

Obrigada por ver esta apresentação

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no contexto do 16º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2015 pelo autor

Os desafios da nova tecnologia de estudo do genoma

TESTES GENÉTICOS EM CRIANÇAS Da Clínica à Ética – recomendações internacionais

Heloísa G. Santos
Geneticista Médica. Pediatra.
Presidente Comissão Bioética da SPP

TESTE GENÉTICO

(Definição)

Método que permite detetar a presença, ausência ou modificação de um determinado gene ou cromossoma, incluindo um teste indirecto para um produto génico ou outro metabolito essencialmente indicativo de uma modificação genética específica

Declaração Internacional sobre Dados Genéticos Humanos, UNESCO, 2004

TESTES GENÉTICOS

1 – Crianças Doentes - **Sintomáticos**

Testes Clínicos – Confirmação de diagnóstico

2 – Crianças saudáveis - **Assintomáticos**

Pré-sintomáticos – Doenças monogénicas - risco elevado.

Preditivos – Doenças comuns complexas e farmacogenéticos -risco baixo.

Portadores – Heterozigotia (doenças recessivas) e anomalias cromossómicas equilibradas - risco (apenas) na reprodução.

Princípios Éticos Fundamentais em Biomedicina

- 1 - **Respeito pela autonomia:** Respeito pela capacidade das pessoas autônomas à autodeterminação. (na criança decisão é dos pais ou de outro representante legal)
- 2 - **Beneficência:** Maximizar os benefícios (avaliação risco/benefício)
- 3 - **Não maleficência:** Não causar dano ou minorar os danos
- 4 - **Justiça:** Distribuição equitativa de benefícios, riscos e custos

Beauchamp e Childress (1979)

TESTES PRESINTOMÁTICOS E PREDITIVOS

Consequência em menores:

1) Perda direito à autodeterminação quando adulto.

(Direito a não saber....)

2) Relação familiar alterada (hiperprotecção ou rejeição).

3) Perda do direito à confidencialidade e privacidade e alteração da relação com terceiros (escola, amigos, namoros, emprego, seguros).

4) Perda de autoestima

LEGISLAÇÃO PORTUGUESA

Lei 12/ 2005

Artigo 17º - Dever de Proteção:

3 — Todo o cidadão tem direito a receber **aconselhamento genético** e, se indicado, acompanhamento psicossocial, **antes e depois** da realização de testes de heterozigotia, pré-sintomáticos, preditivos e pré-natais.

4 — **Só podem ser pedidos testes genéticos a menores desde que sejam efectuados em seu benefício e nunca em seu prejuízo, com o consentimento informado dos seus pais ou tutores, mas procurando-se sempre o seu próprio consentimento.**

5 — Nomeadamente, **não podem ser pedidos testes preditivos em menores para doenças de início habitual na vida adulta, sem prevenção ou cura comprovadamente eficaz.**

REGULAMENTAÇÃO Lei 12 / 05

(Dec. –Lei nº 131/ 2014)

VENDA DIRETA AO PÚBLICO

Artigo 27.º Venda direta e promoção de testes genéticos

1 — É proibida a venda direta ao público de testes genéticos relacionados com a saúde.

2 — É proibida a promoção, a publicidade ou a oferta, feitas diretamente ao público, de testes genéticos direta ou indiretamente relacionados com a saúde.

3 — A realização destes testes genéticos deve ser feita exclusivamente no âmbito do sistema de saúde e depende de prescrição médica adequada.

4 — A promoção, a publicidade, a oferta ou a divulgação de informação sobre testes genéticos e dispositivos de diagnóstico genético deve descrever com exatidão as características e as limitações dos testes oferecidos.

LEGISLAÇÃO PORTUGUESA

Lei 12/ 2005

Artigo 14.º - Testes genéticos e adopção:

- 1 — Não podem ser pedidos testes genéticos, nem usada informação genética já disponível, para efeitos de adopção**
- 2 — Os serviços de adopção ou os pais prospectivos não podem pedir testes genéticos ou usar informação de testes anteriores nas crianças adoptandas.**
- 3 — Os serviços de adopção não podem exigir aos pais adoptantes a realização de testes genéticos, nem usar informação já disponível sobre os mesmos.**

REGULAMENTAÇÃO Lei 12 / 05 (Dec –Lei nº 131/ 2014)

Artigo 8.º Consentimento

1 — O tratamento de **informação genética** só pode ser efetuado para as finalidades referidas no artigo 6.º, as quais devem ser expressamente identificadas, após o titular dos dados prestar, por escrito, o consentimento livre, específico e informado, nos termos do artigo seguinte.

2 — Se o **titular dos dados carecer de capacidade** para prestar o seu consentimento, o tratamento da sua informação genética só pode ser efetuado, **por escrito, sob autorização livre, específica e informada do seu representante legal**, nos termos do artigo seguinte.

3 — **A opinião dos menores** e maiores incapazes **deve ser tomada em consideração como um fator determinante**, devendo estes ser envolvidos no processo de tomada de decisão e obter-se, pelo menos, o seu assentimento, em função da sua idade e do seu grau de maturidade e capacidade de compreensão, **devendo ser respeitada a sua oposição**.

TESTES GENÉTICOS

1 – Crianças Doentes - Sintomáticos –

Testes Clínicos – Confirmação de diagnóstico

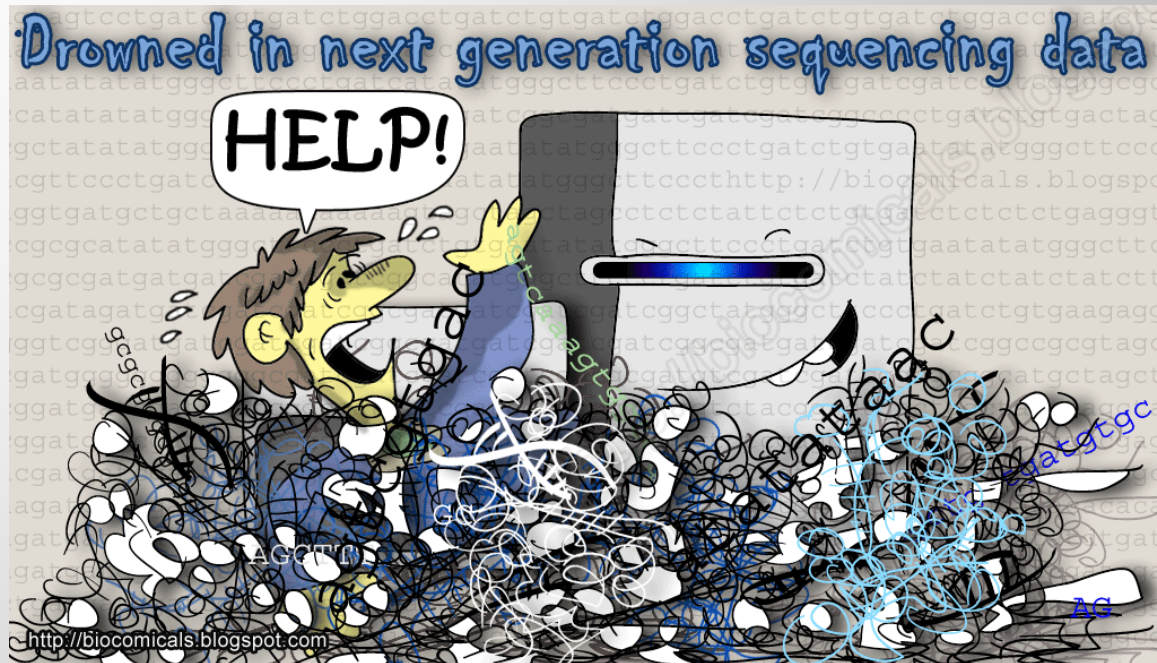
2 – Crianças saudáveis - Assintomáticos

Pré-sintomáticos – Doenças monogénicas - risco elevado.

Preditivos – Doenças comuns complexas e farmacogenéticos - risco baixo.

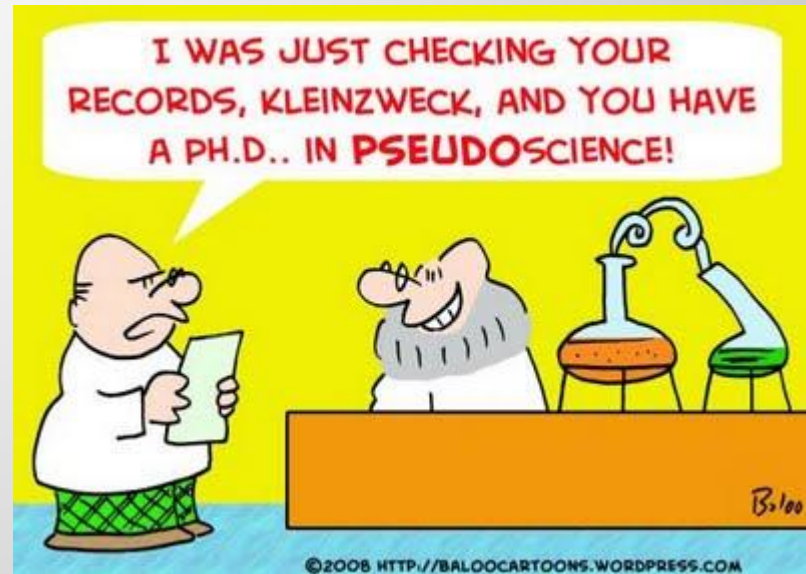
Portadores – Heterozigotia (doenças recessivas) e anomalias cromossómicas equilibradas - risco (apenas) na reprodução.

ESTUDOS GENÉTICOS DE NOVA GERAÇÃO



COMPLEXIDADE E IGNORÂNCIA DO SIGNIFICADO OU DO SIGNIFICADO CLÍNICO
DE MUITOS DADOS OBTIDOS!

E SURGEM FRAUDES... (muitas associadas aos benefícios financeiros)



Emerging biotechnologies : Technology, choice and public good

Nuffield Council On Bioethics Dezembro 2012

- ▣ Biotecnologias emergentes têm **3** distintas características em relação às clássicas:
- ▣ 1—**Incerteza** sobre achados identificáveis versus risco quantificável.
- ▣ 2—**Ambiguidade** em diferentes contextos e em diferentes pessoas.
- ▣ 3—**Potencial de transformação** do ambiente social, comercial e físico. Não apenas para os utilizadores mas para os restantes membros da sociedade -este potencial de transformação não é apenas económico-social mas também de natureza ética.

Consequências da mudança de paradigma das novas biotecnologias no estudo do genoma :

Pontos a considerar:

- 1- Informação sobre patologia suspeitada é mais eficaz, mais rápida e menos dispendiosa na pesquisa de patologias genéticas do que a que era obtida anteriormente (painéis).
- 2- Informação obtida não é pontual é global.
- 3- Surgem achados secundários não solicitados com importante validade e utilidade clínicas e identificam –se também variações que não se sabe (ainda) interpretar ou cujo valor é desconhecido a nível individual (barreira entre investigação e aplicação clínica).
- 4- Atual ignorância pode conduzir a graves erros na interpretação de dados preditivos.
- 6- Diminuta avaliação sobre o impacto psicológico, social e económico das informações não solicitadas.
- 7- Com custos a baixarem banalização a curto/médio prazo deste tipo de estudos é esperável.

Achados secundários

Variantes genéticas imprevistos, associados a um fenótipo não relacionado com a condição que levou à realização do teste genético.

- Variantes com significado clínico:
 - Diagnóstico de portadores de doenças recessivas
 - Diagnóstico de doenças monogénicas de início tardio
 - Detecção de predisposições genéticas associadas a patologias complexas

- Variantes de significado clínico incerto (não descritos ou classificados como de patogenicidade desconhecida)

ALERTAS!

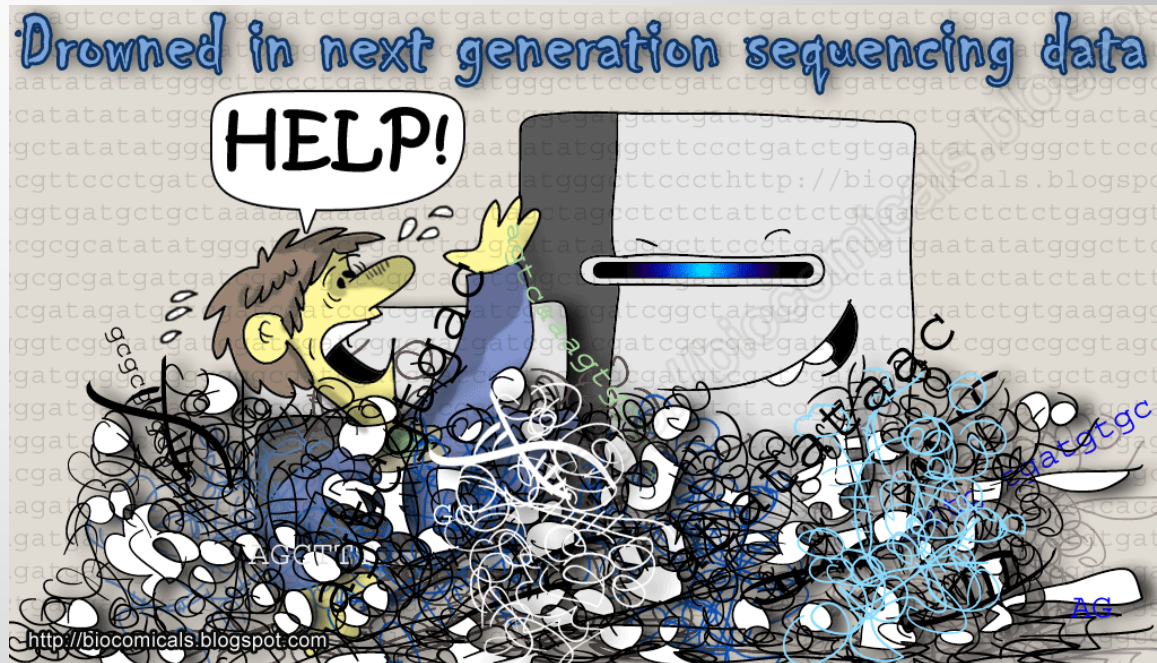
1 – **Francis Collins** -The Language of Life – DNA and revolution in Personalised Medicine (2010)

Estudos do seu Genoma completo (deCODE, 23andMe e Navigenetics) com interpretações diferentes de riscos de aparecimento de doenças comuns ou efeitos de terapêuticas (testes preditivos).

2 – **ASHG Position Statment** (2015) AJHG 97,6-21

Points to consider: Ethical, Legal and Psychosocial implications of Genetic Testing in Children and Adolescents : “ASHG warns parents to limit genetic testing” (Bionews, Julho 2015)

ESTUDOS GENÉTICOS DE NOVA GERAÇÃO



COMPLEXIDADE E IGNORÂNCIA DO SIGNIFICADO OU DO SIGNIFICADO CLÍNICO DE MUITOS DADOS OBTIDOS!

DESVANTAGEM PARA A CRIAÇÃO DE INFORMAÇÕES OBTIDAS ANTES DE SER ADULTO

11 Recomendações ESGH

Whole – genome sequencing in health care
Eur J Hum Genet (2013) 21, 580-84.

- ▣ **Resumo das conclusões (1)**
- ▣ 1 – Indispensável **desenvolvimento de melhores práticas** e partilha de experiências para que se possa estabelecer regulamentação local, nacional e internacional.
- ▣ 2 – Quando a indicação clínica permite definir os limites da pesquisa, é preferível uma **avaliação controlada para evitar informações não solicitadas que não poderão ser interpretadas**. Variantes genéticas com limitado interesse clínico devem ser **filtradas** e, se possível, **nem analisadas nem reportadas**.
- ▣ 3 – Solicitação de **estudo completo do genoma** requer **justificação** e avaliação da proporcionalidade dos benefícios.
- ▣ 4 – Se variante detetada, embora não solicitada, for indicativa de grave problema de saúde deve, em princípio, ser reportada.
- ▣ 5 – Novas normas para Consentimento Informado necessitam ser desenvolvidas. Direito a não saber ...

10 Recomendações ESGH

Whole – genome sequencing in health care

Eur J Hum Genet (2013) 21, 580-84.

- ▣ **Resumo das conclusões (2)**
- ▣ 6– Testes em menores: Necessário estabelecer normas para avaliar se informações não solicitadas devem ser transmitidas aos pais no interesse do direito à autonomia das crianças e dos seus descendentes.
- ▣ 7– Considerar a possibilidade de novo contacto com o doente quando a informação passou a ser considerada relevante. Norma sobre como e quando este contacto deve ser realizado.
- ▣ 8– Para facilitar a interpretação correta dos dados genómicos será necessário construir bases de dados sustentáveis com informações sobre o genotipo e fenotipo de variantes e pacientes.
- ▣ 9– Indispensável um mantido esforço de educação em genética dos profissionais de saúde a vários níveis para aconselhar, referir doentes e interpretar os resultados dos testes adequadamente
- ▣ 10– Discussão (clínica e comércio) com peritos em genética sobre estes novos desenvolvimentos e consequências. Melhorar a literacia de público em geral e dos pacientes.

ASHG warns parents to limit genetic testing

Bionews Julho 2015 (810)

- ▣ *It warns that the increasing ease in acquiring genetic information can also have profound consequences, especially for children, as 'information which is largely probabilistic... may trigger stigma or discrimination,' explained Joseph McInerney, executive vice-president of the ASHG. This was identified as a particular ethical issue in relation to 'secondary findings' – findings that are unrelated to the original condition that prompted the genetic test.*

ASHG warns parents to limit genetic testing

Bionews Julho 2015 (810)

'Kids are always considered to be a vulnerable population because they can't make decisions for themselves,' said Professor Jeffrey Botkin of the University of Utah and chair of the working group that produced the report. 'It's important to be respectful of the parents' right to make decisions for them, but at the same time the situation can lead to challenging circumstances.'

ASHG Position Statement

2015 - AJHG 97,6-21

- 1 Doenças monogénicas tardias – convencer os pais e adolescentes a aguardarem a idade adulta ou até que estes últimos possuam maturidade suficiente para entender e decidir sozinhos. Mesmo que se justifique (terapêutica precoce ou outros) não se deve alargar estudo do genoma para além de painel adequado.
- 2 – Rastreio genómico – nunca deve ser feito a crianças saudáveis (incluindo rastreio ao RN).
- 3 – Achados secundários – Só devem ser comunicadas informações com indiscutível significado clínico e os pais devem previamente definir se querem saber (CI “robusto”!).
- 4 - Arrays – Só pesquisar genes com duplicações ou deleções claramente associadas á patologia clínica. Pais informados previamente da complexidade do método e necessidade de testar outros membros.

Implicações éticas da transmissão dos resultados de testes genéticos relacionados com a saúde através das novas biotecnologias

“This is not the end.

This is not the beginning of the end.

But it may be the end of the beginning.”



Winston Churchill