

Artigo de revisão**Efeito da localização geográfica na etiologia de algumas patologias genéticas: uma revisão**

Effect of geographical location on the etiology of some genetic pathologies: a review

A B S T R A C T

The formation of an individual is based on a correlation between genetic and geographical factors. In order to evaluate the influence of geographical location on the determination of pathological phenotypic characteristics prevalent in several societies, a systematic review of the literature was carried out in the databases PUBMED, SCIELO, NCBI and CAPES, by means of the analysis of 17 articles; of these, 15 are originals and two of review, published in the period between 2012 to 2017. The literature reveals that due to the high rate of miscegenation, to which populations have been and continue to be submitted, there is a specificity between the appearance of genetic-geographic factors according to the regions of the globe that can be justified by the occurrence of mutations, structural variants and transmission of adaptive alleles. To that end, several technological advances in the field of genetics have shown to be useful tools in the identification and understanding of the levels of this mixture of ethnicities, such as mitochondrial DNA (mtDNA) and non-recombinant Y chromosome (NRY).

R E S U M O

A formação de um indivíduo é baseada em uma relação entre fatores genéticos e geográficos. Com o objetivo de avaliar a influência da localização geográfica na determinação de características fenotípicas patológicas prevalentes em diversas sociedades, realizou-se uma revisão sistemática da literatura, nas bases de dados PUBMED, SCIELO, NCBI e CAPES, por meio da análise de 17 artigos; destes, 15 são originais e dois de revisão, os quais foram publicados no período entre 2012 a 2017. A literatura revela que devido ao alto índice de miscigenação, a qual as populações foram e continuam sendo submetidas, existe uma especificidade entre o aparecimento de fatores genético-geográficos de acordo com as regiões do globo que pode ser justificada pela ocorrência de mutações, variantes estruturais e transmissão de alelos adaptativos. Para isso, diversos avanços tecnológicos, no campo da genética, têm-se mostrado ferramentas úteis na identificação e compreensão dos níveis dessa mescla de etnias, como exemplos o DNA mitocondrial (mtDNA) e a fração não recombinante do cromossomo Y (NRY).

Ana Flávia Moura Monteiro¹
Débora Teresinha Norberto de Carvalho¹
Talena Mara Da Silva Oliveira¹
Daniela Moura Parente Ferrer de Almeida¹

¹Centro Universitário UNINOVAFAPÍ

KEYWORDS

Site selection; Genes; Disease; Mutation

PALAVRAS - CHAVE

Seleção do sítio; Genes; Doença; Mutação

AUTOR CORRESPONDENTE:

Ana Flávia Moura Monteiro
<ana_flavia_m@hotmail.com>
Centro Universitário UNINOVAFAPÍ
Rua Vitorino Orthigess Fernandes, 6123 –
Uruguai
CEP: 64073-505 - Teresina – PI - Brasil

Submetido em: 08/06/2017

Aceito em: 14/08/2017

INTRODUÇÃO

Sarno et al. (2017) afirmam que a diversidade populacional atual é composta por múltiplas camadas genéticas, determinadas por diversos processos migratórios e intercâmbios culturais que ocorreram e ainda ocorrem entre os povos. Hellenthal e outros (2014), por sua vez, dissertam que “diversas fontes históricas, arqueológicas, antropológicas e linguísticas indicam que as populações humanas interagiram ao longo da história, devido à ascensão e à queda de impérios, migrações, escravidão e comércio”. Na população brasileira, esse fato não deixa de se repetir, sendo a própria caracteristicamente denominada como uma população altamente miscigenada. O legado genético dessas interações, entretanto, continua desconhecido, na maioria dos casos, sendo o registro histórico ainda incompleto (HELLENTHAL et al., 2014).

Apesar disso, especialmente a partir da última década, a evolução dos aparatos tecnológicos de pesquisa genética vem permitindo uma maior compreensão da relação entre informações genéticas e regiões geográficas específicas, bem como das características humanas e mecanismos de doença com suas vias biológicas determinantes (KARAKACHOFF et al., 2014; LANIKOVA et al., 2016). Corroborando esse fato, Ayub et al. (2015) afirmam que “as populações humanas mostram diferenças de alelo-frequência sutis que conduzem à estrutura geográfica”, e Karakachoff et al. (2014) afirmam que “os avanços nas tecnologias de genotipagem têm facilitado os estudos de associação do genoma e contribuíram para a identificação de milhares de polimorfismos de nucleotídeos simples (PNSs) associados à doença”.

Uma das formas de se investigar a origem de determinada camada genética, em uma população específica, é a utilização de marcadores de linhagens de herança uniparental, como o DNA mitocondrial (mtDNA), de herança materna, e a fração não recombinante do cromossomo Y (NRY), de herança paterna (TOFANELLI et al., 2014). Dingley et al. (2014) justificam a escolha do mtDNA, pois “o DNA mitocondrial (...) possui uma extensa variação de sequência cujos padrões acompanham a migração evolutiva de populações humanas”, enquanto que Rootsi et al. (2017) afirmam que “a ausência de recombinações permite que todas as sequências de cromossomos Y sejam colocadas dentro de uma única árvore filogenética”, pois “a ordenação das variantes de sequência acumuladas desde o ancestral comum mais recente é preservada”. Outro mecanismo disponível é a procura de polimorfismos de haplótipos, gerados por mutações que ocorreram durante a evolução. Esses métodos permitem traçar linhagens que remetem a dezenas ou centenas de anos, permitindo a reconstrução da história genética de um povo (NOGUEIRO et al., 2015).

Tendo em vista a importância da influência ambiental e geográfica no genótipo e fenótipo das diversas sociedades ao redor do mundo (AYUB et al., 2017), bem como a dificuldade de se encontrar estudos relacionando esses fatores (HELLENTHAL et al., 2014), procura-se elucidar, ao máximo, durante o prosseguimento desse artigo, aspectos genéticos de destaque nessas populações, como a determinação de características fenotípicas patológicas prevalentes nas mesmas. Para isso, foi feita a revisão de 17 artigos científicos (entre originais e de revisão), encontrados por meio dos seguintes descritores: localização, genes, doenças e mutação, publicados entre 2012 a 2017, e escritos nos idiomas inglês ou português. Os trabalhos analisados abordam a relação entre a localização geográfica e a presença de características genéticas, nas quais se incluem a prevalência de determinadas patologias e traços fenotípicos.

DESENVOLVIMENTO

Realizou-se uma revisão de literatura de forma sistemática nas bases de dados PUBMED (Público/editora MEDLINE), SCIELO, NCBI (National Center for Biotechnology Information) e CAPES (Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior), de 17 artigos, sendo 15 deles originais e dois de revisão. Elegue-se, então, o tema da pesquisa e revisou-se os artigos a serem empregados, em um processo de organização e pesquisa de dados que foi realizado no período de abril a junho de 2017. Dessarte, o objetivo dessa revisão de literatura sistemática foi reunir domínio intelectual para abordar o vínculo entre a influência de determinadas regiões e a genética.

Populações isoladas ou fechadas (daqui em diante “isolados / isolados”) são grupos humanos que foram sujeitos a barreiras geográficas e / ou socioculturais (por exemplo, linguísticas, sociais ou religiosas) ao fluxo genético interno durante a sua história evolutiva. Na literatura genética atual, eles, muitas vezes, opõem-se a populações abertas ou *outbred* - isentas de limitações conhecidas à mistura - uma vez que um maior nível de endogamia e deriva e uma menor eficiência de recombinação na redistribuição de variação entre os indivíduos são de esperar em casos de isolamento. Nesse cenário, vários estudos exploraram a alta sensibilidade à deriva de marcadores unilineares de mtDNA e a porção não recombinante do cromossomo Y, para investigarem os efeitos do isolamento em populações humanas (ANAGNOSTOU et al., 2017).

Consequente, é desejável estudar populações com menor variabilidade genética, tais como as isoladas e grandes populações homogêneas, à medida que se ganha mais poder para estudos de mapeamento de associação

genética. Isso porque traços humanos complexos surgem a partir de novas mutações, bem como da interação entre variantes genéticas existentes e exposição a condições ambientais (ESKO et al., 2012). Bassaganyas et al. (2013) salientam que “variantes estruturais, em grande parte representadas por variantes de número de cópias (CNV), são uma rica fonte de polimorfismo genético e podem potencialmente ter um forte impacto na diversidade genética entre os indivíduos”. Desse modo, vários isolados populacionais, como os sardinianos, norte-finlandeses, amish islandeses têm sido utilizados com sucesso, tanto em estudos de associação como em genoma para identificar variantes de sequências de DNA para predisposições de doenças (ESKO et al., 2012).

A capacidade de avaliar o impacto genético de diferentes processos de migração é desafiada pelo número de camadas de mistura, envolvendo populações ancestrais. Consequentemente, explorar as interações populacionais recentes necessariamente coloca questões sobre os antigos estratos de adição que compõem o patrimônio genético atual (SARNO et al., 2017). Outrossim, a adição é reconhecida como uma característica difundida das populações humanas, renovando o interesse pela possibilidade de que a troca genética possa facilitar adaptações a novos ambientes. Estudos de tibetanos revelaram candidatos para adaptações de alta altitude nos genes *EGLNI* e *EPASI*, associadas com a concentração de hemoglobina inferior (JEONG et al., 2014). Ambos foram relatados para proteger de policitemia e as alterações no fator de transcrição induzível de hipóxia (HIF) têm se mostrado ser uma resposta desse ajustamento na região. Todavia, a base molecular dessa adaptação ainda não está completamente compreendida (LANIKOVA et al., 2016).

Os estudos sobre genética da população humana permitem a definição de grandes ramos populacionais e grupos de subpopulações, para os quais já estão disponíveis excelentes recursos, como o Human Genome Diversity Panel (HGDP) e a HapMap Collection. As análises do genoma humano nos níveis nucleotídicos e estrutural mostraram que os *clusters* genéticos correspondem de perto a grupos definidos por etnia ou ancestralidade continental. Além disso, vários estudos relataram CNV contendo regiões que mostram diferenças populacionais em número de cópias. Esses exemplos sugerem que as diferenças genéticas entre grupos étnicos envolvendo grandes regiões genômicas afetam elementos funcionais influenciados pelo ambiente (BASSAGANYAS et al. 2013).

Nessa conjuntura, a Bahia, que era o principal centro de distribuição de escravos africanos, apresenta uma população de etnia predominantemente negra. Isso contribui para a frequência e distribuição nessa população de características genéticas, como a anemia falciforme e o

albinismo oculocutâneo tirosinase positiva, que de acordo com Zago (1994) são distúrbios mais frequentes na raça negra. Outros estudos, na sociedade baiana, também têm enfatizado as consequências deletérias da alteração genética com ocorrência de distúrbios da visão e câncer de pele (MOREIRA et al., 2016). Ademais, recentemente, uma deleção no cromossoma 1q21, que abriga os genes *LCE3C* e *LCE3B*, revelou-se comum em pacientes com psoríase em populações de ascendências europeia, chinesa e mongol (BASSAGANYAS et al., 2013). Pesquisas sucessivas também encontraram essa deleção associada, além da artrite reumatoide em pacientes espanhóis e chineses, com a artrite psoriática na sociedade espanhola e italiana. Consoante observado, as diferenças na frequência de *LCE3C* e *LCE3B-del*, sua relação com a doença em diferentes grupos étnicos sugerem um possível papel dos fatores ambientais e história demográfica sobre esta supressão polimórfica e sobre as suas doenças associadas (BASSAGANYAS et al., 2013).

Os genes *EGLNI* e *EPASI* mostram um notável enriquecimento da ascendência de alta altitude no genoma tibetano, indicando que os migrantes de baixa altitude adquiriram alelos adaptativos dos escoceses. Assim, os sherpas e os tibetanos compartilham características de hemoglobinas adaptativas. Esta adaptação mediada pela mistura compartilha características importantes com a introversão adaptativa. Portanto, identificamos um mecanismo novo, além da seleção em novas mutações ou na variação permanente, através do qual as populações podem se adaptar aos ambientes locais. Nossos resultados fornecem um exemplo claro de transferência de alelos adaptativos entre populações humanas, o qual é suportado por testes baseados em ancestralidade, assinaturas genéticas populacionais de adaptações locais e por dados de fenótipo adaptativo (JEONG et al., 2014).

Nessa linha de raciocínio de novos mecanismos, a cultura (a presença de uma característica relevante) também se associa com a influência da região no aparecimento de variantes genéticas. Como exemplo, tem-se a β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos que é uma via metabólica chave na produção de energia. A deficiência na desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCADD) se engaja no grupo de doenças metabólicas, com um modo de transmissão autossômico recessivo. A prevalência conjunta dessa patologia é, em Portugal (1/6.351), o dobro da observada na Espanha (1/12.104), visto que no primeiro pode ser justificada pelo fato da grande maioria dos doentes (>90%) ser de origem cigana, uma comunidade caracterizada por elevados níveis de consanguinidade. Esta é uma diferença epidemiológica significativa entre os doentes com MCADD da Península Ibérica em comparação com os outros países europeus,

onde os doentes, na sua maioria, não são de etnia cigana (ROCHA et al., 2015).

Curiosamente, a endogamia ou os casamentos consanguíneos são também bastante frequentes nos estados do nordeste brasileiro. Em municípios do sertão do Rio Grande do Norte e da Paraíba foi descoberta uma doença neurodegenerativa, a síndrome de Spoan, posto que 9% a 41% dos casamentos são consanguíneos nessa área. Essa patologia, prevalente em Serrinha dos Pintos e São Miguel (RN), também é um dos principais fatores etiológicos das deficiências físicas na região. Esses achados indicaram que parte das deficiências encontradas no sertão nordestino é causada por doenças genéticas. Nesse quadro, foi realizado um levantamento das deficiências que acarretam dificuldade ou incapacidade de locomoção, ou seja, função motora, em oito municípios da Paraíba com elevadas taxas de casamentos consanguíneos; os quais fazem divisa com a região onde a síndrome de Spoan é prevalente (SANTOS et al., 2014).

Em suma, é importante caracterizar qualquer população putativa isolada para eventos de adição recente, presença de subestrutura e demais estudos relacionados a essa característica gênica nas localidades geográficas. Para que não perturbem a homogeneidade genética e formem espúrias em estudos de mapeamento de genes. Assim, uma estratégia de amostragem correta é fundamental (ESKO et al., 2012).

CONCLUSÃO

A localização geográfica é um fator preponderante para o aparecimento de características genéticas. Embora, a possibilidade de mensurar o embate genético de diversos processos de migração que ocorreram e ocorrem entre os povos ainda não seja um desafio completamente elucidado, as análises de diversas regiões, abordadas nas pesquisas realizadas nesta revisão, demonstram a forte correlação existente entre fator ambiental e genética.

Dessa maneira, na última década, os avanços nas tecnologias de pesquisa nessa área progrediram consideravelmente e têm facilitado o conhecimento sobre alguns aspectos de destaque nessas populações observadas. Entretanto, ainda há certo desconhecimento do legado genético de todas as interações elucidadas. Destarte, espera-se que mais métodos sejam desenvolvidos, a fim de esclarecer o lado pouco explanado na literatura, da relação da influência geográfica no aparecimento de características genéticas.

REFERÊNCIAS

ANAGNOSTOU, P. et al. Overcoming the dichotomy between open and isolated populations using genomic data from a large

European dataset. **Scientific Reports**, v. 7, n. 41614, p.1-13, fev. 2017.

AYUB, Q. et al. The kalashgenetic isolate: ancient divergence, drift, and selection. **The American Journal of Human Genetics**, v. 96, n. 5, p.775-783, maio 2015.

BASSAGANYAS, L. et al. Worldwide population distribution of the common LCE3C-LCE3B deletion associated with psoriasis and other autoimmune disorders. **Bmc Genomics**, v. 14, n. 1, p.1-11, abr. 2013.

DINGLEY, S.D. et al. Mitochondrial DNA variant in COX1 subunit significantly alters energy metabolism of geographically divergent wild isolates in *caenorhabditiselegans*. **Journal of Molecular Biology**, v. 426, n. 11, p.2199-2216, maio 2014.

ESKO, T. et al. Genetic characterization of northeastern Italian population isolates in the context of broader European genetic diversity. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 6, p.659-665, dez. 2012.

HELLENTHAL, G. et al. A genetic atlas of human admixture history. **Science**, v. 343, n. 6172, p.747-751, fev. 2014.

JEONG, C. et al. Admixture facilitates genetic adaptations to high altitude in Tibet. **Nature Communications**, v. 5, n. 3281, p.1-18, fev. 2014.

KARAKACHOFF, M. et al. Fine-scale human genetic structure in Western France. **European Journal of Human Genetics**, v. 23, n. 6, p.831-836, set. 2014.

LANIKOVA, L. et al. Evolutionary selected Tibetan variants of HIF pathway and risk of lung cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 8, p.11739-11747, dez. 2016.

MOREIRA, L.M.A. et al. Estudo sobre albinismo oculocutâneo e etnia negra em bairros e localidades de Salvador-Bahia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 15, n. 1, p.23-26, maio 2016.

NOGUEIRO, I. et al. Portuguese crypto-Jews: the genetic heritage of a complex history. **Frontiers in Genetics**, v. 6, n. 12, p.1-12, fev. 2015.

ROCHA, H. et al. Prevalência ao nascimento dos défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos na Península Ibérica. **Boletim Epidemiológico Observações**, n. 8, p.26-29, mar. 2015.

ROOTSI, S. et al. Phylogenetic applications of whole Y-chromosome sequences and the Near Eastern origin of Ashkenazi Levites. **Nature Communications**, v. 4, n. 2928, p.1-9, dez. 2013.

SANTOS, S. et al. As causas da deficiência física em municípios do nordeste brasileiro e estimativa de custos de serviços especializados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 2, p.559-568, fev. 2014.

SARNO, S. et al. Ancient and recent admixture layers in Sicily and Southern Italy trace multiple migration routes along the Mediterranean. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p.1-12, maio 2017.

SAVIOLLI, J. Y. et al. Free-ranging frigates (fregata magnificens) of the Southeast Coast of Brazil harbor

extraintestinal pathogenic *escherichia coli* resistant to antimicrobials. **Plos One**, v. 11, n. 2, p.1-14, fev. 2016.

TOFANELLI, S. et al. Mitochondrial and Y chromosome haplotype motifs as diagnostic markers of Jewish ancestry: a reconsideration. **Frontiers In Genetics**, v. 5, n. 384, p.1-10, nov. 2014.