

Jorge Vieira

(Grupo de Evolução Molecular – Instituto de Biologia Molecular e Celular – Universidade do Porto)

Citação: Jorge Vieira, "Utopia Na Genética", *E-topia: Revista Electrónica de Estudos sobre a Utopia*, n.º 4 (2005). ISSN 1645-958X. <<http://www.letras.up.pt/upi/utopiasportuguesas/revista/index.htm>>

Um dos aspectos mais publicitados do uso da determinação da sequência e anotação do genoma humano é a sua possível aplicação aos estudos de doenças humanas. A utilidade do saber não deve contudo abafar a atitude do saber pelo prazer de compreender o Universo em que vivemos (Sousa & Vieira, 2005). Note-se que ambas as atitudes são baseadas em normas de rigor, de profundidade, de constante dúvida dos resultados e da tentativa de verificação das previsões baseadas num conjunto de observações prévias. A Ciência (enquanto conjunto organizado de conhecimentos baseados em relações objectivas verificáveis e dotados de valor universal) não é simplesmente descritiva, mas sobretudo preditiva. A maturidade de uma área científica pode ser objectivamente medida pela quantidade e qualidade das previsões do conjunto de modelos que a constituem (*ibidem*).

Uma das áreas do conhecimento em que o valor preditivo da Ciência é mais apreciado é a da Biomedicina. Ser capaz de prever com exactidão o futuro desenvolvimento de uma doença de base genética pode ajudar a salvar vidas. Será utópico pensar que um dia se poderá prever com exactidão e com grande antecipação temporal todas as doenças de base genética? Na minha perspectiva, esta é uma hipótese utópica; tal não significa, contudo, que não haja importantes descobertas a serem feitas que possam contribuir em muito para a melhoria da qualidade de vida das populações humanas. No entanto, a expressão da maioria das doenças de base genética é determinada por inúmeros factores, incluindo os de ordem ambiental. Por isso não acredito que se possa resumir o problema a uma questão de tempo, dinheiro e *knowhow*. Sei que a minha posição está longe de ser consensual. Muitos *decision makers* contradizem-na, como se poderá ver pelos breves exemplos que de seguida darei.

Comecemos por analisar um artigo de opinião recentemente publicado na prestigiada revista *Nature*:

Identification of the genes responsible for human mendelian diseases, once a herculean task requiring large research teams, many years of hard work, and an uncertain outcome, can now be routinely accomplished in a few weeks by a single graduate student with access to DNA samples and associated phenotypes, an Internet connection to the public genome databases, a thermal cycler and a DNA-sequencing machine.

(...)

Clinical opportunities for gene-based pre-symptomatic prediction of illness and adverse drug response are emerging at a rapid pace, and the therapeutic promise of genomics has ushered in an exciting phase of

expansion and exploration in the commercial sector. (Collins *et al.*, 2003:835)

A posição assumida pelos autores deste artigo é obviamente utópica. Se o cenário traçado por Collins e pelos seus colaboradores fosse real, considerando o número de estudantes de licenciatura espalhados pelo mundo, deveríamos já ter sido capazes, por esta altura, de traçar previsões detalhadas para várias centenas de doenças genéticas causadas por um defeito num único gene (as chamadas doenças mendelianas).

Analisemos agora as razões apontadas por Clark *et al.*, (2003) para a determinação da sequência do genoma de nove espécies do género *Drosophila* ao qual a mosca-do-vinagre (*Drosophila melanogaster*) pertence:

The challenge of obtaining a complete annotation of functional genes and regulatory elements in the genomes of higher organisms remains a rate-limiting step to biological discovery.

(...)

These studies underscore the pressing need to establish a model system for developing and applying sophisticated comparative algorithms directed at problems of whole genome annotation.

(...)

The central argument of this white paper is that *Drosophila* species provide an ideal target for inculcating and accelerating such advances in comparative genomics leading not only to a complete annotation of the *D. melanogaster* but also the human genome.

Em contraste com a posição de Collins e colaboradores, apresenta-se pois como argumento principal para a realização de um projecto de investigação em moscas no valor de vários milhões de euros o desenvolvimento de metodologias científicas que possam vir a ser aplicadas na anotação mais cuidada do genoma humano, e que se acredita que possa vir a ter um importante impacto na área da Biomedicina.

Uma posição muito mais cautelosa foi a adoptada, em 2001, pelo *International Human Genome Sequencing Consortium*, entidade responsável pela sequenciação e anotação do genoma Humano:

We find it humbling to gaze upon the human sequence now coming into focus. In principle, the string of genetic bits holds long-sought secrets of human development, physiology and medicine. In practice, our ability to transform such information into understanding remains woefully inadequate.

(...)

Fulfilling the true promise of the Human Genome Project will be the work of tens of thousands of scientists around the world, in both academia and industry.

(...)

The scientific work will have profound long-term consequences for medicine, leading to the elucidation of the underlying molecular mechanisms of disease and thereby facilitating the design in many cases of rational diagnostics and therapeutics targeted at those mechanisms.

(...)

We must set realistic expectations that the most important benefits will not be reaped overnight.

(...)

...it is has not escaped our notice that the more we learn about the human genome, the more there is to explore. (Lander *et al.* 2001: 914)

Mas o que poderemos então esperar num futuro próximo? Creio se tivermos em consideração o nosso conhecimento actual sobre o adenocarcinoma gástrico (cancro do estômago) poderemos chegar a algumas conclusões.

O adenocarcinoma gástrico é uma das principais causas de morte por cancro no mundo (Blaser, 2002). Indivíduos portadores de polimorfismos genéticos nos genes da interleucina 1 (IL-1) têm uma probabilidade acrescida de desenvolver carcinoma gástrico (Machado *et al.*, 2001). Na verdade, a presença em indivíduos dos polimorfismos IL-1B-511T e IL-1RN*2 (este último quando presente nos dois cromossomas homólogos) aumentam em 2.7 e 3.1 vezes a probabilidade de desenvolver adenocarcinoma gástrico relativamente a outros indivíduos da mesma população, mas que não possuem essas características. Indivíduos portadores do polimorfismo IL-1RN*2 em ambos os cromossomas homólogos e simultaneamente do polimorfismo IL-1B-511T têm uma probabilidade 9 vezes superior de desenvolver adenocarcinoma gástrico (Machado *et al.*, 2001).

A presença de algumas estirpes de *Helicobacter pylori*, uma bactéria presente num grande número de indivíduos em qualquer população humana, aumenta grandemente a probabilidade de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico em alguns grupos de indivíduos. A título de exemplo, indivíduos infectados com *Helicobacter pylori* com o genótipo vacAs1 e portadores do polimorfismo IL-1B-511*T têm uma probabilidade 87 vezes aumentada de desenvolver adenocarcinoma gástrico relativamente a outros indivíduos da mesma população, mas que não possuem estas características (Figueiredo *et al.*, 2002).

Porque *Helicobacter pylori* é geneticamente variável, porque as populações que colonizam o hospedeiro variam ao longo do tempo, e porque as populações humanas são variáveis, as potenciais interações são imensas (Blaser, 2002). No entanto, estudos mais pormenorizados podem ajudar a definir o risco relativo de cada subpopulação de indivíduos.

Note-se que a maneira como estes resultados são apresentados reflecte o nosso actual grau de incerteza. Embora se saiba que determinados grupos de indivíduos têm uma probabilidade muito aumentada de desenvolver adenocarcinoma gástrico, não podemos afirmar com toda a certeza que todos os indivíduos nessa categoria irão de facto desenvolver adenocarcinoma gástrico caso não sejam tratados. É também verdade que indivíduos que não estão incluídos em nenhum grupo de risco podem, no entanto, vir a desenvolver igualmente adenocarcinoma gástrico. É este o grau de certeza com o qual teremos que conviver e tomar decisões durante os próximos anos.

Será correcto afirmar que os modelos propostos – apesar de já serem complexos – são demasiado simplistas? Será que os sistemas biológicos possuem um certo grau de acaso intrínseco que limita as nossas previsões? Será utópico pensar que um dia, os modelos serão suficientemente complexos para acomodar todas as variáveis relevantes e prever com exactidão todas as doenças de base genética?

A Biomedicina é uma área em que se gastam milhões de euros em investigação. Encontrar a cura para todas as doenças é um objectivo claro, para o qual a sociedade em geral se encontra sensibilizada e, como tal, facilmente financiável. É pois necessário ler-se com um espírito crítico o que é publicado sobre

este assunto. A utopia na genética deve conduzir-nos por um caminho sempre a subir, no sentido da aspiração de um conhecimento mais completo do homem; mas essa utopia deve situar-se no nosso horizonte como um objectivo norteador, e não ser confundida com irrealismos e promessas vãs. Só assim a utopia poderá ser entrevista como algo de positivo, no domínio da investigação genética.

Referências

- Blaser, M. J. (2002), "Polymorphic bacteria persisting in polymorphic hosts: Assessing *Helicobacter pylori*-related risks for gastric cancer", *Journal of the National Cancer Institute*, 94: 1662-3.
- Clark, A. *et al.* (2003), "Proposal for *Drosophila* as a model system for comparative genomics" (<http://rana.lbl.gov/drosophila/documents.html>).
- Collins, F. S. *et al.* (US National Human Genome Research Institute) (2003), "A vision for the future of genomics research", *Nature*, 422: 835-847.
- de Sousa, M. & J. Vieira (2005), "O que nos une e o que nos separa: dos Genomas às Guerras", *Actas dos XI Cursos Internacionais de Verão de Cascais* (no prelo).
- Figueiredo, C. *et al.* (2002), *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: An opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma", *Journal of the National Cancer Institute*, 94:1680-87.
- Lander, E. S. *et al.* (International Human Genome Sequencing Consortium) (2001). "Initial sequencing and analysis of the human genome", *Nature*, 409: 860-921.
- Machado, J. C. *et al.* (2001), "Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma", *Gastroenterology*, 121:823-9.