

Bioética

2020/2021

22/03 - Edição do Genoma humano

Mara Almeida

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

msalmeida@fc.ul.pt

Edição do Genoma Humano

Sumário

1. Tecnologia da Edição do Genoma:

- CRISPR-Cas9
- Limitações
- Aplicações
- Saúde Humana

2. Intervenção genética hereditária

- Reprodução Assistida
- Questões éticas e sociais

Tecnologia da Edição do Genoma

Edição do genoma é definido como o processo de 'editar' do DNA de um organismo, alterando, removendo ou adicionando nucleotídeos ao genoma

Tecnologia da Edição do Genoma: CRISPR-Cas9

É uma ferramenta que consiste em:

RNA

C- clustered

R- regularly

I- interspaced

S- short

P- palindromic

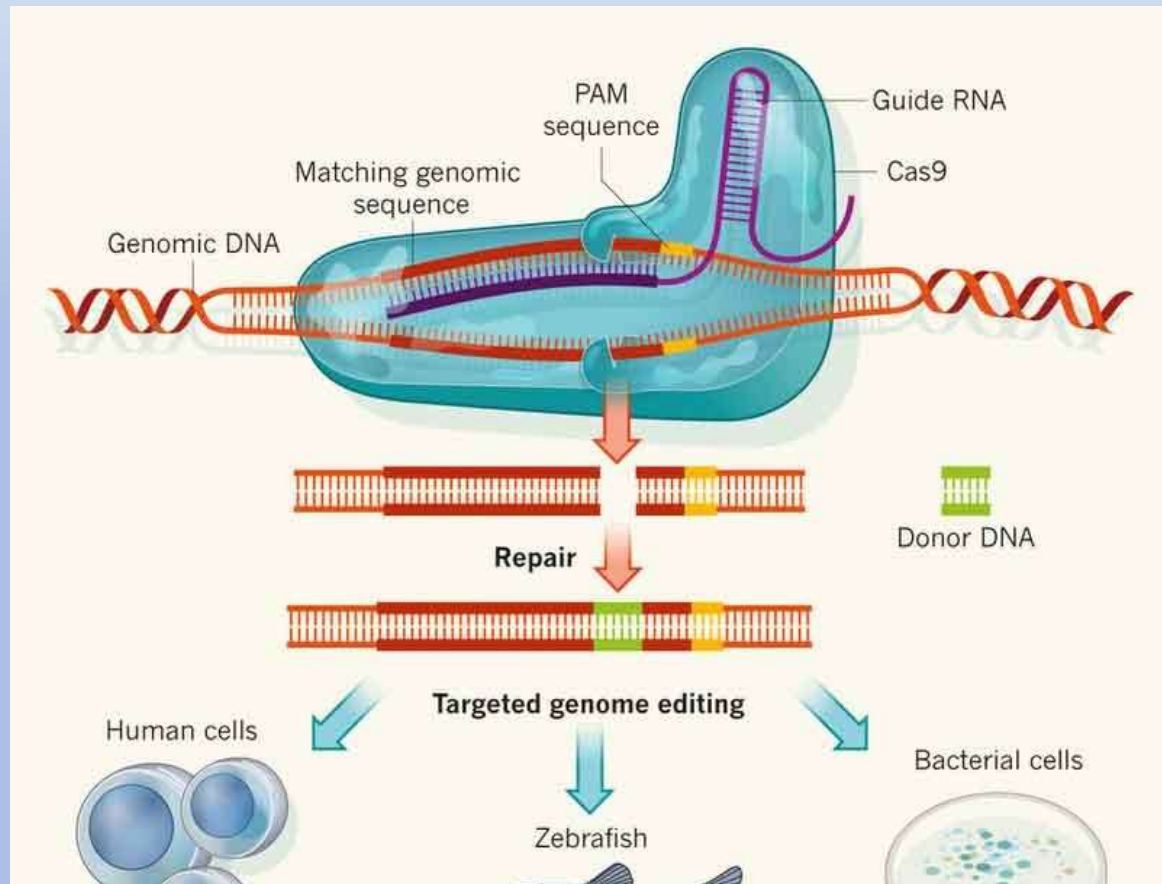
R- repeats

Nuclease (enzima)

Cas9- CRISPR-associated protein 9

Tecnologia da Edição do Genoma: CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 funciona de forma a criar cortes na sequência dupla do DNA e criar uma interrupção nos genes e inserir determinadas sequências de DNA



Tecnologia da 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 (ou seja modificar células humanas, animais, plantas, bactérias, etc.)

Tecnologia da Edição do Genoma: Limitações

Antes de usufruir dos potenciais benefícios existem riscos associados à tecnologia que será necessário reduzir, como por exemplo:

- intervir num gene que não o especificado;
- intervenções *off- target*, em que a edição de um gene pode corrigir um problema, mas causar outro;
- mosaicismo, no qual apenas algumas cópias do gene são alteradas

Tecnologia da Edição do Genoma

Aplicações

Aplicação:

- Investigação básica (considerada uma ferramenta “revolucionária”)

Potenciais aplicações:

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

Tecnologia da Edição do Genoma: Saúde Humana

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

Potenciais aplicações clínicas:

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

Tecnologia da Edição do Genoma: Saúde Humana

SOMATIC GENE EDITING

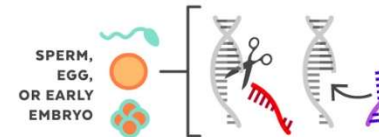
VS.

GERMLINE GENE EDITING

EDIT



Somatic therapies target genes in specific types of cells (blood cells, for example).

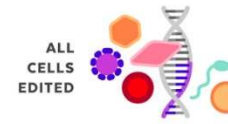


Germline modifications are made so early in development that any change is copied into all of the new cells.

COPY

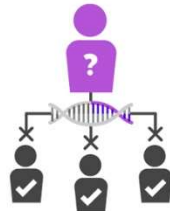


The edited gene is contained only in the target cell type. No other types of cells are affected.

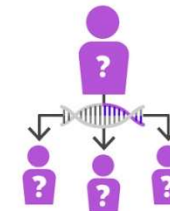


The edited gene is copied in every cell, including sperm or eggs.

RISKS



Any changes, including potential off-target effects, are limited to the treated individual.



If the person has children, the edited gene is passed on to future generations.

NEXT GENERATION

The edited gene is not passed down to future generations.

CONSENSUS



Somatic cell therapies have been researched and tested for more than 20 years and are highly regulated.



Human germline editing is new. Heritability of germline changes presents new legal and societal considerations.

Intervenção genética hereditária: Reprodução Assistida

Tecnologia de reprodução assistida: diagnóstico genético pré-implantação (PGD)

PGD tem como objectivo evitar a transmissão de doenças hereditárias graves

Intervenção genética hereditária: Reprodução Assistida

O PGD não pode ser utilizado em determinados casos:

- condições genéticas recessivas (e.g. fibrose cística ou anemia falciforme, em que ambos os pais possuem duas cópias do gene que causa a doença)
- condições genéticas dominantes (e.g. doença de Huntington, em que um dos potenciais progenitores possui duas cópias do gene que causa a doença);

Intervenção genética hereditária: Reprodução Assistida

A edição do genoma da linha germinativa poderá ser utilizada como tecnologia de reprodução assistida?

Intervenção genética hereditária: Reprodução Assistida

Uso da edição do genoma poderá ser expandido para incluir outras variáveis genéticas

No futuro é possível que a edição do genoma possa ser utilizada para:

- construir resistência ou imunidade a uma doença;
- aumentar a tolerância a condições ambientais; ou
- melhorar sentidos ou capacidades.

Intervenção genética hereditária: Reprodução Assistida

Utilidade da tecnologia da edição do genoma dependente da compreensão do genoma humano

Sequenciação do genoma irá contribuir para um melhor conhecimento do genoma no contexto da saúde e doença, ao permitir, por exemplo, identificar a correlação de determinadas variantes com estados de doença

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais



Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

- Direitos da criança
- Deficiência
- Equidade e justiça social
- Não-maleficiência
- 'Integridade' do Genoma Humano
- Dignidade Humana e o Genoma Humano

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Direitos da criança

A Child Right International Network (CRIN) indica:

” ... 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”

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

Consentimento à intervenção

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Deficiência

Direitos das pessoas com deficiências

Discriminação e estigmatização das pessoas a viver com deficiência

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

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. Isto poderá aumentar e reforçar as divisões sociais e desigualdades existentes

Intervenção genética hereditária

Não-maleficiência

Não causar dano aos indivíduos considerando a possibilidade de off-targets, necessidade de estar assegurada a segurança e eficiência da tecnologia

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

‘Integridade’ do genoma humano

Para alguns o uso da tecnologia desafia a visão de que o genoma humano deverá ser preservado intacto como sendo “common heritage of our humanity” (UNESCO statement against cloning, UNESCO Declaration on the Human Genome and Human Rights in 1997)

Considerar impacto nas gerações futuras e humanidade em geral

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

‘Integridade’ do genoma humano

- genoma humano é naturalmente dinâmico
- um genoma humano em média exibe 4,1–5 milhões de variantes em comparação com um genoma de referência, conduzindo a diferentes fenótipos, incluindo diferentes expressões de doença

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

‘Integridade’ do genoma humano

Na prevenção de doenças genéticas hereditárias, ao intervir nos genes alterados, não haverá alteração na gene pool humana

O argumento sendo que esta modificação não terá impacto na integridade do genoma humano uma vez que não será introduzida uma sequência nova de DNA

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Dignidade Humana e o Genoma Humano

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

Documentos internacionais e europeus – realçam associação da dignidade humano ao genoma humano

Recomendação do Conselho da Europa (1997) 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”

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Dignidade Humana e Genoma Humano

Da associação da dignidade humana ao genoma humano pode-se considerar que:

- a importância do genoma humano para a integridade da espécie humana
- o genoma humano determina quem pertence à espécie humana conferindo a um indivíduo a dignidade de ser humano por associação

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

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Dignidade Humana e Genoma Humano

O direito aos direitos humanos deve depender da posse de um genoma humano (considerando que tal possa ser descrita) ou da presença de um conjunto específico de variantes?

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Melhoramento Humano

Tecnologia tem a capacidade:

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

assim como,

ir mais além do que o corpo humano normalmente permite fazer, num melhoramento humano

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Melhoramento Humano é 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)

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Melhoramento Humano

Tecnologia da edição do genoma possui o potencial de ser utilizada para o melhoramento humano

Células somáticas

Células germinativas

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

Sumário

- No contexto de doenças genéticas graves existem já tecnologias de reprodução assistida que podem ser utilizadas, em casos muito raros a edição do genoma poderá ser uma opção.
- 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: questões éticas e sociais

- Uso da tecnologia em contextos não terapêuticos (melhoramento humano)
- diferentes níveis de intervenção que poderão variar dependendo, e.g. do contexto e país

Intervenção genética hereditária: questões éticas e sociais

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?, e.g. existem diferentes atitudes em relação a condições como a surdez)
- 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

Exemplo da aplicação da tecnologia no gene CCR5

Edição do gene CCR5 (C–C chemokine receptor type 5) ocorreu em duas bebés gêmeas chinesas (remoção de alguns pares de base)

Mutações com perda de função do CCR5 demonstram resistência ao HIV

A inactivação do CCR5 irá conferir protecção às bebés na transmissão do HIV, a qual poderia ocorrer através do pai, o qual é HIV positivo

Intervenção genética hereditária

Exemplo da aplicação da tecnologia no gene CCR5

Este exemplo deverá ser considerado um caso de intervenção de 'melhoramento' humano ou de terapia?

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>