

Bioética

2021/2022

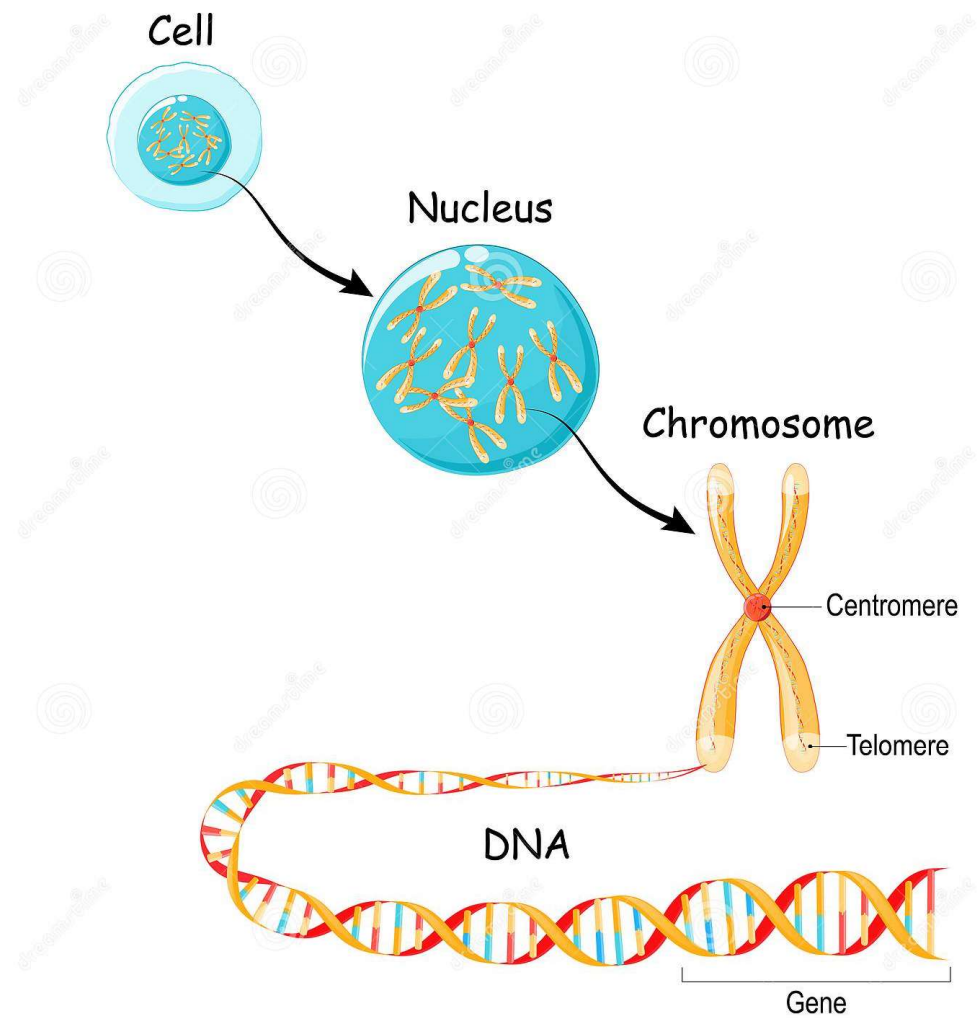
23/03 e 25/3 – Edição do Genoma Humano

Mara Almeida

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

msalmeida@fc.ul.pt

Tecnologia de Edição do Genoma





Tecnologia de Edição do Genoma

‘Tecnologia de edição do genoma’ descreve um conjunto de técnicas que permitem modificar o material genético de células humanas, animais, bacterianas, de plantas e outras células.

Tecnologia de Edição do Genoma: CRISPR/Cas9

CRISPR/Cas9 é uma ferramenta que consiste em dois componentes:

CRISPR- Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

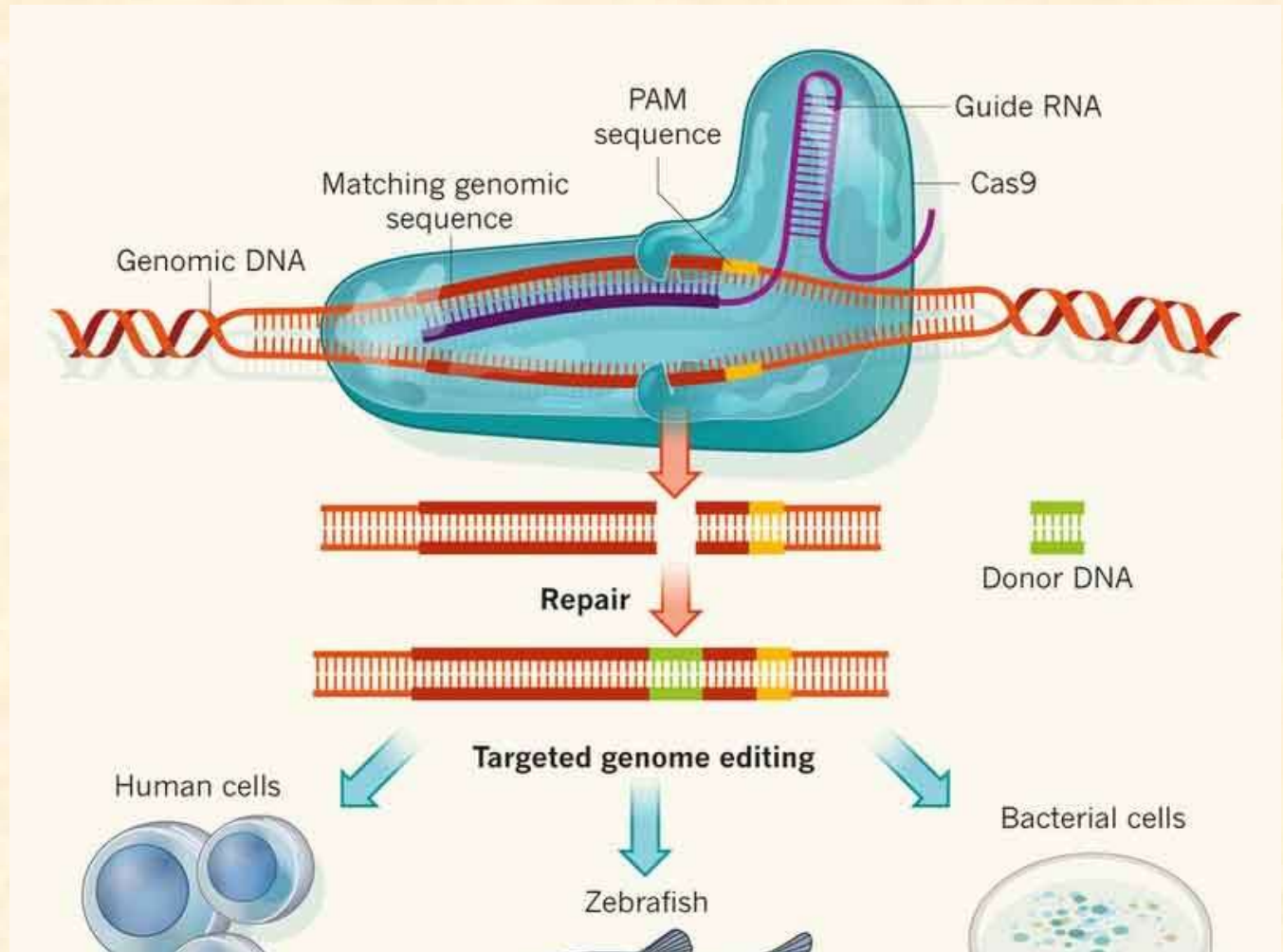
RNA guia único (sgRNA)

Cas9 - CRISPR-associated protein 9,
nuclease (enzima)

Proteína que corta o DNA

Tecnologia de Edição do Genoma: CRISPR/Cas9

CRISPR/Cas9 formam um complexo que identifica e corta sequências específicas de DNA



Tecnologia de Edição do Genoma: CRISPR/Cas9

- capacidade de alcançar uma maior precisão (e mais económica) do que os processos atuais de engenharia genética
- possibilidade de intervenção direcionada no genoma de diferentes organismos (seja células humanas, animais, plantas, bactérias, etc.)

Tecnologia de Edição do Genoma: Aplicações

Aplicação:

- Investigação básica (considerada uma ferramenta “revolucionária”)

Potenciais aplicações:

- Saúde humana e animal; agricultura; sistemas alimentares; biosegurança


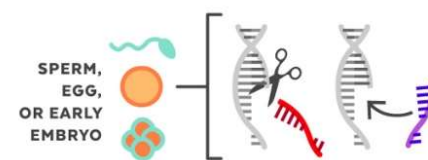


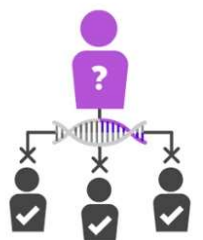
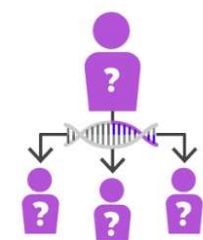




Tecnologia de Edição do Genoma: Saúde Humana

Possibilidade de melhorar a saúde humana através de tratamento e prevenção de doenças

Potenciais aplicações no contexto clínico:

- Células germinais (**intervenção genética hereditária**), “corrigir” mutações causadoras de doenças hereditárias
- Células somáticas (intervenção genética não-hereditária), terapias com base em células do corpo

Intervenção somática versus germinativa

	SOMATIC GENE EDITING	VS. GERMLINE GENE EDITING
EDIT	 <p>Somatic therapies target genes in specific types of cells (blood cells, for example).</p>	 <p>Germline modifications are made so early in development that any change is copied into all of the new cells.</p>
COPY	 <p>The edited gene is contained only in the target cell type. No other types of cells are affected.</p>	 <p>The edited gene is copied in every cell, including sperm or eggs.</p>
RISKS	 <p>Any changes, including potential off-target effects, are limited to the treated individual.</p>	 <p>If the person has children, the edited gene is passed on to future generations.</p>
NEXT GENERATION	 <p>The edited gene is not passed down to future generations.</p>	
CONSENSUS	 <p>Somatic cell therapies have been researched and tested for more than 20 years and are highly regulated.</p>	 <p>Human germline editing is new. Heritability of germline changes presents new legal and societal considerations.</p>

Pathways to parenthood without disease

A review of options for prospective parents affected by a heritable disease that wish to avoid disease inheritance

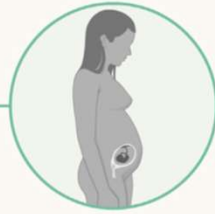
Adoption

Parents and child will not be genetically related



Prenatal genetic diagnosis

Selective pregnancy termination if affected



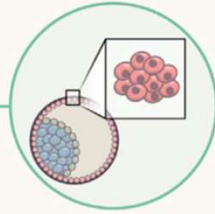
Donor gametes

Combined with intrauterine insemination or in vitro fertilization



Preimplantation genetic testing

In vitro fertilization with testing and selective implantation



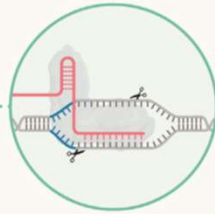
Mitochondrial replacement

Nuclear content of a maternal oocyte with diseased mitochondria is transferred to a normal 'enucleated' oocyte from a donor



Heritable human genome editing

Potential targets include embryos, gametes, and in vitro derived gametes or embryos



Cell targets for genome editing



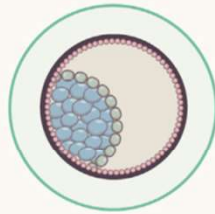
Postnatal somatic cells

Clinical trials



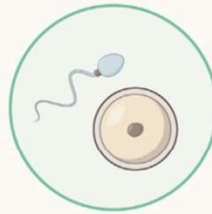
In utero fetal cells

Preclinical animal studies



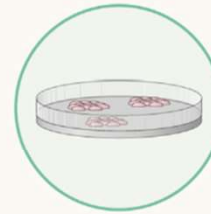
Embryos

Proof of concept studies in human embryos



Gametes & precursors

Proof of concept studies



In vitro derived gametes & haploid cells

Proof of concept studies

Disease targets for genome editing



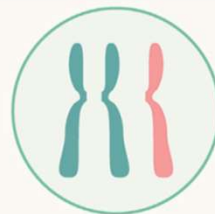
Single gene



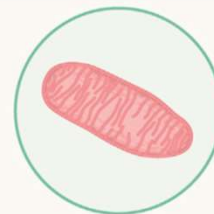
Polygenic disease



Disease risk alleles



Aneuploidy



Mitochondrial disease

Possíveis opções para evitar a transmissão de doenças genéticas hereditárias

Turocy, et al. Cell, 2021

Tecnologias de Reprodução

No contexto de doenças genéticas graves existem já tecnologias de reprodução assistida que podem ser utilizadas.

A edição do genoma poderá ser uma alternativa às existentes tecnologias e o seu uso poderá ser expandido a outras doenças genéticas.

Intervenção genética hereditária



"Ted was severely edited as a child."

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Debate ético: Aplicação em gâmetas/embrião

potencial para introduzir mudanças hereditárias no genoma humano

Quais as considerações éticas a ter em conta com aplicação da edição do genoma hereditária?

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

- Não-maleficiência
- Direito da criança: consentimento informado
- Deficiência
- Equidade e justiça social
- 'Integridade' do genoma humano
- Dignidade humana

Não-maleficiência

Não causar dano aos indivíduos, a necessidade de estar assegurada a segurança e eficiência da tecnologia para que esta possa ser utilizada no futuro

Aspectos de segurança e eficiência da tecnologia

Não-maleficiência

Existem riscos associados à tecnologia, como por exemplo:

- intervenção não específica e não intencional (*off-target*), em que a intervenção ocorre noutra gene que o especificado;
- mosaicismo, envolve a presença de duas ou mais populações de células com diferentes genótipos num indivíduo que se desenvolveu a partir de um ovúlo fertilizado.

Direitos da criança: Consentimento

” ... everyone, including children, has the right to autonomy and self-determination over their own body, and the only person with the right to make a decision about one’s body is oneself” (Child Right International Network (CRIN))

Direitos de autonomia e auto-determinação da criança em poder decidir sobre a sua saúde - Consentimento à intervenção

Impossibilidade de consentimento das gerações futuras

Deficiência

- Direitos das pessoas com deficiências
- Discriminação e estigmatização das pessoas a viver com deficiência

Argumento: o uso da tecnologia expressa visões negativas ou discriminatórias sobre as condições incapacitantes as quais vai intervir e, posteriormente, sobre as pessoas que vivem com essas condições

Equidade e justiça social

Se o acesso à edição do genoma não for distribuído igualmente devido aos custos financeiros, os potenciais benefícios não serão igualmente compartilhados pela sociedade.

Uso da tecnologia poderá aumentar e reforçar as divisões sociais e desigualdades existentes

'Integridade' do Genoma Humano

O genoma humano é visto por muitos como desempenhando um papel importante na definição da 'natureza humana' e fornecendo uma base para a unidade da espécie humana

Para muitos o genoma humano não deverá ser modificado, a sua integridade desse ser mantida - **Preservação da integridade do genoma**

Impacto nas gerações futuras e humanidade em geral

'Integridade' do Genoma Humano

Genoma humano é naturalmente dinâmico

Apesar de dois indivíduos não relacionados partilharem a maior parte dos seus genes, um genoma humano exhibe em média 4.1–5 milhões de variantes, conduzindo a diferentes fenótipos, incluindo a expressão de doenças

Argumento da integridade do genoma é limitado tendo em conta a forma como o genoma tem sofrido alterações ao longo do tempo sendo a evolução humana exemplo disso

'Integridade' do Genoma Humano

A tecnologia deverá ser usada em:

- variantes que façam parte da variação comum encontrada na população humana?
- variantes associadas a doenças e, portanto, ser restrito à prevenção de doenças genéticas graves?
- introduzir uma variante nova que não se conheça estar presente na população humana?

Dignidade Humana

O direito à dignidade humana é contemplado em vários documentos legais internacionais e europeus

A Recomendação do Conselho da Europa refere:

“the rights to life and to human dignity protected by Articles 2 and 3 of the European Convention on Human Rights imply the right to inherit a genetic pattern which has not been artificially changed”

Preocupação de que intervenções hereditárias do genoma possam entrar em conflito com o valor da dignidade humana

Dignidade Humana

Dignidade humana é associada ao genoma humano de duas formas:

- o respeito pelo valor intrínseco de um ser humano individual em relação ao seu genoma
- a importância do genoma humano para a integridade da espécie humana

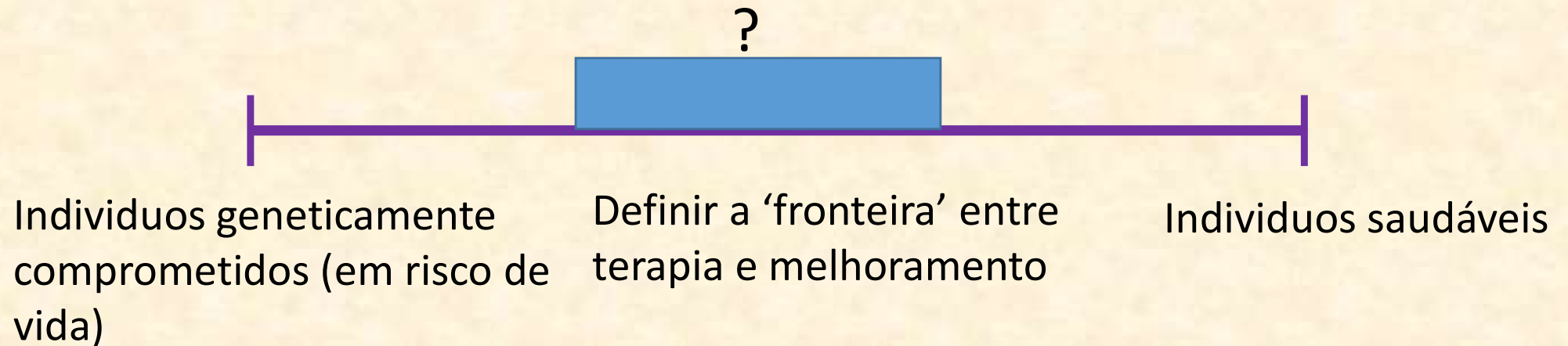
Vincular a identidade humana à posse de um determinado tipo de genoma, é algo difícil de estabelecer

Dignidade Humana

É contestado que a edição do genoma hereditária não deve ocorrer devido à necessidade de preservar a dignidade humana

O direito aos Direitos Humanos deve depender da posse de um determinado genoma humano (mesmo que tal possa ser descrito) ou da presença de um conjunto específico de variantes?

Possíveis níveis de intervenção



- considerar as doenças genéticas que poderão ser intervencionadas (o que é doença, o que é deficiência) (e.g. existem diferentes atitudes em relação a condições como a surdez)
- diferentes níveis de intervenção poderão variar dependendo, e.g. do contexto e país

Melhoramento Humano

Tecnologia tem a capacidade de :

'cura e reparação', permitindo aos indivíduos fazer mais do que a sua doença ou deficiência até agora lhes permite fazer

assim como de,

melhoramento humano, permitir obter capacidades além do que o corpo humano normalmente é capaz

Melhoramento Humano

Melhoramento Humano pode ser definido como “any kind of genetic, biomedical, or pharmaceutical intervention aimed at improving human dispositions, capacities, or well-being, even if there is not pathology to be treated” (Giubilini A, Sanyal S, 2016)

Melhoramento Humano

Tecnologia da edição do genoma possui o potencial de ser utilizada para melhoramento humano tanto no caso de:

- Células somáticas
- Células germinativas

Melhoramento Humano

Duas posições predominantes no debate:

- Permissiva (e.g. John Harris, Julian Savulescu, etc.)
- Proibitiva (e.g. Michael Sandel, Francis Fukuyama, etc.)

Aplicação da tecnologia no gene CCR5

Em 2018 o investigador He Jiankui utilizou a tecnologia da edição do genoma em embriões saudáveis que resultou no nascimento de duas bebés gêmeas

He Jiankui convidou casais para participarem nesta experiência em que o pai fosse HIV positivo e a mãe fosse HIV negative

Aplicação da tecnologia no gene CCR5

Gene CCR5 (C–C chemokine receptor type 5) produz uma proteína que permite a entrada no HIV nas células

Mutações com perda de função do CCR5 demonstram resistência ao HIV

A inativação do CCR5 espera conferir protecção às bebés na transmissão do HIV

Aplicação da tecnologia no gene CCR5

A intervenção é um caso de 'melhoramento' humano ou terapia?

HIV é um problema de saúde pública para o qual não existe cura ou vacina

Considerações

- Qual o significado de identidade genética? E integridade do genoma humano (“valor” associado)?
- O que constitui uma condição “merecedora” de modificação genética? (o que é doença, o que é deficiência?)
- Como considerar a fronteira entre ‘terapia’ e ‘melhoramento’?
- De que forma envolver a sociedade no debate sobre o uso da tecnologia? (usos socialmente aceites)

Intervenção genética hereditária

Referências Bibliográficas

Cavaliere G. Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents? *Med Health Care Phil.* 2018;21(2):215–25.

de Miguel Beriain. Human dignity and gene editing: Using human dignity as an argument against modifying the human genome and germline is a logical fallacy. *EMBO Rep.* 2018; 19(10) (ver também o comentário a este artigo)

Nuffield Council on Bioethics. Genome editing and human reproduction: social and ethical issues. 2018 <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction>