

## ASPECTOS ÉTICOS NO USO DE TESTES GENÉTICOS

André Marcelo Machado Soares

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)

Alexis Trott

Universidade Federal Fluminense (UFF/FAPERJ)

### Resumo

A prevenção torna-se, do ponto de vista do uso de testes genéticos, o cerne do sistema de saúde. Isto parece ser algo bom, mas é preciso observar que a utilização dos testes pode ocorrer tanto de modo benéfico quanto malefício. Por isso, é necessário descobrir, em cada situação concreta, quem é beneficiado e quem é prejudicado com sua realização. A possibilidade do uso abusivo das informações adquiridas suscita questões importantes para o debate ético sobre a finalidade dos testes genéticos.

### Palavras-chave

Teste genético. Medicina preditiva. Epidemiologia genética. Aspectos éticos.

### Abstract

Prevention becomes, from the point of view of the use of genetic tests, the core of the health system. This seems like a good thing, but it should be noted that the use of tests can occur in both beneficial and harmful ways. Therefore, it is necessary to discover, in each specific situation, who benefits and who is harmed by its implementation. The possibility of abusive use of acquired information raises important questions for the ethical debate about the purpose of genetic tests.

### Key words

Genetic testing. Predictive medicine. Genetic epidemiology. Ethical aspects.

## Introdução

É indispensável questionar a relação entre *medicina preditiva*, baseada nas informações advindas dos testes genéticos, e liberdade humana<sup>(1)</sup>. Esta modalidade de Medicina não deve ser concebida como uma forma secular de *profecia sinistra* ou de *apocalíptica individual*. No passado, o reformador protestante João Calvino (1509-1564) havia defendido a doutrina de que Deus, antes do início dos tempos, teria predestinado uma parte da humanidade à salvação eterna e a outra à danação eterna<sup>(2)</sup>. Esta *doutrina da dupla predestinação* produziu pesados fardos existenciais nos crentes, que conviviam com uma dúvida constante entre sua eleição para a eternidade e sua condenação eterna. É visível que, em certas circunstâncias e para alguns, o impacto causado pelo diagnóstico genético se assemelha a uma *doutrina da predestinação*, ao produzir nos indivíduos a sensação de que seu futuro está determinado absolutamente pelo genoma, levando-o a conviver com uma dúvida cruel sobre seu fim.

A detecção de uma mutação genética em um indivíduo não significa, necessariamente, que ele desenvolverá a doença associada ao gene alterado. Entretanto, quando temos uma contribuição preponderantemente genética, estamos diante de patologias causadas por mutações em um determinado gene, como nos casos das ataxias espinocerebelares dominantes, hemofilia, anemia falciforme, fibrose cística, fenilcetonúria, distrofia muscular de Duchenne, doença de Huntington, doença de Tay-Sachs e doença de Gaucher, entre outras<sup>(3)</sup>. É neste contexto que os testes genéticos surgem como importantes ferramentas da *medicina preventiva*. Do ponto de vista social, isto significa dizer que a preocupação com a saúde se amplia elevando-se a uma forma de *solidariedade genética*. Em outras palavras, a doença deverá ser tratada considerando também o âmbito familiar<sup>(4)</sup>. Esta preocupação traz consigo um importante papel para o *aconselhamento genético*, sendo que a informação genética fornecida aos pacientes e seus familiares deve ser correta e precisa, obtida por análises moleculares e citogenéticas.

A etiologia de um grande número de doenças genéticas se baseia em mutações e polimorfismos. De modo geral, possuem origem multifatorial por não dependerem exclusivamente de disposição genética, mas de fatores sociais e ambientais associados<sup>(5)</sup>. Nesta lógica, o diagnóstico de uma suscetibilidade maior para câncer de mama em um indivíduo, por exemplo, não significa uma sentença absoluta, sem esperança e sem alternativas para seu futuro. Por este motivo, é preciso considerar a diferença existente entre doenças monogênicas, em que o risco é elevado, e doenças complexas, em que a indicação de risco prevalente não se confirma com

precisão<sup>(6)</sup>.

## Discussão

O diagnóstico genético não deve ser concebido como uma forma de *predestinação genética*, de acordo com a qual restam o fatalismo e nada mais além da rendição ao destino, propiciando uma *visão determinista da genética*. É inerente à existência humana decidir, com sua íntima convicção, por uma visão de mundo, sobre o estilo de vida e a orientação dos valores. A liberdade humana, tão bem destacada pelos filósofos existencialistas, é um princípio fundante na condução de uma vida saudável. Não obstante, para muitas pessoas surgirá, subjetivamente, o sentimento de impotência pessoal, além da experiência do paradoxo do *doente são*, que convive com uma doença iminente. Tais consequências tornam o desenvolvimento de critérios éticos imprescindível para assegurar o aproveitamento do progresso científico a serviço do ser humano e para a defesa contra suas armadilhas. Neste sentido, para os diagnósticos moleculares das Ataxias Espinocerebelares Dominantes (SCAs), por exemplo, são testados apenas indivíduos com sintomas da doença. Do ponto de vista ético, é muito discutível analisar assintomáticos para verificar a presença de mutações no gene de uma SCA, cuja penetrância é completa, pois um indivíduo sem qualquer manifestação clínica da doença poderia receber um diagnóstico indicando a presença de uma mutação, que futuramente levaria ao desenvolvimento de uma patologia neurodegenerativa, sem qualquer perspectiva de cura<sup>(3)</sup>.

A eficácia dos testes genéticos está ligada à importância do processo de identificação, validação e uso de biomarcadores. Este processo viabiliza a monitoração da saúde ou da doença de uma maneira mais precisa e eficaz. Além de serem ferramentas diagnósticas revolucionárias, sua utilização inicia uma transformação na pesquisa, na prática médica, em políticas de saúde pública e no cotidiano das pessoas<sup>(7)</sup>. Com eles, torna-se possível a estratificação de pacientes, a prevenção de doenças e o *acompanhamento terapêutico*. Na farmacogenômica, as análises genéticas de predisposição favorecem também o desenvolvimento de novas drogas, tornando possível identificar os grupos que responderão ao tratamento e aqueles que sofrerão os efeitos adversos<sup>(3)</sup>.

O emprego de biomarcadores é uma realidade na prática clínica há algum tempo<sup>(8)</sup>. Podemos defini-los como “característica que pode ser objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”<sup>(9, 10)</sup>.

Tendo em vista o valor diagnóstico inerente, se tornaram rotina na prática clínica. Entre os mais conhecidos estão: as troponinas I (cTnI) e T (cTnT) e o peptídeo natriurético cerebral (BNP), usados na avaliação do risco cardiovascular, a hemoglobina glicada, na detecção do diabetes, o antígeno específico da próstata (PSA), para o risco de câncer e seu estadiamento, e as mutações presentes nos genes BRCA1 e BRCA2, responsáveis por uma notável predisposição de seus portadores ao câncer de mama e de ovário.

Os marcadores genéticos foram evoluindo ao longo da história. Os primeiros foram o sistema ABO e o fator Rh. Graças a eles, foi possível estratificar e analisar a população por meio do tipo sanguíneo. Com o surgimento e evolução dos transplantes de órgãos, os grupos de histocompatibilidade HLA foram descobertos. Foi deste modo que os marcadores genéticos se tornaram ferramentas moleculares indispensáveis para a compreensão da *biodiversidade humana* e fundamentais para a investigação no território da *epidemiologia genética*<sup>(11)</sup>.

Com as informações adquiridas através do Projeto Genoma Humano, foi possível iniciar análises genômicas nos indivíduos e entre eles, o que possibilitou o nascimento de uma *medicina personalizada*, voltada para diagnósticos e prognósticos mais precisos e tratamentos mais adequados às condições do paciente.

Apesar do DNA de um indivíduo da espécie humana se diferenciar apenas 0,1% do DNA de outro indivíduo da mesma espécie, este percentual é suficiente para expressar características morfológicas distintas e garantir, simultaneamente, a semelhança entre ele e seus familiares. Isto ocorre por diferentes motivos: é possível haver variação de formas (alelos) para cada gene e é possível que indivíduos de uma mesma população apresentem genes polimórficos com diferentes alelos, além das variações no padrão epigenético envolvendo metilação e acetilação do DNA e histonas.

A investigação da sobrevivência, perda e surgimento de novos alelos possibilita maior compreensão do processo evolutivo da espécie humana e das mutações no DNA, além de ser uma base segura para o entendimento biológico e antropológico da distribuição geográfica das populações humanas<sup>(12, 13)</sup>. Embora os tipos sanguíneos e os grupos de histocompatibilidade sejam utilizados para esta finalidade, em relação aos marcadores de DNA, eles são pouco abrangentes. A análise da variabilidade genética de acordo com a ocupação geográfica das primeiras populações humanas tem contribuído para o conhecimento das doenças e suas origens<sup>(14)</sup>.

As diferenças na sequência de DNA estão frequentemente relacionadas a uma variação

genômica abundante em uma única base, conhecida como *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Por este motivo, a identificação de SNPs é fundamental na determinação genética de traços fenotípicos. Além de serem excelentes marcadores, por sua estabilidade, respondem por algumas doenças quando localizados na região codificante de um gene ou em segmentos do genoma responsáveis pelo controle de sua expressão. Por este motivo, a pesquisa genética envolve duas fases: a descoberta de SNPs e a determinação dos perfis genéticos em uma população<sup>(15)</sup>.

Com o auxílio da técnica de microarranjo (*microarray*) é realizada a análise das diferenças genômicas. Esta ferramenta, na forma de *chip de DNA*, utiliza sondas capazes de descobrir, por meio da técnica de hibridização, conhecida como *comparative genome hybridization* (CGH), a presença de alterações no genoma, como SNPs, variação do número de cópias genômicas segmentares, inserções, inversões e translocações cromossômicas, associadas a uma gama de doenças ou características fenotípicas humanas <sup>(16)</sup>. Para o êxito da análise de hibridização, que consiste em hibridar o DNA da amostra (marcado através de fluorescência) com as sondas de DNA, é essencial estabelecer uma distinção precisa entre os sinais de variações biológicas reais e os sinais de variações experimentais. Alterações identificadas na sequência do DNA e na estrutura do cromossomo poderão ser confirmadas transversalmente com outras técnicas, como *fluorescent in situ hybridization* (FISH) e *polimerase chain reaction* (PCR convencional ou Real Time PCR).

## Conclusão

Apesar dos microarranjos serem úteis no processo de identificação de SNPs e na determinação dos perfis alélicos em um número amplo de indivíduos, é necessário validar ensaios para determinar falsos positivos e negativos. Neste horizonte, a primeira questão que surge é a seguinte: com a possibilidade de ocorrer falsos positivos e negativos, não se tornam questionáveis, técnica e eticamente, as decisões tomadas com base na utilização de diagnósticos genéticos?

A possibilidade de ocorrerem falsos positivos e negativos em testes genéticos é real e mais frequente quando, em determinada população, o estudo sobre a distribuição de diferenças entre etnias em termos de variabilidade genética é superficial<sup>(17)</sup>. A produção de uma base de dados epidemiológicos sobre os fatores genéticos implicados em doenças complexas é fundamental para o sucesso do uso de marcadores genéticos. O grau de variabilidade genética contribui para diferenças na predição de risco em condições importantes. Sendo assim, duas tarefas tornam-se

indispensáveis: analisar a viabilidade técnica dos métodos de diagnóstico baseados nas informações do DNA e validar os marcadores genéticos utilizados na estimativa de risco de desenvolvimento de doenças em uma determinada população<sup>(18)</sup>.

## Referências

1. Fulda KG, Lykens K. Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective. *Journal of Medical Ethics*, 2006; 32(3): 143-147.
2. Calvino J. Instituição da religião cristã. São Paulo: Editora UNESP; 2009. Tomo II, livro III, cap. XXI, n. 5.
3. Trott A. Genética. Indaial: UNIASSELVI; 2019. p. 154, 162, 198, 207.
4. Rhodes R. Genetic links, family ties, and social bonds: rights and responsibilities in the face of genetic knowledge. *Journal of Medicine and Philosophy*, 1998; 23(1): 10-30.
5. Jorde LB, Carey JC, White RL. Genética médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
6. Lopes-Cendes I, Rocha JCC, Jardim LB. Testes preditivos. *Sociedade Brasileira de Genética Clínica*; 2021. p. 3.
7. Arango Varela SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*, 2012; 30(1): 75-82.
8. Lock EA, Bonventre JV. Biomarkers in translation: past, present and future. *Toxicology*, 2007; 245(3): 163-166.
9. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001; 69(3): 89-95.
10. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010; 5(6): 463-466.
11. Risch N, Burchard EG, Ziv E, Tang H. Categorization of humans in biomedical research: genes, race and disease. *Genome Biology*, 2002; 3(7): 1-12.
12. Hartl D, Clark A. Principles of population genetics. Sunderland: Sinauer; 1997.
13. Disotell TR. Human genomic variation. *Genome Biology*, 2000; 1(5): 2004.1-2004.2.
14. Shriver MD. Ethnic variation as a key to the biology of human disease. *Annals of Internal Medicine*, 1997; 127(5):401-403.
15. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Human Molecular Genetics*, 2000; 9(16): 2403-2408.
16. Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nature Reviews Genetics*, 2008; 9(4): 291-302.
17. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, Mountain JL, Pérez- Stable EJ, Sheppard D, Risch N. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 348(12): 1170-1175.
18. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *British Medical Journal*, 2001; 322(7293): 1052-1056.