

Bioética

2021/2022

21/3 - Sequenciação do genoma humano

Mara Almeida

**Centro de Filosofia das Ciências da Universidade de Lisboa
(CFCUL)**

msalmeida@fc.ul.pt

Sequenciação do genoma humano

Sumário:

1. Tecnologias de sequenciação
2. Uso das novas tecnologia no contexto dos cuidados de saúde
3. Desafios a princípios éticos



Sequenciação do genoma humano

1. Tecnologia

- Sequenciação
- Projecto do Genoma Humano (*Human Genome Project*) (1990-2003)
- Informação e tecnologias baseadas no genoma

Sequenciação do genoma humano

Sequenciação

Processo de determinação da ordem precisa das bases (adenina, guanina, citosina e timina) na molécula de DNA de um indivíduo

Dois desenvolvimentos chaves tornaram a sequenciação do genoma humano possível:

- Técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ('polymerase chain reaction')
- Sequenciação Sanger (método de sequenciação desenvolvido por Sanger)

Sequenciação do genoma humano

Projecto do Genoma Humano (HGP)

https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml

Objectivos do HGP:

- Identificar os aproximadamente 20,500 genes no DNA humano,
- determinar a sequência de 3 biliões de pares de bases químicas que compõem o DNA humano,
- armazenar esta informação em bases de dados,
- melhorar ferramentas para a análise dos dados,
- transferir tecnologias para o sector privado,
- abordar questões éticas, legais e sociais (ELSI) que possam surgir do projeto.

Sequenciação do genoma humano

Projecto do Genoma Humano (HGP)

Em 2003 uma sequência de elevada qualidade do genoma humano ficou disponível - Genoma de Referência

Genoma de referência - sequência mosaico de consenso e haplóide (conjunto único de cromossomas) derivada de vários indivíduos (não representa de forma precisa o conjunto de genes de uma única pessoa)

É uma entidade que representa a distribuição estatística de probabilidade de diferentes variantes de genes do genoma

Sequenciação do genoma humano

Informação e tecnologias baseadas no genoma

Next-generation sequencing (NGS) (second-generation sequencing methods):

“ (...) the cost to generate a high-quality ‘draft’ whole human genome sequence in mid-2015 was just above \$ 4,000, by late in 2015, that figure had fallen below \$ 1,500” (National Human Genome Research Institute)

- Whole Exome Sequencing (WES)
- Whole Genome Sequencing (WGS)
- Panel de genes

Sequenciação do genoma humano

Informação e tecnologias baseadas no genoma

identificação e interpretação de variação na sequência do genoma humano- a forma mais comum de variação é o polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism (SNP)*)

Cada genoma humano em média difere da sequência referência em 3-5 milhões SNPs

Mais de nove milhões de SNPs únicos foram catalogados no banco de dados público (dbSNP)

Sequenciação do genoma humano

2. Uso da tecnologia no contexto dos cuidados de saúde

- Aplicação
- Dados Genéticos
- Actores envolvidos na produção, recolha, armazenamento e uso dos dados genéticos
- Clinica do Futuro

Sequenciação do genoma humano

Aplicação

- Análise individual do genoma completo
- Novos programas de rastreio
- Testes genéticos de venda direta ao consumidor (e.g. 23andMe)

Sequenciação do genoma humano

Aplicação

Permite identificar e compreender os componentes de saúde e da doença

- Doenças monógenicas (e.g. doença de Huntington, fibrose cística)
- Doenças poligénicas (e.g. doença de Alzheimer, doença de Parkinson)

A maior parte da variação observada ainda não é compreendida e não pode ser atribuída com confiança suficiente a determinadas consequências

Sequenciação do genoma humano

Dados genéticos

- Colecção
- Armazenamento
- Análise e interpretação (processamento dos dados genéticos para produzir informação relevante)

Além dos dados genéticos, existe também a recolha de dados clínicos que podem ser cruzados com os dados genéticos

Amostras em larga escala e a recolha de dados é necessária, a fim de compreender melhor as relações complexas entre genética e doença

Sequenciação do genoma humano

Dados genéticos

Biobancos a nível internacional de dados genéticos (e em alguns destes biobancos, os dados genéticos são cruzados com os dados clínicos)

- Faroe Genome Project (FarGen) – sequenciação do genoma da população faroese e introdução dos dados genéticos no sistema de saúde digitalizado
- 100,000 Genomes project no Reino Unido – sequenciação de 100,000 pacientes e respectivas famílias, com foco em doenças raras, cancro e doenças infecciosas

Sequenciação do genoma humano

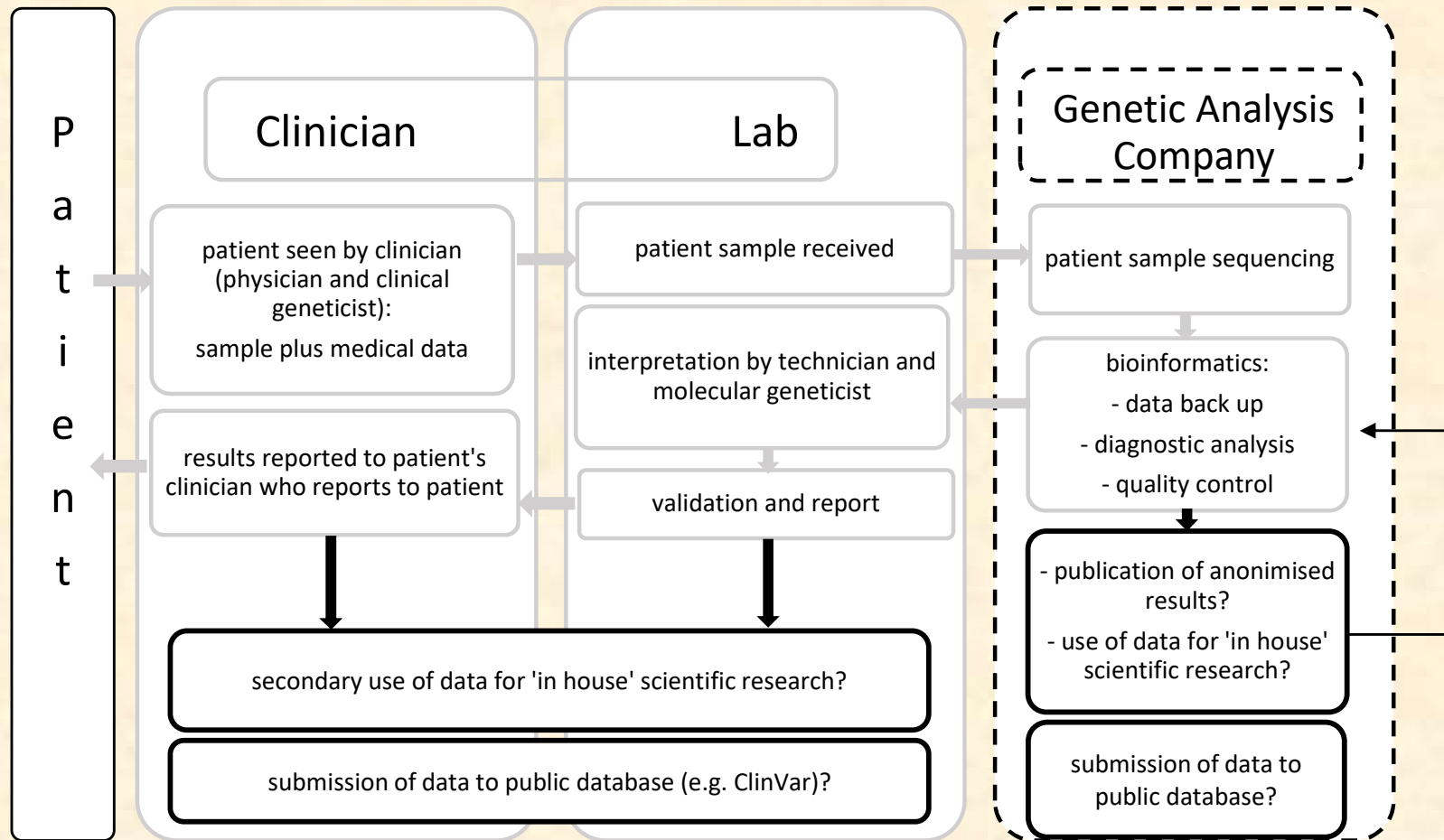
Actores envolvidos na produção, recolha, armazenamento e uso de dados genéticos

- Sector da saúde (e.g. hospitais/clinicas)
- Sector privado (e.g. empresas que sequenciam o genoma, processam os dados genéticos e armazenam os dados genéticos para os cuidadores de saúde, e.g. Coriell Life Sciences)
- Investigação (e.g. biobancos)

Sequenciação do genoma humano

Clínica do Futuro

Figure 1 – Work and Data Flow Genetic Testing



Legend – Gray colour arrows and boxes represent clinical genetics work and data flow; black ---- colour boxes represents activities of genetic testing company; black colour arrows and boxes represent publication and possible secondary use of data for scientific research purposes (Bovenberg & Almeida, 2018).

Sequenciação do genoma humano

Sumário:

- Desenvolvimento de novas tecnologias de sequenciação cada vez mais rápidas e económicas
- Aplicação cada vez maior destas tecnologias no sistema de saúde e investigação
- Impacto no uso de dados (realçando a importância de uma boa segurança e governança)

Sequenciação do genoma humano

3. Questões éticas

- Princípios éticos
- Consentimento informado
- Privacidade
- Legislação Europeia de proteção de dados
- 23andMe (teste genético de venda direta ao consumidor)

Sequenciação do genoma humano

Princípios éticos

Na introdução de tecnologias baseadas no genoma no contexto dos cuidados de saúde são vários os desafios que se levantam a princípios éticos

Sequenciação do genoma humano

Princípios éticos

- Autonomia - reconhecer a liberdade de uma pessoa sobre as suas ações ou corpo físico
- Não-maleficência - determina a obrigação de não infligir dano intencionalmente
- Beneficência pessoal - reconhecer o grau em que uma ação produz consequências benéficas para o indivíduo em questão
- Justiça - reconhecer o direito de uma pessoa ao devido processo, compensação justa pelos danos causados e distribuição justa de benefícios

Sequenciação do genoma humano

Princípios éticos

Nas visões mais críticas, princípios como autonomia, beneficência, não-maleficência e direito ao acesso à informação estão em conflito com os resultados obtidos com as técnicas de sequenciação (Rigter et al., 2013)

Sequenciação do genoma humano

Consentimento informado

Na prática médica, autonomia geralmente é expressa como o direito dos adultos competentes poderem tomar decisões informadas sobre os seus próprios cuidados médicos.

O princípio está subjacente à necessidade de obter o consentimento ou acordo informado do paciente antes de qualquer investigação ou tratamento seja realizado.

Sequenciação do genoma humano

Consentimento informado

Respeito pela dignidade humana e o exercício de autodeterminação sobre o corpo/tecidos/células/dados de uma pessoa pode ser descrito como uma questão de autonomia, ou seja, de controlo exercido através do consentimento informado voluntário por meio de escolhas individuais

Sequenciação do genoma humano

Consentimento informado

Consentimento informado pode ser especificado como um conceito que envolve uma:

componente de informação refere-se à divulgação de informação sobre a finalidade, implicações ou riscos de uma intervenção ou alternativas. Informação deve ser fornecida de uma forma que é adequada para o nível de compreensão do destinatário dessa informação, e uma

componente de consentimento refere-se a uma decisão voluntária e a uma autorização para prosseguir (Beauchamp and Childress 2001)

Sequenciação do genoma humano

Consentimento informado: desafios

Neste contexto a aplicação prática do consentimento informado levanta várias considerações:

- quanta informação deve ser fornecida aos pacientes antes da sequenciação do seu genoma, para que estes compreendam as implicações de o fazer,
- quais os resultados que devem ser divulgados aos pacientes (e aos seus familiares),
- até que ponto os pacientes devem decidir sobre a quantidade e tipo de informação que lhes deve ser relatada, e
- até que ponto deverá ser necessário envolver os membros da família em tais ações/decisões

Sequenciação do genoma humano

Privacidade

O que significa 'privacidade'?

“a reivindicação de indivíduos, grupos ou instituições para determinar por si mesmos, quando, como e em que medida a informação é comunicada a outras pessoas” (Westin, 1967)

Privacidade Informacional - estabelecimento de regras que governam a recolha e tratamento de dados pessoais (e.g. registro médico)

Sequenciação do genoma humano

Privacidade

A capacidade dos indivíduos de poderem exercer controlo sobre a circulação dos seus dados é vista como premissa fundamental para valores cruciais como a **privacidade**, autonomia, autodeterminação, confiança, transparência e responsabilidade (Vayena et al. 2015; Lipworth et al. 2017)

Sequenciação do genoma humano

Privacidade

Direito à privacidade é reconhecido como um **Direito Humano Fundamental**

Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948) (protege especialmente a privacidade territorial e de comunicações)

Artigo 12

*No-one should be subjected to arbitrary interference with his **privacy**, family, home or correspondence, nor to attacks on his honour or reputation.
Everyone has the right to the protection of the law against such interferences or attacks.*

Sequenciação do genoma humano

Privacidade

A nível Europeu, os direitos à privacidade e à proteção de dados pessoais são tratados na **Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia** :

Artigo 7

Respect for private and family life

Everyone has the right to respect for his or her private and family life, home and communications.

Artigo 8

Protection of personal data

- 1. Everyone has the right to the protection of personal data concerning him or her.*

Sequenciação do genoma humano

Privacidade

A noção de privacidade e protecção de dados também está integrada na **Convenção Europeia de Direitos Humanos e Biomedicina e o seu protocolo adicional sobre testes genéticos:**

Artigo 16

Everyone has the right to respect for his or her private life, in particular to protection of his or her personal data derived from a genetic test.”

Estes regulamentos estão incorporados, directa ou indirectamente, na maioria das leis nacionais de uma grande parte dos países

Sequenciação do genoma humano

Privacidade: desafios

Principais questões que se levantam devido à natureza preditiva dos resultados no contexto dos testes genéticos e processamento da informação genética:

- Possibilidade de identificar e expor informação sensível sobre indivíduos e as suas famílias, com repercursões emocionais
- Discriminação e impacto na sua vida pessoal (e.g. obter/manter seguro de saúde e emprego)

Indivíduos tem direito à protecção da sua privacidade e dos seus dados (genéticos)

Sequenciação do genoma humano

Privacidade: desafios

- Acesso à informação genética - pode surgir um potencial conflito, pois o acesso a essas informações pessoais pode levar ao acesso às informações pessoais de um familiar
- Partilha de dados - tendo em vista a quantidade crescente de dados gerada do sequenciamento do genoma, deve-se encontrar um equilíbrio entre proteger a privacidade, por um lado, e, por outro, a possibilidade de usar essas informações para melhorar os cuidados médicos aos pacientes e na investigação

Sequenciação do genoma humano

Legislação Europeia de proteção de dados

Dados genéticos são considerados dados sensíveis, e dessa forma são protegidos pela lei a nível nacional e europeu para regular e controlar a sua divulgação

Sequenciação do genoma humano

Legislação Europeia de proteção de dados

Regulamento Geral sobre a Protecção de Dados (RGPD), Regulamento da União Europeia (EU), aprovado em Abril de 2016, entrou em vigor em Maio de 2018 (RGPD foi transposto para a lei Portuguesa)

RGPD tenta criar o equilíbrio de proteger a privacidade individual e permitir que os dados possam ser utilizados para outros fins como investigação

Sequenciação do genoma humano

Legislação Europeia de proteção de dados

Objetivos do RGPD são:

proteger os direitos e liberdades dos indivíduos em relação ao processamento dos seus dados pessoais, além de facilitar a livre circulação desses dados na União Europeia

Sequenciação do genoma humano

23andMe

23andMe- é uma empresa americana que efectua testes geneticos, e que funciona online (conhecida pelos seus testes geneticos de ancestralidade)

<https://www.23andme.com/?staticrtb=true&flag=true>

23andMe tem como objectivo promover uma interface onde os individuos podem ter informação sobre o seu genoma sem terem que consultar o seu médico

Sequenciação do genoma humano

23andMe

Objectivos da empresa 23andMe parecem incluir:

- promover a empresa no mercado para testes preditivos de doenças genéticas humanas e de ancestralidade a baixo custo para os consumidores, e
- estabelecer um banco de dados / biobanco de alto valor para investigação (um dos maiores bancos de DNA e dados pessoais)

Este tipo de empresas levantam questões relacionadas com privacidade, autonomia, e consentimento informado na nova era digital

Sequenciação do genoma humano

Referências bibliográficas:

Flinter F. Should we sequence everyone's genome? No. BMJ 2013; 346:f3132

Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA. Human genome sequencing in health and disease. Annu Rev Med. 2012; 63:35-61.

Heeney C, Hawkins N, de Vries J, et al. Assessing the Privacy Risks of Data sharing in Genomics. Public Health Genomics 2011; 14:17-25

Hayden EC. The rise and fall and rise again of 23andMe. Nature, 2017