

NEM SÓ DE GENÉTICA VIVE O HOMEM

Man does not live by genetics alone

O envelhecimento é uma das questões mais complexas das ciências biológicas. O processo de envelhecimento humano pode ser entendido como uma deterioração gradual das funções do corpo que se torna reconhecível no fim do período reprodutivo. Estudos sobre a dinâmica da mortalidade foram pioneiros ao fornecer bases para uma contribuição genética ao envelhecimento humano. O componente genético da longevidade em humanos vem sendo analisado há décadas mediante comparação da idade da morte de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, o que permitiu estimar em 25% a variação nessa longevidade devido a fatores herdáveis e indicou que esse componente é maior em idades mais avançadas e mais importante em homens que em mulheres.^{1,2} Antes desses achados, Jarvik et al.³ haviam mostrado que gêmeos monozigóticos com 60 anos ou mais apresentaram diferença menor em termos de variância em tempo total de vida do que os dizigóticos.

Pela compreensão de que o envelhecimento de organismos multicelulares consiste em um fenômeno universal e de que o nível celular constitui o patamar mais fundamental a partir do qual podemos procurar um controle importante para as mudanças relacionadas à idade, a pesquisa biomédica vem incessantemente estudando a contribuição dos ciclos de diferenciação celular, de crescimento e funcionamento metabólico para entender os desencadeadores da senescência. É sabido que organismos multicelulares envelhecem concomitantemente a um declínio de funções celulares especializadas, assim como das capacidades de divisão e de diferenciação.⁴

No entanto, muitos fatores contribuem para a longevidade e, até o momento, os estudos genéticos que examinaram esse fenótipo foram inconclusivos acerca do real peso dessa variável. A título de ilustração desse cenário, uma meta-análise recente com foco sobre polimorfismos de base nitrogenada única (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*), que consiste na forma mais comum de variação genética entre indivíduos, associou variações em cinco genes conhecidos (ACE, APOE, FOXO3A, KLOTHO e IL6) com longevidade excepcional, cada qual relacionado por, ao menos, três estudos independentes. Chama atenção que a magnitude do efeito individual de cada um desses genes tenha sido bastante modesta (ou mesmo negligenciável), permitindo sugerir que, apenas quando uma multiplicidade (centenas ou milhares) de variantes alélicas é herdada simultaneamente, tem-se uma contribuição mensurável da genética sobre a longevidade, o que é consistente com os resultados de outras características poligênicas e multifatoriais.⁵

Em contraponto ao peso da genética, uma pesquisa histórica verificou se o *status* socioeconômico familiar na infância seria preditor de mortalidade a partir de milhares de registros de nascimento e óbito de indivíduos da região parisiense nascidos no período 1914–1916.⁶ Os registros forneciam a ocupação dos pais, o *status* de legitimidade, os eventos da vida (por exemplo: casamento, divórcio) e a data exata da morte. A análise revelou que, em ambos os sexos, a sobrevivência até aos 31 anos foi marcadamente determinada pela legitimidade (com maior sobrevida pelos filhos legítimos) e pela ocupação paterna (maior sobrevida dos filhos de empresários e da classe média). A diferença de expectativa de vida entre filhas da classe alta e de trabalhadores chegou a 4,4 anos (intervalo de confiança de 95% — IC95% 1,2–7,6). Portanto, a ocupação paterna e o *status* de legitimidade foram preditores mais fortes do que um possível contributo genético para a longevidade da prole nessa coorte histórica, nascida durante a primeira guerra mundial e contemporânea à segunda grande guerra.

Considerando que o Brasil da atualidade possui estatísticas de mortalidade por causas externas (incluindo violência) compatíveis com as de países envolvidos em guerra, presume-se que a condição social do núcleo familiar seja bem mais decisiva para a longevidade dos brasileiros do que qualquer carga genética herdada nessas condições. Em tal contexto, as agendas públicas nacionais (prioritariamente em educação, seguridade social e ciência e tecnologia) têm o desafio de priorizar ações e pesquisas com potencial de transformação da realidade socioeconômica do país sem prejuízo às investigações educacionais e científicas com potencial para aplicação translacional.

Otávio Tolêdo Nóbrega 

Editor associado

REFERÊNCIAS

1. vB Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet.* 2006;119(3):312-21. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0144-y>
2. Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum Genet.* 1996;97(3):319-23.
3. Jarvik LF, Falek A, Kallmann FJ, Lorge I. Survival trends in a senescent twin population. *Am J Hum Genet.* 1960;12(2):170-9.
4. Hayflick L. The future of ageing. *Nature.* 2000;408(6809):267-9.
5. Revelas M, Thalamuthu A, Oldmeadow C, Evans TJ, Armstrong NJ, Kwok JB, et al. Review and meta-analysis of genetic polymorphisms associated with exceptional human longevity. *Mech Ageing Dev.* 2018;175:24-34.
6. Todd N, Le Fur S, Bougnères P, Valleron AJ. Impact of social inequalities at birth on the longevity of children born 1914-1916: A cohort study. *PLoS One.* 2017;12(10): e0185848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185848>