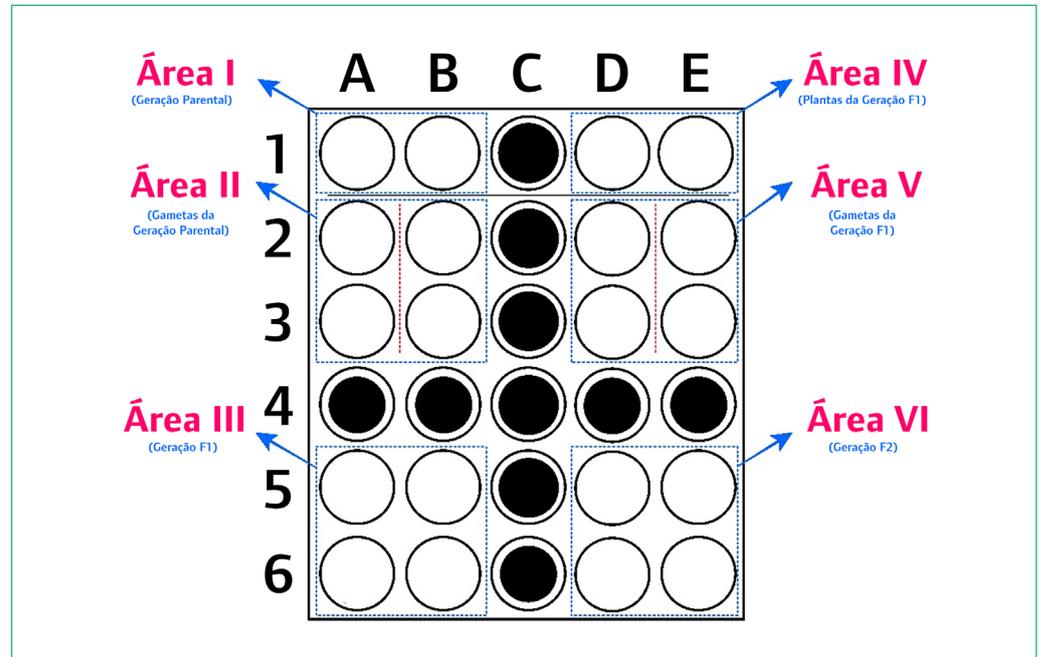


Figura 2.
Esquema mostrando a identificação das áreas da caixa.

Preparando os cromossomos

- Fazer 32 cromossomos com a massa de modelar branca em formatos de pequenos rolos; o comprimento de cada rolinho não deve ultrapassar o diâmetro de cada depressão da caixa de ovos;
- Fazer 16 bolinhas com a massa de modelar verde e outras 16 com a massa de modelar amarela e fixar cada uma das bolinhas em um cromossomo como mostrado na Figura 3: cada bolinha representa um alelo do gene *SGR*, sendo a bolinha verde o alelo recessivo (*v*) e, a amarela, o alelo dominante (*V*):

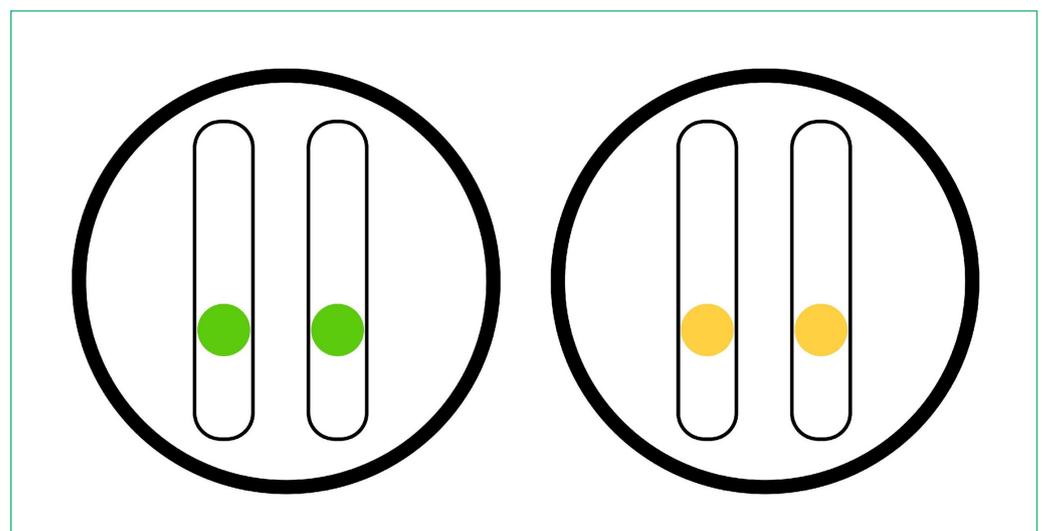


Figura 3.
Representação dos cromossomos com os alelos *V* e *v* confeccionados com massa de modelar.

Caderno 02 - procedimento

1. Ler o enunciado da 1ª lei de Mendel e as afirmações que se seguem:

“Cada característica é condicionada por um par de fatores que se segregam na formação dos gametas, onde ocorrem em dose simples”.

- Atualmente sabemos que cada característica estudada por Mendel é condicionada por um gene e os fatores mencionados por ele correspondem aos alelos.
- Cada gene pode ter mais de um tipo de alelo. No caso das ervilhas, o gene responsável pela cor das sementes (denominado *SGR*) possui dois alelos, o alelo *V* e o alelo *v*. Os genes são trechos do DNA presentes nos cromossomos que podem ser responsáveis por uma determinada característica, como a cor das sementes.
- Nos organismos diploides os cromossomos estão sempre em pares e, portanto, um organismo adulto possui duas cópias de um mesmo gene, uma em cada cromossomo do par. Um par de cromossomos pode apresentar, para um determinado gene, os mesmos alelos ou alelos diferentes.

Nesta prática os cromossomos com bolinhas amarelas representarão os cromossomos com o alelo *V* e os cromossomos com bolinhas verdes representarão os cromossomos com o alelo *v*.

2. A geração parental

- a) Colocar na caixa de ovos um par de cromossomos, confeccionados em massa de modelar, com bolinhas da cor verde no espaço 1A e outro par com bolinhas amarelas no espaço 1B.

Na área I estão representadas as plantas puras para a cor da ervilha (*VV* e *vv*) como as que Mendel utilizou em seus experimentos. Elas representam a **Geração Parental**.

- b) Anotar no formulário individual os fenótipos e genótipos dessas plantas, usando as informações contidas na Tabela 1.

Genótipo	Fenótipo
verde-verde (<i>vv</i>)	ervilhas verdes
amarelo-amarelo (<i>VV</i>)	ervilhas amarelas
amarelo-verde (<i>Vv</i>)	ervilhas amarelas

Tabela 1.

Correspondência entre os alelos do gene *SGR* (*V* e *v*) e os fenótipos gerados pela combinação de uma dupla de alelos.

- c) Verificar, na Figura 4, as seis diferentes áreas da caixa de ovos (I a VI). Preencher no seu formulário qual geração está representada nessa área.

3. Os cromossomos das plantas de ervilha são separados na formação dos gametas durante a meiose

- Representar a separação dos cromossomos colocando os gametas formados nos espaços da mesma coluna correspondente à planta. Esquema: Planta 1A = Gametas 2A e 3A; Planta 1B = Gametas 2B e 3B. Todos os gametas possíveis serão colocados nos dois espaços da mesma coluna.

ATENÇÃO: Os cromossomos colocados nos passos anteriores não poderão ser retirados de suas respectivas casas para formar os gametas e os indivíduos da próxima geração. A cada passo, deverão ser adicionados novos cromossomos aos espaços.

- Discutir com os colegas e responder a questão A.
- A.** Qual a relação entre a separação dos cromossomos e a separação dos alelos durante a meiose?

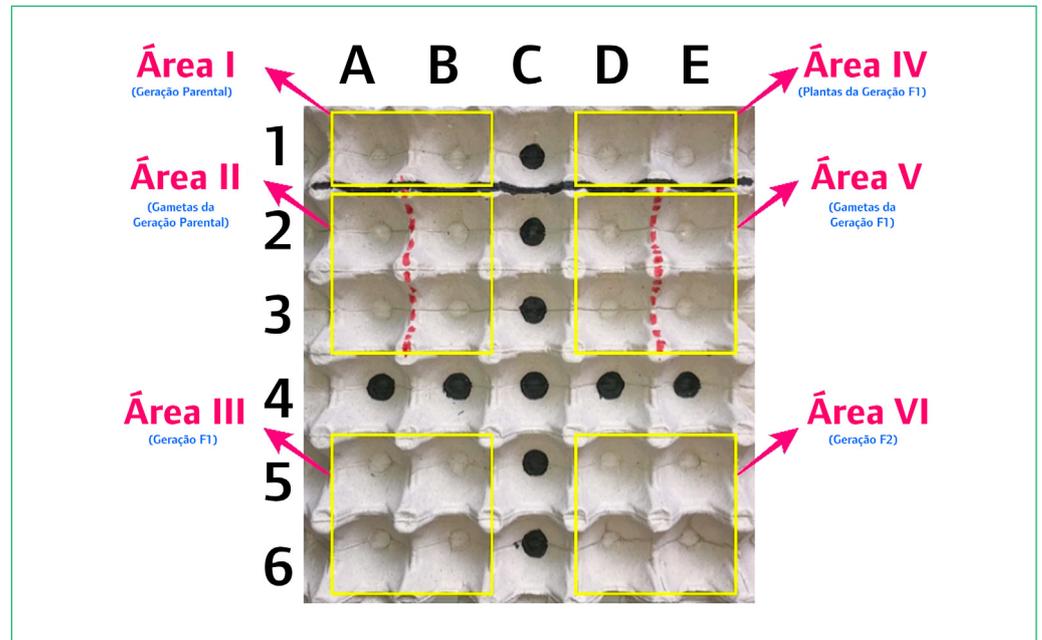


Figura 4. Esquema mostrando a identificação das áreas da caixa.

4. Fazendo o cruzamento dos parentais

- Fazer a união dos gametas da planta da coluna 1A (gametas 2A e 3A) com os gametas da planta da coluna 1B (gametas 2B e 3B), de forma a simular todas as possíveis combinações entre as duas plantas. Esquema: 2A x 2B; 2A x 3B; 3A x 2B e 3A x 3B. Os cromossomos voltam a ficar em pares após a fecundação. Colocar os resultados do cruzamento nos espaços 5A, 5B, 6A e 6B.
- Discutir com os colegas e responder as questões B, C, D e E:
 - B.** Os gametas se encontram na fecundação. O que acontece com os cromossomos no processo de fecundação? E com os alelos?
 - C.** Como são denominados os indivíduos produzidos pela união de gametas portando os alelos VV e vv ?
 - D.** Como são denominados os indivíduos produzidos pela união de gametas portando os alelos Vv ?
 - E.** O que são alelos?

5. A geração F₁ foi formada com a união dos gametas das plantas parentais

- Agora você tem novas plantas. Consultar a tabela 1 e, com base nas informações nela contidas, anotar no seu formulário os fenótipos e genótipos de cada uma dessas plantas. Anotar também qual é a geração que elas representam.
- Discutir com seus colegas e responder as questões F, G e H:

- F. Na geração F₁ você encontra os mesmos fenótipos presentes na geração Parental?
- G. Qual é a proporção de fenótipos das plantas da geração F₁?
- H. Elaborar uma possível explicação para o seu resultado e discutir com a classe e com o professor.

6. Cruzamento das plantas da geração F₁

- Selecionar duas plantas da geração anterior (5A, 5B, 6A e 6B) e colocar seus genótipos nos espaços 1D e 1E. Essas plantas representam o cruzamento entre as plantas da geração F₁. Fazer primeiro a representação da formação dos gametas. Lembrar que o processo de formação dos gametas é a meiose e o esquema a ser feito é o seguinte:

Planta 1D = gametas 2D e 3D;

Planta 1E = gametas 2E e 3E.

Lembrar também que cada gameta possui um cromossomo com um alelo.

- Discutir com os colegas e responder a questão I:
 - I. Qual será o resultado da meiose nas plantas da geração F₁? Que tipos de gametas foram formados?

7. A fecundação é o passo seguinte

- Fazer a união dos gametas da planta da coluna 1D (2D e 3D) com os da planta da coluna 1E (2E e 3E), simulando todas as possíveis combinações de gametas produzidos pelas duas plantas. O cruzamento deverá ser aleatório, contudo, todos os cruzamentos seguintes deverão ocorrer independentemente da ordem. Esquema de cruzamento: 2D x 2E; 2D x 3E; 3D x 2E e 3D x 3E. Colocar as combinações de cromossomos nos espaços 5D, 5E, 6D e 6E.
- Discutir com os colegas e responder a questão J:
 - J. Como os gametas se encontram no processo de fecundação?

8. A partir da união dos gametas das plantas da Geração F₁, foi formada a Geração F₂, com novas plantas, cada uma com dois alelos para a cor da ervilha

- Discutir com os colegas e responder as questões:
 - K. Consultando a tabela 1, quais são os fenótipos da geração F₂?
 - L. Qual é a proporção esperada de plantas com ervilhas verdes e com ervilhas amarelas?
 - M. Qual é a proporção de heterozigotos?

9. Preencher o formulário com as proporções fenotípicas e genotípicas encontradas na Geração F₂

10. Preencher o restante do formulário

- os gametas formados a partir da geração parental (Área II),
- os fenótipos e genótipos das plantas da geração F₁ selecionadas para o cruzamento (Área IV),
- os gametas gerados a partir da geração F₁ (Área V).

Respostas

1. Caderno de procedimento

- A.** Cada cromossomo homólogo carrega apenas uma cópia de cada alelo assim, quando eles se separam, os alelos também são separados.
- B.** Os gametas carregam apenas um dos cromossomos homólogos, durante a fecundação e os gametas são unidos em uma nova célula. Com essa união, os homólogos com alelos são novamente reunidos no núcleo da célula.
- C.** Tais indivíduos são denominados de homozigóticos porque carregam alelos iguais do mesmo gene.
- D.** Tais indivíduos são denominados de heterozigóticos pois carregam alelos diferentes do mesmo gene.
- E.** Alelos são formas alternativas de um determinado gene.
- F.** Não, a geração F₁ é composta por indivíduos com apenas um dos fenótipos parentais, que é o da ervilha com semente amarela.
- G.** 100% dos fenótipos são de ervilhas amarelas.
- H.** Todas as ervilhas são amarelas porque, apesar de serem heterozigóticas (Vv), somente o alelo V é expresso no fenótipo, aparecendo apenas o fenótipo determinado por ele.
- I.** Cada planta da geração F₁, após a meiose, produzirá gametas que carregarão um único alelo do gene que determina a cor da ervilha, ou seja, eles terão ou o alelo V ou o alelo v.
- J.** Considerando que cada planta heterozigótica Vv pode produzir dois tipos diferentes de gameta, um carregando o alelo V e outro levando o alelo v, os gametas podem se encontrar nas seguintes combinações: VV, Vv ou vv.
- K.** Em F₂, os fenótipos são ervilhas amarelas e ervilhas verdes.
- L.** A proporção esperada de ervilhas amarelas é de 3 em 4 (3/4 ou 75%) e de ervilhas verdes de 1 em 4 (1/4 ou 25%), a famosa proporção de 3:1 (lê-se três para um).
- M.** A proporção de heterozigotos será a metade dos genótipos esperados, ou seja, de 1/2 (50%).

2. Formulário da atividade prática

Área I: Geração parental

- Planta 1A: Genótipo (vv); Fenótipo Verde
- Planta 1B: Genótipo (VV); Fenótipo Amarelo

Área II: Gametas da geração parental

- Gametas 2A e 3A: Alelo v
- Gametas 2B e 3B: Alelo V

Área III: Geração F₁

- Planta 5A: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo
- Planta 5B: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo
- Planta 6A: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo
- Planta 6B: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo

Área IV: Plantas da geração F₁ selecionadas para o cruzamento

- Planta 1D: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo
- Planta 1E: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo

Área V: Gametas da geração F₁

- Gametas 2D: (Combinação 1) Alelo v ou (Combinação 2) Alelo V
- Gametas 2E: (Combinação 1) Alelo V ou (Combinação 2) Alelo v
- Gametas 3D: (Combinação 1) Alelo V ou (Combinação 2) Alelo v
- Gametas 3E: (Combinação 1) Alelo v ou (Combinação 2) Alelo V

Área VI: Geração F₂

- Planta 5D: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo
- Planta 5E: Genótipo VV; Fenótipo Amarelo
- Planta 6D: Genótipo vv; Fenótipo Verde
- Planta 6E: Genótipo Vv; Fenótipo Amarelo

Observação: Os resultados dos genótipos e fenótipos acima são somente um exemplo. Os respectivos fenótipos e genótipos “Amarelo VV, Amarelo Vv, Amarelo Vv e Verde vv” devem aparecer, independentemente em relação à ordem.

3. A caixa de ovos de Mendel

Ao completar a atividade, seguindo o roteiro do caderno de procedimento, a caixa de ovos deve estar semelhante à figura 5.

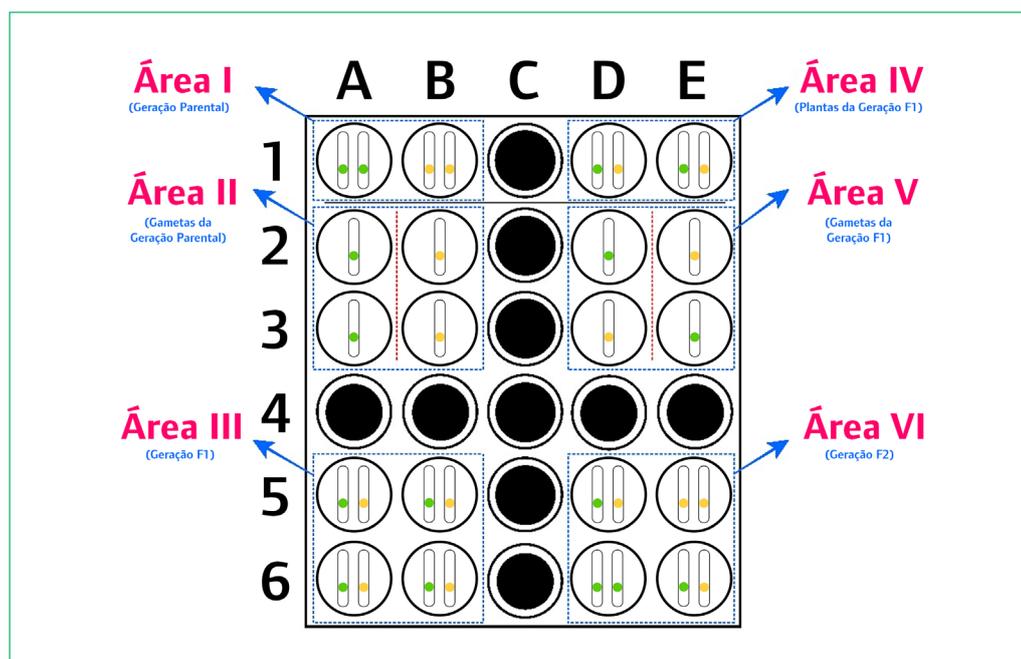


Figura 5. Esquema do modelo didático finalizado após a atividade. Estão indicadas as diferentes áreas, com os respectivos cromossomos e alelos.



Considerações finais

Alguns dos materiais utilizados nesta prática são reutilizáveis, como os cadernos de preparação do material e de procedimento, as caixas de ovos e os cromossomos de massa de modelar (há, no mercado, massinhas sem cheiro, que secam, ficam rígidas e são relativamente resistentes). Esta prática foi elaborada para ser uma prática de baixo custo, facilitando a aplicação da atividade pelo professor.

O professor poderá também reproduzir o vídeo explicativo da prática encontrado no YouTube, onde pode ser baixado ou reproduzido no próprio canal através do link: <https://youtu.be/Cy5bXwFCLv8>.

Agradecimentos

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Capes (CAPES) pela concessão da bolsa do Programa Institucional de Iniciação a Docência (PIBID) ao primeiro autor deste artigo no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Campus Belém (IFPA) onde foi desenvolvida a atividade.

Anexo 1

Formulário individual da atividade prática

● = ALELO V

● = ALELO v

Completar os quadros a seguir conforme o desenvolvimento da atividade:

ÁREA I =

PLANTA	GENÓTIPO	FENÓTIPO
1A		
1B		

ÁREA II =

GAMETA	ALELO	
2A e 3A		
2B e 3B		

ÁREA III =

PLANTA	GENÓTIPO	FENÓTIPO
5A		
5B		
6A		
6B		

Proporção Fenotípica da Geração F1 =

Proporção Genotípica da Geração F1 =

● = ALELO V

● = ALELO v

Completar os quadros a seguir conforme o desenvolvimento da atividade:

ÁREA IV =

PLANTA	GENÓTIPO	FENÓTIPO
1D e 1E		

ÁREA V =

GAMETA	ALELO
2D	
2E	
3D	
3E	

ÁREA VI =

PLANTA	GENÓTIPO	FENÓTIPO
5D		
5E		
6D		
6E		

Proporção Fenotípica da Geração F2 =

Proporção Genotípica da Geração F2 =

O gene *TPS1* e seu papel na anidrobiose



**Danyel Fernandes Contiliani^{1,2}, Vitor Nolasco de Moraes^{1,2},
Yasmin de Araújo Ribeiro^{1,2}, Tiago Campos Pereira^{1,2}**

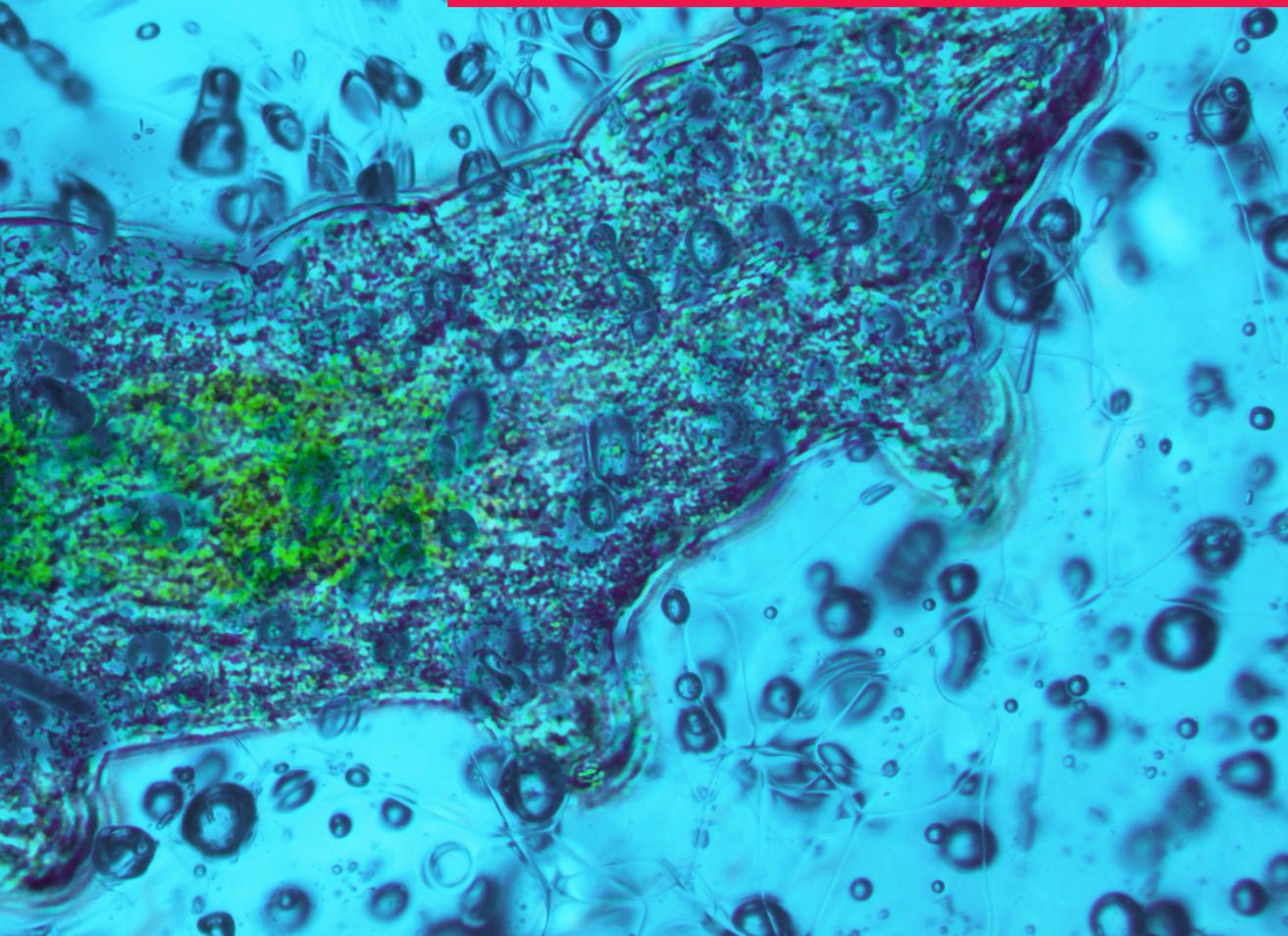
¹ Departamento de Biologia, FFCLRP, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

² Programa de Pós-Graduação em Genética, FMRP, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Autor para correspondência - tiagocampospereira@ffclrp.usp.br

Solvente - líquido em que se dissolve uma substância.

A vida sempre foi relacionada a um **solvente** orgânico que participa, de forma essencial, de processos biológicos celulares e sistêmicos: a água. Entretanto, algumas poucas espécies são capazes de sobreviver por longos períodos de seca em condições ambientais desafiadoras, por meio de um estado conhecido como anidrobiose. Em leveduras, essa tolerância ao estresse é parcialmente promovida pela expressão do gene *TPS1*, um dos elementos responsáveis pela via de biossíntese do açúcar trealose. Por sua vez, em situações de seca, a trealose age de maneira protetora nas células, impedindo a degradação de macromoléculas e danos permanentes às estruturas celulares, garantindo a recuperação das funções biológicas após a reidratação dessas células. Devido a essa capacidade, o gene *TPS1* e a trealose propriamente dita têm sido elementos-chave de diversas aplicações biotecnológicas nas ciências agrárias e médicas.



Vida na ausência de água

Frequentemente, a água é considerada como a matriz da vida e, portanto, indispensável para a sua ocorrência. Afinal, cerca de 60% da nossa massa corpórea corresponde à água. De fato, neste exato momento, inúmeras moléculas de água (H₂O) estão participando de reações bioquímicas que acontecem no organismo do leitor e em parte, por formação de ligações de hidrogênio. Essas reações não ocorreriam na ausência de H₂O, uma vez que esta age como um solvente orgânico e universal para o metabolismo adequado do nosso organismo. Entretanto, a incrível natureza do planeta Terra abriga algumas espécies que são capazes de sobreviver com apenas 0,1% da água corporal em situações de escassez hídrica, a dessecação extrema. Estes organismos podem ser bactérias, fungos, protistas, plantas e animais invertebrados. Um exemplo presente em nosso dia a dia é a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, popularmente conhecida como fermento biológico e comercializada a seco em supermercados.

Em 1702, uma descoberta marcante foi primeiramente relatada pelo microbiologista

Antony van Leeuwenhoek, enquanto analisava amostras secas de seu telhado por meio de seu microscópio. Inicialmente, Leeuwenhoek não observava nada além do esperado, apenas a poeira acumulada por tempos. De forma inesperada, alguns minutos após a adição de água às amostras, o cientista notou sinais de vida - pequenos organismos se movimentando. Ele os denominou 'animálculos', e deduziu que eles haviam sido preservados a seco naturalmente, em meio ao material que ele estava analisando. Quase dois séculos após essa descoberta, o zoologista Alfred Giard deu o nome de 'anidrobiose' (do grego, vida sem água) a esse estado dessecado, porém reversível, que alguns organismos conseguem permanecer em caso de seca extrema.

Organismos anidrobiontes (Figura 1) são capazes de se manter preservados a seco por ordem de décadas e até milênios, sem apresentar sinais de vida, em condições extremamente desafiadoras, como extremos de temperatura (~ **0 Kelvin** a + 151 °C), radiação ultravioleta, altas pressões hidrostáticas e vácuo. De forma reversível, quando as condições ambientais voltam a ser favoráveis, assim como a chuva após a estiagem, esses organismos são reidratados, suas taxas metabólicas normais são retomadas, desenvolvem-se e até mesmo se reproduzem.

Organismos anidrobiontes

- seres que são capazes de perder praticamente toda a água de seus corpos diante de situações de seca extrema. Nesse estado totalmente desidratado, o organismo não apresenta quaisquer atividades bioquímicas, celulares ou de metabolismo, porém pode retornar à vida após reidratação.

Zero Kelvin ou zero absoluto equivale a -273,15 °C da escala Celsius.

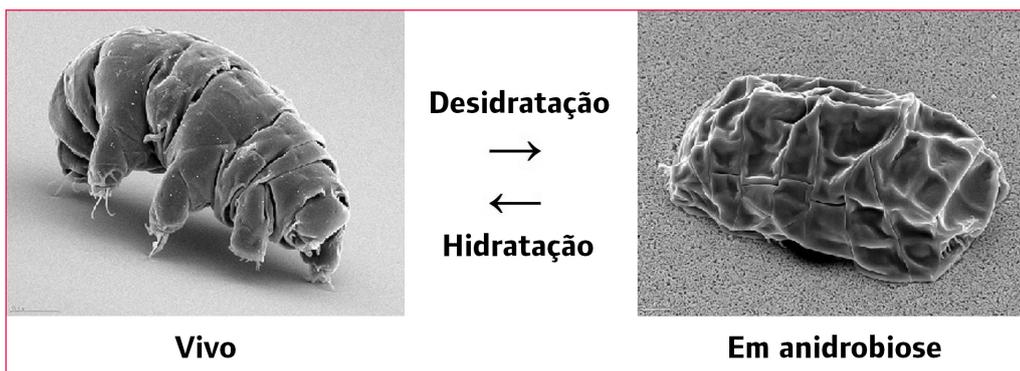


Figura 1.

O tardígrado é uma espécie de animal anidrobionte de aproximadamente 0,5 milímetro. Na esquerda, observa-se o animal ativo (hidratado); à esquerda, em anidrobiose (dessecado). Imagem de uso livre (CCBY), adaptada de Schokraie et al. (2010). PLoS ONE 5(3): e9502. doi:10.1371/journal.pone.0009502.

Por trás do fenômeno da anidrobiose existe um universo de estratégias genéticas e adaptações fisiológicas que atuam de forma protetora nas células desses organismos tão resistentes como, por exemplo, a produção de certas biomoléculas específicas e o envolvimento de uma maquinaria de reparo do DNA. Neste texto, mostramos, de forma

específica, como a produção e a atividade de uma enzima chamada trealose-6-fosfato sintase (TPS) está envolvida na proteção das células de algumas espécies, em cenários tão desafiadores para a vida, como a dessecação extrema, a partir do acúmulo de um açúcar chamado trealose.

O gene *TPS1*

Organismo-modelo - espécie não humana geralmente utilizada como alvo de estudos comparativos, por exemplo, rato, camundongo e mosca das frutas.

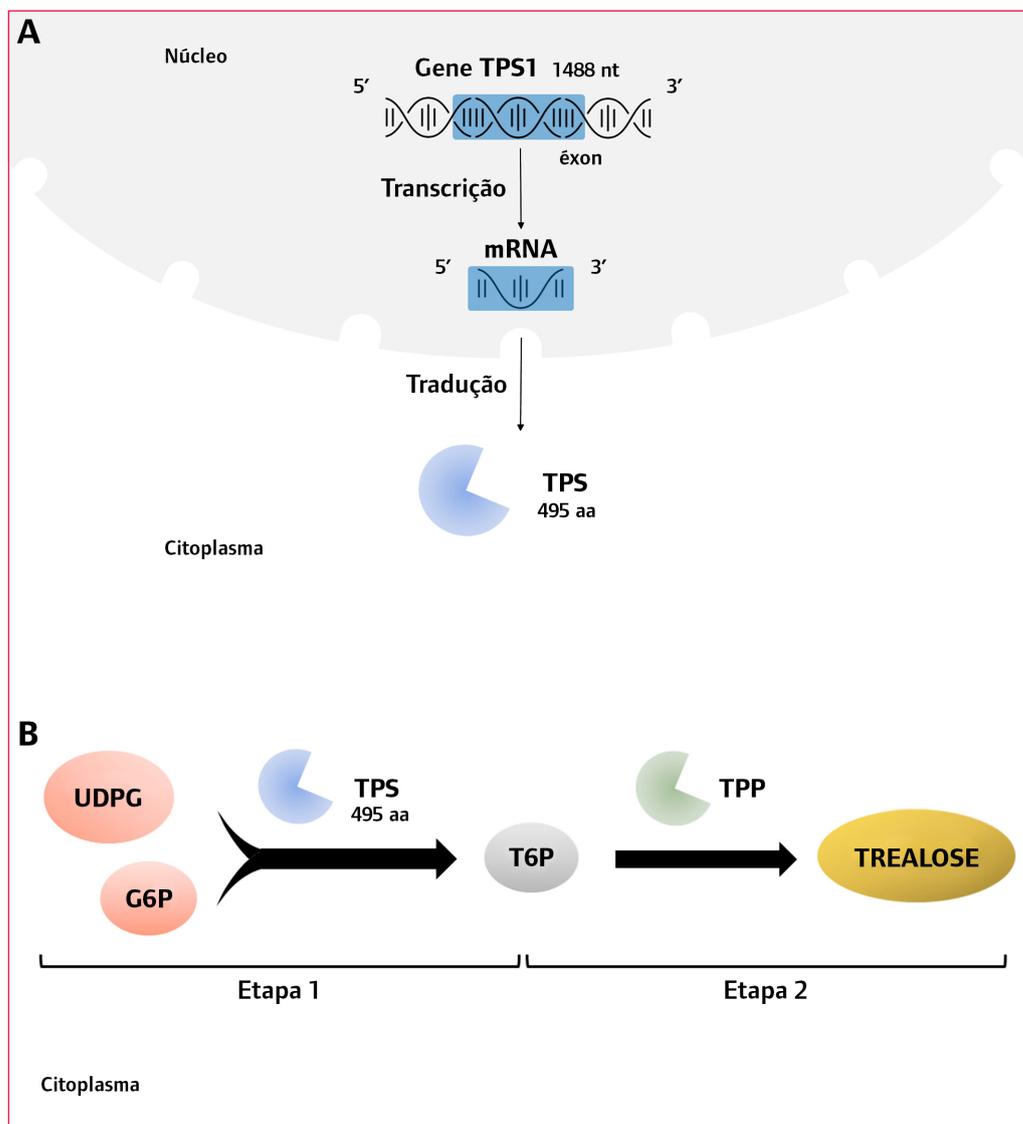
Estudos bioquímicos e genéticos da levedura *S. cerevisiae*, como **organismo-modelo**, revelaram que a via metabólica para a produção de trealose envolve um complexo de sete genes, sendo o gene *TPS1* (do inglês, *trehalose-6-phosphate synthase 1*) elementar para o processo.

De acordo com o banco de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI; Rockville Pike, Bethesda MD, EUA), o gene *TPS1* (Gene ID: 852423) de *S. cerevisiae* está localizado no cromossomo II e possui um único éxon, com total de 1488 nucleotí-

deos (nt). O produto desse gene é a enzima trealose-6-fosfato sintase (TPS), com um conteúdo total de 495 resíduos de aminoácidos (aa), considerada fundamental para síntese bioquímica da trealose (Figura 2A).

Em bactérias, leveduras e plantas, a síntese da trealose é um processo de duas etapas (Figura 2B). Inicialmente – etapa 1 – a enzima TPS interage com as moléculas glicose-6-fosfato (G6P) e uridina difosfato-glicose (UDPG), catalisando a transferência de glicose de UDPG para G6P e, portanto, a formação de trealose-6-fosfato (T6P). Em seguida – etapa 2 –, uma outra enzima, a trealose fosfatase (TPP), interage com a molécula de T6P, convertendo-a em trealose.

Figura 2. Síntese de trealose em eucariontes. **A)** O gene *TPS1* possui um único éxon com total de 1488 nucleotídeos. Após os processos de transcrição e tradução, o produto desse gene é uma proteína com 495 aminoácidos, a trealose-fosfato-sintase (TPS), que atua na síntese de trealose. **B)** A síntese de trealose é dividida em duas etapas. Etapa 1 - o produto do gene *TPS1*, a enzima trealose-fosfato-sintase (TPS), utiliza os açúcares glicose-6-fosfato (G6P) e uridina difosfato-glicose (UDPG), produzindo trealose-6-fosfato (T6P) e uridina difosfato (UDP; não mostrada). Etapa 2 - a enzima trealose fosfatase (TPP) converte T6P em trealose. Imagem construída por Ribeiro Y.A., utilizando elemento gráfico da *Noun Project* (DNA por Linseed Studio).



Trealose e seu papel fisiológico

Dissacarídeo não redutor - união de dois açúcares simples, monossacarídeos, por uma ligação covalente O-glicosídica. Limitando-se à forma cíclica, fechada, um dissacarídeo não-redutor não apresenta um grupo cetona ou aldeído como agente redutor e, assim, é impedido de sofrer oxidação, isto é, doar elétrons para outras moléculas. Sua estrutura molecular só adquire a forma aberta, com grupamentos livres para sofrer oxidação, a partir da quebra, na hidrólise.

Não higroscópico - que não absorve água do ambiente.

Vitrificação - processo no qual o citoplasma é substituído por uma matriz orgânica sólida, tal como um vidro.

Descoberta em 1832 por H.A.L. Wiggers, a trealose consiste em um **dissacarídeo não redutor**, formado por duas moléculas de glicose unidas por uma **ligação glicosídica**, o que a torna uma molécula consideravelmente estável e permitindo que ela interaja com outras diversas macromoléculas. Sua decomposição, facilitada pela enzima trealase, resulta na produção de duas moléculas de glicose, servindo de fonte energética e nutritiva em diversas espécies de bactérias, fungos, plantas e animais invertebrados.

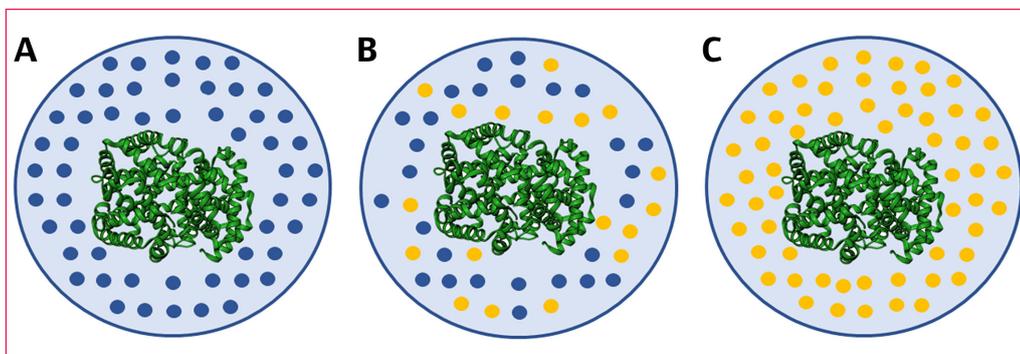
De forma interessante, os aspectos estruturais da trealose são considerados únicos dentre outros açúcares comuns. Seus cristais são de natureza **não higroscópica e amorfa**. Além disso, em estado seco, sua estabilidade é mantida sob condições de altíssimas temperaturas por tempos indefinidos – de meses a anos. Considerando essas características, a trealose é capaz de atuar como um estabilizador, sem reagir com as demais moléculas, e crioprotetora em células que se encontram em seca, atuando como um agente importante para o fenômeno da anidrobiose.

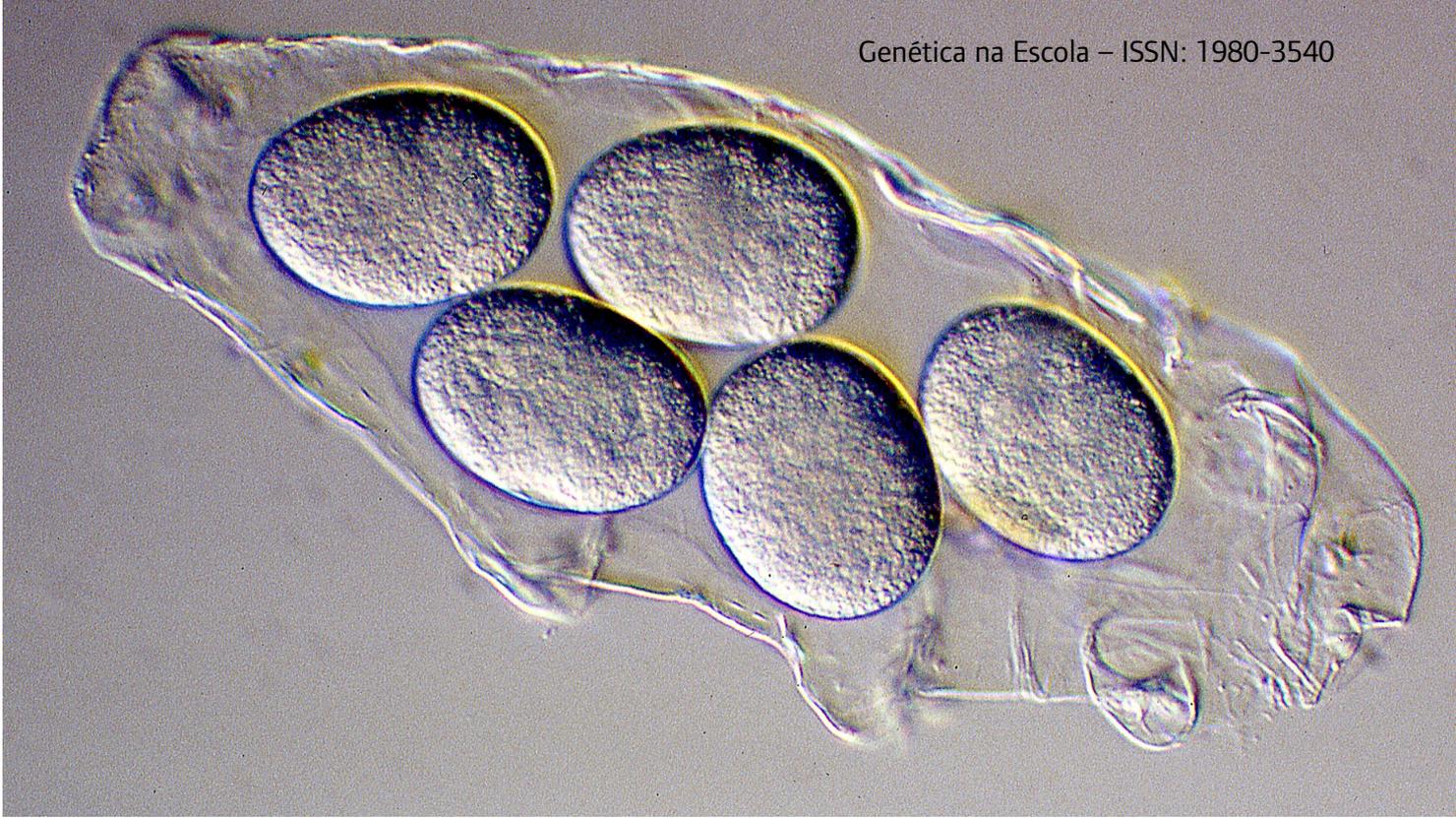
Uma vez estando em um cenário de sequidão (pouca umidade no ar), os organismos anidrobiontes começam a ter perdas excessivas de água, desidratam-se e, como uma resposta fisiológica a esse estresse hídrico, o gene *TPS1* tem sua expressão induzida. A indução na expressão gênica resulta no aumento considerável de seu produto (TPS) e, conseqüentemente, no aumento de trealose dentro das células (Figura 3). Nesse contexto, existem dois possíveis mecanismos concomitantes que explicam como o acúmulo de trealose atua diretamente na proteção de biomoléculas (e.g., DNA, RNA, proteínas) e estruturas celulares: (i) substituição de água e (ii) **vitrificação**.

Ligação glicosídica - ligação covalente entre dois monossacarídeos; formada quando um grupo hidroxila de uma molécula de açúcar reage com o carbono anomérico (*i.e.*, carbono 1) de outro.

Amorfo - sem forma ou organização determinada.

Figura 3. Manutenção da estabilidade de macromoléculas durante o processo de dessecação. Observar o citoplasma da célula (região dentro do círculo) ao longo do processo. **A)** Condição normal de uma célula hidratada (pontos azuis representam moléculas de H₂O). **B)** Conforme ocorre a perda excessiva de água (desidratação), a síntese de trealose (pontos alaranjados) é induzida. **C)** Condição de dessecação extrema em que o acúmulo de moléculas de trealose promove a estabilidade termodinâmica de macromoléculas gerais (estrutura central em verde). Imagem construída por Contiliani D.F, a partir de Soman, J. e Olson J.S. DOI: 10.2210/pdb4MQJ/pdb.





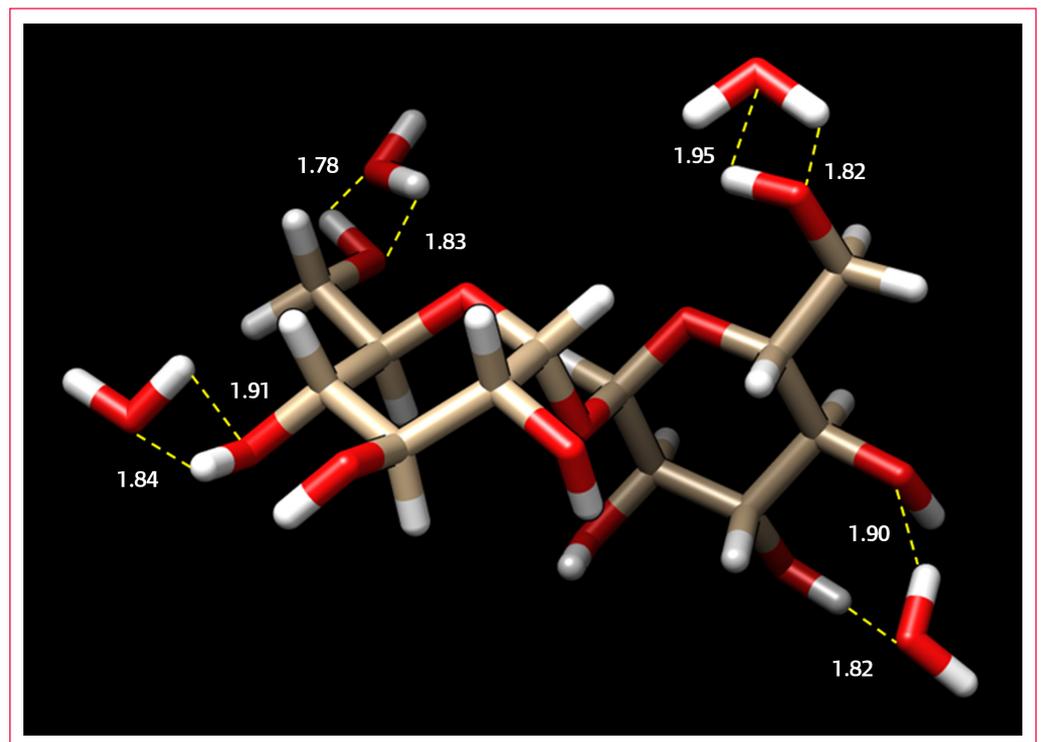
Em condições normais, todas as macromoléculas são geralmente estabilizadas por moléculas de H₂O que realizam ligações de hidrogênio ao redor dessas moléculas, formando uma camada de hidratação. O primeiro mecanismo – substituição de água – ocorre quando a célula se encontra em processo de dessecação e chega a perder (quase totalmente) seu

conteúdo de água. Após a síntese exacerbada de trealose, seu acúmulo no interior celular ocupa o espaço que antes era tomado por moléculas de H₂O. Assim, as moléculas de trealose também interagem com as macromoléculas por ligações de hidrogênio (Figura 4), de uma maneira parecida com as moléculas de H₂O, estabilizando toda a matriz celular.

Figura 4.

A trealose pode realizar ligações de hidrogênio com biomoléculas de forma semelhante à água.

A imagem ilustra ligações de hidrogênio (linhas tracejadas amarelas) entre a trealose (estrutural molecular maior) e quatro moléculas de água (em formato de "v", nos quatro cantos da imagem), em que suas distâncias atômicas são representadas numericamente em **ångström** (Å). Observe que tanto as moléculas de água quanto a trealose podem realizar essas ligações de hidrogênio com diversas biomoléculas (proteínas e DNA). Imagem: Danyel Fernandes Contiliani, por meio do software aberto UCSF Chimera 1.4.



Ångström - equivalente a 10^{-10} metro.

O segundo mecanismo – vitrificação – consiste na formação de uma espécie de biovidro no interior das células em decorrência do acúmulo de trealose. Esse biovidro consiste de uma matriz fluída de alta viscosidade capaz de paralisar todas as reações químicas, estabilizando todas as biomoléculas por longos períodos a seco. Além disso, esse processo impede a formação de cristais de água, evitando o rompimento das células. Quando essas células são reidratadas, o metabolismo normal da célula é retomado.

Trealose e biotecnologia

A elucidação da via bioquímica de síntese da trealose abriu portas para diversos avanços tecnológicos na produção industrial em larga escala desse açúcar. Assim, o aprimoramento dos processos de produção permitiu a expansão de estudos sobre a trealose e de suas aplicações na ciência e na indústria.

Na indústria alimentícia, a trealose é utilizada na preservação de alimentos a seco e congelados, mantendo diversos aspectos importantes em relação à qualidade, como em relação à quantidade de nutrientes, a cor e o sabor. Na indústria de cosméticos, atua impedindo a emissão de odores do corpo humano, mas também seu caráter não higroscópico é considerado para a preservação e eficiência de cremes e desodorantes, bloqueando a retenção de umidade. Na área da saúde, a trealose também teve sua eficácia testada para diversos usos, como a preservação de órgãos e tecidos a seco e congelados, no tratamento contra perda mineral óssea e de forma atenuante dos sintomas de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e doença de Huntington. Por fim, na área agrícola, a trealose é utilizada para aumentar a preservação de plantas ornamentais comercializadas e seu gene codificador *TPS1* é utilizado na produção de plantas transgênicas resistentes a estresses **abióticos** (e.g., seca, frio).

Embora a trealose possua um grande potencial biotecnológico para a aplicação em diversas áreas, seus mecanismos fisiológicos em humanos, incluindo seus papéis no tratamento de doenças (citadas anteriormente), ainda se mantêm pouco compreendidos. Portanto, a partir do surgimento de mais estudos bioquímicos da trealose, novos *insights* poderão abrir portas para novas aplicações biotecnológicas.

Conclusão

A identificação do gene *TPS1*, por volta dos anos 1990, permitiu desvendar os processos fisiológicos e metabólicos do açúcar trealose em uma diversidade de organismos, atuando em diferentes papéis biológicos, de reserva energética em vespas ao papel **osmoprotetor**

Osmoprotetor - classe de pequenas moléculas orgânicas que auxiliam o organismo a sobreviver ao estresse osmótico causado pelo desequilíbrio de água no interior da célula.

Abióticos - conjunto de fatores físicos e químicos (não biológicos).



em cenários de anidrobiose. Em particular, o papel da trealose na anidrobiose ocorre, de forma fundamental, gerando uma estabilidade molecular nas células em situações de escassez de água. Para tal, a expressão do gene *TPS1* é fortemente induzida à medida que as células são desidratadas. Devido a esse mecanismo natural, a trealose tem sido alvo de muitas aplicações biotecnológicas, uma vez

que a preservação de materiais biológicos a seco e a criação de plantas resistentes à seca são de grande interesse econômico. Nesse sentido, o fomento à pesquisa científica sobre genes associados à trealose e o desenvolvimento de tecnologias baseadas nas particularidades físico-químicas desse açúcar poderão impactar áreas essenciais para a sociedade, como a agricultura e a medicina.



Para saber mais

CAI, X.; SEITL, I.; MU, W.; ZHANG, T.; STRESSLER, T.; FISCHER, L.; JIANG, B. Biotechnical production of trehalose through the trehalose synthase pathway: current status and future prospects. *Applied microbiology and biotechnology*, v. 102, n. 7, p. 2965-2976, 2018.

KONDRAK, M.; MARINCS, F.; KALAIPOS, B.; JUHASZ, Z.; BANFALVI, Z. Transcriptome analysis of potato leaves expressing the trehalose-6-phosphate synthase 1 gene of yeast. *PLoS one*, v. 6, n. 8, 2011.

TUNNACLIFFE, A.; LAPINSKI, J. Resurrecting Van Leeuwenhoek's rotifers: a reappraisal of the role of disaccharides in anhydrobiosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, v. 358, n. 1438, p. 1755-71, 2003.

O gene *CFTR* e sua associação com o desenvolvimento da Fibrose Cística*

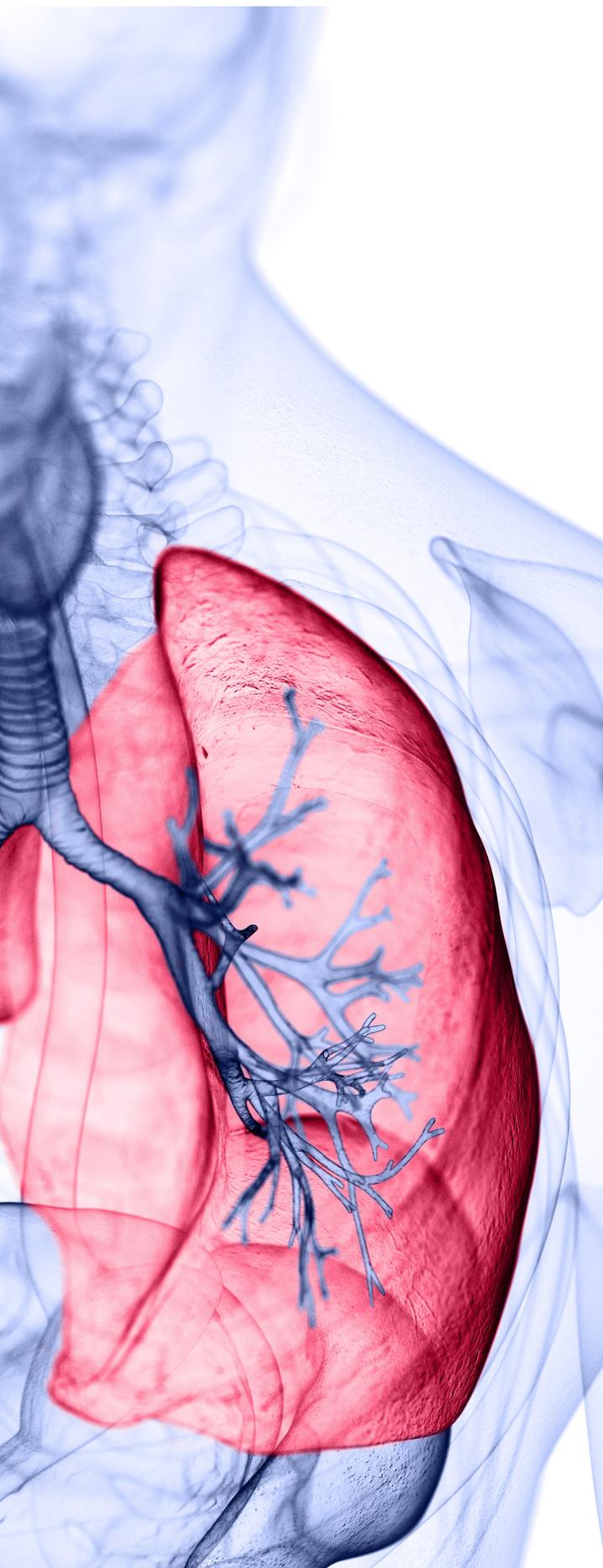
**Nayane Soares de Lima¹, Kamilla de Faria Santos²,
Caroline Christine Pincela da Costa²,
Jéssica Barletto de Sousa Barros²,
Rayana Pereira Dantas de Oliveira²**

¹ Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde,
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG),
Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB II),
UFG, Goiânia, GO

² Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular,
Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG),
Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB II),
UFG, Goiânia, GO

Autor para correspondência - nayanes00@gmail.com

* Atividade proposta pela disciplina de Tópicos Especiais em Genética:
Ensino de Genética, do Programa de Pós-Graduação em Genética e
Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás (PPGBM-UFG).



A Fibrose Cística (FC), também conhecida por mucoviscidose, é uma doença genética de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR* (do inglês *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Esse gene codifica uma proteína transmembranar de mesmo nome, inserida na membrana apical de células epiteliais, que transporta cloreto (Cl^-) e bicarbonato (HCO_3^-). Diversas mutações nesse gene estão relacionadas com o desenvolvimento da doença, sendo a F508del (c.1522_1524del ou p.Phe508del, de acordo com as normas do HGVS) a mais frequente, acarretando na degradação proteica. A ausência dessa proteína desencadeia um desequilíbrio hidrossalino e alteração do pH do fluido superficial das células epiteliais, afetando órgãos como pulmão, pâncreas e glândulas do trato gastrointestinal. Essas alterações levam ao acúmulo de muco espesso na superfície epitelial, especialmente nos pulmões, que torna o indivíduo suscetível a infecções pulmonares recorrentes, uma das principais características da doença e a maior causa de morte prematura na FC.

Entendendo a Fibrose Cística

Herança monogênica - aquela que é determinada por um único gene.

Condição histológica cística e fibrótica - situação determinada pela formação de cistos (lesões) e substituição do epitélio glandular pancreático por tecido conjuntivo.

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica **multissistêmica** de **herança monogênica autossômica recessiva**. Os afetados pela doença precisam herdar duas cópias defeituosas do gene *CFTR*, um alelo mutado de origem materna e um de origem paterna (Figura 1).

Com um histórico conhecido desde a Idade Média, a FC era conhecida como “Feitiço da criança salgada”, hoje em dia, sabe-se que tal fato se deve à presença do suor salgado em afetados pela FC, característica que tem relevância no diagnóstico da doença. O nome FC foi atribuído em meados da década de 30, devido à **condição histológica cística e fibrótica** do pâncreas. Posteriormente, um estudioso chamado Farber propôs denominá-la de mucoviscidose, devido ao aumento característico da viscosidade dos mucos corporais nos acometidos pela doença.

Doença multissistêmica - aquela que acomete diversos órgãos.

Doença autossômica recessiva - caracterizada pelo acometimento tanto de homens quanto de mulheres na mesma proporção (pois o gene alterado não se encontra em cromossomos sexuais), sendo necessária a presença de um alelo recessivo mutado herdado do pai e um herdado da mãe para que a doença se manifeste.

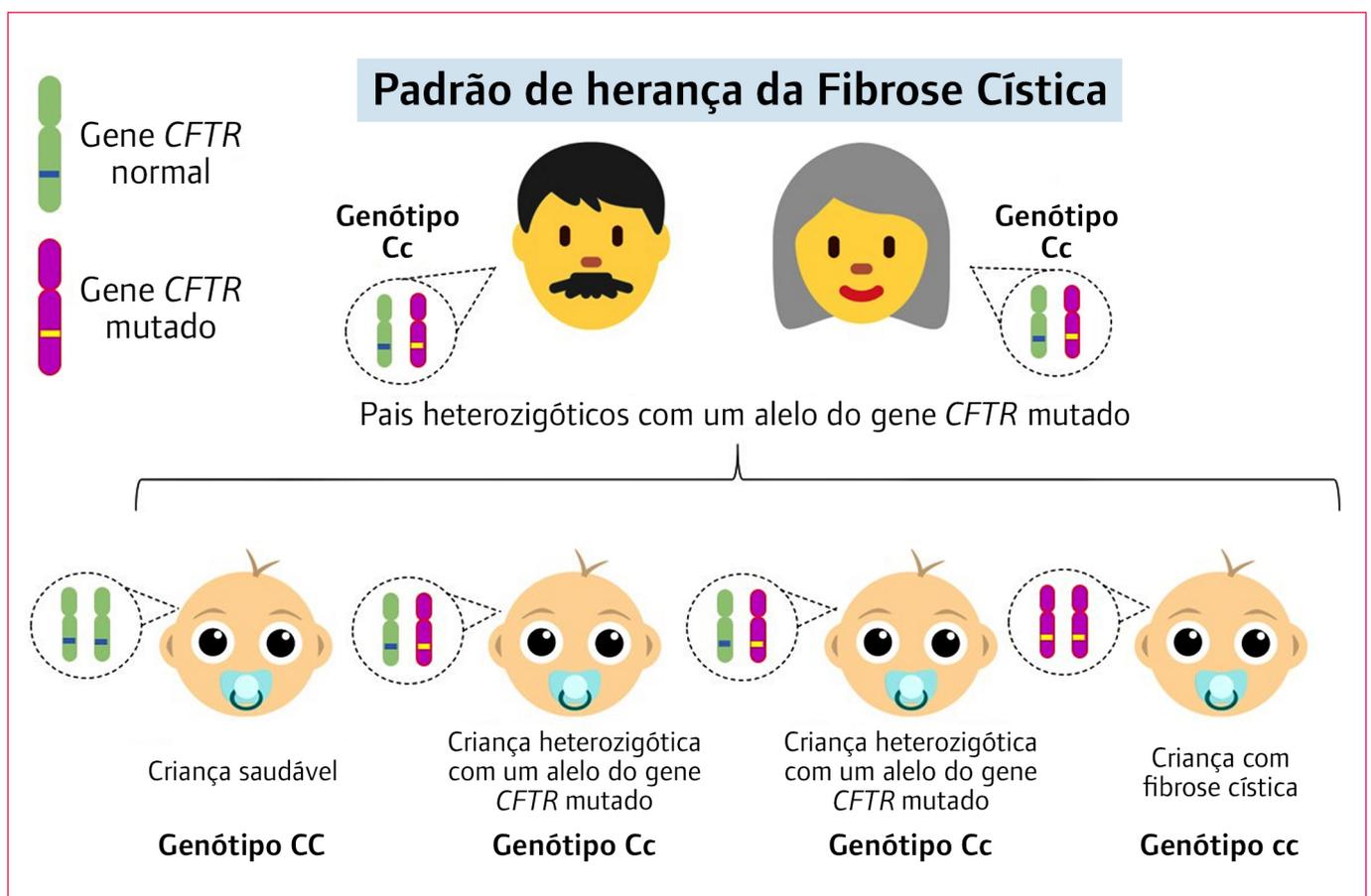


Figura 1. Representação esquemática do padrão de herança da fibrose cística.

Bronquiectasia - condição em que há a dilatação irreversível de brônquios, causada por lesões na parede das vias aéreas decorrente, principalmente, de infecções e inflamações crônicas. Esse quadro dificulta a secreção de muco.

Teste do Tripsinogênio Imunorreativo - é um teste realizado para identificação da fibrose cística e funciona como um indicador indireto da doença, pois avalia a integridade da função pancreática. O tripsinogênio é um precursor da enzima pancreática tripsina, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com a doença.

Características fenotípicas - características visíveis de um determinado organismo/ indivíduo. É o resultado da expressão do genótipo e da interação com o ambiente.

Doença sinopulmonar crônica - doença caracterizada por complicações pulmonares, geralmente infecções.

Depuração mucociliar - mecanismo de autolimpeza das vias aéreas no sistema respiratório.

Figura 2. Mutações no gene *CFTR* causam alterações no fluxo fisiológico de íons Cl^- e água, processo que afeta, principalmente, o pulmão e o pâncreas, desencadeando um processo obstrutivo devido à produção anormal de muco espesso.

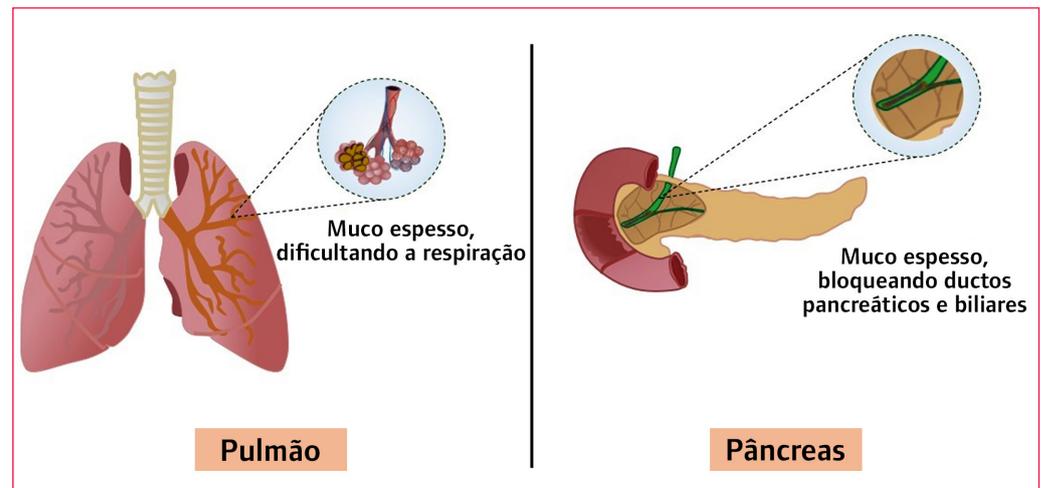
Mais de 85.000 pessoas em todo o mundo são afetadas pela FC, doença que acomete em sua maioria a população caucasiana. No Brasil, sua incidência é estimada em 1:7.576 nascidos vivos. O início dos sintomas da FC é altamente variável, e dependente do tipo de mutação presente no gene *CFTR*, podendo surgir indícios desde a fase intrauterina, bem como no final da adolescência e também na idade adulta. Como sintomas principais, apresentam-se: tosse persistente com presença de muco espesso, chiado no peito e falta de ar, infecções frequentes podendo ocasionar pneumonia, distúrbios intestinais como obstrução e/ou fezes oleosas, perda de peso ou a dificuldade em ganho de peso, suor salgado, entre outros. A FC é marcada por algumas **características fenotípicas**, como: **doença sinopulmonar crônica**, anormalidades gastrointestinais e/ou nutricionais, síndrome de perda de sal, alterações na fertilidade, infecções pulmonares recorrentes, insuficiência pancreática, diabetes *mellitus*, entre outras complicações que variam de acordo com a idade do afetado.

Dentre as complicações clínicas da FC, os distúrbios respiratórios são a principal causa de morte entre os pacientes. O aparelho respiratório é comprometido de forma progressiva e intensa ocasionando declínio na função pulmonar do indivíduo. Assim, os afetados se tornam predispostos a diversas

complicações respiratórias como sinusite, bronquite, pneumonia, **bronquiectasia**, fibrose e falência respiratória.

O diagnóstico precoce da doença é responsável pelo aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida do paciente com FC. Os testes para diagnóstico são baseados em mensurar os níveis de **tripsinogênio imunorreativo**, o qual pode ser realizado através do teste do pezinho na triagem neonatal. Os recém-nascidos com o teste positivo são submetidos a novo teste, caso ocorra um segundo resultado positivo, o diagnóstico de FC é confirmado mediante o teste do suor para dosagem de cloreto. Para auxiliar e proferir certeza em relação ao diagnóstico, é solicitado um teste genético para identificar a presença de mutações no gene *CFTR*.

Em consequência dessas mutações, ocorre a desregulação na atividade enzimática da proteína *CFTR*, levando a um desequilíbrio hidrossalino nas células epiteliais das vias aéreas e, conseqüentemente, na consistência do muco, que se torna mais espesso e seco que o normal (Figura 2), prejudicando a eliminação de secreções. Em um indivíduo saudável, as células epiteliais de revestimento pulmonar conseguem secretar substâncias capazes de matar bactérias, enquanto, a camada mucociliar dessas células realiza o arraste de restos celulares decorrentes de tal processo (**depuração mucociliar**).



Devido ao ambiente criado na superfície epitelial em decorrência da doença, os pulmões tornam-se frágeis e suscetíveis à colonização

por bactérias oportunistas, que contribuem para o surgimento de inúmeras infecções no trato respiratório. Dessa forma, esse proces-

so infeccioso agrava o quadro obstrutivo característico da fisiopatologia da FC, no qual a infecção crônica do aparelho respiratório se mostra como principal mecanismo contribuinte para o declínio da função pulmonar, acarretando em eventual óbito dos doentes.

O perfil microbiológico existente na FC é considerado intrigante, uma vez que, mesmo com a **antibioticoterapia** constante, esses pacientes são acometidos por infecções pulmonares recorrentes causadas por um número restrito de microrganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, bactérias do complexo *Burkholderia cepacia*, entre outros, que compartilham entre si a característica de colonização de difícil erradicação. Mesmo com diversos estudos, permanecem obscuras as respostas do que estaria por trás dessa propensão à infecção por microrganismos específicos nos pacientes com FC.

As bactérias do complexo *B. cepacia* ganharam notoriedade na doença em meados da década de 80, quando foi descoberto seu alto potencial de transmissão entre os pacientes com FC, tanto dentro como fora do ambiente hospitalar. É importante enfatizar que a maioria dos afetados pela FC hospeda cepas geneticamente distintas umas das outras.

O filme “A cinco passos de você” (*Five Feet Apart*), lançado em março de 2019, relata tal fato. A história retrata a vida de dois adolescentes afetados por FC que, em meio à rotina hospitalar, se apaixonam. Um dos personagens é portador de uma cepa do complexo *B. cepacia*, considerada a mais virulenta e resistente, enquanto a outra está à espera de um transplante pulmonar.

As características fenotípicas da doença apresentadas no filme são principalmente, o comprometimento pulmonar, evidenciado pelo fornecimento contínuo de oxigênio dos protagonistas, a tosse persistente e a dificuldade ao respirar. Além disso, como mencionado anteriormente, os pacientes FC devem evitar o contato com outros afetados pela doença, devido às possíveis infecções cruzadas, e ao fato de não estarem imunologicamente preparados para combater cepas diferentes.

O enredo do filme aborda exatamente a dificuldade de evitar contato, enfocando no aspecto psicossocial dos afetados que sofrem com limitações sociais e de convivência, principalmente com outros pacientes de FC, que poderiam fornecer conforto uns aos outros, além de compreender melhor do que ninguém a realidade enfrentada por eles. Destaca-se assim, a importância da divulgação sobre a doença, e a relevância de pesquisas que busquem elucidar os mecanismos da FC, contribuindo com a melhora no diagnóstico e no desenvolvimento de possíveis terapias personalizadas e de precisão.

A fibrose cística do ponto de vista gênico: O gene *CFTR*

Em 1983, cientistas notaram que o tecido epitelial de pacientes com FC era impermeável a íons cloreto, levando-os a crer que algum canal transportador desse íon seria defeituoso. As investigações resultaram na identificação do gene da FC, o *CFTR*, regulador de condutância transmembranar da fibrose cística, que codifica a proteína CFTR, e que atua como um canal iônico. Esse gene está localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31.2) e contém 26 íntrons e 27 éxons (Figura 3).

A proteína CFTR é constituída por 1480 aminoácidos e, como citado anteriormente, atua como um canal de cloreto (Cl^-) e bicarbonato (HCO_3^-), que regula o equilíbrio hidrossalino. No entanto, essa proteína também é apta a regular outros **canais iônicos**, relacionando-se com a composição de fluidos no tecido epitelial. A CFTR é identificada na membrana apical de células epiteliais. Embora o déficit dessa proteína acometa vários órgãos, cada órgão dependente da CFTR expressa essa disfunção de forma diferente.

Nos pulmões, a falha no transporte de cloreto e sódio diminui o volume de líquidos na superfície das vias respiratórias, comprometendo a depuração mucociliar. Esse processo

Antibioticoterapia - tratamento de pacientes com sinais e sintomas de infecção através da administração de antimicrobianos. A antibioticoterapia tem a finalidade de curar uma doença infecciosa.

Canais iônicos - são proteínas de membrana que atuam como um poro na bicamada lipídica e permitem a passagem seletiva de íons (potássio, sódio e cálcio) entre o meio extracelular e intracelular.

resulta em produção de muco espesso, característico da doença, que obstrui as vias aéreas e compromete os mecanismos de defesa,

favorecendo a instalação de infecções. Eventualmente, isso pode causar insuficiência respiratória, a principal causa de morte por FC.

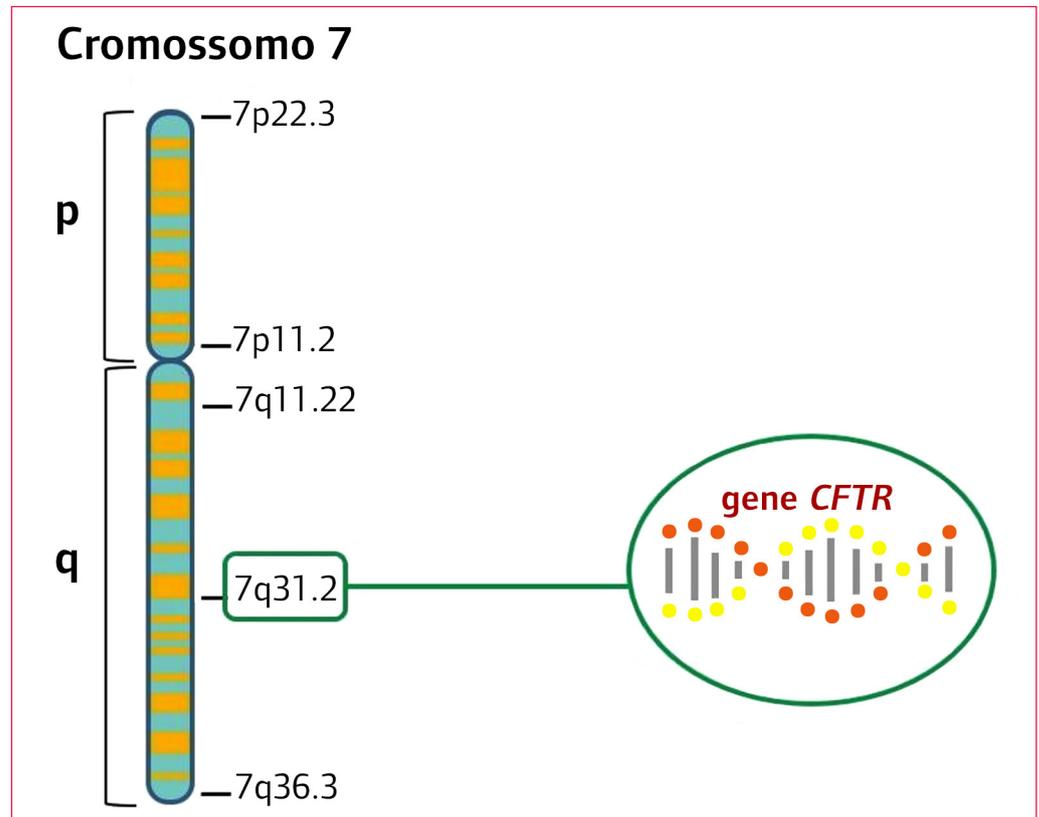


Figura 3.

Representação esquemática da posição do gene *CFTR*, localizado no braço longo do cromossomo 7 humano, região 3, banda 1, sub-banda 2.

Transporte transepitelial - transporte que ocorre quando moléculas se movem através do epitélio.

Autólise - refere-se à destruição de uma célula, através da ação das suas próprias enzimas, também conhecida como autodigestão.

Proteassomo - Complexo proteico responsável pela degradação de proteínas danificadas, que não foram corretamente enoveladas ou das quais a célula não precisa mais.

Além de problemas respiratórios, o déficit no **transporte transepitelial** pode gerar manifestações em outros órgãos. Dentre essas, têm-se: o acúmulo de cloreto (pela absorção inadequada) ou depleção de sódio (pela perda excessiva de suor), subfertilidade (causada por alterações nos ductos deferentes), desnutrição, diabetes e insuficiência pancreática (decorrente da redução hídrica e maior acidez, bloqueando os ductos pancreáticos e contribuindo para **autólise** e **fibrose** do pâncreas).

Desde a descoberta do gene *CFTR* em 1989, aproximadamente 2.000 variantes comprometedoras da biossíntese da proteína foram descritas. A mutação F508del (também chamada de $\Delta F508$) é a mais frequente em várias populações, incluindo a brasileira. Essa mutação é caracterizada pela ausência de uma sequência de três nucleotídeos (uma citosina e duas timinas), acarretando na deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína. Como consequência da mutação, o processamento da *CFTR* é prejudicado. A proteína é aprisionada no retículo endoplasmático e, posteriormente, degradada pelo **proteassomo**.

A gravidade da doença está relacionada a fatores ambientais, **genes modificadores** e a classe das mutações presentes no gene *CFTR*. Classificam-se as mutações nesse gene em seis classes: a) - mutações de classe I resultam em ausência de sín-

Fibrose - condição caracterizada pela formação ou desenvolvimento de tecido conjuntivo em determinado órgão ou tecido, como parte da cicatrização normal ou decorrente de um processo patológico.

Genes modificadores - genes que influenciam na ação ou expressão de outros genes.

tese de RNAm ou da proteína, acarretando em redução drástica ou ausência da proteína; b) - mutações de classe II resultam em maturação proteica defeituosa e degradação prematura, o que acarreta na redução da quantidade de proteína funcional; c) - mutações de classe III geram regulação anormal da função do canal como a diminuição de ligação e hidrólise de ATP; d) - mutações de classe

IV acarretam em defeito na condutância ou abertura do canal de cloreto; e) - mutações de classe V são caracterizadas pelo número reduzido de transcritos funcionais do gene *CFTR*; Mutações de classe VI resultam em **turnover** acelerado e precoce da proteína na superfície celular. As classes I, II e III provocam um quadro mais grave da doença, se comparadas às classes IV, V e VI (Figura 4).

Turnover proteico - processo fisiológico de produção e degradação de proteínas sintetizadas por um organismo.

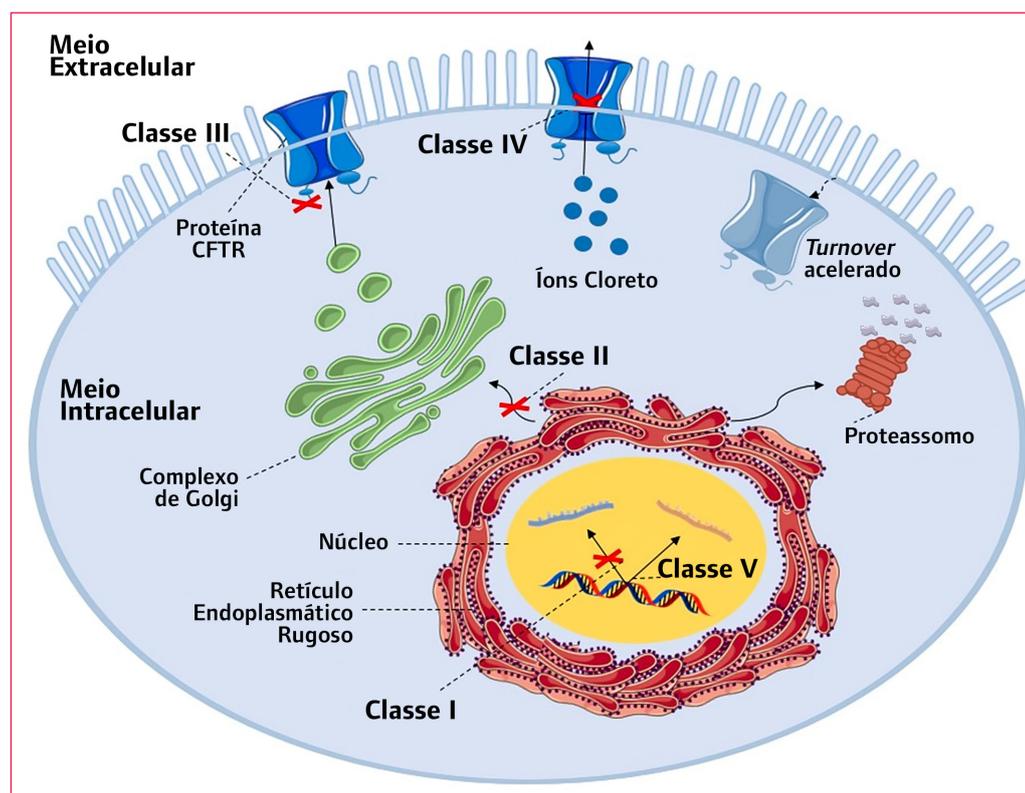


Figura 4. Diferentes classes de mutações do gene *CFTR*. As mutações de classe I causam a ausência de síntese proteica; nas mutações de classe II tem-se a maturação proteica defeituosa e degradação prematura; em mutações de classe III ocorre a regulação desordenada, como a diminuição de ligação e hidrólise de ATP; nas mutações de classe IV a condutância ou a abertura do canal de cloreto é defeituosa; mutações de classe V são caracterizadas pelo número reduzido de transcritos *CFTR*; enquanto, em mutações de classe VI há "turnover" acelerado e precoce na superfície celular.

Convém destacar que um indivíduo afetado pode ter uma certa mutação em homozigose ou seu quadro pode resultar da combinação de duas mutações distintas, que podem ser até de classes diferentes, o que configura a situação chamada de heterozigose composta. Em pacientes com FC, o rastreamento das mutações presentes no gene *CFTR* pode ser complexo e caro. Porém, nesse cenário, o fato de que a F508del é a mais frequente torna a sua triagem inicial por métodos simples e baratos mais factível, pois a investigação molecular pode começar primeiramente pelo seu rastreamento.

Estima-se que, mundialmente, a prevalência desta mutação entre os afetados por FC gira em torno de 70%. No Brasil, a frequência de pacientes FC com a mutação é de 47-48,4%. Essa diferença pode ser devido à grande mis-

cigenação presente no país, que possui elevada contribuição das ancestralidades africana e nativo americana, resultando em uma menor frequência quando comparada a populações de ancestralidade europeia, nas quais a frequência da alteração é elevada.

Investigar a variabilidade genética entre pacientes com FC fornece informações sobre a doença e possibilita a elaboração de novas opções terapêuticas. Assim, por ser a mais prevalente dentre as mutações em *CFTR*, a F508del tornou-se a primeira a ser rastreada no diagnóstico molecular da doença.

A FC não tem cura, porém os avanços nas opções terapêuticas têm ajudado a melhorar a qualidade de vida dos pacientes, possibilitando uma vida mais longa e saudável. A compreensão sobre as diferentes mutações

em *CFTR* e como essas afetam a produção, estrutura e função da proteína direcionaram as pesquisas para terapias específicas para os tipos de mutações.

Essas pesquisas levaram ao desenvolvimento de moduladores da proteína *CFTR*, esses divididos em duas classes: potencializadores e corretores. Os potencializadores são medicamentos que aumentam/potencializam a função da proteína já expressa na membrana celular. No caso de mutações de classe II e IV, estes atuam ampliando o tempo de abertura da *CFTR*.

Os corretores são medicamentos que atuam na proteína que não é expressa na membrana celular. Em mutações de classe II, por exemplo (F508del), a proteína produzida é reconhecida pela maquinaria celular como anormal e, então é degradada antes de chegar à membrana celular (defeito de tráfego intracelular). Esse tipo de medicamento busca superar esse defeito no tráfego da proteína mutada, podendo fazer com que ela chegue à membrana celular. Porém, mesmo que os corretores permitam que a proteína F508del alcance a membrana, essa ainda não funcionará adequadamente. Por isso, os corretores têm sido utilizados em associação com potencializadores.

Novos fármacos estão em desenvolvimento e em investigação, três desses já foram comprovados como tendo eficácia clínica e mostraram resultados muito promissores para algumas mutações do *CFTR*. Hoje, no Brasil, já estão aprovados dois desses fármacos para mutações específicas. Ainda há muito a ser estudado sobre a FC, principalmente sobre terapias benéficas para todos os tipos de mutações patogênicas do *CFTR*. Hoje, além das terapias dos moduladores da *CFTR*, estão em estudos terapias gênicas, celulares e muitas outras, que visam sempre trazer melhora na qualidade de vida dos pacientes.

O que aprendemos?

A FC é uma doença genética grave e rara, mais frequente em descendentes de popu-

lações europeias. Apesar de ser uma doença sem cura, os recentes avanços no diagnóstico e em opções terapêuticas têm propiciado uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com FC, podendo estes atingir uma média de 50 anos de idade. Isso impulsiona os pesquisadores a buscarem na genética um caminho para alcançar uma terapêutica personalizada e eficiente.

Causada por mutações no gene *CFTR*, que codifica uma proteína de mesmo nome, responsável pelo transporte transepitelial de cloreto e bicarbonato, a doença apresenta grande heterogeneidade no que tange à sua gravidade, dependendo de fatores ambientais, genes modificadores e da classe de mutações presentes no gene *CFTR*. Como principais manifestações clínicas da FC têm-se a doença sinopulmonar crônica e a insuficiência pancreática, ambas resultantes das mutações no *CFTR*.

Sendo assim, nota-se a importância e relevância de estudos genéticos que buscam elucidar o papel do gene *CFTR* e compreender as consequências de suas diversas mutações, podendo assim contribuir para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas eficazes, para o diagnóstico de precisão, e para esclarecer os mecanismos complexos relacionados a essa doença.

Para saber mais

AMICO, G.; BRANDAS, C.; MORAN, O.; BARONI, D. Unravelling the Regions of Mutant F508del-*CFTR* More Susceptible to the Action of Four Cystic Fibrosis Correctors. *International Journal of Molecular Sciences*, n. 21, p. 1-20, 2019.

ATHANAZIO, R.A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

CASTELLANI, C.; ASSAEL, B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, n. 1, p. 129-140, 2017.

COUTINHO, C.A.A.C.; MARSON, F.A.L.; RIBEIRO, A.F.; RIBEIRO, J.D.; BERTUZZO, C.S. Mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em um centro de referência para a fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 39, n. 5, p. 555-561, 2013.

O gene *GJB2*: da audição ao silêncio



**Larissa Nascimento Antunes¹, Lilian Kimura², Renan Barbosa Lemes³,
Regina Célia Mingroni-Netto⁴, Ana Carla Batissoco⁵**

¹ Mestre pelo Programa de Mestrado Profissional em Aconselhamento Genético, Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

² Pos-doc do Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP

³ Pos-doc do Laboratório de Genômica Populacional Humana, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

⁴ Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

⁵ Otorhinolaryngology/LIM32 Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina (FMUSP), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Autor para correspondência - larissanascimento@gmail.com



A perda auditiva ou surdez é um dos mais importantes defeitos sensoriais para os seres humanos, com enorme impacto na comunicação. A perda auditiva é um fenótipo de estudo complexo, dada a sua natureza heterogênea. Pode ser causada por fatores ambientais e genéticos, ou ser resultado da combinação de ambos. A perda auditiva de causa genética responde por uma parte expressiva dos casos de surdez, justificando as extensas pesquisas que têm sido feitas. Apesar de muitos genes já terem sido associados à condição, o gene *GJB2* tem um papel de destaque, uma vez que é responsável por 50% dos casos de surdez com padrão de herança autossômico recessivo, o mais frequente entre todos os mecanismos de herança já associados ao distúrbio. Uma mutação, a c.35delG, é predominante nesse gene, tornando a sua triagem molecular praticamente mandatória em todos os indivíduos com perda auditiva sensorioneural de causa desconhecida. Além das características do gene *GJB2*, também neste artigo apresentamos o papel da proteína conexina 26 por ele codificada e quais as consequências da sua falta de função na audição humana.

Audição e surdez: os dois lados da moeda

A audição, um dos nossos cinco sentidos, é fundamental para o desenvolvimento da fala, da linguagem e da socialização. Dessa forma, a audição tem um papel de extrema importância na comunicação, processo primordial para o relacionamento humano. O órgão auditivo é o responsável por captar o som do ambiente e transformá-lo em estímulos nervosos, que serão conduzidos até o cérebro, onde serão interpretados. Qualquer interferência nesse processo poderá resultar em perda da audição, podendo comprometer o desenvolvimento pleno de um indivíduo.

É comum que haja dúvidas em relação aos termos “perda auditiva” e “surdez”. A perda auditiva é caracterizada pela redução da capacidade de ouvir sons, que pode afetar uma ou ambas as orelhas. Essa perda pode ser leve, moderada, severa ou profunda. Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS) defina que pessoas com surdez sejam apenas aquelas com graus de perda auditiva de severa a profunda, do ponto de vista clínico essa definição pode variar um pouco.

A maior parte dos profissionais da área de otorrinolaringologia e fonoaudiologia preferem usar o termo perda auditiva, pois é um termo que significa qualquer diminuição da capacidade auditiva, seja ela leve, moderada, severa ou profunda. Mas os termos perda auditiva e surdez às vezes são usados como sinônimos, como são comumente utilizados nos trabalhos de genética; portanto, é dessa forma que vamos tratá-los aqui, sem a preocupação em fazer essa distinção precisa.

Mesmo quadros mais leves de perda auditiva podem impactar diferentes aspectos da vida dos indivíduos e interferir em suas necessidades vocacionais, sociais, educacionais e até mesmo financeiras. Nos Estados Unidos, estima-se que um paciente surdo sem tratamento pode ter um custo social de até US\$ 1,1 milhão, valor que poderia ser reduzido em até 75% com intervenção precoce e tratamento.

Dentre os tratamentos disponíveis para a surdez existem os aparelhos de amplificação sonora e os implantes cocleares, que compensam parcial ou totalmente a função auditiva perdida. No entanto, novas formas terapêuticas precisam ser exploradas com o objetivo de melhorar a função auditiva e a qualidade de vida do paciente. Nesse cenário, os estudos de genes associados à surdez são uma importante ferramenta, o que será melhor explicado adiante.

Como ocorre o processo de audição

O órgão auditivo humano é dividido em três compartimentos: a orelha externa, a orelha média e a orelha interna (Figura 1). Alterações em diferentes estruturas nestes compartimentos podem afetar a transmissão do som, impedir a sua conversão em impulsos elétricos e bloquear o envio dessa informação até o sistema nervoso, o que pode resultar em um quadro de perda auditiva.

As ondas sonoras são concentradas no pavilhão auditivo e fazem vibrar a membrana timpânica e, em seguida, os ossículos martelo, bigorna e estribo, chegando até a cóclea - estrutura em forma de caracol que compõe a orelha interna. A cóclea possui três dutos denominados de escalas, e em um deles existe um líquido denominado endolinfa, que apresenta alta concentração de íons potássio. Nesta escala, banhada pela endolinfa, encontra-se o órgão de Corti, um epitélio formado por dois tipos celulares altamente diferenciados: as células ciliadas e as células de suporte. As células ciliadas são de dois tipos; internas e externas, que diferem quanto à função. Enquanto as internas convertem sinais mecânicos em elétricos e estabelecem sinapses com os neurônios sensoriais, as células ciliadas externas contribuem para uma maior sensibilidade e discriminação das frequências sonoras por meio da amplificação da recepção do som. Na porção apical das células ciliadas e banhadas pela endolinfa localizam-se os estereocílios - projeções especializadas, ricas em actina, e fundamentais para conversão do

estímulo sonoro em elétrico. Já as células de suporte possuem papel importante no desenvolvimento, na função e na homeostasia da orelha interna (Figura 1).

Desse modo, a vibração que chega até a cóclea faz vibrar todo o órgão de Corti, fazendo com que os estereocílios se inclinem, permitindo a abertura de canais iônicos localizados

em suas extremidades e a entrada dos íons potássio nas células ciliadas, o que gera uma despolarização e, como consequência, ocorre a liberação de vesículas contendo neurotransmissores nas sinapses de fibras nervosas localizadas na base das células ciliadas; o padrão de potenciais de ação é, então, conduzido pelo nervo auditivo até o cérebro.

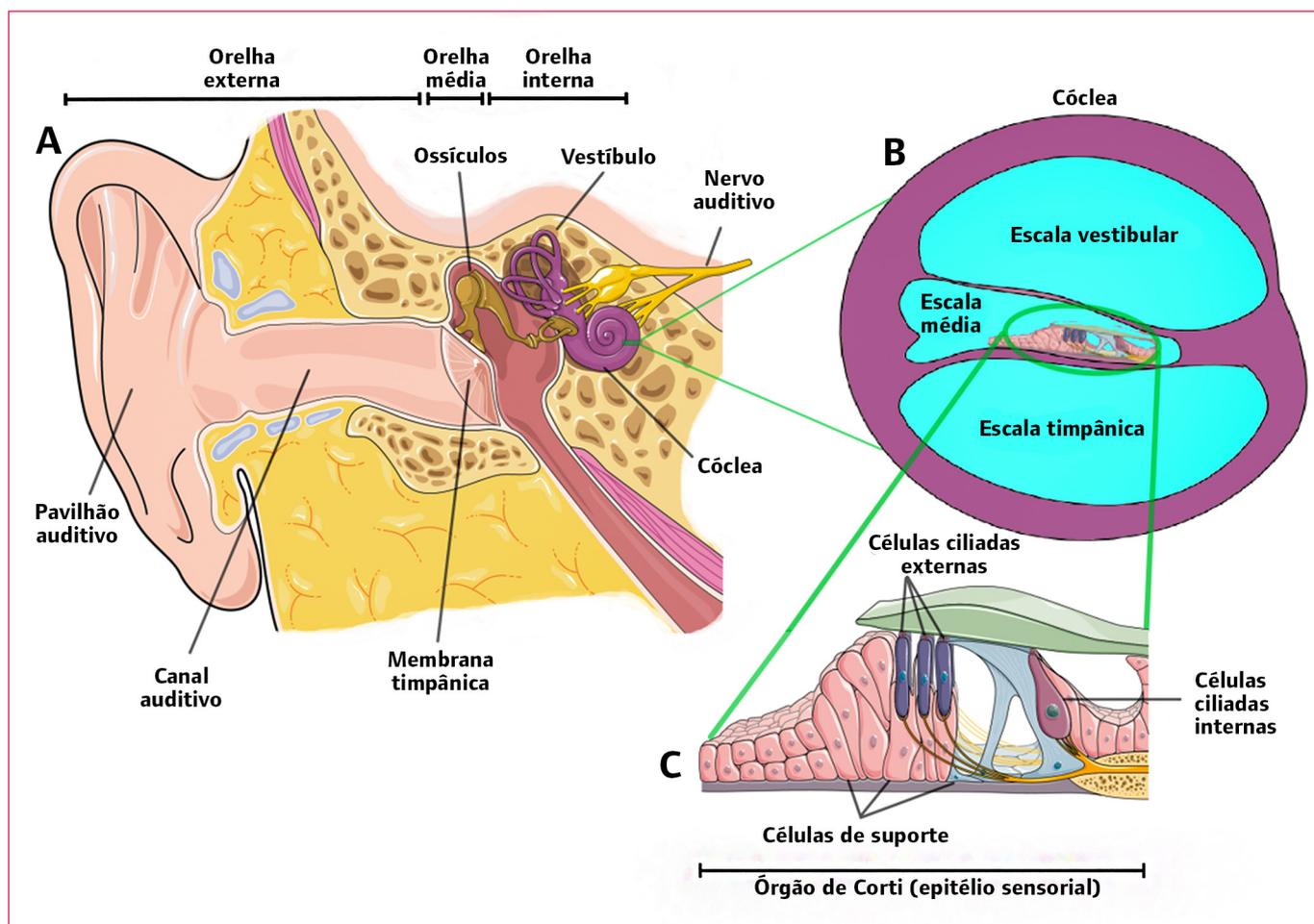


Figura 1.

Ilustração representando a orelha humana. (A) Divisão do órgão auditivo em orelhas externa, média e interna. (B) Seção longitudinal da cóclea, mostrando os três compartimentos que a formam (as escalas), preenchidos por fluidos. (C) Seção longitudinal do órgão de Corti e seus tipos celulares: células ciliadas (internas e externas) e células de suporte. Figura autoral utilizando arcabouços do *site SMART* (<https://smart.servier.com/>).

Surdez: por que não é tão simples estudá-la

A surdez é um dos defeitos sensoriais mais comuns nos seres humanos. Pode ser congênita (presente ao nascimento) ou adquirida ao longo da vida. A perda auditiva pode ser causada por fatores ambientais, como grande exposição a ruídos, prematuridade, uso de

alguns tipos de antibióticos, assim como fatores maternos, como infecções virais durante a gravidez - por exemplo, rubéola e citomegalovírus. Também pode ser causada por fatores genéticos, e muitos são os diferentes genes envolvidos. Além disso, a surdez também pode resultar de mecanismo multifatorial, ou seja, resultar da interação de vários fatores genéticos e ambientais; um exemplo é a presbiacusia, que se caracteriza pela diminuição da capacidade auditiva relacionada ao envelhecimento.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, quadros de surdez e perda auditiva acometem mais de 5% da população mundial, o que equivale a cerca de 466 milhões de pessoas. Estima-se que, em países desenvolvidos, uma a cada mil crianças nascidas tem deficiência auditiva ou irá desenvolvê-la antes da aquisição da fala. Nos países em desenvolvimento, esse número pode ser ainda maior devido às causas ambientais. Segundo o último censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, estimou-se que existem cerca de 10 milhões de surdos em nosso país, embora esse número possa estar subestimado, já que muitos indivíduos que têm perda auditiva de graus variados e não se declaram como surdos não constam nessa estatística, além de indivíduos que possuem perdas muito pequenas e acabam não sendo diagnosticados.

Em países desenvolvidos, cerca de 60% dos casos de surdez têm origem genética. No Brasil, não existe uma estimativa atual e precisa dessa fração, mas é possível que a porcentagem de casos decorrentes de causas ambientais seja elevada, em virtude de problemas de saúde pública não completamente resolvidos. Ainda que os fatores ambientais tenham um papel importante no desenvolvimento da condição em nosso país, uma porcentagem expressiva dos casos de surdez pode ser atribuída aos fatores genéticos. Esse cenário reforça o quão importante são os estudos genéticos da perda auditiva.

Esses estudos são uma ferramenta essencial para a compreensão da biologia da condição, pois expandem nosso conhecimento sobre novos biomarcadores para a surdez de causa genética, promovem um melhor entendimento da correlação entre genótipos e fenótipos e permitem aconselhamento genético mais direcionado aos pacientes e seus familiares. Além disso, podem auxiliar na identificação de possíveis genes alvos com potencial de servirem para o desenvolvimento de terapias inovadoras para o restabelecimento da audição.

Porém, estudar a surdez de causa genética está longe de ser trivial. Sua principal característica, a enorme heterogeneidade, é também o maior desafio para quem a estuda. E

de que forma essa heterogeneidade se manifesta?

Primeiro, existem diferentes **lócus gênicos** e genes neles contidos associados à surdez. Segundo, em cada um destes genes podem ocorrer diversas variantes patogênicas (mutações) que podem causar o quadro. Terceiro, diferentes padrões de herança (dominante, recessiva, ligada ao X, mitocondrial) já foram associados à surdez, e alguns genes, quando mutados, podem levar à surdez de herança dominante ou recessiva, dependendo do tipo de mutação que ocorre. Ainda, a surdez pode ser **sindrômica**, ou **não sindrômica** e, às vezes, um mesmo gene pode estar relacionado às duas formas. Além disso, não é possível associar a maioria dos genes com um quadro clínico definido, pois existe grande variabilidade na idade de manifestação, grau e progressão da perda, até mesmo entre indivíduos de uma mesma família.

Aproximadamente 70% dos casos de surdez genética são classificados como não sindrômicos. O padrão de herança autossômico recessivo é o mais comum, sendo responsável por 70 a 80% dos casos. Apesar de cerca de 70 genes diferentes já terem sido associados à surdez recessiva, um único gene responde por 50% das alterações genéticas causativas da perda auditiva em famílias que apresentam o quadro compatível com esse mecanismo de herança, por isso seu estudo está na linha de frente na busca da causa genética da surdez: estamos falando do gene *GJB2*, contido no lócus DFNB1.

GJB2: o gene da conexina 26

Os lócus que supostamente contêm genes de surdez são denominados de “DFN” (que se refere a *deafness* - “surdez” em inglês). Em 1994, foi mapeado o primeiro lócus associado à surdez não sindrômica, o DFNB1 (“B” por estar associado à herança autossômica recessiva e “1” por ser o primeiro a ser identificado), localizado no cromossomo 13, na região cromossômica 13q12.11. Na época, não se sabia qual gene estava localizado nesta região, mas com o passar do tempo e o avanço das tecnologias, identificou-se o

Lócus gênicos - classicamente, um lócus gênico é definido como a região cromossômica onde está localizado um determinado gene; mas, no caso da surdez hereditária, o termo lócus foi utilizado para descrever regiões cromossômicas identificadas como candidatas a conter genes de surdez após estudos de mapeamento. Assim, foi usado para designar uma região cromossômica candidata a conter um ou mais genes de surdez.

Sindrômica - o termo aqui refere-se a síndromes em que outros sinais clínicos também estão presentes além da surdez.

Não sindrômica - diz respeito ao quadro clínico de indivíduos que apresentam apenas perda auditiva de forma isolada, sem outros sinais clínicos.

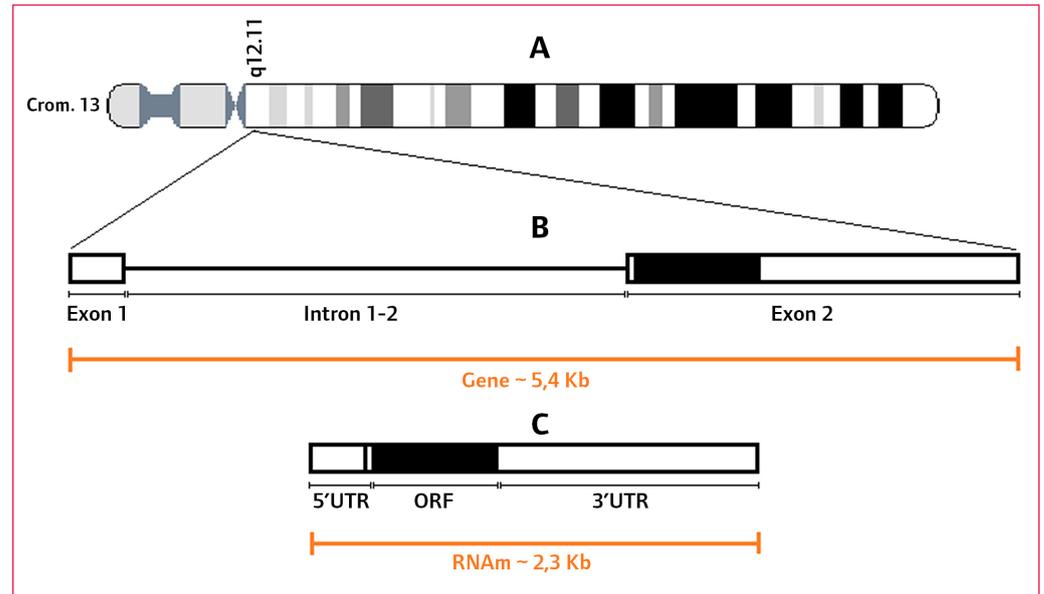
gene *GJB2* e diversas variantes patogênicas em sua sequência, que resultam no quadro de surdez.

O gene *GJB2* é um gene pequeno. Possui dois éxons, sendo o primeiro não codificador

de aminoácidos, já que o códon de iniciação da tradução da proteína se localiza no segundo (Figura 2). A conexina 26, proteína codificada por esse gene, possui 226 aminoácidos e massa molecular aproximada de 26 kDa.

Figura 2.

Representação esquemática do cromossomo 13 (A), do gene *GJB2* (B) e do seu RNA mensageiro - RNAm (C). Na figura (B) podemos observar os dois éxons e o intron 1-2. Em (C) estão indicadas a região 5' UTR (não traduzida e que inclui o éxon 1 e parte do éxon 2), a região codificadora de aminoácidos (ORF - *Open Reading Frame*, destacada em preto) e a região 3' UTR (não traduzida). Kb = 1000 bases. Figura autoral.



Sítios de *splicing* - sequências nucleotídicas específicas localizadas nas fronteiras entre os éxons e íntrons de um gene que sinalizam o local correto da retirada dos íntrons no processo de recomposição do RNA mensageiro (*splicing*).

Surdez pré-lingual - quadro de surdez que se instala em um indivíduo antes do desenvolvimento de sua fala.

Heterozigose composta - estado em que o indivíduo apresenta, no mesmo gene, dois alelos mutados diferentes.

A partir da identificação do gene, pesquisadores ao redor do mundo iniciaram diversos estudos de triagem molecular de variantes em indivíduos surdos em diferentes populações, o que levou a cálculos de frequência populacional das variantes patogênicas identificadas. Os estudos indicaram uma alta prevalência de casos decorrentes de variantes patogênicas no gene *GJB2* em indivíduos com surdez não síndrômica em diversas populações.

A maioria das variantes patogênicas descritas até agora no gene *GJB2* comportam-se como recessivas, ou seja, os indivíduos afetados, que geralmente manifestam **surdez pré-lingual**, apresentam duas mutações (dois alelos alterados), que podem estar em homozigose ou em **heterozigose composta**. No entanto, algumas variantes no gene *GJB2*, quando em heterozigose, são responsáveis por síndromes que apresentam, além da perda auditiva, outros sinais clínicos (como anormalidades cutâneas), ou por uma forma de surdez não síndrômica com herança autossômica dominante, caracterizando o locus DFNA3 - o "A"

se refere à herança autossômica dominante; nestes casos, os indivíduos afetados carregam apenas um alelo alterado e manifestam a condição.

De acordo com o banco de dados *VarSome*, que é constantemente atualizado, até o momento foram descritas 446 variantes diferentes no gene *GJB2*, incluindo regiões codificadoras, regiões não codificadoras e **sítios de *splicing***, sendo 290 dessas variantes consideradas patogênicas ou provavelmente patogênicas, ou seja, com relação causativa com a surdez (Acesso em: 21 out. 2020). Diversas variantes parecem ser características de certos grupos populacionais, como a c.167delT (p.Leu56Argfs*26), mais frequente em judeus Ashkenazi; a c.235delC (p.Leu79Cysfs*3) em asiáticos; e a c.427T>C (p.Arg143Trp) em africanos. Mas, apesar de o gene *GJB2* apresentar um grande número de variantes associadas à surdez, uma é, sem dúvida, a de maior importância: a mutação c.35delG (p.Gly12Valfs*2), sobre a qual falaremos em mais detalhes.

A conexina 26 e sua importância na audição

Nos seres humanos, existem cerca de 20 tipos diferentes de proteínas conexinas, que podem estar presentes nos mais diversos tecidos. As proteínas conexinas apresentam uma estrutura em comum. São formadas por quatro domínios transmembrânicos ligados entre si por duas alças

extracelulares e uma alça citoplasmática, com os grupos amino (N-terminal) e carboxi terminais (C-terminal) também citoplasmáticos (Figura 3). Elas são proteínas integrantes da membrana plasmática que se hexamerizam para formar os conexons, ou seja, seis moléculas de conexina (que podem ser do mesmo tipo ou de tipos diferentes) formam um hemicanal na membrana de uma célula que se liga a um hemicanal na membrana da célula adjacente para formar um canal de junção comunicante ou *gap junction* (Figura 4).

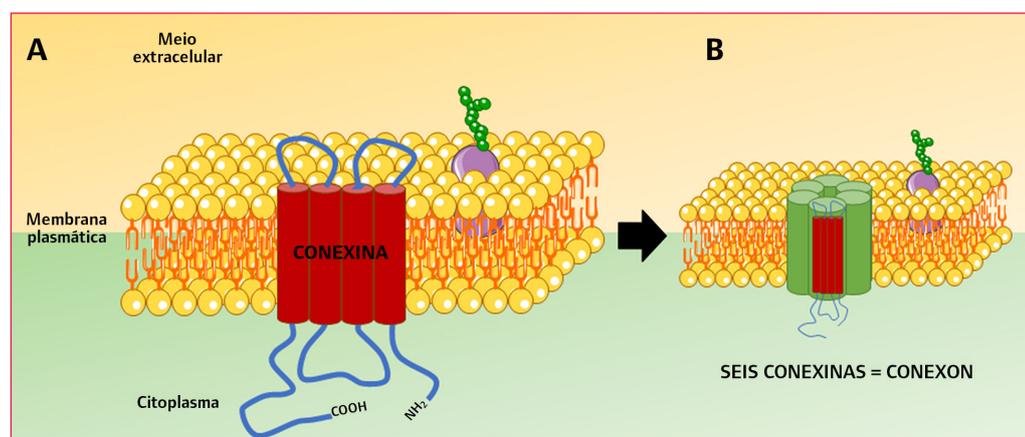


Figura 3.

Representação esquemática da estrutura de uma conexina (A) e do conexon (B). Em (A), em vermelho, temos representados os quatro domínios transmembrânicos; em azul, as duas alças extracelulares, uma citoplasmática e os domínios N-terminal (NH₂) e C-terminal (COOH). Em (B) podemos observar a hexamerização das conexinas para formar um hemicanal ou conexon. Figura autoral utilizando arcabouços do site SMART (<https://smart.servier.com/>).

Os canais de junções comunicantes estão localizados em pontos específicos da membrana plasmática de duas células adjacentes, formando estruturas altamente organizadas denominadas placas junccionais. Nos vertebrados, os canais de junções comunicantes formados pelas conexinas atuam no desenvolvimento, crescimento e diferenciação celular, e desempenham importante função na regulação da homeostasia tecidual, por meio da manutenção do pH e de concentrações iônicas. São responsáveis pelo transporte rápido de moléculas pequenas, como íons (K⁺, Cl⁻), mensageiros secundários (IP₃, AMPc e Ca⁺²), nucleotídeos (ADP, ATP e CTP), compostos do metabolismo intermediário (aminoácidos) e RNAs.

A conexina 26 é altamente expressa nas células de suporte da cóclea, que ficam muito próximas das células ciliadas. No órgão de Corti, essas proteínas formam uma rede de junções comunicantes entre as células de suporte que facilitam o transporte de íons e de

moléculas pequenas. Nesse cenário, uma das suas funções mais importantes na cóclea está relacionada à reciclagem dos íons potássio, ou seja, as junções comunicantes formadas pela conexina 26 retiram esses íons que estão em alta concentração nas células ciliadas após um estímulo sonoro, permitindo seu retorno para a endolinfa. Só assim as células ciliadas poderão ser estimuladas novamente para continuar transformando as ondas sonoras em estímulos nervosos.

No entanto, diversos pesquisadores têm demonstrado que a conexina 26 apresenta outras funções importantes na fisiologia auditiva além da reciclagem do potássio, e que mutações no gene que a codifica, o *GJB2*, podem levar à perda auditiva sem que haja alteração na concentração desse íon. Um exemplo são os estudos que utilizam como modelo experimental linhagens de células imortalizadas que expressam a conexina 26 selvagem (normal) ou com mutações que levam à surdez em humanos, como a

Camundongos nocaute

- modelos manipulados geneticamente para não expressarem um gene em um tecido específico e/ou durante um período do desenvolvimento embrionário pré-determinado. Mas também serve para aqueles que não expressam um gene em todos os tecidos e em todos os períodos da vida.

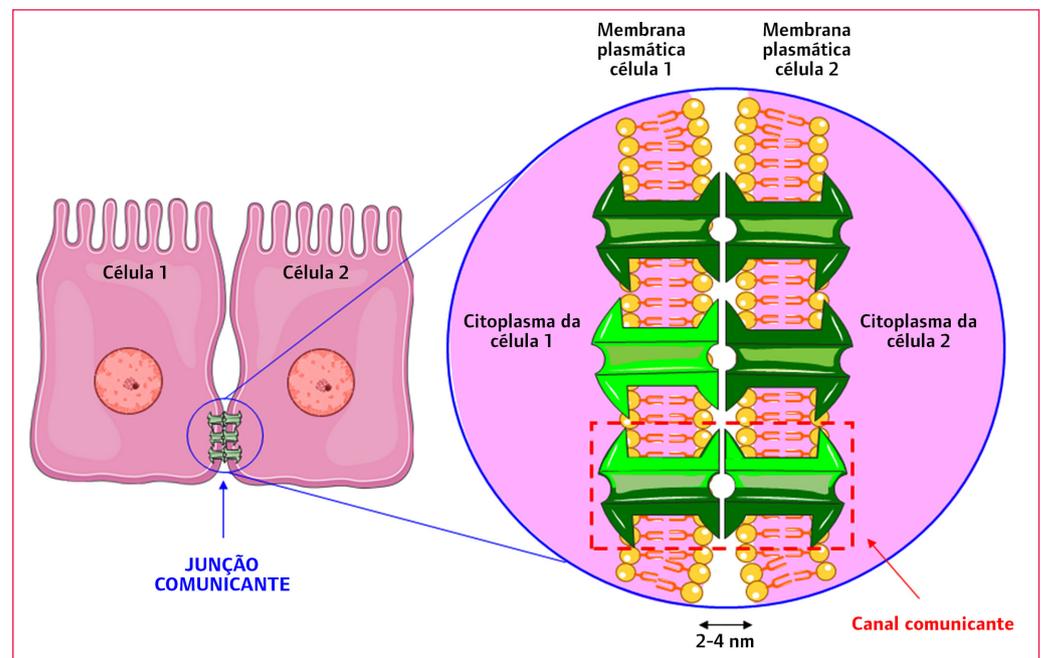
c.250G>T (p.Val84Leu). Nas células que expressam somente a conexina 26 que possui a mutação, é alterada no conexon apenas a permeabilidade de moléculas grandes, como o IP3 (inositol trifosfato, outra molécula essencial para a função auditiva), mas a permeabilidade iônica normal do potássio é mantida.

Além disso, trabalhos com **camundongos nocaute** para o gene *GJB2* têm demonstrado que a surdez nesses animais ocorre antes do estabelecimento do potencial endococlear, ou seja, antes de começar a reciclagem de íons potássio, e que outras estruturas auditivas já estariam comprometidas antes mesmo

do início da morte das células de suporte e ciliadas. Estudos mais recentes sobre outras funções relacionadas às conexinas, além da função clássica de formar canais de comunicação celular, têm destacado o seu papel na regulação da morfologia, migração, polaridade e adesão celular, o que, nesse caso, justificaria as alterações morfológicas e funcionais cocleares observadas nesses modelos de estudo. Ou seja, o estudo de animais nocaute revela uma série de alterações, além dos associados à reciclagem de potássio, e ajuda a entender como a perda auditiva seria desencadeada na presença de mutações no gene correspondente em humanos.

Figura 4.

Representação esquemática de uma junção comunicante formada por canais comunicantes de conexinas. Na figura estão representados diferentes tipos de conexinas (verde claro e verde escuro) que podem vir a compor um conexon (ou hemicanal) e como esses conexons podem se combinar para formar canais comunicantes que, juntos, formam uma junção comunicante. Figura autoral utilizando arcabouços do site SMART (<https://smart.servier.com/>).



Uma mutação frequente e muitas explicações: o caso da c.35delG

A c.35delG, a mais frequente dentre as mutações já conhecidas no gene *GJB2*, é caracterizada pela deleção de uma guanina em uma sequência de seis guaninas no segundo éxon. Essa deleção de um único nucleotídeo provoca uma alteração no quadro de leitura na tradução do RNA mensageiro, gerando um códon de parada prematuro. O resultado é uma proteína mais curta (truncada) com

apenas 12 aminoácidos (Figura 5) e com a função totalmente comprometida.

A mutação c.35delG está presente em até 75% dos casos de surdez não síndrômica de herança autossômica recessiva com mutações no *GJB2*, principalmente em populações caucasianas, em especial nos Estados Unidos e na Europa. Essa mutação é muito frequente também na população brasileira, tendo sido identificada em cerca de 12% dos casos de surdez averiguados em serviços de genética.

Apesar de ser uma variante considerada patogênica, a frequência de heterozigotos para a c.35delG é muito elevada em diversos grupos populacionais. Na população brasileira,

a frequência de heterozigotos foi estimada em 1%; todavia essa frequência pode atingir até 3,5% em algumas populações de origem mediterrânea, como a população grega. Essa elevada frequência é um fato intrigante se

considerarmos que, em homozigose, a mutação pode ter afetado o valor adaptativo dos indivíduos no passado da nossa espécie. Mas, evolutivamente, ela pode ser explicada pela soma de vários fatores descritos a seguir.

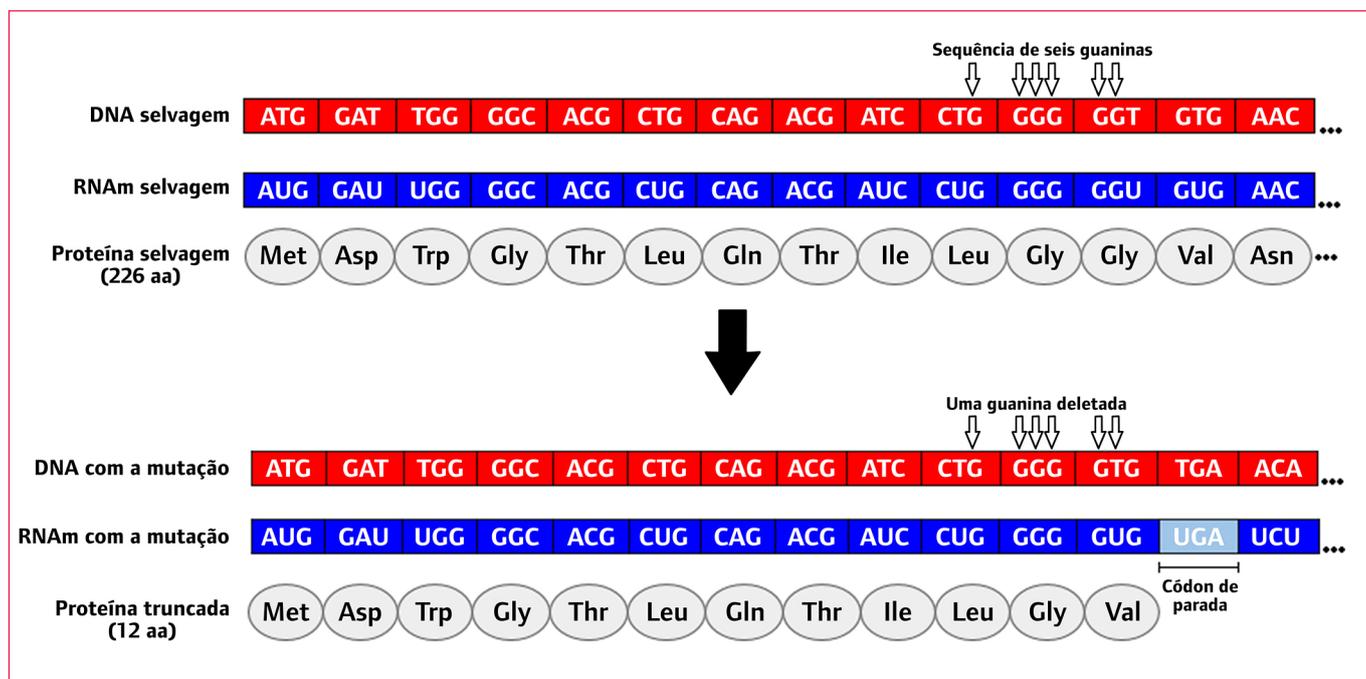


Figura 5. Representação esquemática da sequência de DNA do trecho do gene *GJB2* onde está localizada a mutação c.35delG. No esquema podemos observar as sequências de DNA selvagem (sequência de referência) e mutada (com uma das guaninas da sequência de seis deletada); os códons dos RNA mensageiros (RNAm), com e sem a mutação; e as proteínas selvagem (normal) e mutada (com apenas 12 aminoácidos). Figura autoral.

Uma vez que a mutação está relacionada à surdez de herança autossômica recessiva, o alelo patogênico permanece oculto em indivíduos heterozigotos com audição normal, facilitando sua transmissão e dispersão ao longo de muitas gerações sem que a sua presença seja percebida. Como consequência, esse conjunto de eventos dificultaria a eliminação dos indivíduos menos adaptados ao ambiente por seleção natural.

Outro fator importante é o chamado efeito fundador, por meio do qual a frequência de um alelo pode aumentar ao acaso em uma população a partir da introdução de um ou de poucos indivíduos presentes no período de sua formação. A origem da c.35delG vem sendo estudada há décadas em diversas populações e é atribuída à região mediterrânea da Europa, tendo surgido mais especificamente na região da Grécia há cerca de 10.000 anos. Posteriormente, a mutação se dispersou para outras regiões da Europa e do Oriente Médio, por meio das rotas de migração humana do período neolítico, principalmente ao longo da costa mediterrânea. Isso significa que, provavelmente, a mutação presente nos indivíduos

brasileiros tenha sido trazida durante o período de colonização por grupos de europeus nos quais a frequência de tal mutação era alta.

Vantagem adaptativa do heterozigoto: o caso da c.427T>C

Além da c.35delG em populações caucasianas, a frequência de heterozigotos (com audição normal) com outras mutações no gene *GJB2* também é considerada elevada em diferentes populações, como é o caso da c.427T>C (p.Arg143Trp), presente em mais de 1% dos indivíduos ouvintes de algumas populações africanas. Essa alta frequência chamou a atenção de diversos pesquisadores sobre a hipótese de existir uma vantagem adaptativa dos heterozigotos para a c.427T>C. Antes, é preciso dizer que apesar de ser altamente expressa na cóclea, a conexina 26 também é expressa em outros tecidos como o fígado, a placenta e a pele.

Uma série de estudos sobre essa mutação trouxe à luz dados interessantes que reforçaram a hipótese da vantagem adaptativa do heterozigoto. Nesses estudos, diferentes estratégias experimentais foram abordadas - avaliação de biópsias de pele de pacientes, cultura de células de diferentes tecidos e utilização de camundongos transgênicos.

Os pesquisadores verificaram que diversos fenótipos fisiológicos que são modulados em maior ou menor grau por canais de conexinas, como espessura da epiderme, níveis de eletrólitos nas glândulas sudoríparas, resposta a infecção por patógenos e processo de cicatrização, eram influenciados pelo genótipo heterozigoto para a mutação *c.427T>C*. Em todos os modelos experimentais, os resultados apontaram o mesmo caminho: a heterozigose estava associada com um processo de cicatrização mais eficaz e conferia melhor proteção contra a invasão de patógenos.

Dessa forma, apesar desses mecanismos não estarem completamente elucidados, os indivíduos heterozigotos poderiam ter uma vantagem adaptativa em comparação aos homozigotos e essa vantagem estaria relacionada de alguma forma à resistência do organismo contra infecções, fator que contribuiria para a manutenção do alelo patogênico em altas frequências nessas populações.

Quais são as lições que o *GJB2* tem nos ensinado?

Há cerca de 120 genes já associados à surdez não sindrômica e, em muitos deles a função na fisiologia auditiva não está ainda totalmente esclarecida. E, a exemplo do que ocorre com o gene *GJB2*, mesmo com tantos estudos, há muito a se investigar para que consigamos compreender tudo a respeito. No entanto, saber que a causa de uma grande parcela dos casos de surdez genética pode ser atribuída a esse gene, e que uma única mutação (*c.35delG*) responde pela maioria deles, torna praticamente mandatória sua triagem inicial em todos os indivíduos com perda auditiva sensorioneural, por métodos moleculares.

Além disso, a heterogeneidade em relação ao número de locus, genes e variantes associados, bem como a variabilidade da manifestação clínica e os mecanismos de herança possíveis, são características que têm se mostrado um verdadeiro desafio para os pesquisadores e deixam evidente que o estudo da perda auditiva deve ser feito de maneira minuciosa e ampla.

Por fim, se considerarmos que perdas auditivas são a alteração sensorial mais frequente entre os seres humanos, e que a sua identificação precoce, acompanhada de tratamento adequado - com o uso de aparelhos de amplificação sonora ou a colocação dos implantes cocleares - contribui significativamente para o desenvolvimento normal da linguagem e da qualidade de vida do paciente, é praticamente inquestionável a importância das pesquisas sobre o assunto. A identificação precoce da surdez, seguida da identificação precoce das possíveis causas genéticas, é muito importante para rastrear famílias com elevado risco genético de terem mais crianças com surdez. Nesses casos, o aconselhamento genético é imprescindível.

Dessa forma, são necessários não somente mais estudos sobre os genes já conhecidos, mas também os que buscam novos genes associados à surdez, uma vez que a somatória desses conhecimentos pode proporcionar um melhor entendimento sobre a condição e, conseqüentemente, aconselhamento genético mais eficiente aos pacientes e seus familiares, além de abrir possibilidades de novos tratamentos para a restituição da audição.

Para saber mais

BATISSOCO, A. C. *Mutações nos genes GJB2 e GJB6 em indivíduos com deficiência auditiva*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Biociências da USP. 2006.

SHEARER, A. E.; HILDEBRAND, M. S.; SMITH, R. J. H. Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>>. Acesso em: 03 abr. 2020.

SMITH, R. J. H.; JONES, M. K. N. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1272/>>. Acesso em: 03 abr. 2020.