

ATRAÇÃO SEXUAL MOLDOU HERANÇA...

Representação de neandertais no Museu de História Natural de Nova York: cientistas não sabem explicar por que houve mais cruzamentos entre homens da extinta espécie com mulheres *Homo sapiens*

Estudo publicado na revista *Science* sugere que mulheres *Homo sapiens* acasalaram mais com homens da espécie extinta do que o contrário, oferecendo uma explicação para o baixo percentual de material do *Homo neanderthalensis* no genoma moderno

...GENÉTICA NEANDERTAL

» PALOMA OLIVETO

O viés sexual — e não a incompatibilidade genética — moldou quais sequências de DNA neandertal persistiram no homem moderno e quais foram gradualmente perdidas, segundo um estudo publicado na revista *Science*. Os autores, da Universidade da Pensilvânia, afirmam que a descoberta desafia a ideia de que a evolução humana foi impulsionada apenas pela sobrevivência do mais apto, destacando o papel das interações sociais na formação do genoma.

Ao analisar padrões de ancestralidade do *Homo neanderthalensis* — extinto há cerca de 30 mil anos — nos cromossomos do *Homo sapiens*, os pesquisadores concluíram que os cruzamentos ocorreram principalmente entre os neandertais do sexo masculino com as humanas do sexo feminino. Segundo os cientistas, essa é uma explicação provável para a pequena quantidade de elementos genéticos do nosso “primo mais próximo” no DNA moderno.

A pesquisa analisou o fluxo genético ocorrido há dezenas de milhares de anos, quando populações de humanos anatomicamente modernos (HAM), que há 300 mil anos deixaram a África e encontraram os neandertais na Eurásia. Hoje, pessoas com ascendência fora do continente africano carregam,

EDUARDO RIBEIRO PARADELA, biólogo, doutor em neurociências e especialista em genética forense

Quais evidências genéticas permitiram chegar à conclusão de que o acasalamento entre neandertais e humanos modernos foi fortemente influenciado pelo viés do sexo?

A principal evidência vem da comparação entre diferentes partes do genoma. Os pesquisadores observaram que o cromossomo X dos neandertais contém cerca de 62% mais ancestralidade de humanos modernos do que seus autossomos. Esse resultado é inesperado caso os cruzamentos tivessem ocorrido de forma

equilibrada entre machos e fêmeas de ambos os grupos.

Por que o cromossomo X tem esse impacto?

O cromossomo X é especialmente importante porque sua herança depende do sexo. Mulheres transmitem um cromossomo X a todos os filhos, enquanto homens transmitem o X apenas às filhas. Isso faz com que o cromossomo X seja muito sensível a padrões assimétricos de reprodução entre populações. Além disso, o estudo testou diretamente hipóteses alternativas baseadas em seleção natural. Se a ausência de DNA Neandertal no cromossomo X de humanos modernos fosse causada principalmente

chamamos de ‘desertos neandertais’, disse, em nota, Alexander Platt, coautor do estudo. “Durante anos, presumimos que esses desertos existiam porque certos genes neandertais eram biologicamente ‘tóxicos’ para os humanos — como tende a acontecer quando as espécies divergem —, então pensamos que esses genes poderiam ter causado problemas de saúde e provavelmente foram eliminados pela seleção natural.”

por incompatibilidades genéticas híbridas ou por maior carga mutacional neandertal, esperaríamos observar menos ancestralidade humana moderna no cromossomo X dos próprios neandertais. No entanto, o que se encontrou foi o oposto.

A descoberta muda a compreensão sobre as relações sociais e comportamentais entre neandertais e humanos modernos?

Até recentemente, o fluxo gênico entre neandertais e humanos modernos era visto principalmente como resultado de encontros ocasionais entre grupos distintos, motivados

por fatores geográficos ou demográficos. Esse estudo sugere que a mistura genética pode ter sido socialmente estruturada, ocorrendo de forma recorrente e com padrão direcional ao longo do tempo. Os autores identificaram que esse viés de mistura parece ter se mantido consistente em eventos de introgressão separados por cerca de 200 mil anos, o que indica que não se tratou de um episódio isolado. Isso implica afirmar que interações entre os grupos podem ter envolvido algum grau de integração social, como aceitação diferencial de parceiros de outro grupo, e não apenas encontros fortuitos. **(PO)**

Arquivo pessoal



entre machos neandertais e fêmeas humanas anatomicamente modernas”, explicou Platt.

Como as fêmeas carregam dois cromossomos X e os machos apenas um, a direção do acasalamento é importante, justificam os pesquisadores. “Se os machos neandertais se acasalassem com mais frequência com fêmeas humanas modernas, menos cromossomos X neandertais entrariam no conjunto genético humano e mais

cromossomos X humanos entrariam nas populações neandertais”, justifica Sarah Tishkoff, bióloga em cujo laboratório o estudo foi conduzido.

Impressionante

Segundo Daniel Harris, coautor principal do estudo, o desequilíbrio nos cromossomos de homens modernos e neandertais foi impressionante. “Enquanto os humanos modernos não possuem cromossomos X neandertais, os neandertais tinham um excesso de 62% de DNA humano moderno em seus cromossomos X em comparação com aos demais.”

A pesquisa não afirma que houve uma única forma de interação entre os grupos, nem descarta que fatores como seleção natural tenham atuado em conjunto com o viés sexual. A assimetria nas heranças cromossômicas sugere, porém, que a preferência dos machos neandertais por fêmeas humanas é a explicação mais plausível, segundo os autores.

Os pesquisadores esclarecem que não se sabe o que teria motivado essa preferência — se diferenças físicas, estruturas sociais, distribuição territorial ou mesmo dinâmicas de poder entre grupos. “A genética não fornece essas respostas diretamente. Mas revela que os cruzamentos não foram aleatórios”, conclui Tishkoff.

DIABETES 2

Mais uma opção oral de GLP-1

Embora mais conhecidos no formato de “canetinhas emagredoras”, os medicamentos agonistas do receptor GLP-1 também são oferecidos em fórmulas orais. Um estudo de fase 3 publicado na revista *The Lancet* indicou que uma nova substância do tipo, o orforgilpron em comprimido, levou a uma redução maior nos níveis de açúcar após um ano, comparado à drágea de semaglutida, conhecida comercialmente como Ryblesus. A fórmula, desenvolvida inicialmente para tratar diabetes 2, também resultou em uma perda maior de peso corporal: 6%-8%, comparado a 4%-5%.

No ensaio clínico, mais de 1,5 mil pessoas com diabetes tipo 2, voluntárias em 131 centros de pesquisa médica e hospitais na Argentina, China, Japão, México e Estados Unidos, foram aleatoriamente divididas para receber a versão oral de orforgilpron ou semaglutida, ambas em uma ou duas doses, durante um ano. A média de idade dos participantes era 53,9 anos e a maioria havia sido diagnosticada há cerca de 8,6 anos.

Os participantes que tomaram orforgilpron, da farmacêutica Eli Lilly, apresentaram, em média, uma queda maior nos níveis de glicose no sangue em ambas as doses, comparado à

semaglutida. Os pacientes, com peso inicial médio de 97 kg, também perderam mais peso com a droga em teste. Porém, de 9% a 10% dos participantes interromperam o tratamento devido a eventos adversos, principalmente problemas gastrointestinais, em comparação com 4% a 5%, registrados entre os usuários de semaglutida.

Jejum

Uma das diferenças entre os dois comprimidos é que a semaglutida oral é tomada em jejum de sólidos e líquidos. Já o orforgilpron, atualmente em análise pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, pode ser usado com ou sem alimentos. Os autores observaram, no artigo, que os resultados sugerem que a droga pode ser uma nova opção para pessoas com diabetes 2 que preferem um comprimido à injeção e não querem aguardar meia hora para se alimentar depois de serem medicadas.

“O estudo Achieve-3 nos dá a primeira comparação direta entre duas terapias agonistas de receptores GLP-1 orais em adultos com diabetes tipo 2, e as diferenças foram clinicamente significativas”, avaliou Julio Rosenstock, professor

Pexels/Divulgação



Atualmente, só existe no mercado um medicamento oral de agonistas do receptor GLP-1

clínico de medicina da University of Texas Southwestern Medical Center, nos Estados Unidos, e pesquisador principal. “As doses de 12 mg e 36 mg de orforgilpron no tratamento do diabetes superaram as doses de 7 mg e 14 mg de semaglutida oral em todos os desfechos-chave que medimos, incluindo HbA1c e perda de peso, com melhorias aparecendo logo nas quatro semanas e

sustentadas durante todo o estudo”, disse, em nota.

Luiz André Magno, diretor médico sênior da Eli Lilly do Brasil, destaca a relevância de mais opções de tratamento para pessoas com diabetes. “É importante que médicos e pessoas que vivem com diabetes tipo 2 possam contar com diferentes opções terapêuticas de forma a atender a um plano de cuidado adequado ao paciente”, observa.

Cardiovascular

Segundo o cardiologista Fabrício da Silva, da clínica Amplexus, em Brasília, a droga também promoveu uma redução significativa (-1,91%) no exame de hemoglobina glicada, que avalia o controle da diabetes 2. “Do ponto de vista cardiovascular e metabólico, isso é extremamente relevante”, diz. O médico destaca que

dados históricos e metanálises recentes indicam que cada queda de 1% no índice está associada à redução de complicações micro e macrovasculares, incluindo infarto do miocárdio.

Especialista em prevenção da diabetes e distúrbios metabólicos, Marie Spreckley, professora da Universidade de Cambridge, no Reino Unido, lembra que o impacto do orforgilpron oral no contexto do mundo real, fora dos ensaios em laboratórios, dependerá não apenas da eficácia, mas da adesão ao tratamento, entre outros aspectos. Ela ressalta que os efeitos colaterais gastrointestinais podem ser um problema para a continuidade do uso do remédio.

“A maior taxa de descontinuação devido a eventos adversos, particularmente sintomas gastrointestinais, é uma consideração fundamental e pode ter implicações na tolerabilidade e adesão em contextos da vida real”, argumenta Spreckley. “A duração do estudo foi de um ano e focou em desfechos glicêmicos e de peso, portanto, a segurança a longo prazo, os desfechos cardiovasculares e a eficácia sustentada permanecem questões importantes sem resposta.” **(PO)**