



**Mafalda Guela Lázaro**

Licenciada em Ciências Biomédicas pelo I.U.C.S., Gandra

**Ramiro Délio Borges de Meneses**

Doutor em Filosofia pela Faculdade de Filosofia de Braga – UCP  
Portugal

# Genoma Humano: da genética à bioética / *Human Genome: From Genetics to Bioethics*

## Summary

A few years ago a new technology is born: Genetic therapy. A revolutionary technology that can edit DNA with incredible precision. Now a question we've been asking for decades is becoming very real. If humans had the technology to control the source code of life, what happens when we turn it on ourselves? Once we start tinkering, where do we stop? And that's where things get complicated. This technology is crucial to finding cures for countless diseases. Is this the way we want to nurture the next generation of children? This makes man his own god.

**Key words:** genetic, bioethic, genome, genetic therapy.

## INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, a terapia genética tem-se tornado uma realidade próxima. A terapia genética permitiu que inúmeras doenças hereditárias do sistema hematopoiético fossem suprimidas através da transferência de genes tanto *ex vivo* como *in vivo*, como é o caso de imunodeficiências primárias entre as quais hemofilia B e doenças hereditárias da retina, com claro benefício clínico. Os aspetos éticos, particularmente em relação ao potencial desenvolvimento da manipulação do genoma da linhagem germinativa devem ser discutidos em profundidade dentro da comunidade científica, mas também muito além, abrangendo até a população geral.

A terapia celular e genética traz uma perspectiva científica inovadora que deve ser acompanhada por um cuidadoso processo de revisão ética para o benefício dos pacientes. Dada a contribuição dos cientistas europeus para o campo, a Sociedade Europeia de Genética e Terapia Celular tem sido e deve continuar a estar na vanguarda da ciência e da reflexão sobre suas aplicações na medicina. A manipulação de genes é uma área da biotecnologia em rápido desenvolvimento na qual a sequência de nucleotídeos do genoma de células vivas é precisamente alterada. O uso de tecnologias de manipulação do genoma para modificar vários tipos de células sanguíneas, incluindo células-tronco hematopoiéticas, emergiu como um importante campo de desenvolvimento terapêutico para as doenças hematopoiéticas. Embora essas tecnologias ofereçam o potencial para a geração de terapias transformadoras para pacientes que sofrem de uma miríade de distúrbios da hematopoiese, a sua aplicação para modificação terapêutica de células humanas primárias ainda é muito prematura/precoce. Consequentemente, o desenvolvimento de estruturas éticas e reguladoras que garantam o seu uso seguro e eficaz é uma consideração cada vez mais importante.

Este trabalho visa contemplar as diversas questões éticas que a terapia genética põe, desde o diagnóstico genético pré-natal, os problemas envolvidos, como a dignidade humana envolvida nestes processos), e outras diversas considerações éticas.

## TERAPIA GENÉTICA

A manipulação de genes é uma área em rápido desenvolvimento na qual a sequência de nucleotídeos do genoma de células vivas é precisamente alterada. O uso de tecnologias de manipulação do genoma para modificar vários tipos de células sanguíneas, incluindo células-tronco hematopoiéticas, emergiu como um importante campo de desenvolvimento terapêutico para as doenças hematopoiéticas. Embora essas tecnologias ofereçam o potencial para a geração de terapias transformadoras para pacientes que sofrem de distúrbios da hematopoiese, a sua aplicação para modificação terapêutica de células humanas primárias ainda está numa fase precoce. Consequentemente, o desenvolvimento de estruturas éticas e reguladoras que garantam o seu uso seguro e eficaz é uma consideração cada vez mais importante.

A natureza devastadora de certas doenças genéticas leva moralmente médicos e cientistas a encontrar formas de curar ou prevenir tais doenças. Uma abordagem para essas doenças, atualmente apenas teórica, seria usar a manipulação de genomas de células germinativas ou zigotos para corrigir mutações causadoras de doenças em todas as células da pessoa para impedir que essas doenças se desenvolvam. Embora o objetivo possa ser corrigir o defeito genético em algumas ou todas as células somáticas da pessoa, os seus tecidos formadores de células germinativas (testículos ou ovários) também seriam modificados por genes e essa modificação poderia ser passada na linhagem germinativa para as sucessivas gerações. Um dos efeitos inadvertidos dos sucessos da medicina moderna é que, ao proporcionar uma melhor sobrevivência, houve uma alteração indireta da frequência alélica de certas mutações causadoras de doenças no “pool genético” humano.

No entanto, há uma preocupação ética mais alta com a alteração intencional direta da linhagem germinativa para eliminar as mutações patogênicas que podem, por meio da reprodução, introduzir os genomas modificados no pool genético humano.

Embora existam argumentos morais a favor e contra a manipulação de linhas germinativas, há três importantes limitações práticas para a manipulação do genoma germinativo. A primeira é que há apenas um pequeno número de casos em que o diagnóstico genético pré-implantação não conseguiu alcançar o que se poderia querer alcançar com a manipulação do genoma da linhagem germinativa. No entanto, há exemplos em que o diagnóstico genético pré-implantação não funcionaria, principalmente quando os casais que compartilham uma doença homozigótica recessiva têm filhos ou quando um dos pais é homozigoto para uma doença autossômica dominante. A segunda é que os procedimentos atuais de manipulação de zigotos, mesmo em roedores inferiores, ainda são ineficientes, com múltiplos zigotos tendo que ser manipulados e implantados para gerar um mosaico geneticamente manipulado. O terceiro, e talvez o mais problemático, a limitação prática é que não se pode garantir que uma modificação hereditária não intencional prejudicial não ocorra no contexto de um procedimento de manipulação de linhagem germinativa intencional, quando não há capacidade para caracterização de um pós-procedimento de célula germinativa modificado. Mesmo com a melhor das intenções de remover um alelo da doença, a tecnologia atual não pode nos assegurar que modificações não intencionais criadas por um procedimento de manipulação não resultariam em um resultado devastador a longo prazo, como cancro ou efeitos adversos no desenvolvimento, se alguém modificasse um zigoto. Essas preocupações de segurança, talvez insuperáveis, podem ser revogadas pela manipulação de células-tronco de linhagem germinativa seguida de sequenciamento profundo para assegurar que nenhuma modificação não intencional tenha ocorrido. Embora modificar zigotos humanos e implantá-los para gerar seres humanos talvez tenha segurança e limitações éticas insuperáveis, o uso da manipulação como ferramenta de pesquisa para compreender o desenvolvimento humano precoce ou patogênese da doença e tratamento sem implante é provavelmente eticamente permitido com base nas diretrizes atuais (por exemplo, National Institutes of Health). A principal questão ética para o uso da pesquisa na manipulação em zigotos humanos é que seria necessária a geração específica de zigotos de 1 célula para estudo, já que os zigotos gerados pela fertilização *in vitro* já estão no estágio de blastocisto multicelular e, portanto, além dos primeiros estágios de desenvolvimento zigoto. Além disso, no estágio de blastocisto multicelular, qualquer abordagem de manipulação provavelmente criaria um mosaico de células manipuladas em que diferentes células adquiriram diferentes mudanças genômicas, confundindo assim quaisquer resultados experimentais.

A modificação de células somáticas pela manipulação de genes não levanta questões éticas únicas acima daquelas levantadas pela adição de genes. Ambas as abordagens têm intervalos de eficácia e potenciais efeitos adversos, e o seu uso é predicado na definição de uma relação risco-benefício que favoreça o benefício para o paciente.

Para procedimentos de manipulação de genes, como em qualquer outro procedimento médico, este equilíbrio será definido de forma variável dependendo do tipo de célula a ser manipulada (por exemplo, células somáticas diferenciadas vs células estaminais), a natureza e extensão do processo de manipulação (por exemplo, número de loci a ser manipulado e as suas potenciais atividades oncogénicas), e a aplicação terapêutica (por exemplo, doença potencialmente fatal versus realce/cosmético). Células geneticamente modificadas têm sido utilizadas em ensaios clínicos para o HIV-1, através de disrupção mediada por nuclease do dedo de zinco (ZFN) do CCR5 coreceptor do HIV, e mais recentemente para o tratamento de leucemia através da utilização de células T com um recetor de antigénio químico, mediada por nuclease efetora d (TAL) activadora (TAL) para destruir o recetor de células T endógeno (TCR) para prevenir a aloreactividade.

Alguns levantaram a possibilidade de que a manipulação genómica de células somáticas para “aprimoramento” represente uma questão ética específica. A questão ética do aprimoramento pela manipulação do genoma, no entanto, provavelmente não é eticamente distinta do aprimoramento usando outras estratégias de terapia gênica, incluindo o uso de vetores lentivirais ou vetores AAV e, portanto, é uma questão ética relativamente madura. É possível observar que o “aprimoramento” varia de célula a superexpressão de uma proteína terapêutica, como foi feito usando a modificação lentiviral de HSCs para tratar leucodistrofia metacromática, ao uso da manipulação do genoma para eliminar o CCR5 para “aumentar” a resistência à infecção pelo HIV, modificações genéticas ainda não comprovadas que podem resultar em alterações estéticas (inteligência, função muscular, altura, etc). Como observado anteriormente, dado o conhecimento ainda rudimentar do genoma complexo e interativo, a questão de saber se realmente sabemos o que é um genoma “aperfeiçoado” permanece, à medida que o conceito de consequências não intencionais / imprevistas vem à tona. No entanto, qualquer abordagem proposta de terapia genética voltada para o aprimoramento ainda deve ultrapassar o limite bem estabelecido de que a potencial relação risco benefício pé aceitável, o consentimento informado é fornecido sob orientação do comité de revisão institucional local e todas as aprovações regulatórias necessárias são obtidas do entidades de supervisão (por exemplo, o *Comité Consultivo de DNA Recombinante NIH [RAC]* e a *Food and Drug Administration [FDA]* nos Estados Unidos). Recentes avanços na tecnologia de terapia genética abriram as portas para a aplicação da tecnologia de manipulação para alcançar uma cura a nível molecular de muitas doenças genéticas. Além das considerações morais relacionadas com a manipulação da linhagem germinativa humana, no seu nível atual de desenvolvimento, a tecnologia de manipulação genética não pode ser aplicada eticamente para corrigir terapeuticamente genes de doenças em células da linhagem pluripotente ou germinativa devido à nossa falta de conhecimento dos efeitos prejudiciais que podem ser atribuídas a procedimentos de manipulação. Em contraste, é claro que a tecnologia de manipulação de genes pode ser aplicada de forma benéfica em contextos de células somáticas onde a relação risco-benefício pode ser determinada como favorável aos pacientes através de rigorosas avaliações de segurança e eficácia.

## Humanos geneticamente modificados

Recentemente, em 29 de novembro de 2018, na Segunda Cúpula Internacional sobre Manipulação do Genoma Humano, em Hong Kong o cientista Jiankui He afirmou ter criado os primeiros bebês geneticamente modificados no mundo, utilizando a técnica CRISPR/Cas. Este anúncio enalteceu bastantes polémicas e críticas, tendo sido universalmente denunciado.

A técnica recentemente desenvolvida CRISPR / Cas9 foi aplicada à modificação genética de muitos tipos de animais. No entanto esta técnica ainda está numa fase muito precoce, o que levantou muitas questões que ainda precisam de ser respondidas antes de poder ser utilizado para fins clínicos ou reprodutivos. A alteração genética de óvulos, espermatozóides e embriões humanos é proibida para fins germinativos na China e o trabalho de Jiankui violou essas diretrizes. Embora a intenção possa ser criar seres humanos perfeitos, o resultado pode ser catastrófico. Os genomas de mamíferos contêm bilhões de pares de bases e são difíceis de manipular. Com o desenvolvimento da recombinação homóloga (HR), podemos modificar precisamente o genoma, com resultados esperados. Uma série de ferramentas programáveis de manipulação de genomas baseados em nucleases, como nucleases de dedo de zinco (ZFNs), nucleases efetoras semelhantes a ativadores de transcrição (TALENs) e a endonuclease de DNA guiada por RNA Cas9 (CRISPR / Cas9), foram desenvolvidos nos últimos anos, que permitem modificações genéticas eficientes de várias espécies. Das atuais ferramentas de manipulação do genoma, o sistema Cas9 guiado por RNA foi desenvolvido mais rapidamente.

Este sistema pode ser facilmente utilizado para direcionar um locus genómico com um RNA guia pequeno (sgRNA) complementar à sequência de DNA alvo. Os CRISPRs foram identificados pela primeira vez em *Escherichia coli* em 1987 e estão presentes em mais de 40% das bactérias sequenciadas e em 90% das *archaeas* sequenciadas, sendo este o mais comumente utilizado, atualmente. Teoricamente, as técnicas CRISPR/Cas9 podem ser usados para modificação de linhagem germinativa humana, mas ainda há muitas questões em aberto a serem resolvidas antes que qualquer tentativa de aplicação seja feita, nomeadamente dificuldades de segmentação, efeitos fora do alvo e problemas mosaico. O sistema CRISPR / Cas9 pode continuar a trabalhar além dos óvulos fertilizados de uma célula e resultar em um genótipo de mosaico. Isto significa que tecidos ou órgãos diferentes terão modificações genéticas diferentes, mesmo dentro do mesmo organismo.

## PROBLEMAS ÉTICOS

A comunidade científica já desenvolveu um amplo consenso social sobre a aplicação destas técnicas. Encorajam fortemente a pesquisa básica e a manipulação em laboratórios, mas não tolera o uso da técnica para alterar geneticamente bebês humanos.

Assim sendo:

- ◆ A pesquisa “intensiva” é encorajada e deve prosseguir, inclusive em células da linhagem germinativa humana, sujeita a supervisão legal e ética apropriada.
- ◆ O tratamento de adultos com terapias de manipulação de genes deve proceder dentro das estruturas e diretrizes regulatórias existentes.
- ◆ A manipulação de genes para fins de reprodução humana é, em princípio, proibida até que todas as questões éticas e de segurança possam ser abordadas.
- ◆ A comunidade internacional deve estabelecer “normas” e cada país deve fazer as suas próprias leis para a manipulação de genes humanos

Muitos países já possuem princípios e diretrizes que regulam experiências com embriões humanos. Nos Estados Unidos da América, o uso de fundos federais para financiar experimentos de modificação genética em gametas e embriões é proibido. Na China, já existem diretrizes para manipulação genética para fins reprodutivos humanos. As diretrizes incluem: Princípios Orientadores de Ética para Pesquisa com Células-Tronco Embrionárias Humanas (2003), Princípios Éticos para Tecnologia de Reprodução Assistida Humana e Banco de Esperma Humano (2003), Medidas Éticas de Revisão para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (2016) e Medidas de Gerenciamento de Segurança para Pesquisa e Desenvolvimento em Biotecnologia (2017). Embora os regulamentos e diretrizes já existam e regulem os estudos financiados pelo governo, existem poucas restrições para a pesquisa financiada pelo governo. A técnica CRISPR ainda está em fase inicial de avaliação e é prematuro considerá-la para uso clínico, especialmente para fins reprodutivos. Para evitar o nascimento de um segundo “bebê CRISPR”, o governo deve regularizar as leis de experiências clínicas que utilizem essa técnica para fins de reprodução humana.

## Técnicas de substituição mitocondrial: perspectiva habermasiana

As mitocôndrias são organelas celulares que geram energia necessária às células para funcionarem corretamente. As doenças do DNA mitocondrial não são uma doença, mas um grupo de doenças neuromusculares que variam em seus efeitos de leves a devastadores. Coração e insuficiência de órgãos, demência, acidente vascular cerebral, cegueira, surdez, encefalopatia infantil, neuropatia óptica hereditária de Leber e morte prematura podem ser causados por doenças do mtDNA. Neste momento não há cura para doenças mitocondriais. O tratamento padrão consiste em abordar os sintomas de modo a aumentar o bem-estar do paciente. Isto significa que as mulheres que possuem doenças do mtDNA, e querem se reproduzir sem passar a doença ao filho, enfrentam uma decisão reprodutiva complicada. Aquelas que são portadoras homoplásmicas sabem que qualquer criança geneticamente relacionada herdará a característica homoplásmica. Aquelas que são heteroplásmicas sabem que há uma probabilidade de que seus filhos geneticamente relacionados possam possuir uma carga mutante deletéria que, se for alta o suficiente, causaria a doença se manifestar.

Diante estes cenários, as mulheres que são portadoras devem escolher entre ter filhos geneticamente relacionados (isto é, usar os seus óvulos) e enfrentar a possibilidade de transmitir uma doença de mtDNA. Uma terceira opção surgiu recentemente. Os cientistas conceberam dois métodos diferentes que permitiriam que as mulheres com doenças de mtDNA tivessem filhos geneticamente relacionados sem mitocôndrias mutantes deletérias: transferência de fuso materno (MST) e transferência pronuclear (PNT). De acordo com uma perspectiva habermasiana, sobre a manipulação genética pré-natal, a transferência do fuso materno (sem usar espermatozoide nem óvulo pré-selecionados) e a transferência pró-nuclear são moralmente inadmissíveis. A transferência do fuso materno é, em princípio, moralmente permissível, mas somente quando previamente pré-selecionamos um espermatozoide e um óvulo para nosso propósito reprodutivo. Essas descobertas são relevantes para os bioconservadores, tanto para aqueles que possuem uma postura habermasiana quanto para aqueles que possuem algo parecido com uma postura habermasiana, porque respondem à pergunta: o que os bioconservadores devem fazer com relação às técnicas de substituição mitocondrial? De fato, a resposta a essa questão não prescreve apenas normativamente o que os bioconservadores devem fazer em termos da sua moralidade pessoal, mas também aponta o tipo de legislação que regulamenta as técnicas de substituição mitocondrial que devem visar.

Habermas mantém uma posição liberal sobre o aborto, e, ao mesmo tempo uma posição conservadora em relação à destruição de embriões humanos para pesquisa médica. O aborto é moralmente permissível porque “só” destrói os embriões humanos, enquanto a pesquisa médica em embriões humanos “os utiliza” e, portanto, é moralmente inadmissível. Se admitirmos o ponto de vista de Habermas e aceitarmos que os embriões humanos podem ser destruídos, mas não podem ser “eliminados” (isto é, não podem ser “usados”), então também devemos aceitar que devemos descartar a PNT (transferência pronuclear) como moralmente permissível. Porque PNT exige que nós dispomos sobre o embrião produzido com o óvulo do doador e o espermatozoide do pai (doador). Dispomos sobre este embrião em que usamos as suas partes biológicas, enquanto o destruimos, em prol do projeto reprodutivo da futura mãe. Sendo este o caso, pode-se concluir que, do ponto de vista habermasiano, a PNT é moralmente inadmissível, porque requer que nós dispomos (ou usemos) um embrião humano de modo beneficiar a mãe intencionalmente. A MSTpg (transferência do fuso materno), por outro lado, é imune a esse problema, dado que ocorre no estágio gamético e, portanto, não descartamos nenhum embrião humano. Isso significa que, do ponto de vista habermasiano sobre os MRTs, apenas o MSTpg é moralmente permissível.

## Medicina Personalizada

A medicina personalizada permite proporcionar o tratamento mais adequado a cada paciente. O medicamento certo deve ser prescrito para o paciente com base nos seus dados genéticos. As ciências médicas estão cada vez mais a aderir a este tipo de medicina, o que levanta vários desafios éticos na pesquisa, desenvolvimento e prestação de serviços, e implica várias mudanças para superar os obstáculos éticos, incluindo consentimento informado, privacidade e confidencialidade nos serviços de saúde.



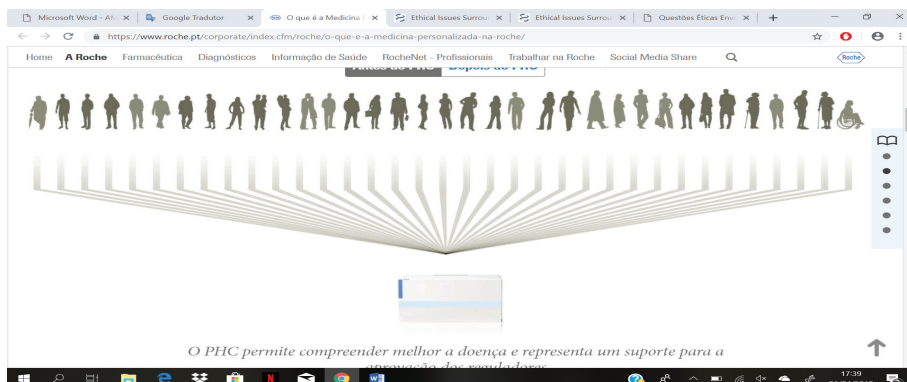


Figura 1. Antes da medicina personalizada

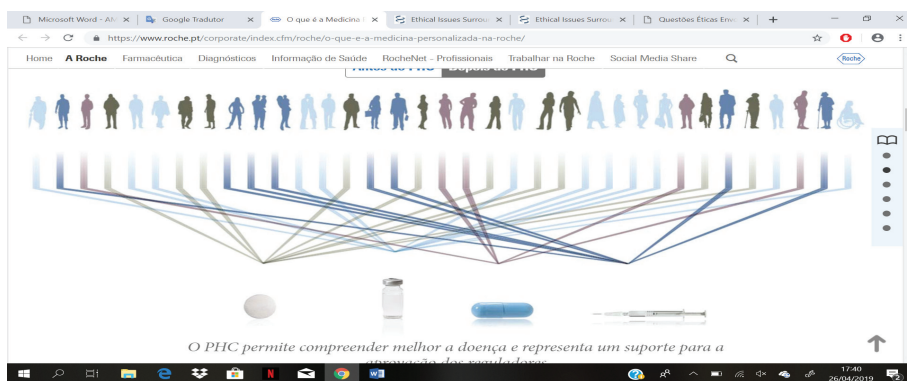


Figura 2. Depois da medicina personalizada

Tabela 1. Efeitos positivos e negativos e considerações éticas da medicina personalizada

| <i>Efeitos negativos</i>                         | <i>Efeitos positivos</i>              | <i>Considerações éticas</i>                        |
|--|---------------------------------------|--|
| <i>Custos elevados</i>                           | <i>Melhoria na qualidade da saúde</i> | <i>Mais responsabilidade pessoal</i>               |
| <i>Desigualdade nos cuidados de saúde</i>        | <i>Seleção justa de pacientes</i>     | <i>Direitos individuais no acesso à informação</i> |
| <i>Discriminação</i>                             |                                       | Consentimento informado                            |
| <i>Impacto negativo na relação médico-doente</i> |                                       | Descobertas incidentais                            |
| <i>Estigmatização</i>                            |                                       | Aconselhamento genético                            |
| <i>Exploração</i>                                |                                       |  |

A emergente medicina personalizada utiliza a informação do genoma, que exige o estabelecimento de “biobanks” (“bancos biológicos”) por todo o mundo, consequentemente, o número e tipos de espécimes armazenados em biobanks está a aumentar. O facto dos biobanks estarem a aumentar, levanta questões



éticas relativamente à colheita de amostras, armazenamento, uso, consentimento informado, identificabilidade das amostras, compartilhando amostra por todo o mundo, problemas de re-identificação, privacidade e confidencialidade.

## CONSENTIMENTO INFORMADO: fundamentos e aplicações

Na medicina personalizada, a participação totalmente voluntária dos pacientes na tomada de decisões é crítica, requer uma melhor relação médico-paciente e uma conscientização abrangente do paciente. De fato, a individualização das decisões terapêuticas e a responsabilização conjunta do médico e do paciente são os principais desafios criados pela medicina personalizada. Tomar decisões terapêuticas individualizadas precisa de um nível maior de alfabetização e é influenciado pelas preferências e valores do paciente. Conseqüentemente, o consentimento informado tradicional deve ser reestruturado, possivelmente, para um modelo dinâmico para certificar que os pacientes têm autonomia na sua informação genética e que têm poder de escolha. O estabelecimento de necessidades de consentimento informado é negativamente afetado por problemas informacionais de testes de genoma pessoal.

O mal entendimento da ciência genética, a ambigüidade dos resultados dos testes e o seu significado podem diminuir a importância do consentimento informado. Assim, parece que quando não há benefício individual, nenhum teste genético deve ser realizado, exceto para os testes que têm pelo menos benefícios para a saúde pública. O formulário de consentimento específico para estudos de farmacogenética deve conter o consentimento do paciente para o principal ensaio clínico, pesquisa genética, incluindo teste genético específico pertinente a um efeito farmacológico, e testes genéticos inespecíficos necessários para estudos farmacogenéticos subsequentes. Isso significa que os pacientes devem dar autorização à empresa farmacêutica para vincular as suas informações pessoais e familiares à pesquisa genética; portanto, podem não ser amplamente informados sobre os riscos e benefícios potenciais dos estudos que os colocam em risco de exploração. Além disso, a colheita de amostras para estudos farmacogenéticos é denominada não terapêutica, de modo que a compensação financeira é outro problema. O conhecimento da pesquisa genética deve ser totalmente explicado aos pacientes. Além disso, o consentimento informado em pesquisas genéticas deve incluir a maneira como vão usar as amostras humanas.

Geralmente, a questão do consentimento informado é a questão mais desafiadora nos biobanks porque, como deve ser abrangente, deve conter informações críticas sobre armazenamento, uso e destruição de amostras, anonimato amostral e codificação, uma opção para retirar as amostras do estudo, assim como devolver resultados de pesquisa, incluindo achados incidentais que estão sob discussão.

Além disso, como os biobanks operam em relação a redes nacionais e internacionais, o consentimento informado deve obedecer a modelos universais ou ser facilmente acessível. Diferentes sistemas legais, além da pequena diferença nos objetivos científicos, podem diferenciar o mecanismo de consentimento informado; um mecanismo de *opt-in* ou *opt-out* para estudar biorepositórios.

## DISCRIMINAÇÃO

A discriminação genética é uma das questões preocupantes desde o “Projeto Genoma Humano”. A medicina personalizada pode amplificar o problema considerando até mesmo pequenas diferenças genéticas que podem ter grande impacto biológico e econômico. Alguns exemplos de discriminação são a seleção de um subgrupo da população com base em diferenças raciais ou étnicas, a disposição dos empregadores, das seguradoras ou do governo por biobanks e a intervenção genética como terapia genética. No entanto, há boas evidências que mostram que raça e etnia são bons indicadores para a ciência farmacogenética no aumento da eficácia e na diminuição dos efeitos colaterais. Joly *et al.* mostraram que a informação genética disponível que discrimina indivíduos não causou um problema sistêmico.

## CONFIDENCIALIDADE

Os dados genéticos são únicos porque esses tipos de dados são expansíveis para as famílias e para as próximas gerações e influenciam a qualidade de vida. De acordo com a importância dos dados genéticos, os dados genéticos brutos não são utilizáveis, e a interpretação dos dados genéticos afeta a individualidade e a posição global do indivíduo. Cada indivíduo tem o direito à privacidade e confidencialidade que deve ser respeitado pelos profissionais de saúde.

Os dados genéticos são únicos porque esses tipos de dados são expansíveis para as famílias e para as próximas gerações e influenciam a qualidade de vida. De acordo com a importância dos dados genéticos, os dados genéticos brutos não são utilizáveis, e a interpretação dos dados genéticos afeta a individualidade e a posição global do indivíduo. Cada indivíduo tem o direito à privacidade e confidencialidade que deve ser respeitado pelos profissionais de saúde. Brothers *et al.* considera três razões para respeitar a confidencialidade. Como o primeiro, eles mencionam constrangimento, estigma e discriminação à dignidade do paciente devido à divulgação de dados confidenciais. Qualidade comprometida de cuidados de saúde devido ao medo de divulgação indevida de informações sigilosas é a segunda razão. Finalmente danos à saúde pública de doenças mentais, doenças infecciosas, etc. devido ao tratamento tardio resulta no medo da perda de privacidade. Sem dúvida, quando falamos sobre a informação genética, a questão é mais crítica. Além disso, o desenvolvimento de registros eletrônicos de saúde comprometeu o risco de violação da privacidade. A medicina personalizada e o fornecimento de serviços de saúde além do espectro de serviços de saúde baseados em informações genômicas significam que a privacidade e a confidencialidade individuais podem estar em risco. À primeira vista, a confidencialidade é absoluta, mas quando surge o risco imediato e grave para a saúde do terceiro, a confidencialidade pode ser violada.

Quando a saúde de um indivíduo depende da composição genética dos outros membros da família, as preocupações com a confidencialidade emergem; mas, felizmente, a predisposição genética nem sempre é certa, e as condições mais genéticas se desenvolvem com atraso. Portanto, todos os profissionais de saúde

devem considerar a confidencialidade e informar os membros da família sobre risco de doença hereditária. Além do interesse de familiares, seguradoras e empregadores estão interessados em dados genômicos. Assim, a proteção de dados genéticos é completamente indispensável. Lansson *et al.*, defendem que a medicina personalizada pode causar uma crise de confiança, portanto, o contexto social deve ser considerado para a implementação da medicina personalizada. Hodge também recomenda o equilíbrio entre os interesses individuais na proteção da informação genética versus os interesses da sociedade no uso limitado desses dados para benefício da saúde pública. Como os dados genéticos são únicos, têm uma regra preditiva, mostram o risco de doenças futuras em indivíduos ou seus descendentes e permanecem estáveis durante a vida, o excepcionalismo genético considera dados genéticos muito diferentes dos outros.

A este respeito, questões de privacidade interfamiliar ou o direito do membro da família de se informar sobre o risco de uma doença que pode influenciar sua vida devem ser equilibrados com a privacidade do paciente. Por outro lado, Knopper diz que a proteção completa da privacidade não é realista, quando os testes genéticos direto ao consumidor são propostos na internet. No entanto, não deve ser ignorado que existe o risco de violação da confidencialidade em testes não genéticos.

## Dignidade humana na investigação genética

Os elementos biológicos do homem não são suficientes para confrontar as questões bioéticas em torno do conceito de pessoa, mas são necessários para definir com precisão as propriedades dos seres humanos e os aspetos teológicos, filosóficos e legais que são atribuíveis a cada pessoa. O ser humano é um ser singular. De facto, a coexistência de duas dimensões de natureza diferente, material e espiritual, é a diferença mais importante entre o homem e o resto dos seres vivos. Além disso, no homem surge uma nova característica, única entre os seres vivos, o componente ético. Os valores e diretrizes do comportamento moral e ético dos seres humanos, Ser deve ser considerado de origem natural, uma vez que contribuíram para o sucesso e sobrevivência da espécie. O homem não é apenas o *Homo sapiens*, mas também o *Homo moralis*. O reconhecimento da culpa, do autocontrole, da solidariedade, do amor, da generosidade, do altruísmo e da honestidade, entre outros, são qualidades inatas nos seres humanos. A unidade da espécie humana exige o respeito e a consideração da mesma dignidade por todos os seus membros, mas apenas por seus membros. A antropologia filosófica enfatiza a singularidade de cada ser humano, cada pessoa. Isso concorda totalmente com os dados da ciência, que enfatizam a identidade genética individual e singular de cada ser humano.

Qual é a conexão entre pesquisa genética e dignidade humana? Antes de abordar este ponto, gostaria de deixar claro que o fato de valorizarmos o componente genético do ser humano como aquilo que confere todas as propriedades singulares indicadas, não significa que acredite que o ser humano deva ser valorizado pelo seu componente material. Isso nos levaria a uma imagem excessivamente “biológica” do fenómeno humano. Naturalmente, a pessoa é mais do que o ser humano desenvolvido a partir do zigoto e do embrião, com base na informação materializada

no programa genético do seu DNA. A realidade biológica une indissolivelmente o componente espiritual, que por sua indissolubilidade é inerente a cada indivíduo singular desde que começou a sua existência. Nesse sentido, Bento XVI assinala que “através da pessoa, a matéria é elevada ao âmbito espiritual e, graças a isso, união compatibiliza as duas coisas para o outro. A matéria não é mais uma coisa com a qual o espírito é inseparável e imiscível. A unidade da criação é manifestada precisamente na união de ambas as coisas no ser humano. Isso lhe dá um papel muito importante, a saber, ser um dos suportes da criação, encarnando o próprio espírito e vice-versa, contribuindo para elevar a questão para Deus, contribuindo assim para a grande sinfonia global da criação.” Livio Melina, presidente do Pontifício Instituto Juan Paulo II, aponta muito claramente que “... a mentalidade comumente estendida hoje tende a não reconhecer e um lugar especial para o homem no contexto de os outros seres vivos e especialmente entre os animais superiores ... No entanto, ... o homem não é simplesmente um espécime de uma espécie, com certas características comuns a todos os outros. Descrever o item que qualifica a pessoa é referenciado normalmente à sua interioridade racional (inteligência e livre arbítrio, capacidade de reflexão e autocontrole) ou o caráter social de sua existência que é uma teia de relacionamentos.”

De facto, para a antropologia filosófica falar sobre uma pessoa significa enfatizar o caráter único e irrepitível próprio de cada ser humano, o que coincide plenamente com os dados da ciência, que nos fala sobre a identidade genética individual e singular. A filosofia destaca o fato de que cada pessoa é um ser dotado de “dignidade”, uma vez que está sujeito à sua própria existência e age, e não um membro mais de uma espécie biológica, entendendo para “dignidade” o conceito que aumenta o valor especial de uma entidade. Kant descreve a pessoa pela posse de uma dimensão especial que lhe dá uma projeção diferente dos objetos da natureza: o mundo da lei moral que dá origem à dignidade. A própria humanidade, disse Kant, é digna porque “o homem não pode ser tratado por ninguém - nem mesmo por si - como um meio, mas sempre como um fim, e nisso reside precisamente a sua dignidade “. Os seres racionais são pessoas na medida em que constituem um fim em si, eles são algo que não deve ser usado como um mero meio porque eles têm liberdade e são diferentes das outras criaturas naturais por causa da sua posição e dignidade. A ciência também demonstra que todo ser humano, na sua dimensão material e biológica, é geneticamente diferente. Cada ser humano tem uma identidade genética presente desde o primeiro instante de existência, após a fusão dos pronúcleos dos gametas masculino e feminino. Essa identidade não irá mais variar ao longo da vida de cada pessoa. Todo ser humano é único e geneticamente irrepitível e vive sua vida individualmente e pessoalmente. De acordo com Kant, cada indivíduo humano torna-se credor da sua dignidade do momento em que a sua realidade biológica é constituída. Isto é, desde a concepção.

Por outro lado, a lei tem a tarefa de proteger adequadamente as pessoas e, em coerência com o continuum da natureza humana, essa proteção deve aplicar-se igualmente desde a concepção até à morte natural. Embora seja declarado que a seleção de embriões em relação ao sexo é proibida, uma porta aberta é deixada através do diagnóstico préimplantacional e a seleção de embriões que

não possuem genes responsáveis por patologias hereditárias e até mesmo sua eliminação é permitida e encorajada. Em Portugal, a eutanásia ativa é considerada crime, embora configurável ou como homicídio privilegiado, previsto e punido pelo artigo 133.º do Código Penal, ou como homicídio a pedido da vítima, mas o aborto é permitido, de acordo com a alínea e) do n.º 1 do artigo 142.º do Código Penal, quando se detetam mal formações através de um diagnóstico genético pré-natal. O que é evidente é que o respeito pela vida constitui uma norma do Direito Natural e deve ser a primeira obrigação a ser abordada pelos governantes.

Por isso, os dados da ciência devem ser elementos a serem levados em conta antes de estabelecer as leis. Qualquer tentativa de categorizar os seres humanos por motivos étnicos, sexo, estágio de desenvolvimento, idade ou qualquer outra condição que se aplica, ou segregação dos particulares por causa de suas faculdades físicas ou mentais, ou os seus genes, constitui um grave erro, não só de natureza ideológica, mas também biológica.

## PROBLEMAS ÉTICOS E SOCIAIS

O uso de embriões humanos para pesquisa *in vitro* é um tema muito controverso. Os opositores consideram que não é ético destruir os embriões indesejados gerados durante a pesquisa; argumentam que um embrião tem vida e, como tal, tem direitos iguais aos de um adulto. A compensação financeira do doador de óvulos é outra questão ética. A doação de óvulos requer terapia hormonal poderosa, paralisação das funções ovarianas normais, superovulação para que a mulher forneça óvulos, hormonas para libertar óvulos maduros dos ovários e pequenas cirurgias para removê-los do corpo. A compensação financeira oferecida será sempre menor que o risco assumido. O processo pode até levar à morte, o que não pode ser compensado.

As pessoas garantem que o MMT “poderia ter consequências incontroláveis e imprevisíveis, afetando gerações futuras e modificando o patrimônio genético de uma maneira irreversível, afetando inevitavelmente a espécie humana como um todo.” Também pertinente é o impacto no senso de identidade e no bem-estar psicológico/emocional da criança, quando comparado aos bebês biparentais. Embora se diga que o óvulo doador contribui com apenas 1% para a constituição genética da criança, ainda existem três pais identificáveis no material genético. Além disso, embora o MMT tenha sido bem sucedido em camundongos e macacos, a sua segurança não pode ser extrapolada diretamente para humanos. Duas questões pertinentes são o risco para o embrião se houver um descompasso entre o haplótipo mtDNA do doador e o da mãe pretendente; e as consequências de algumas mitocôndrias defeituosas permanecerem ligadas ao núcleo durante o processo de transferência. O Departamento de Saúde do Reino Unido recomenda que as crianças com três filhos sejam monitoradas quanto ao seu bem-estar atual e futuro. Resta saber se é eticamente aceitável matricular as crianças nesses estudos; se o acompanhamento se estender às futuras gerações; e se serão necessários incentivos para incentivar a participação continuada.

## CONCLUSÃO

Recentes avanços na tecnologia de terapia genética abriram as portas para a aplicação da tecnologia de manipulação para alcançar uma cura a nível molecular de muitas doenças genéticas. Além das considerações morais relacionadas com a manipulação da linhagem germinativa humana, no seu nível atual de desenvolvimento, a tecnologia de manipulação genética não pode ser aplicada eticamente para corrigir terapeuticamente genes de doenças em células da linhagem pluripotente ou germinativa devido à nossa falta de conhecimento dos efeitos prejudiciais que podem ser atribuídas a procedimentos de “manipulação”. Em contraste, é claro que a tecnologia de manipulação de genes pode ser aplicada de forma benéfica em contextos de células somáticas onde a relação risco-benefício pode ser determinada como favorável aos pacientes através de rigorosas avaliações de segurança e eficácia. A medicina personalizada visa obter o tratamento mais adequado possível a cada paciente, o que aparenta ser uma ótima premissa. No entanto, esta matéria levantou várias questões: em 1º lugar a criação de “biobanks”, que servem para armazenar o genoma das pessoas e desta maneira surgiu o problema da privacidade e confidencialidade das pessoas. Poderão as pessoas confiar no modo como são armazenadas e utilizadas as suas amostras?

Depois, o problema do consentimento informado. Geralmente, a questão do consentimento informado é a questão mais desafiadora nos “biobanks” porque, como deve ser abrangente, deve conter informações críticas sobre armazenamento, uso e destruição de amostras, anonimato amostral e codificação, uma opção para retirar as amostras do estudo, assim como devolver resultados de pesquisa, incluindo achados incidentais que estão sob discussão. Além disso, como os biobanks operam em relação a redes nacionais e internacionais, o consentimento informado deve obedecer a modelos universais ou ser facilmente acessível.

Por fim, deve-se ter em conta a dignidade que deve ser dada às pessoas quando se tratam de estudos genéticos, visto que as pessoas são mais do que o ser humano desenvolvido a partir do zigoto e do embrião, são mais do que a informação materializada no programa genético do seu DNA. O respeito pela vida é fundamental. De fato, como já foi referido anteriormente, a filosofia destaca o fato de que cada pessoa é um ser dotado de “dignidade”, uma vez que está sujeito à sua própria existência e age, entendendo para “dignidade” o conceito que aumenta o valor especial de uma entidade. Kant descreve a pessoa pela posse de uma dimensão especial que lhe dá uma projeção diferente dos objetos da natureza: o mundo da lei moral que dá origem à dignidade. A própria humanidade, segundo Kant, é digna porque “o homem não pode ser tratado por ninguém - nem mesmo por si - como um meio, mas sempre como um fim, e nisso reside precisamente a sua dignidade”. Os seres racionais são pessoas na medida em que constituem um fim em si, são algo que não deve ser usado como um mero meio porque têm liberdade e são diferentes das outras criaturas naturais por causa da sua posição e dignidade.

Assim, no meu ponto de vista, tanto a terapia genética como a medicina personalizada são áreas que poderão e deverão resolver inúmeros problemas no futuro, como as mais diversas doenças, desde que sejam criadas leis que tenham em conta os problemas éticos e sociais, como é o caso da dignidade humana na investigação genética, o consentimento informado, a discriminação e a confidencialidade dos pacientes em todo o processo.

## BIBLIOGRAFIA

Salari P, Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. *Acta Med Iran*. Março de 2017;55(3):209–17.

Dahiya N, Garg S. Three-parent baby: Is it ethical? *Indian J Med Ethics*. Junho de 2018;3(2):169.

Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: tools, ethical issues, and clinical applications. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 7 de Maio de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29176389>

Kohn DB, Porteus MH, Scharenberg AM. Ethical and regulatory aspects of genome editing. *Blood*. 26 de 2016;127(21):2553–60.

Botkin JR. Ethical issues and practical problems in preimplantation genetic diagnosis. *J Law Med Ethics*. 1998;26(1):17–28, 3.

Borski K. Ethical issues in rare diseases. *Dev Period Med*. Dezembro de 2015;19(4):533–5.

Palacios-González C. Ethics of Mitochondrial Replacement Techniques: A Habermasian Perspective. *Bioethics*. 2017;31(1):27–36.

Fischer A. Gene Therapy: From Birth to Maturity Requires Commitment to Science and Ethics. *Hum Gene Ther*. 2017;28(11):958.

Sándor J. Genetic Testing between Private and Public Interests: Some Legal and Ethical Reflections. *Front Public Health*. 2018;6:8.

Neuhaus CP, Caplan AL. Genome editing: Bioethics shows the way. *PLoS Biol*. 2017;15(3):e2001934.

Sykora P, Caplan A. Germline gene therapy is compatible with human dignity. *EMBO Rep*. Dezembro de 2017;18(12):2086.

Ma Y, Zhang L, Qin C. The first genetically gene edited babies: It's "irresponsible and too early". *Animal Model Exp Med*. 11 de Janeiro de 2019;2(1):1–4.

[The genetics and the dignity of the human being]. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 7 de Maio de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745822>