

Os dilemas éticos do mapeamento genético

.....

O projeto genoma humano propõe-se a mapear, na próxima década, os 50.000 a 100.000 genes responsáveis por nossas características normais e patológicas. As informações já existentes e que serão geradas por esse projeto têm sido objeto de inúmeras discussões éticas, em relação tanto às características normais como às doenças genéticas. A grande questão que se coloca é: seremos capazes de lidar com o conhecimento do nosso ser? Como veremos nos exemplos a seguir, a resposta a esta pergunta não é fácil, mas o assunto é fascinante.

CARACTERÍSTICAS NORMAIS

Trabalhos recentes têm mostrado que várias características de nossa personalidade e comportamento obedecem a um padrão de herança multifatorial, isto é, dependem da interação de fatores genéticos e ambientais. (Plomin et alii, 1994). Algumas situações abaixo podem ilustrar como esse assunto é polêmico e as possíveis distorções que poderiam ocorrer. Por exemplo, o recente livro de Robert Wright, *O Animal Moral: Psicologia Evolutiva e Vida Cotidiana*, sustenta que a infidelidade tem razões genéticas mais fortes que os padrões morais. De acordo com esta hipótese, esta seria uma vantagem evolutiva no sentido de garantir descendentes "geneticamente melhores", isto é, a manutenção e a propagação de genes "melhores". Imagine-se que esta hipótese seja realmente comprovada e que os genes da "infidelidade" sejam identificados. Como seria usada essa informação? E se setores mais radicais da sociedade decidissem que a identificação desses genes fosse obrigatória em exames pré-nupciais? Só poderiam casar-se os "não-portadores" dos "genes da infidelidade"? O que fazer com os "geneticamente infiéis"? Voltaria o uso do cinto de castidade?

Genes da "inteligência"

Pesquisas com gêmeos sugerem que a "herdabilidade" ou o componente genético responsável pela inteligência ou pela habilidade cognitiva pode ser significativa, o que quer dizer



que o ambiente teria pouca influência no desenvolvimento dessas características. Imagine-se que, em um futuro próximo, os genes responsáveis por nossa inteligência sejam localizados e que seja possível identificar, através da análise do DNA, qual será o potencial genético de um indivíduo quanto a esta característica. Como poderia ser usada essa informação? Seriam instituídos testes "genéticos para os genes da inteligência" antes da admissão de crianças em escolas, jovens em universidades ou para seleção de candidatos a empregos? Haveria discriminação ou uma maior tolerância em relação aos menos dotados?

Genes responsáveis por comportamento anti-social

Um trabalho recente (Brunner et alii, 1993) identificou, em uma genealogia extensa da Holanda, que indivíduos com comportamento agressivo e anti-social tinham uma mutação recessiva em um gene do cromossomo X (e que portanto só afeta indivíduos do sexo masculino) que causaria a deficiência de uma enzima, a monoamina oxidase A ou MAOA (responsável pelo metabolismo da dopamina, serotonina e noradrenalina, envolvidas na transmissão de sinais neurais no cérebro). Felizmente, essa deficiência parece ser rara. Entretanto, outros estudos realizados em gêmeos (LaBuda et alii, 1993) sugerem que, enquanto a delinquência juvenil parece ter pouca influência genética, a delinquência que persiste na idade adulta tem um componente genético importante. O que fazer com os indivíduos portadores de genes "de comportamento anti-social": afastá-los do convívio social?

"Genes alcoólatras" e "genes drogados"

A influência genética em doenças psiquiátricas, tais como a doença do humor (ou psicose maníaco-depressiva), a esquizofrenia ou o alcoolismo, já é amplamente aceita (Alper e Natowicz, 1993; Mallet et alii, 1994). Entretanto, a questão polêmica seria a identificação precoce de genes que seriam responsáveis apenas por depressão, sem causar

MAYANA ZATZ
é professora do Departamento de Biologia do Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo.

Gostaria de agradecer a uma "superequipe de colaboradores" do Departamento de Biologia e da ABDIM (Associação Brasileira de Distrofia Muscular), que muito tem contribuído para as discussões éticas relatadas acima, e à FAPESP e CNPq pelo apoio constante que têm dado à nossa pesquisa.

um quadro patológico. Estes indivíduos estariam mais propensos a se drogar ou a se tornar alcoólatras. Trabalhos recentes com modelos animais têm mostrado que poderiam existir genes que levariam ao alcoolismo ou à dependência de drogas, pois enquanto alguns se tornam dependentes outros têm aversão às mesmas substâncias (Crabbe et alii, 1994). O mesmo comportamento já havia sido observado em humanos, pois, em um estudo realizado em um grupo de voluntários, verificou-se que a injeção de heroína, em teste cego, provocava uma reação de prazer em alguns e de aversão em outros. Enquanto os fatores genéticos responsáveis por essas diferenças estão sendo pesquisados, a questão central é: os indivíduos com predisposição genética para o alcoolismo ou para a dependência de drogas podem ser julgados culpados? A prevenção será possível?

Genes "neuróticos"

Outras características da personalidade cuja influência de fatores genéticos pode chegar até 50% seriam a intelectualidade, a sofisticação, a simpatia, a amabilidade, a responsabilidade, o espírito de liderança, a extroversão, entre outras. Entretanto, características não tão favoráveis como a neurose, a irritabilidade e a ansiedade também fariam parte deste grupo. Os "geneticamente neuróticos", neste caso, teriam todo o direito de perguntar: "tenho culpa de ser assim?"

DOENÇAS GENÉTICAS

Por outro lado, a localização de genes responsáveis por doenças genéticas é fundamental para o diagnóstico diferencial de doenças clinicamente semelhantes, identificação de portadores com risco de virem a ter filhos afetados, diagnóstico pré-natal e futuros tratamentos.

Um trabalho recente de revisão (McKusick e Amberger, 1994) mostra que, dentre as quase 6.000 doenças genéticas conhecidas, quase 1.000 já têm seus genes localizados.

Do ponto de vista ético, entretanto, a identificação de portadores de genes deletérios pode ter conseqüências totalmente diferentes. Isso porque distinguem-se basicamente dois grupos: a) os portadores

assintomáticos, nos quais o risco de uma doença genética só existe para a prole, como no caso da herança autossômica recessiva ou recessiva ligada ao X; b) os portadores sintomáticos ou pré-sintomáticos nos quais existe risco tanto para a prole quanto para si mesmos, como no caso da herança autossômica dominante.

A detecção de portadores assintomáticos em doenças de herança recessiva ligada ao X: o exemplo da hemofilia e da distrofia de Duchenne

Na herança recessiva ligada ao X, somente o sexo masculino é afetado e o gene é sempre transmitido através de mulheres heterozigotas, porém assintomáticas. É o caso, por exemplo, da hemofilia ou distrofia de Duchenne (DMD). Mulheres portadoras irão transmitir o gene defeituoso para metade de seus filhos, que serão afetados, e metade de suas filhas, que serão portadoras assintomáticas. Por outro lado, homens afetados transmitem o gene alterado para todas as suas filhas, mas para nenhum de seus filhos.

Algumas situações reais, como as descritas abaixo, podem ilustrar dilemas éticos relacionados com doenças que obedecem a este padrão de herança.

Uma consulente vem procurar um serviço de Aconselhamento Genético para diagnóstico pré-natal. O levantamento da genealogia mostrou que seu pai é hemofílico (um defeito na coagulação do sangue que leva a hemorragias), o que significa que ela é portadora certa do gene da hemofilia e portanto um feto de sexo masculino terá uma probabilidade de 50% de vir a ser afetado. Entretanto, o estudo de DNA da consulente e de seus pais revela uma situação de falsa paternidade, isto é, "o suposto pai hemofílico" não é na realidade o pai biológico da consulente. Do ponto de vista genético, isto significa que a consulente não é portadora do gene da hemofilia e portanto não existe risco para esta ou futuras gestações, o que dispensa a realização de qualquer teste genético. Entretanto, é ético revelar esta informação e arriscar a desestruturação de uma família aparentemente unida? É ético revelar à consulente que "seu pai não é seu pai"? Ou, por outro lado, é ético submeter a paciente a um exa-

me pré-natal desnecessário sabendo-se de antemão que não somente esta como futuras crianças dessa consulente não correm risco de ter hemofilia?

Em outro caso, a consulente tem um filho afetado por distrofia de Duchenne (DMD), uma doença grave, cujos os afetados têm uma perda progressiva da força muscular, o que os leva a uma cadeira de rodas por volta dos dez anos de idade. O exame de DNA revela que tanto a consulente quanto a sua mãe são portadoras do gene da DMD. Isto coloca todas as mulheres aparentadas à consulente por linhas maternas (tias, primas, sobrinhas) em risco de virem a ter filhos afetados por essa patologia. Essa informação é transmitida à consulente bem como a importância de se realizar o estudo de DNA nas parentes de sexo feminino "em risco". Entretanto, a consulente nega-se terminantemente a alertar seus familiares acerca desse risco, apesar de isto ser sugerido e discutido longamente durante o Aconselhamento Genético. As questões que se colocam são: é ético deixar de realizar um teste que poderia prevenir o nascimento de uma criança afetada por uma doença genética grave? Por outro lado, temos o direito de invadir a privacidade dos outros? Ou de quebrar o princípio da confidência que deve ser uma norma no Aconselhamento Genético?

Doenças de herança autossômica recessiva

Na herança autossômica recessiva, tanto o pai quanto a mãe são portadores (Aa) do gene que determina essa característica. Nesse caso, a probabilidade de que venham a ter um descendente afetado (aa) é de 25%.

Em uma situação de Aconselhamento Genético, uma consulente, quando informada que tinha um risco de 25% de vir a ter uma criança afetada, pois tanto ela quanto o marido eram portadores do mesmo gene patológico, exclamou que iria arranjar um amante. Qual seria a atitude ética a ser tomada pelo geneticista no momento de explicar os riscos ao casal? Levar em conta a declaração da consulente e minimizar o risco genético, tomando-se assim "cúmplice" da consulente? Ignorar essa informação e enfatizar o risco genético de 25%? Dizer ao marido que ele não precisava se preocupar desde que a esposa tomasse certas "precauções"?

Programas de triagem populacional: o exemplo da doença de Tay-Sachs

Programas de triagem populacional já foram iniciados (para a doença de Tay-Sachs) e têm sido discutidos para outras patologias graves, de herança autossômica recessiva, que podem ser relativamente comuns na população em geral ou em certos grupos raciais. Como exemplos têm-se a fibrose cística do pâncreas (FC) ou mucoviscidose (incidência de 1 para 2.000 nascimentos na população caucasóide dos Estados Unidos e Europa), a anemia falciforme (incidência de 1 em 600 em negróides) ou da talassemia β (incidência de 1 em 3.600 em gregos e italianos).

A doença de Tay-Sachs, cuja incidência em judeus aschkenazis é de 1 em 3.600, constitui o primeiro exemplo, bem-sucedido, de triagem populacional de heterozigotos (Kaback, 1975). Nessa doença, ocorre deficiência da hexominidase tipo A, que é responsável pelo metabolismo de gangliosídeos. Com a deficiência dessa enzima, estes acumulam-se no cérebro levando à cegueira e a uma degeneração motora progressiva e letal até o terceiro ano de vida. Quando detecta-se um casal em que ambos são heterozigotos, é possível realizar o diagnóstico pré-natal precoce (no primeiro trimestre de gravidez) e aborto terapêutico dos fetos sabidamente afetados (se assim o casal o desejar).

Para a fibrose cística do pâncreas, a implantação de tais programas tem sido discutida. Embora seja a doença genética mais freqüente na população caucasóide dos Estados Unidos e Europa, é pouco conhecida entre nós. O quadro clínico caracteriza-se pela obstrução das vias respiratórias por um muco espesso, infecções respiratórias (principalmente por pseudomonas) e pneumonias recorrentes. Ocorre também envolvimento do trato intestinal em cerca de 85% dos casos, e a obstrução do trato intestinal leva à insuficiência pancreática. Se estes sintomas não forem tratados precocemente o óbito ocorrerá ainda na primeira infância. O gene responsável pela FC, localizado recentemente no cromossomo 7, codifica uma proteína denominada CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), cuja função provável (embora

não única) seria a de um canal endógeno de cloro (Collins, 1992).

Programas de triagem populacional de heterozigotos permitiriam, como no caso da doença de Tay-Sachs, prevenir o nascimento de novos afetados. Além disso, na FC, tem-se como benefício não só a identificação de portadores assintomáticos como o diagnóstico precoce de afetados, o que é fundamental pois o tratamento adequado pode aumentar a sobrevida em algumas décadas.

Se, por um lado, detectar indivíduos portadores de tais genes pode evitar um sofrimento enorme acarretado pelo nascimento de uma criança afetada, a questão ética que se coloca é: será que as pessoas identificadas como portadoras não se sentem inferiorizadas ou "rotuladas"?

Doenças dominantes de início tardio

Neste caso, os portadores, além de manifestar a patologia, têm um risco de 50% de vir a transmitir o gene defeituoso para a sua descendência. Nas doenças nas quais a característica manifesta-se desde o nascimento, como por exemplo a acondroplasia (um tipo de nanismo), o aconselhamento genético é geralmente menos problemático, porque o consulente, que enfrenta diariamente as dificuldades relacionadas com a sua patologia, pode decidir melhor que ninguém se ele quer transmiti-la ou não para a sua descendência.

A grande dificuldade reside nas condições nas quais o início dos sintomas ocorre tardiamente, como por exemplo a coreia de Huntington (CH) ou a distrofia miotônica de Steinert (DMS).

Na coreia de Huntington, o quadro clínico geralmente tem início após a quarta ou quinta década e leva a uma demência progressiva. Os portadores do gene têm uma probabilidade de 50% de transmiti-lo à sua descendência. A questão ética que se coloca é: se o seu pai tivesse morrido afetado pela coreia de Huntington, você gostaria de saber se herdou o gene que causa essa condição letal? Ou seja, vale a pena saber de antemão que vamos ter uma doença de manifestação tardia para a qual não existe cura?

Trabalhos realizados no Canadá, com indivíduos pertencentes a famílias de afeta-

tados, mostraram dados interessantes (Bloch et alii, 1992). Filhos de afetados, aos quais os testes de DNA confirmaram que eram portadores do gene, tiveram reações de depressão, angústia e desespero. Após um ano, a maioria tinha aprendido a conviver com essa informação e a valorizar mais o presente. Entretanto, cerca de 10% daqueles que tiveram o teste positivo nunca conseguiram se recuperar emocionalmente (Novak, 1994).

Por outro lado, dentre aqueles aos quais o teste de DNA revelou que não eram portadores do gene, a reação foi obviamente de alívio, diminuição da depressão e melhora na sua qualidade de vida. Entretanto, surpreendentemente, algumas pessoas também tiveram dificuldades emocionais em se ajustar à nova realidade pois já tinham planejado a sua vida futura na expectativa da doença, ou se sentiam "culpados" por não serem iguais aos irmãos (Huggins et alii, 1992).

Na DMS, a situação é um pouco diferente pois o quadro clínico é muito variável. Indivíduos portadores do gene podem ter como único sinal clínico uma calvície precoce ou catarata em idade avançada, enquanto no outro extremo tem-se aqueles com quadro grave, de início na infância, que se manifesta com: retardo mental e de desenvolvimento, fraqueza e degeneração muscular, fenômeno miotônico (dificuldade em relaxar os músculos quando contraídos, principalmente os das mãos) e esterilidade no sexo masculino. A forma clássica, que é a mais comum, tem início em geral na idade adulta com presença de fenômeno miotônico, fraqueza muscular (que pode ser mais ou menos acentuada) e presença ou não de catarata. Hoje sabe-se que a explicação genética para a DM é a expansão de um trinucleotídeo (CTG)_n, na região 3' não traduzida do mRNA, de um gene no cromossomo 19, denominado *myotonin-protein kinase* (Mt-PK). Em indivíduos normais, o número de repetições CTG varia de 5 a 37 cópias, enquanto nos afetados entre 50 e alguns milhares (Harley et alii, 1992). Estudos realizados em pacientes pertencentes a diversas populações mostraram que existe uma correlação entre o tamanho da expansão observada em DNA de linfócitos e a severidade do quadro clínico.

Quais seriam os prós e contras de se testar crianças assintomáticas, filhas de afeta-

dos, e saber de antemão se elas são portadoras do gene da DMS? Os defensores do teste pré-sintomático argumentam que saber precocemente seria importante na escolha da futura profissão, isto é, poderiam ser evitadas aquelas que requerem habilidade manual, pois essa é a primeira a ser comprometida na forma clássica. Por outro lado, os argumentos desfavoráveis são os mesmos apresentados para a coreia de Huntington: vale a pena angustiar-se antecipadamente por saber que temos uma doença para a qual não existe cura?

Em relação a esta questão, centros de genética de diferentes países têm posições divergentes. Por exemplo, enquanto nos Estados Unidos a maioria é favorável ao diagnóstico precoce, na Inglaterra a filosofia é de que não se deve testar crianças assintomáticas (Harper, comunicação pessoal). Observações recentes de nosso laboratório sugerem que, para a população brasileira, a posição inglesa talvez seja mais adequada. Isso porque recentemente vários jovens adultos, filhos de afetados (e portanto com risco de 50% de serem portadores do gene), foram contactados e informados de que já existia um teste de DNA para confirmar se eram ou não portadores do gene. Entretanto, nenhum deles quis se submeter ao teste, o que mostrou que "viver na incerteza" era talvez mais tolerável do que o risco de "ter certeza". Essas observações apoiam também a filosofia de não testar crianças assintomáticas, pois assim estaríamos negando-lhes o direito de decidir mais tarde se querem ou não saber.

Genes de risco para câncer

Outra questão ética interessante refere-se à detecção precoce de genes relacionados à maior suscetibilidade ao câncer. Merecem destaque duas formas de câncer relativamente comuns: o câncer de cólon de intestino e o câncer de mama.

Por exemplo, no câncer de cólon do intestino, indivíduos portadores do gene MSH2 têm um risco de aproximadamente 80% de desenvolver esse tipo de câncer (Fishel et alii, 1993; Leach et alii, 1993). Por outro lado, cerca de 5% das mulheres com câncer de mama são portadoras de um gene alterado (BRCA1) localizado no cromossomo 17 (Easton et alii, 1993). Mu-

lheres portadoras desse gene têm um alto risco de virem a desenvolver câncer de seio e de ovário. Não há dúvida de que a identificação de indivíduos portadores desse gene pode ser muito importante na detecção precoce do câncer, o que é fundamental para seu tratamento e cura. Entretanto, algumas pessoas poderiam tornar-se extremamente hipocondríacas se soubessem que são portadoras de tais genes. Outras, ao contrário, poderiam, ao invés de tomar medidas preventivas, ficar depressivas e fugir do controle médico.

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Os problemas éticos relacionados com o diagnóstico pré-natal e interrupção de gravidez de fetos portadores de genes deletérios também têm sido amplamente discutidos. Isso porque, de um lado, tem-se as doenças letais (na primeira ou segunda década) ou aquelas incompatíveis com uma vida independente, e do outro, aquelas de início tardio ou prognóstico indefinido, como a coreia de Huntington ou a distrofia de Steinert.

Em patologias como a anencefalia, na qual a sobrevida após o nascimento não passa de algumas horas, o diagnóstico pré-natal só irá abreviar um sofrimento para os pais. Já em doenças como a distrofia muscular de Duchenne ou a atrofia espinhal progressiva, na qual a sobrevida é mais longa, a questão é muito mais polêmica. Isso porque o sofrimento não envolve somente os pais mas também os afetados, que vivenciam uma fraqueza e incapacidade progressivas.

Recentemente, fui procurada por um casal que havia perdido uma criança de cinco meses de idade, afetada por atrofia espinhal progressiva. Trata-se de uma condição de herança autossômica recessiva (cujo risco de recorrência portanto é de 25%) na qual distinguem-se três formas: a tipo I, que é a mais grave, com óbito em geral nos primeiros dois anos de vida; a tipo II, cuja sobrevida pode prolongar-se por vários anos; e a tipo III, de início na idade adulta e prognóstico mais benigno. Quando informados que o diagnóstico pré-natal ainda não poderia ser oferecido nesta condição, a pergunta específica do casal era: se eles tivessem mais uma criança afetada, poderia eu assegurar-lhes que esta iria a

óbito no primeiro ano de vida? Isso porque, neste caso, eles arriscariam uma nova gravidez, mas não no caso de um quadro progressivo que pudesse prolongar-se por muitos anos.

Uma questão também muito polêmica é a de crianças cuja sobrevida é normal, mas que podem ter um retardo mental que nunca permita que tenham uma vida independente. Por exemplo, é freqüente ouvir pais de crianças afetadas pela síndrome de Down dizerem que elas são crianças dóceis, afetuosas e amorosas, que trazem muitas alegrias no convívio diário. A questão é: quem cuidará desses pacientes quando os pais não estiverem mais presentes? Instituições de caridade? Familiares?

No caso de doenças de início tardio, como a coreia de Huntington, a dúvida é ainda maior pois, na maioria dos casos, os portadores do gene permanecerão absolutamente assintomáticos até a quarta ou quinta décadas e em alguns casos até a sexta década. Alguns indivíduos alegam que não querem transmitir este gene para a sua descendência. Entretanto, será que não teremos uma cura definitiva nas próximas décadas? Ou: podemos garantir que um filho nosso terá uma vida saudável por muitas décadas?

O problema ético do aborto terapêutico

É fundamental salientar que dados recentes de vários centros do mundo, que trabalham com diagnóstico pré-natal, mostraram que a legislação a favor do aborto terapêutico de fetos certamente portadores de genes deletérios tem contribuído significativamente para a diminuição de abortos em famílias em risco. Isso porque muitos casais que estavam decididos a interromper uma gravidez no caso de um feto "em risco" deixaram de abortar quando o diagnóstico pré-natal de certeza comprovou um feto normal para aquela característica. Portanto, ao contrário do que se imaginava, o diagnóstico pré-natal de certeza e a possibilidade do aborto terapêutico têm salvado vidas! De fato, no nosso centro de atendimento, foram realizados 24 exames de diagnóstico pré-natal, no último ano, em famílias em risco para distrofia de Duchenne, e somente um feto foi diagnosticado como afetado.

Portanto, a discussão ética em torno da

legislação do aborto terapêutico é de importância fundamental, pois esta certamente não tem acompanhado os avanços das pesquisas.

GENES DA LONGEVIDADE E DA SENILIDADE PRECOCE

Todas essas discussões podem parecer distantes se não estamos envolvidos diretamente com as doenças genéticas exemplificadas acima. Entretanto, genes comuns como os que conferem maior suscetibilidade à senilidade precoce já estão sendo identificados (Schächter et alii, 1994; Van Bockxmeer, 1994). É o caso por exemplo da doença de Alzheimer, cuja incidência após os 65 anos foi estimada em diferentes estudos populacionais entre 3% e 10%. Nesse caso, estamos todos em risco!

Por outro lado, trabalhos recentes sugerem que existiriam fatores genéticos responsáveis pela longevidade e manutenção da capacidade mental (Payami et alii, 1994). A possibilidade da detecção precoce de tais genes relativamente comuns nos leva a uma reflexão mais profunda e a um questionamento imediato. A pergunta que surge é: eu quero saber? Estou preparado para saber? Eu quero que outros saibam a meu respeito?

CONCLUSÃO

Enquanto todas essas questões estão sendo debatidas, os grandes laboratórios estão disputando a possibilidade de desenvolver e aplicar testes genéticos, para indivíduos saudáveis, a níveis populacionais. Do ponto de vista comercial, os interesses são enormes. Só para exemplificar, estima-se que nos Estados Unidos (Nowak, 1994) haveria 30.000 famílias em risco para doença de Huntington, 36.000 famílias para distrofia miotônica, 3 a 5 milhões de casos para doença de Alzheimer, e cerca de 1 milhão de pessoas portadoras do gene que causa suscetibilidade para o câncer de cólon de intestino.

A pergunta é: os testes genéticos precoces poderão salvar vidas? Para algumas doenças, como a coreia de Huntington, a resposta é não. Para outras, como o câncer, as respostas ainda não estão claras.

Outras questões que precisam ser debatidas são:

1. Quem irá regular a produção e o uso de testes genéticos?

2. Quem irá regular o seu acesso à população?
3. Quem irá garantir a sua qualidade?
4. Quando oferecer testes?
5. Quem vai interpretar os resultados?
6. Quem vai controlar a confidencialidade?
7. Empregadores e companhias terão acesso às informações?
8. Quem vai ser responsável pelo Aconselhamento Genético?

Em resumo, os avanços na tecnologia da biologia molecular têm sido tão rápidos que o número de testes genéticos disponíveis tanto para características normais quanto para patológicas está aumentando dia a dia. A nível populacional, o uso dessas informações tem que ser amplamente debatido e discutido do ponto de vista ético, médico, de saúde e social. A nível pessoal, gostaria de repetir a questão inicial: estaremos preparados para o conhecimento do nosso ser?

BIBLIOGRAFIA

- ALPER, J. S. e NATOWICZ, M. R. "On Establishing the Genetic Basis of Mental Disease", in *Trends in Neuroscience*, 16, 1993, p. 387.
- BLOCH, M., ADAM, S., WIGGINS, S. HUGGINS, M. e HAYDEN, M. R. "Predictive Testing for Huntington Disease in Canada: the Experience of those Receiving an Increased Risk", in *Am. J. Med. Genet.* 42, 1992, pp. 499-507.
- BRUNNER, H. G., NELEN, M., BREAKFIELD, O., ROPERS, H. e VAN OOST, B. A. "Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A", in *Science* 258, 1993, p. 668.
- CRABBE, J. C., BELKNAP, J. K. e BUCK, K. "Genetic Animal Models of Alcohol and Drug Abuse", in *Science* 264, 1994, pp. 1715-23.
- COLLINS, F. "Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications", in *Science* 256, 1992, pp. 774-9.
- EASTON, D. F., BISHOP, D. T., FORD, D. et alii. "Genetic Linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer: Results from 214 Families", in *Am. J. Hum. Genet.* 52, 1993, pp. 678-701.
- FISHEL, R., LESCOE, M. K., RAO, M. R. S. et alii. "The Human Mutator Gene Homolog MSH2 and its Association with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer", in *Cell* 75, 1993, pp. 1027-38.
- HARLEY, G. H., BROOK, J. D., RUNDLE, S. A., CROW, S., REARDON, W., BUCKLER, A. J., HARPER, P. S. et alii. "Expansion of an Unstable DNA Region and Phenotypic Variation in Myotonic Dystrophy", in *Nature* 355, 1992, pp. 545-6.
- HUGGINS, M., BLOCH M., WIGGINS, S., ADAM, S., SUCHOWERSKY, O., TREW, M. et alii. "Predictive Testing for Huntington Disease in Canada: Adverse Effects and Unexpected Results in those Receiving a Decreased Risk", in *Am. J. Hum. Genet.* 42, 1992, pp. 508-15.
- KABACK, M. M., "Heterozygote Screening for the Control of Recessive Genetic Disease", in A. Milunski (ed.), *The Prevention of Genetic Disease and Mental Retardation*. Philadelphia, London, Toronto, W. B. Saunders Co., 1975, pp. 90-114.
- LABUDA, M. C., GOTTESMAN I. I., PAULS, D. L. "The Usefulness of Twin Studies for Exploring the Etiology of Childhood and Adolescent Psychiatric Disorders", in *Am. J. Med. Genet.* 48, 1993, pp. 47-59.
- LEACH, F. S., NICOLALDES, N. C., PAPADOPOULOS, N. et alii. "Mutations of a Muts Homolog in Hereditary non Polyposis Colorectal Cancer", in *Cell* 75, 1993, pp.1215-25.
- MALLET, J., MELONI, R., LAURENT, C., "Catecholamine Metabolism and Psychiatric or Behavioral Disorders", in *Curr. Opin. Genet. Develop.* 4, 1994, pp. 419-26.
- MANN, C. "Behavioral Genetics in Transition", in *Science* 264, 1994, pp. 1686-95.
- MCKUSICK, V. e AMBERGER, J. S., "The Morbid Anatomy of the Human Genome: Chromosomal Location of Mutations Causing Diseases", in *J. Med. Genet.*, 1994, pp. 265-279.
- NOVAK, R: "Genetic Testing Set for Takeoff", in *Science* 265, 1994, pp. 464-7.
- PAYAMI, H., MONTEE, K., KAYE, J. "Evidence for Familial Factors that Protect Against Dementia and Outweight the Effect of Increasing Age", in *Am. J. Hum. Genet.*, 1994, pp. 650-4.
- PLOMIN, R., OWEN, M. J., MCGUFFIN, P. "The Genetic Basis of Complex Human Behavior", in *Science* 264, 1994, pp. 1733-7.
- SCHÄCHTER, F., FAURE-DELANEF, L., GUÉNOT, F., ROUGER, H., FROGUEL, P. et alii. "Genetic Associations with Human Longevity at the APOE and ACE loci", in *Nature Genetics* 6, 1994, pp. 29-32.
- VAN BOCKXMEER, F. M. "APOE and ACE Genes: Impact on Human Longevity", in *Nature Genetics* 6, 1994, pp. 4-5.