

# Medicina genômica personalizada aqui e agora

## *Personal genomic medicine here and now*

Sérgio Danilo Junho Pena<sup>1</sup>

### RESUMO

A Medicina Genômica é uma revolução em curso, baseada em testes genéticos que permitem o conhecimento do mapa de predisposições genéticas de cada indivíduo. O uso de técnicas de altíssima eficiência permite estudar simultaneamente variações individuais em centenas de milhares de genes, a custo cada dia mais baixo. O resultado dos testes possibilita praticar o que antes era impossível: uma medicina verdadeiramente personalizada, preditiva, pró-ativa, preventiva e participativa. Conhecendo a intimidade das variações genômicas que determinam predisposições e resistências de cada pessoa, é possível manipular o ambiente (estilo de vida, dieta, adição ou remoção de fármacos, cirurgias preventivas) de forma a manter o equilíbrio harmônico genoma/ambiente que caracteriza a saúde. A partir do teste monitor genômico, o acesso à Medicina Genômica personalizada já é possível aqui e agora.

**Palavras-chave:** Genoma Humano; Genômica; DNA; Polimorfismo Genético; Medicina Genômica; Medicina Preditiva; Genômica Pessoal.

### ABSTRACT

*Genomic Medicine is a revolution in progress, based on genetic tests that allow the knowledge of each individual's map of genetic predispositions. Using high efficiency techniques allows the study of individual variations simultaneously in hundreds of thousands of genes, each day at a lower cost. The tests results make possible what was once impossible: to practice the actually personalized medicine, predictive, pro-active, preventive and participative. Knowing the privacy of genomic variations that determine biases and strengths of each person, you can manipulate the environment (lifestyle, diet, addition or removal of drugs, preventive surgeries) in order to maintain the harmonious balance genome / environment that characterizes the health. From the genomic test monitor, the access to personalized genomic medicine is already possible here and now.*

**Key words:** Genome, Human; Genomics; DNA; Polymorphism, Genetic; Genomic Medicine, Predictive Medicine; Personal Genomics.

### INTRODUÇÃO

Entre os sábios aforismas do grande médico canadense William Osler (1849-1919), considerado o “pai da Medicina Científica”, o meu favorito é: “Se não fosse pela variabilidade entre os pacientes, a Medicina seria uma Ciência e não uma Arte”.

Embutido nesse pensamento está o conceito de que, se se conseguir conhecer intimamente a natureza da variabilidade entre os pacientes, será possível tornar a Medicina uma Ciência. Graças aos avanços propiciados pelo Projeto Genoma Humano, esse

<sup>1</sup> GENE - Núcleo de Genética Médica de Minas Gerais, Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 28/07/2010  
Aprovado em: 05/08/2010

Instituição  
GENE – Núcleo de Genética Médica  
Belo Horizonte, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:  
Prof. Dr. Sérgio Danilo Junho Pena  
GENE - Núcleo de Genética Médica  
Av. Afonso Pena 3111, 9º andar  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
CEP: 30.130-909  
E-mail: spena@gene.com.br

sonho rapidamente se torna realidade, a partir do desenvolvimento da Medicina Genômica Personalizada.

Nossas características físicas, nossa saúde e nossas predisposições e resistências a doenças dependem dos nossos genes, do nosso genoma. A pesquisa genômica dos últimos 10 anos, ao mapear completamente a diversidade genética humana, permite cada vez mais identificar seus efeitos sobre a saúde de um indivíduo.

A Medicina Genômica é uma revolução em curso, baseada em testes genéticos que dão conhecimento do mapa de predisposições genéticas de um indivíduo. Usando técnicas de altíssima eficiência é possível estudar variações individuais em centenas de milhares de genes simultaneamente, a custo cada dia mais baixo. O resultado dos testes permite praticar o que antes era impossível: uma Medicina verdadeiramente personalizada, lastreada no conhecimento íntimo da constituição genética do próprio paciente.

## DIVERSIDADE GENÔMICA HUMANA

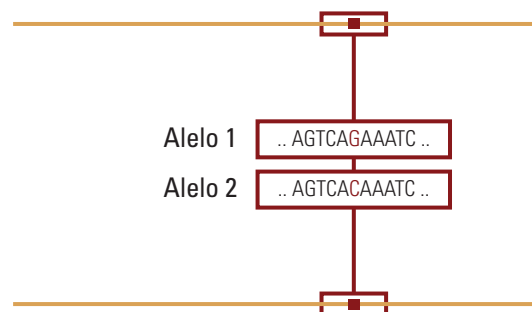
Subjacente à expressiva e facilmente identificável individualidade morfológica humana, há as individualidades bioquímica, molecular e genômica.<sup>1</sup> A individualidade genética, antes estudada no nível das proteínas, agora é muito melhor caracterizada no nível do DNA.

As vantagens de estudar a variabilidade genética humana diretamente no DNA são muitas. Em primeiro lugar, há muito mais informação genética no DNA do que em proteínas. Além disso, o DNA é muito mais estável do que as proteínas e pode ser mantido à temperatura ambiente por períodos prolongados antes de ser estudado no laboratório. Adicionalmente, a metodologia de análise é a mesma para qualquer segmento de DNA. Segundo, o DNA é amplificável pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) e a automação dos procedimentos é relativamente simples. Terceiro, há ampla variedade de tipos de polimorfismos de DNA, cada um com seu mérito especial.<sup>2</sup>

Assim, emerge o quadro de um genoma humano muito variável, que pode ser abordado tecnicamente de maneiras múltiplas e complementares. As várias metodologias de estudo de polimorfismos de DNA já desenvolvidas formam um cardápio no qual os laboratórios especializados em genética podem escolher a técnica mais adequada para resolver um tipo de problema específico.<sup>1,3</sup>

Os mais abundantes e bem estudados polimorfismos espalhados em todo o genoma humano são os SNPs (*single nucleotide polymorphisms*, ou seja, poli-

morfismos de base única) (Figura 1). Mais de 20 milhões de SNPs já foram identificados e mapeados no genoma humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).



**Figura 1** - Um SNP ou polimorfismo de base única é uma variação da sequência de DNA genômico na qual um determinado nucleotídeo (A, C, G, ou T) difere entre cromossomos da população. Na figura, dois fragmentos sequenciados dos dois cromossomos homólogos de um indivíduo, AGTCAGAAATC e AGTCACAAATC, são diferentes em um único nucleotídeo. Nesse caso, diz-se que há dois alelos: G e C.

O genoma de cada ser humano é único – com exceção de gêmeos monozigóticos, nunca existiram nem vão existir na humanidade dois genomas iguais. Em outras palavras, o genoma de cada pessoa é sempre uma coisa nova neste mundo e nunca vai se repetir.

## PARADIGMA GENÔMICO DE SAÚDE E DOENÇA

Em 1909, o botânico dinamarquês Wilhelm Ludvig Johannsen (1857-1927) inventou o termo *gene*, a partir do grego, que significa “que dá nascimento a”. No mesmo ano, ele introduziu dois conceitos fundamentais, o de genótipo – o conjunto estático de genes de um indivíduo - e o de fenótipo – o conjunto dinâmico de suas características observáveis. Vale a pena lembrar que saúde e doença são características fenotípicas.

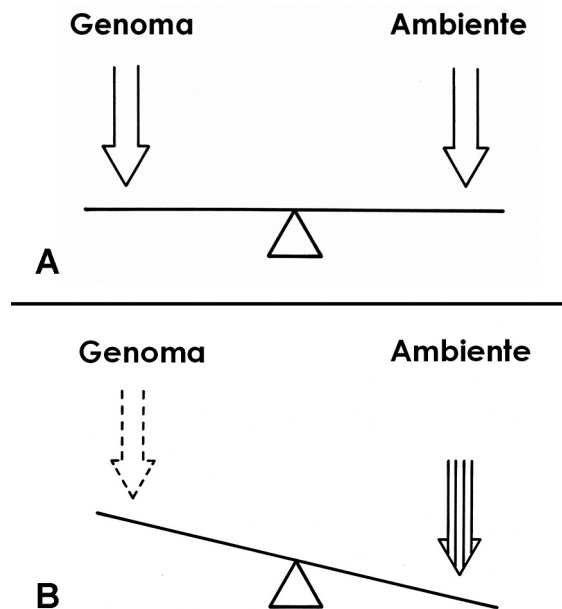
Intervindo entre o genótipo (o genoma) e o fenótipo há os processos de desenvolvimento embrionário, fetal e pós-natal, que recebem amplas influências do ambiente. Todas as características e qualidades humanas resultam da interação da hereditariedade com uma sucessão de ambientes no processo de viver. Muitas vezes, diferenças genotípicas não se manifestam como diferenças fenotípicas. O reverso também é verdadeiro, ou seja, o mesmo genótipo pode levar a diferentes fenótipos, dependendo do ambiente.

Como disse o filósofo espanhol Ortega y Gasset<sup>4</sup>, “*Yo soy yo y mi circunstancia*” (“eu sou eu e minha circunstância”). Há constante troca dialética de forças entre a pessoa (o genoma) e sua circunstância (isto é, seu ambiente). A vida é um drama que se desenrola entre a necessidade e a liberdade.

Na genética, pode-se extrapolar o pensamento de Ortega y Gasset<sup>4</sup>: nós somos livres, mas dentro de limitações que nos são impostas pelo nosso genoma, imutável, e pelo ambiente em que nascemos (*status* social, intelectual e econômico, país, sociedade, religião, etc.). Temos de aceitar essas limitações, mas, dentro delas, temos liberdade para escolher e implementar um projeto de vida, criando, assim, nosso próprio destino.

Resumindo, todas as características físicas, intelectuais e comportamentais de uma pessoa em um dado momento são determinadas tanto pelo seu genoma como pela sua história de vida. Nasce daí o paradigma genômico de saúde, como o equilíbrio harmônico entre genoma e ambiente (Figura 2A).

O corolário disso é que as doenças representam a desarmonia genoma/ambiente. Tal desequilíbrio pode ser devido a insultos genômicos (doenças genéticas, como, por exemplo, a síndrome de Down) ou ambientais (doenças ambientais, como, por exemplo, trauma). Entretanto, na maioria das vezes, as doenças emergem da confluência de “gatilhos” ambientais agindo sobre genomas predispostos (Figura 2B).



**Figura 2** - Paradigma genômico de saúde (A) e doença (B), com base na harmonia ou desarmonia entre genoma e ambiente.

## MEDICINA GENÔMICA

A Medicina Genômica emerge naturalmente desse paradigma genômico de saúde e doença. Conhecendo a intimidade das variações genômicas que determinam predisposições e resistências, é possível manipular o ambiente (estilo de vida, dieta, adição ou remoção de fármacos, cirurgias preventivas, frequência de exames clínicos e laboratoriais) de forma a manter o equilíbrio harmônico genoma/ambiente que caracteriza a saúde. Como mostra a Figura 3, a Medicina Genômica pode mnemonicamente ser lembrada como a Medicina dos cinco Pês. Ela é:

- **Personalizada**: porque é baseada no conhecimento das características genômicas altamente individuais de cada pessoa.
- **Preditiva**: porque usa mapas genômicos de susceptibilidade a doenças para prever, de maneira probabilística, o futuro médico das pessoas enquanto elas ainda estão saudáveis.
- **Preventiva**: o conhecimento do mapa de predisposições genéticas de cada indivíduo permite ajustar o ambiente ao seu genoma e, assim, prevenir o aparecimento das doenças.
- **Pró-ativa**: Diferentemente da Medicina atual, com foco nas doenças e nos doentes, a Medicina Genômica visa a agir ativamente em prol da manutenção da saúde.
- **Participativa**: é o próprio indivíduo sadio quem se empenha e participa da busca por informações genômicas para decidir, interativamente com os seus médicos, a melhor maneira de lidar com as suas predisposições genéticas reveladas por modernos testes de DNA, antes inexistentes.

## Medicina Genômica

- **Personalizada**
- **Preditiva**
- **Proativa**
- **Preventiva**
- **Participativa**



**Figura 3** - A Medicina Genômica mnemonicamente tem cinco Pês.<sup>8</sup>

## COMO A MEDICINA GENÔMICA DIFERE DA MEDICINA GENÉTICA

Deve-se diferenciar as doenças genéticas mendelianas, causadas por mutações em um gene único de grande efeito, das doenças multifatoriais complexas, que são poligênicas, ou seja, causadas por múltiplas predisposições genômicas, agindo em interação com fatores ambientais desencadeantes.

As doenças genéticas mendelianas (por exemplo, fenilcetonúria, fibrose cística, distrofia muscular progressiva, etc.) são individualmente raras. Já as doenças multifatoriais complexas (câncer, aterosclerose, hipertensão, grandes psicoses, etc.) são comuns e constituem o objeto de interesse da Medicina Genômica, aqui focalizada.

De fato, as enfermidades mais comuns da espécie humana são doenças multifatoriais complexas (Tabela 1) que, como já mencionado, dependem de múltiplas contribuições genéticas (isto é, são poligênicas) em conjunto com fatores ambientais. É justamente o importante envolvimento do ambiente na etiologia dessas doenças que abre perspectivas preventivas personalizadas por modificações do estilo de vida, da dieta, pela introdução ou suspensão de medicamentos, realização de cirurgias preventivas e aumento da frequência de exames clínicos, laboratoriais ou imaginológicos.

Ocasionalmente, parte dos casos da mesma doença pode ser multifatorial complexa, enquanto outra parte é genética mendeliana. Acontece, por exemplo, no câncer de mama, uma doença comum que afeta cerca de 10% das mulheres até os 70 anos. A maioria dos casos (95%) é isolada ou apresenta agregação familiar inespecífica, o que sugere o efeito causal de genes compartilhados e ambiente compartilhado, característicos de uma doença multifatorial complexa. Por outro lado, em aproximadamente 5% das pacientes, o câncer de mama tem etiologia mendeliana, sendo causado por mutações dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Essas ocorrências distinguem-se pelo início mais precoce, pela tendência a serem bilaterais e pela associação com câncer de ovário. Tem-se, assim, na mesma doença, uma maioria de casos multifatoriais complexos e uma minoria genética mendeliana. O mesmo ocorre em câncer colorretal, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e inúmeras outras doenças. Obviamente, para a intervenção médica efetiva, tem-se de ser capaz de distinguir os diferentes tipos de etiologias e lidar competentemente com cada uma delas.

## DOENÇA COMUM/VARIAÇÃO COMUM

A hipótese etiológica mais aceita para a ocorrência de doenças poligênicas é a chamada “doença comum/variação comum”.<sup>5</sup> Ela emergiu da observação que alguns polimorfismos (SNPs) comuns constituem fatores de risco para doenças multifatoriais complexas.

Veja-se, por exemplo, a base A na posição 1691 do gene do fator V da coagulação do sangue, em vez de uma base G, que é a mais comum nessa posição (A1691G). Essa simples mudança de uma única base no gene é suficiente para ocasionar a troca de um resíduo do aminoácido arginina por um resíduo de glutamina (Arg506Gln), modificando a proteína Fator V e tornando-a mais resistente à digestão pela trombina (fator V de Leiden), o que ocasiona a elevação de seus níveis plasmáticos.

Essa variação A1691G, formalmente chamada rs6025, não é rara - estudos realizados pelo GENE - Núcleo de Genética Médica mostram que ela ocorre em 4% da população de Belo Horizonte. Medicamente, o aumento dos níveis plasmáticos do Fator V significa uma tendência à formação de trombos venosos, especialmente nos membros inferiores, onde a circulação é lenta.

De fato, estudos realizados em milhares de pessoas na Europa demonstraram que indivíduos heterozigotos para essa mutação [genótipo rs6025(A;G)] têm risco de trombose venosa três vezes mais alto que o grupo-controle e que os homozigotos [genótipo rs6025(A;A)] têm risco 18 vezes aumentado, com igual aumento na chance de embolia pulmonar.<sup>6</sup> Na presença simultânea do alelo rs6025(A), obesidade, tabagismo e idade avançada, os riscos absolutos de tromboembolismo em um período de 10 anos são de 10% para heterozigotos e de 50% para homozigotos!<sup>6</sup>

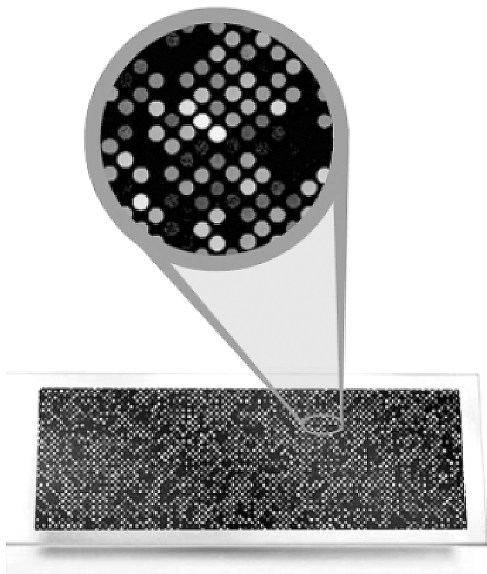
Por outro lado, o alelo rs6025(A) não é necessário nem suficiente para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso, apenas um fator de predisposição. De fato, conhecem-se outros polimorfismos genéticos que também predispõem ao tromboembolismo venoso: a mutação G20210A do gene da protrombina (SNP rs1799963), os polimorfismos C677T (rs1801133) e A1298C (rs1801131) da enzima metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) e o polimorfismo C536T no gene do inibidor proteico do fator tissular (TFPI).

O estudo simultâneo desses cinco polimorfismos permite avaliar melhor o risco de trombose venosa e alerta a tomar as precauções necessárias. Dependendo do genótipo obtido pelo teste do conjunto completo dos cinco SNPs, o risco para o(a) paciente pode chegar a ser dezenas de vezes mais alto que o da população normal.

## MONITOR GENÔMICO

O objetivo da Medicina Genômica Personalizada é estender, às principais doenças humanas, a avaliação de risco da forma que já se faz para o tromboembolismo venoso, como descrito anteriormente. Em outras palavras, nossa meta é conseguir fazer uma completa monitoragem genômica de predisposições e resistências a doenças comuns.

Obviamente, isso não seria alcançado pelo estudo molecular gene a gene, polimorfismo a polimorfismo. Hoje, já existem poderosas técnicas de genotipagem de alta velocidade, capazes de estudar milhares de genes paralelamente. A solução veio com o desenvolvimento da técnica de genotipagem de SNPs pela hibridização em microarranjos (Figura 4).



**Figura 4** - Diagrama de um microarranjo de DNA.

Os microarranjos de SNPs foram desenvolvidos a partir de avanços obtidos no Projeto Genoma Humano, empregando especialmente três metodologias: hibridização de DNA, captura de DNA em fase sólida e microscopia de fluorescência. Limitações de espaço não permitem fornecer detalhes técnicos. Basta dizer que estão envolvidos: a imobilização de centenas de milhares de sequências de DNA em uma lâmina de vidro (microarranjos), uso de sondas de DNA alelo-específicas fluorescentes, um sistema de detecção que lê os sinais de hibridização e um sistema de análise computadorizada.

Atualmente, já é possível definir as variações de sequência de DNA de um indivíduo a um custo ac-

cessível e, a partir das informações, calcular riscos genéticos para um número significativo de doenças. O GENE - Núcleo de Genética Médica disponibiliza no Brasil a genotipagem de um milhão de SNPs pela deCODE Genetics e faz o aconselhamento pré-exame e pós-exame. O teste, denominado “Monitor Genômico”, aborda as doenças listadas na Tabela 1, na qual são fornecidos dados de frequências das doenças na população e da faixa de variação dos riscos relativos a diferentes genótipos. Assim, o acesso à Medicina Genômica Personalizada está garantido aqui e agora.

**Tabela 1** - Doenças cuja predisposição genética é testada pelo Monitor Genômico, em ordem decrescente da frequência na população europeia (dados obtidos de deCODE Genetics)

Doença	Probabilidade pré-teste	Faixa de variação do risco relativo em diferentes genótipos
Hipertensão	54%	0,5-1,3
Infarto do Miocárdio	42%	0,2-2,1
Obesidade (IMC** > 30 kg/m <sup>2</sup> )	40%	0,2-2,0
Carcinoma basocelular	35%	0,3-2,5
Doença renal crônica	28%	0,7-1,1
Diabetes tipo 2	25%	0,1-2,9
Fibrilação atrial	25%	0,5-3,3
Doença pulmonar obstrutiva crônica	24%	0,5-2,0
Aneurisma aórtico abdominal	17%	0,8-1,3
Câncer do pulmão	17%	0,7-1,6
Câncer da próstata	16%	0,1-4,4
Doença arterial periférica	15%	0,9-1,3
Glaucoma exfoliativo	15%	0,1-2,4
Asma	13%	0,6-1,8
Tremor essencial	13%	0,8-1,9
Câncer de mama	12%	0,2-2,4
Cálculos renais	11%	0,7-1,1
Tromboembolismo venoso	10%	0,5-5,8
Degeneração macular senil	8%	0,1-19,0
Cálculos da vesícula biliar	7%	0,9-1,9
Síndrome das pernas inquietas	7%	0,2-5,6
Câncer colorretal	6%	0,4-2,0
Doença de Alzheimer	6%	0,4-6,7
Aneurisma cerebral	5%	0,4-2,0
Câncer de bexiga	4%	0,5-1,7
Psoríase	2%	0,1-9,8
Câncer do pâncreas	1,4%	0,4-1,9
Câncer de ovário	1,3%	0,8-1,1
Artrite reumatoide	1%	0,1-13,2

Continua...

... Continuação

**Tabela 1** - Doenças cuja predisposição genética é testada pelo Monitor Genômico, em ordem decrescente da frequência na população europeia (dados obtidos de deCODE *Genetics*)

Doença	Probabilidade pré-teste	Faixa de variação do risco relativo em diferentes genótipos
Doença celíaca	1%	0,1-34,9
Gota	1%	0,4-4,0
Câncer da tireoide	0,8%	0,4-2,5
Câncer do cérebro (glioma)	0,6%	0,4-2,1
Câncer do testículo	0,5%	0,1-3,2
Colite ulcerativa	0,5%	0,1-4,7
Doença de Crohn	0,5%	0,1-7,7
Leucemia linfocítica crônica	0,5%	0,2-5,1
Diabetes tipo 1	0,4%	0,1-9,3
Esclerose múltipla	0,2%	0,1-4,2
Lúpus eritematoso sistêmico	0,1%	0,2-9,2

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até agora havia, na prática, duas grandes vertentes da Medicina. Uma era a Medicina curativa, de caráter pessoal, tratando pacientes altamente sintomáticos (isto é, já doentes) com baixa eficiência, já que poucas doenças humanas podem ser efetivamente curadas. A segunda era a Medicina preventiva coletiva, visando à manutenção da saúde pública. Agora, a revolucionária Medicina Genômica reúne o melhor dessas duas vertentes, permitindo a prática de uma Medicina que é, ao mesmo tempo, preventiva e personalizada. Seu objetivo é cuidar de pacientes ainda assintomáticos ou baixamente sintomáticos, com alta eficiência para evitar ou retardar o desenvolvimento de doenças. A Medicina Genômica não veio para substituir as vertentes médicas preexistentes, mas para se somar a elas.

A prática da Medicina Genômica não difere substancialmente da Medicina clínica tradicional. Ao longo dos anos, os médicos vêm incorporando rotineiramente em suas decisões clínicas elementos semiológicos diversos, como pressão sanguínea, dosagem de LDL colesterol e ressonância magnética nuclear. No século XXI, serão, similarmente, incorporados os testes preditivos de DNA na prática médica.

O conceito da análise de Monitor Genético é o mesmo de uma bateria de múltiplos exames laboratoriais, cada um com poder preditivo de fenótipos diferentes. Assim, fica evidente seu isomorfismo com os métodos de avaliação já bem estabelecidos da “medicina baseada em evidências” (Morgan *et al.*, 2010). Cada variante de DNA estudada no Monitor Genômico é comparável a um teste médico individual, que fornece ao médico uma taxa de probabilidade pós-teste de que determinado fenótipo indesejado vá ocorrer. Abrem-se, assim, possibilidades de modulação do ambiente para adaptá-lo ao genótipo do indivíduo, abortando a gênese da doença. Essa é a essência da Medicina Genômica. Lembramos aqui, para finalizar, mais um aforisma do genial médico William Osler: “A Medicina é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade”.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Betânia Maria Andrade Pena, pela revisão do manuscrito, úteis sugestões e importantes discussões.

## REFERÊNCIAS

1. Pena SD, Prado VF, Epplen JT. DNA diagnosis of human genetic individuality. *J Mol Med.* 1995; 73:555-64.
2. Cavalli-Sforza LL. The DNA revolution in population genetics. *Trends Genet.* 1998; 14:60-65.
3. Schlotterer C. The evolution of molecular markers: just a matter of fashion? *Nat Rev Genet.* 2004; 5:63-9.
4. Ortega y Gasset J. *Meditações do Quixote.* São Paulo: Iberoamericana; 1967.
5. Peng B, Kimmel M. Simulations provide support for the common disease-common variant hypothesis. *Genetics.* 2007; 175:763-76.
6. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med.* 2004; 140:330-7.
7. Morgan AA, Chen R, Butte AJ. Likelihood ratios for genome medicine. *Genome Med.* 2010; 2:30.
8. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res.* 2004; 3:179-96.