



O aporte da genética na calvície masculina: uma revisão de literatura

*Pedro Walisson Gomes Feitosa¹; Irving Araújo Damasceno²; Izabela Pinho de Alcântara³;
Clarice Maria de Moraes Ferreira⁴; Sally de França Lacerda Pinheiro⁵*

Resumo: A calvície é um caráter hereditário complexo e a forma mais comum de perda de cabelo em humanos, acometendo cerca de 50% da população masculina com idade de 50 anos. Apesar de ser amplamente aceita a opinião de que a calvície é um fenótipo autossômico dominante em homens e autossômico recessivo em mulheres, há uma grande suspeita de uma herança poligênica. O objetivo deste trabalho é identificar a relação da hereditariedade na calvície, além de identificar (trocar o 1o identificar por conhecer ou compreender) genes candidatos para desencadeá-la. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão sistemática da literatura no período de 01.01.2008 até 30.06.2018 na base de dados do PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores: "male pattern baldness" e "genetic". Foram encontrados 53 artigos na busca eletrônica, sendo 10 selecionados na amostra final do estudo. Os genes identificados se encontram principalmente nos cromossomos X e 20 em determinados loci. O gene Receptor de Andrógenos (AR) é o mais estudado, além de seu upstream (EDA2R) e downstream (OPHN1), enquanto também foram descritos e estudados polimorfismos através de GWAS, e detectados os mais característicos, como o rs12565725, no cromossomo 1, rs929626 no cromossomo 5 e o rs756853 no cromossomo 7; além do locus cromossômico 20p11. Outros genes foram relacionados também, como o EBF1 e o HDAC9. Entretanto, os estudos apresentados não se mostram conclusivos e reforçam que análises mais aprofundadas são necessárias.

Palavras-Chave: Calvície, Hereditariedade, genética.

The Genetic Contribution in Male Pattern Baldness: A Literature Review

Abstract: Baldness is a complex hereditary character and the most common form of hair loss in humans, affecting about 50% of the male population aged 50 years. Although it is widely accepted that baldness is an autosomal dominant phenotype in men and autosomal recessive in women, there is a strong suspicion of a polygenic inheritance. The objective of this work is to identify the relationship of heredity to baldness, in addition to identifying (changing the 1st identify by knowing or understanding) candidate genes to trigger it. The research was carried out based on a systematic review of the literature in the period from 01.01.2008 to 06.30.2018 in the PubMed database. The following descriptors were used: "male pattern baldness" and "genetic". We found 53 articles in the electronic search, of which 10 were selected in the final sample of the study. The identified genes are found mainly on the X and 20 chromosomes at certain loci. The Androgen Receptor (AR) gene is the most studied, in addition to its upstream (EDA2R) and downstream (OPHN1), while polymorphisms through GWAS have also been described and the most characteristic ones detected, such as rs12565725, on chromosome 1, rs929626 on chromosome 5 and rs756853 on chromosome 7; beyond the 20p11 chromosomal locus. Other genes were also related, such as EBF1 and HDAC9. However, the studies presented are not conclusive and reinforce that further analysis is necessary.

Keywords: Baldness, heredity, genetics.

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri, UFCA, Brasil. gomesfeitosa.walisson@outlook.com

² Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri, UFCA, Brasil. irvingdamasceno@gmail.com

³ Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri, UFCA, Brasil. belapinho68@gmail.com

⁴ Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri, UFCA, Brasil. claricemariademoraesferreira@gmail.com

⁵ Professora adjunta da Universidade Federal do Cariri, UFCA. sallylacerda@hotmail.com

Introdução

A calvície é a causa mais comum de perda de cabelos em homens e está ligada a fatores genéticos e hormonais e ao envelhecimento. No entanto, estima-se que 80% das variâncias de alopecia androgênica relatadas podem ser explicadas por fatores genéticos (HEATH et al. 2003). Assim, existe uma vasta literatura que busca estabelecer critérios claros para essa relação, em muitos casos sem sucesso.

É largamente aceito que a calvície é uma herança autossômica dominante nos homens e autossômica recessiva nas mulheres (HAMILTON et al. 1942). Contudo, muitos estudos têm relacionado o tema a uma herança poligênica. Análises cromossômicas revelaram evidências de linkage em 14 regiões cromossômicas (HILLMER et al. 2008). Outras evidências têm associado a calvície à mutações no receptor androgênico (COBB et al. 2010). Além destes, genes relacionados ao câncer de próstata (ZHOU et al. 2016), à hipertensão e a outros (KIM et al. 2018).

Se por um lado, existe uma diversidade de estudos propondo diversas teses acerca da transmissão gênica da calvície, por outro, muitos desses estudos são inconclusivos e propõem uma diversidade de teses que dificultam a conclusão de uma ideia que responda ao problema. Avanços nessa discussão podem permitir um maior conhecimento não apenas acerca da calvície, mas também nas formas de interação gênica das doenças associadas a ela e também do próprio genoma humano.

Metodologia

Artigos publicados entre 2013 e 2018 e indexados no banco de dados da PUBMED foram selecionados para este trabalho de revisão. A estratégia de busca utilizada foi: “Male Pattern Baldness” e “Genetic”, sendo inclusos, também, os seguintes limites: artigos em português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos de revisão, bem como comentários de literatura, editoriais, comunicações e cartas ao editor. O período de busca dos artigos ocorreu entre 01 de dezembro de 2018 e 08 de dezembro de 2018.

A seleção dos artigos foi realizada por dois avaliadores independentes e, no caso de discordâncias, um terceiro examinador foi convocado para o consenso final. Cada artigo foi lido na Íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e periódico. Em seguida, os trabalhos foram submetidos a

três testes de relevância composto por perguntas objetivas, que analisavam a relação do artigo com os objetivos propostos pela pesquisa consoante o protocolo descrito por MUÑOZ et al., 2002. Os resultados sistematizados foram apresentados pelo diagrama PRISMA, evidenciado em MOHER, et al. 2009.

O primeiro teste de relevância consistia nas seguintes perguntas: O estudo está de acordo com o tema investigado? O estudo foi publicado dentro do período estipulado no projeto? O estudo foi publicado no idioma estipulado no projeto? O estudo aborda a solução do problema que está sendo investigado? O estudo foi incluso?

O segundo teste visava verificar a objetividade da metodologia empregada no estudo, tendo as seguintes perguntas: O problema de pesquisa está claro? Os objetivos do estudo têm relação com a questão que está sendo estudada? A metodologia está descrita com clareza e abrange todos os objetivos? Os resultados são compatíveis com a metodologia empregada? Existe acurácia nos resultados empregados? O estudo foi incluso?

No teste de relevância final, foram extraídas informações detalhadas de cada artigo selecionado, distribuindo-as em uma planilha com as seguintes questões: (a) Tema principal; (b) Tipo de pesquisa; (c) Amostra de estudo; (d) Metodologia adotada; (e) Análise estatística; (f) Resultados; (g) Conclusão. Para estudar os dados, a etapa seguinte envolveu a divisão das informações obtidas a partir da leitura de cada um dos trabalhos consoante interfaces genéticas para posterior análise.

Resultados

Dentre os 53 artigos identificados inicialmente na busca eletrônica, apenas 10 artigos foram incluídos na amostra final após os testes de relevância e análise criteriosa na íntegra (Figura 1). As referências obtidas descrevem características genéticas sobre o desenvolvimento de calvície em homens, analisando polimorfismos e apresentações genômicas (Tabela 1).

Figura 1. Diagrama PRISMA

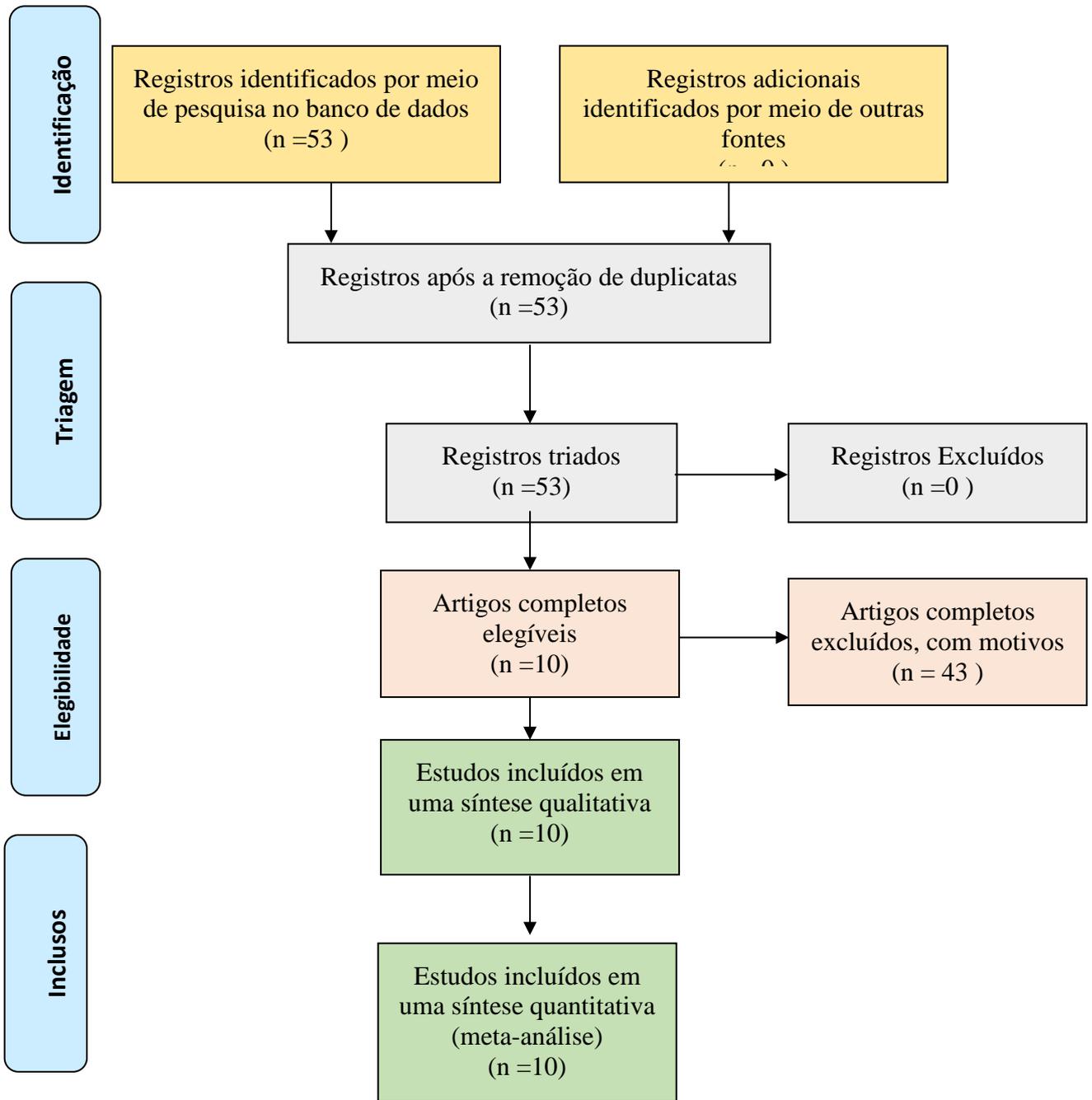


Tabela 1. Resultados por artigo selecionado

Autores e Ano	Revista	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
PIRASTU, Nicola et al. 2017	Nature Communications	Observar a complexidade genética do MPB	Foi feita uma análise de GWA em larga escala para conhecer mais sobre a base genética da calvície. Feita uma análise de 25.662 casos e 17.928 controles do UK Biobank (UKB)10, que se identificaram como britânicos e considerados genomicamente britânicos pelo UKB. Todos os SNPs atribuídos nos SNPs genotipificados e autossômicos no cromossomo X foram usados	Esses loci explicam 38% do risco, sugerindo que MPB é menos complexa geneticamente que outros traços complexos. Nós mostramos que muitos desses loci contêm genes que são relevantes para a patologia e vias destacadas e funções concernentes à calvície	Esse estudo aumentou em grande quantidade o número de loci de MPB, iluminando a sua arquitetura genética, mas também provém uma nova abordagem para a compreensão de complexas doenças
HEILMANN, Stefanie et al. 2013	Journal Of Investigative Dermatology	Identificar loci com riscos de AGA	Análise de um conjunto de replicações envolvendo 2.759 casos e 2.661 controles de descendentes europeus para confirmar a associação com AGA nesses loci. A análise combinada da replicação e os dados da meta-análise identificaram quatro associações	O sinal de associação mais forte foi obtido para rs7349332 (P=3.55x10 ⁻¹⁵) em chr2q35, que se localiza nos íntrons em WNT10A. Estudos de expressão em queda de tecido capilar sugere que WNT10A tem um papel funcional na etiologia da AGA.	Esse estudo identificou 4 loci de risco para AGA com uma significância a nível genômico nos cromossomos 2q35, chr3q25, chr5q33.3 e chr12p12.1, e provém evidência biológica que WNT10A é o gene responsável pelo efeito no chr2q35, o que implica em uma mudança na visão da dinâmica da saúde capilar.
COBB, Joanna E. et al. 2010	Experimental Dermatology	Elucidar o risco genético da AGA para entender a fisiopatologia para o desenvolvimento de terapias	Uma análise mapeada do receptor androgenético, incluindo as regiões gênicas adjacentes upstreams e downstreams e o EDA2R estando logo a cima. Tentou-se replicar associações de previamente reportados SNPs na região 20p11. Começou-se fazendo o genótipo de 80 SNPs em 161 casos levantados, no Victorian Family Heart Study (VFHS) e então investigou-se um subconjunto de SNPs em toda a população masculina do VFHS e testado para associações entre AR, EDA2R e a região no cromossomo 20	Dentre os 80 SNPs que foram feitos a genotipagem, um não era polimórfico na população estudada (ChrX:rs12009820). Os SNPs restantes tiveram frequências menores de alelo de no mínimo 1%. Genótipos foram sucessivamente obtidos de no mínimo 90% das amostras para todos menos dois SNPs, rs5919477 e rs201571, que não foram analisados.	Identificou-se duas regiões não-codificadas em cada lado do gene AR, cada uma associada independentemente com AGA. A região downstream não tinha sido previamente investigada e estudos futuros são necessários para identificar variantes funcionais nas duas regiões citadas.
MARCIŃSKA, Magdalena et al. 2015	Plos One	Analisar o potencial de associação com a calvície masculina de 50 SNPs selecionados.	Um total de 605 materiais foram coletados de doadores homens saudáveis de várias localidades da Europa. O material coletado foi dividido em 4 categorias fenotípicas previamente estabelecidas. OS 50 SNPs selecionados foram testados para	Dos testes realizados em 305 amostras, 29 marcadores foram encontrados com uma associação significativa com AGA numa análise invariável.	Os resultados obtidos neste estudo, fornecem evidência adicional que Xq12, compreendendo AR/EDA2R e a região em 20p11 são maiores

			associação com a calvície masculina usando logística regressa binária analisada com IBM SPSS statistics v.22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).	Entre os SNPs associados com a calvície, 17 eram SNPs no Xq12, 8 no chr20, um no chr1 (rs12565727), um no chr5 (rs929626), um no chr7 (rs756853) e um no chr18 (rs10502861). A significância estatística mais alta foi detectada para rs5919324 posicionada upstream ao AR no Xq12	determinantes do AGA em populações europeias. Múltiplos variantes de DNA nessas duas regiões têm uma grande influência positiva na performance dos testes designados para prever calvície masculina
HAGENAARS, Saskia P. et al. 2017	Plos Genetics	Identificar alguns dos genes responsáveis pela variação na calvície.	O presente estudo relata um GWAS de calvície masculina na UK Biobank cohort, que tem mais de quatro vezes o tamanho do maior estudo meta-analítico anterior. Depois de completar o GWAS, nós dividimos a cohort em uma grande amostra 'descoberta' de 40.000 participantes que o GWAS foi reexecutado. Os pesos de regressão deste GWAS foram usados para executar um análise de predição na subamostra de 12.000 participantes que não contribuíram para a GWAS	A análise baseada em genes identificou 112 genes autossômicos e 13 genes do cromossomo X associados à calvície após correção de Bonferroni ($P < 0,05 / 18.061$ e $P < 0,05 / 567$, respectivamente). O maior ataque baseado em genes foi, como esperado, o receptor de androgênio no cromossomo X	Nosso melhor SNP e acertos baseados em genes estavam em genes que foram previamente associados com o crescimento do cabelo e desenvolvimento. Também geramos um preditor poligênico que discriminou entre aqueles com nenhuma perda de cabelo e aqueles com perda de cabelo grave. Considerando que previsões precisas para um indivíduo são ainda relativamente brutas, daqueles com uma pontuação genética no top 10% da distribuição, 58% relataram perda de cabelo moderada a grave. A liberação de dados genéticos no Biobank do Reino Unido Cohort completo irá refinar ainda mais essas previsões e aumentar a nossa compreensão da arquitetura genética da calvície de padrão masculino.
HILLMER, Axel M. et al, 2008	The American Journal of Human Genetics	Explorar o genoma linkage e estabelecer associações com o AGA	O estudo analisou o genótipo de 391 indivíduos de descendência germânica, coletando amostras de sangue venoso com anticoagulante EDTA. Dessas amostras, foi isolado o DNA por meio de solução de NaCl e analisado pelos pesquisadores.	As amostras de genoma analisadas evidenciaram linkage em regiões de 14 cromossomos: 1q31-q32, 3q21-q27, 5p13-p15, 7q36, 8q13-q21, 8q24, 10p12-p14, 11q14-q24, 14q11, 16p12-p13, 18p11-q22, 19p13-q13, 21q21-q22 e Xp11-q25. Este último	A presença do gene AR em cromossomos autossômicos, não apenas no cromossomo X, explica a semelhança do desenvolvimento de AGA em pais e filhos.

				contem o gene AR que mostrou associação com AGA	
RICHARDS, J Brent et al. 2008	Nat Genet	Identificar a associação do gene 20p11.22 com a MPB	O estudo comparou 578 homens com começo de alopecia com 547 homens sem a doença, ambos os grupos tinham representantes da Islândia, da Holanda e do Reino Unido. O estudo do GWA foi feito por meio do Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K, procurando locus no gene 20p11.22	Foi evidenciado que 14% dos homens protegidos da doença têm pelo menos um o risco de um alelo do gene 20p11.22 e AR, associando isso à possibilidade de alopecia andrógeno.	O estudo sugere que a magnitude do gene 20p11.22 é indiscutível para a expressão da alopecia andrógena, principalmente quando associada ao gene AR, e que tal descoberta é importante para medicina, já que contribui para a descoberta da doença na população e para as formas de tratamento.
LIU, Fan et al. 2015	European Journal of Human Genetics	Identificas os genes responsáveis pela calvície	O estudo analisou 2725 homens holandeses e alemães, tanto pacientes quanto controles jovens, de meia idade e idosos, utilizando marcadores de DNA de GWAS.	Foram encontrados efeitos residuais significantes associado com X SNPs no passo a passo da condição analisada. A associação SNP com 6p25.1 é um simples genoma selvagem não amparado por SNP adicional, portanto suporta a validação.	O estudo sugere que quanto mais genomas selvagens significantes forem associados com SNP, mais rápido e prático será a validação da doença na medicina, facilitando a vida do paciente. Para isso, deve ser considerado marcadores de DNA do estudo e de pesquisas futuras.
HILLMER, Axel M et al. 2017	Original Investigation	Elucidar a relação do locus AR com o risco haplótico de AGA	Foram analisadas regiões não- pseudoautossômicas do cromossomo X de CEO (90 cromossomos X), CHB+JPT (134 cromossomos X) e YRI (90 cromossomos X) do HAPMAP internacional. Bifurcações haplóticas, EHH, e reduzidas, EHH (REHH) foram analisadas usando o software Sweep.	Foram encontrados altos níveis de diferenciação na população medido po Fst e séries derivadas de alelos pré-selecionados ao longo de uma região centromérica de AR em uma amostra de HAPMAP asiática. O risco haplótico da predominância de AGA também carrega uma suposição da variante funcional 57K na ectodisplasia A2 no gene receptor (EDA2R).	O estudo sugere que o raro risco haplótico AGA junto com a alta frequência de combinação com a variação EDA2R possibilita uma seleção positiva de 57K haplótico.
HILLMER, Axel M et al. 2008	Nature Genetics	Identificar fatores de predisposição genética em AGA	Foram analisados os genótipos de 296 homens com AGA precoce e uma população controle de 383 (201 mulheres e 182 homens), todos descendentes de germânicos. do grupo controle, 36 homens foram excluídos por apresentarem AGA forte, restando 346 controles. foram estudados os 30 melhores SNP em uma replicação independente.	Foi detectado a associação de 5 SNP no cromossomo 20p11 (rs2180439 combinado P=2,7x10 ⁻¹⁵). Não foi detectado interação com o locus do cromossomo X codificador de receptores andrógenos.	O estudo sugere que o locus 20p11 possui uma função não identificada na sequência de produção do andrógono.

Fonte: Pesquisa dos autores, 2018.

Discussão

Polimorfismos do DNA são mudanças que ocorrem na sequência de bases sem consequência patológicas diretas, em que, geralmente, o alelo modificado apresenta uma frequência na população maior do que 1%. Devido a esse quesito, é possível uma fonte de variabilidade fenotípica importante para a espécie humana, podendo se expressar tanto em pequenos traços, como: a forma de cruzar os braços, até características consideráveis, como calvície.

Em relação à alopecia androgênica, uma diversidade de estudos foram feitos para compreender os fatores genéticos. Um deles buscou observar a complexidade genética do MPB, sendo realizado para isso uma análise de GWA com 25.662 casos e 17.928 controles do UK Biobank (UKB) 10, todos considerado genomicamente britânicos. Todos os SNPs genotipados e autossômicos no cromossomo X foram usados, e esses loci explicaram 38% do risco, sugerindo que MPB é menos complexa geneticamente que outros traços. Além disso, esse estudo aumentou em grande quantidade o número de loci de MPB, clareando sua arquitetura genética (PIRASTU, et al. 2017).

Segundo o trabalho de (HEILMANN et al. 2013), que procurou identificar o loci de risco de AGA por meio da análise de replicações de 2.759 casos e de 2.661 controles de descendentes europeus, há quatro loci de risco para AGA com significância genômica nos cromossomos 2q35, chr3q25, chr5q33.3 e chr12p12.1. Além disso, provém evidência biológica que WNT10A é o gene responsável pelo efeito no chr2q35, implicando em uma mudança na visão da dinâmica da saúde capilar.

Outra pesquisa elucidou o risco genético da AGA para entender a fisiopatologia para o desenvolvimento de terapias. Para isso, o receptor androgênico foi mapeado, desde regiões gênicas adjacentes upstreams e downstreams, até o EDA2R, e replicações foram feitas na região 20p11, realizando-se o genótipo de 80 SNPs em 161 casos levantados no Victorian Family Heart Study (VFHS), investigando-se o subconjunto de SNPs da população masculina do VFHS e testando-se associações entre AR, EDA2R e a região no cromossomo 20. Dentre os 80 SNPs, um não era polimórfico na população estudada (ChrX:rs12009820) e os demais tiveram frequências de alelos de no mínimo 1%. Os genótipos foram obtidos de, no mínimo, 90% das amostras para todos menos dois SNPs, rs5919477 e rs201571, que não foram analisados. Logo, a pesquisa identificou duas regiões não-codificadas em cada lado do gene AR, cada uma associada independentemente com AGA (COBB, et al. 2010).

Há também uma análise que elucidou o potencial de associação com a calvície asculina de 50 SNPs selecionados. Para isso, 605 materiais foram coletados de doadores homens saudáveis ao redor da Europa, sendo aqueles divididos em quatro categorias fenotípicas, foi utilizado logística regressa binária analisada com IBM SPSS statistics v.22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Dos testes realizados em 305 amostras, 29 marcadores tinham associação significativa com AGA e, entre os SNPs associados com calvície, 17 eram SNPs no Xq12, 8 no chr20, um no chr1(rs12565727), um no chr5 (rs929626), um no chr7 (rs756853) e um no chr18 (rs10502861). A significância estatística mais alta foi detectada para rs5919324 posicionada upstream ao AR no Xq12. Portanto, o estudo fornece evidência adicional que Xq12, compreendendo AR/EDA2R e a região em 20p11 são maiores determinantes do AGA em populações europeias (MARCIŃSKA et al. 2015).

A identificação de alguns dos genes responsáveis pela variação da doença também é objetivo de algumas pesquisas. Em uma delas, o estudo procurou relatar um GWAS de calvície masculina na UK Biobank Cohort para depois dividir a cohort em uma grande amostra de 40.000 participantes. Os pesos de regressão deste GWAS foi usado para executar uma análise de predição na subamostra de 12.000 participantes que não contribuíram para GWAS. A análise identificou 112 genes autossômicos e 13 genes do cromossomo X associados à calvície após correção de Bonferroni ($P < 0,05 / 18.061$ e $P < 0,05 / 567$, respectivamente), sendo o maior ataque baseado no receptor de androgênio no cromossomo X (HAGENAARS, et al. 2017).

Outros trabalhos também procuram identificar a associação do gene 20p11.22 com a MPB por meio da comparação de 578 homens com começo de alopecia com 547 homens sem a doença, ambos com representantes da Islândia, da Holanda e do Reino Unido, utilizando o “Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K” para procurar o locus no gene 20p11.22. Foi evidenciado que 14% dos homens protegidos da doença têm pelo menos um o risco de um alelo do gene 20p11.22 e AR, associando isso à possibilidade de alopecia andrógena. Portanto, o estudo sugere que a magnitude do gene 20p11.22 é indiscutível para a expressão da alopecia andrógena, principalmente quando associada ao gene AR (RICHARDS, et al. 2008).

Há também pesquisas que exploram o genoma linkage e estabelecem associações com o AGA. Em uma delas, é analisado o genótipo de 391 indivíduos de descendência germânica, coletando amostras de sangue venoso com anticoagulante EDTA. Dessas amostras, é isolado o DNA por meio de solução de NaCl, o qual é verificado pelos pesquisadores. As unidades de genoma analisadas evidenciaram linkage em regiões de 14 cromossomos: 1q31-q32, 3q21-q27, 5p13-p15, 7q36, 8q13-q21, 8q24, 10p12-p14, 11q14-q24, 14q11, 16p12-p13, 18p11-q22,

19p13-q13, 21q21-q22 e Xp11-q25. Este último contém o gene AR que mostrou associação com AGA. Logo, a presença do gene AR em cromossomos autossômicos, não apenas no cromossomo X, explica a semelhança do desenvolvimento de AGA em pais e filhos (RICHARDS, et al. 2008).

A identificação dos genes responsáveis pela calvície também é objetivo de estudos. Em um deles, foi analisado 2725 homens holandeses e alemães, tanto pacientes quanto controles jovens, de meia idade e idosos, utilizando marcadores de DNA de GWAS. Foram encontrados efeitos residuais significantes associado com X SNPs no passo a passo da condição analisada. A associação SNP com 6p25.1 é um simples genoma selvagem não amparado por SNP adicional, portanto, suporta a validação. O estudo sugere que quanto mais genomas selvagens significantes forem associados com SNP, mais rápido e prático será a validação da doença na medicina, facilitando a vida do paciente. Para isso, deve ser considerado marcadores de DNA do estudo e de pesquisas futuras (LIU et al. 2015).

Outro trabalho buscou elucidar a relação do locus AR com o risco haplótico de AGA. Para isso, foram analisadas regiões não-pseudoautossômicas do cromossomo X de CEO (90 cromossomos X), CHB+JPT (134 cromossomos X) e YRI (90 cromossomos X) do HAPMAP internacional. Bifurcações haplóticas, EHH, e reduzidas, EHH (REHH) foram estudados usando o software Sweep. Altos níveis de diferenciação na população medido por F_{st} e séries derivadas de alelos pré-selecionados ao longo de uma região centromérica de AR foram encontrados em uma amostra de HAPMAP asiática. O risco haplótico da predominância de AGA também carrega uma suposição da variante funcional 57K na ectodisplasia A2 no gene receptor (EDA2R). O estudo sugere que o raro risco haplótico AGA junto com a alta frequência de combinação com a variação EDA2R possibilita uma seleção positiva de 57K haplótico (HILLMER et al. 2017).

Há também trabalhos que buscam identificar fatores de predisposição genética em AGA. Para isso, foram verificados os genótipos de 296 homens com AGA precoce e uma população controle de 383 (201 mulheres e 182 homens), todos descendentes de germânicos. Do grupo controle, 36 homens foram excluídos por apresentarem AGA forte, restando 346 controles. Os 30 melhores SNP são estudados em uma replicação independente. A associação de 5 SNP no cromossomo 20p11 (rs2180439 combinado $P=2,7 \times 10^{-15}$) foram encontrados. Não ocorreu detecção da interação com o locus do cromossomo X codificador de receptores andrógenos. O estudo sugere que o locus 20p11 possui uma função não identificada na sequência de produção do andrógeno (HILLMER, et al. 2008).

Tabela 2. Sedimentação das variações estudadas nos artigos selecionados, por região gênica, técnica empregada, grupo analisado e amostra.

Autores e Ano	Região Gênica	Técnica	Grupo	Amostra
PIRASTU et al. 2017	SNPs genotipados e autossômicos no cromossomo X	Análise de GWA	Britânicos	70.000
HEILMANN et al. 2013	Cromossomos 2q35, chr3q25, chr5q33.3 e chr12p12.1	Replicação	Descendentes europeus	5.420
COBB et al. 2010	Regiões gênicas adjacentes upstreams e downstreams do receptor androgênico, e SNPs na região 20p11	Replicação	Casos do Victorian Family Heart Study (VFHS)	161
MARCIŃSKA et al. 2015	SNPs no Xq12, 8 no chr20, um no chr1 (rs12565727), um no chr5 (rs929626), um no chr7 (rs756853) e um no chr18 (rs10502861)	Logística regressa binária	Homens Europeus	305
HAGENAARS et al. 2017	Cromossomo X	Correção de Bonferroni	Homens europeus	52.000
RICHARDS et al. 2008	1q31-q32, 3q21-q27, 5p13-p15, 7q36, 8q13-q21, 8q24, 10p12-p14, 11q14-q24, 14q11, 16p12-p13, 18p11-q22, 19p13-q13, 21q21-q22 e Xp11-q25	Amostras de sangue venoso com anticoagulante EDTA	Indivíduos de descendência germânica	391
RICHARDS et al. 2008	Gene 20p11.22	Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K	Homens islandeses, holandeses e britânicos	1.125
LIU et al. 2015	Gene 6p25.1	Marcadores de DNA de GWAS.	Homens holandeses e alemães	2.725
HILLMER et al. 2017	Cromossomo X de CEO, CHB+JPT e YRI	Software Sweep	Europeus, americanos, chineses, japoneses, yoruba	210
HILLMER et al. 2008	Cromossomo 20p11	Replicação	Descendentes de germânicos	679

Fonte: Pesquisa dos autores, 2018.

Conclusões

Diversos estudos evidenciam a transmissão gênica da calvície, propondo resultados essenciais para o seguimento de estudos nesta área. Este artigo apresentou os resultados disponíveis na literatura, consoante os critérios de análise adotados, objetivando contribuir com posteriores pesquisas.

A Calvície masculina apresenta-se com elevada prevalência mundial, em um prisma de apresentações clínicas e genéticas. Os trabalhos estudados evidenciam a correlação da genética com o desenvolvimento da calvície em homens, discutindo polimorfismo genéticos relacionados às apresentações clínicas diversas. Outrossim, os estudos também distribuem seus resultados segundo localidades de ocorrência, evidenciando um desenho epidemiológico que possivelmente contribua com os planejamentos científicos e de saúde. Todavia, são necessárias pesquisas que revelem demais fatores envolvidos nas ocorrências desta patologia.

Referências

MUÑOZ S. I. S. et al. Revisão sistemática de literatura e metanálise: noções básicas sobre seu desenho, interpretação e aplicação na área da saúde. In: Anais do 8º Simpósio Brasileiro de Comunicação em Enfermagem; 2002, nov 6-11; São Paulo, Brasil [CD- ROM]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2002

MOHER, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. The PRISMA Group (2009). PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

PIRASTU, Nicola et al. GWAS for male-pattern baldness identifies 71 susceptibility loci explaining 38% of the risk. **Nature Communications**, [s.l.], v. 8, n. 1, 17 nov. 2017

HEILMANN, Stefanie et al. Androgenetic Alopecia: Identification of Four Genetic Risk Loci and Evidence for the Contribution of WNT Signaling to Its Etiology. **Journal Of Investigative Dermatology**, [s.l.], v. 133, n. 6, p.1489-1496, jun. 2013. Elsevier BV

COBB, Joanna E. et al. Evidence for two independent functional variants for androgenetic alopecia around the androgen receptor gene. **Experimental Dermatology**, [s.l.], v. 19, n. 11, p.1026-1028, 7 set. 2010. Wiley.

MARCIŃSKA, Magdalena et al. Evaluation of DNA Variants Associated with Androgenetic Alopecia and Their Potential to Predict Male Pattern Baldness. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 5, 22 maio 2015. Public Library of Science (PLoS).

HAGENAARS, Saskia P. et al. Genetic prediction of male pattern baldness. **Plos Genetics**, [s.l.], v. 13, n. 2, 14 fev. 2017. Public Library of Science (PLoS).

LIU, Fan et al. Prediction of male-pattern baldness from genotypes. **European Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 24, n. 6, p.895-902, 28 out. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.220>

HILLMER, Axel M. et al. Genome-wide Scan and Fine-Mapping Linkage Study of Androgenetic Alopecia Reveals a Locus on Chromosome 3q26. **The American Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 82, n. 3, p.737-743, mar. 2008. Elsevier BV.

RICHARDS, J Brent et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 40, n. 11, p.1282-1284, 12 out. 2008. Springer Nature.

HILLMER, Axel M. et al. Recent positive selection of a human androgen receptor/ectodysplasin A2 receptor haplotype and its relationship to male pattern baldness. **Human Genetics**, [s.l.], v. 126, n. 2, p.255-264, 17 abr. 2009. Springer Nature.

HILLMER, Axel M et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 40, n. 11, p.1279-1281, 12 out. 2008. Springer Nature..

HEATH, Andrew C. et al. Genetic Basis of Male Pattern Baldness. **Journal Of Investigative Dermatology**, [s.l.], v. 121, n. 6, p.1561-1564, dez. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1747.2003.12615.x>.

HAMILTON, James B.. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. **American Journal Of Anatomy**, [s.l.], v. 71, n. 3, p.451-480, nov. 1942. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/aja.1000710306>.

HILLMER, Axel M. et al. Genome-wide Scan and Fine-Mapping Linkage Study of Androgenetic Alopecia Reveals a Locus on Chromosome 3q26. **The American Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 82, n. 3, p.737-743, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.11.014>.

COBB, Joanna E. et al. Evidence for two independent functional variants for androgenetic alopecia around the androgen receptor gene. **Experimental Dermatology**, [s.l.], v. 19, n. 11, p.1026-1028, 7 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01132.x>

ZHOU, C. K. et al. Male pattern baldness in relation to prostate cancer-specific mortality: a prospective analysis in the NHANES I epidemiologic follow-up study. **Am. J. Epidemiol.** 183, 210–7 (2016).

KIM, Bo-kyung et al. Gender-specific risk factors for androgenetic alopecia in the Korean general population: Associations with medical comorbidities and general health behaviors. **International Journal Of Dermatology**, [s.l.], v. 57, n. 2, p.183-192, 13 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13843>.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

FEITOSA, Pedro Walisson Gomes; DAMASCENO, Irving Araújo; ALCÂNTARA, Izabela Pinho de; FERREIRA, Clarice Maria de Moraes; PINHEIRO, Sally de França Lacerda. O aporte da genética na calvície masculina: uma revisão de literatura. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, 2019, vol.13, n.44, p. 185-197. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 03/01/2019

Aceito 08/01/2018