



Grupo mapeia 8% das informações genéticas que faltavam para se ter a anatomia molecular completa de um indivíduo. O trabalho abre portas para avanços na medicina personalizada

Genoma humano 100% sequenciado

» VILHENA SOARES

Um grupo de cientistas internacionais surpreendeu o mundo, em 2001, ao mapear o genoma humano. Havia algumas lacunas no trabalho inédito e, mesmo assim, o projeto rendeu uma série de ganhos para a ciência e a medicina. Agora, graças a avanços na tecnologia e à insistência de outros pesquisadores, esses espaços em branco foram preenchidos. Seis artigos divulgados na renomada revista *Science* trazem os dados que faltavam para montar o grande quebra-cabeça que compõe um indivíduo. A expectativa é de que o primeiro sequenciamento de 100% do genoma humano — até então, tínhamos 92% — amplie a compreensão sobre problemas genéticos, como a síndrome de Down, a diversidade e a evolução humana.

O genoma, batizado de T2T-CHM13, contém um material extra de 200 megabases (unidade de medida de DNA) de informação genética, com dados relacionados a regiões complexas e repetitivas de cromossomos — até então consideradas um total mistério para a ciência. “Estamos vendo capítulos que nunca foram



No futuro, quando alguém tiver o genoma sequenciado, poderemos identificar todas as variantes no DNA e usar as informações para melhor orientar os cuidados com a saúde”

Adam Phillippy, cientista do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano e um dos líderes do estudo

lidos antes”, enfatiza, em comunicado à imprensa, Evan Eichler, pesquisador do Howard Hughes Medical Institute (HHMI), da Universidade de Washington, nos Estados Unidos, e um dos autores do estudo, que faz parte do consórcio Telomere-to-Telomere (T2T) e conta com mais de 100 cientistas.

Ao navegar por águas desconhecidas do genoma humano, os pesquisadores se depararam com segredos valiosos, como níveis

inesperadamente altos de variação genética nos centrômeros — estruturas que ligam os pares de cromossomos e são essenciais para a multiplicação do DNA durante a divisão celular e a formação de óvulos e espermatozoides.

Erros relacionados aos centrômeros podem levar a problemas como abortos espontâneos, defeitos congênitos e cânceres. “Esse é um novo baú de variantes que podemos estudar para ver se tem um significado funcional”, indica Adam Phillippy, cientista do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano (NHGRI), nos EUA, e um dos líderes do estudo.

Detalhes de outra estrutura genética, os telômeros, também foram revelados. Eles servem como uma espécie de capa para os cromossomos, se desgastando e diminuindo de tamanho com o avançar da idade. Na presença de tumores, porém, voltam a crescer. Espera-se que as novas informações ajudem investigações que buscam explicar melhor o surgimento de cânceres e o envelhecimento.

A equipe também identificou genes que estão associados a cérebros maiores. O tamanho do órgão tem uma variabilidade grande, segundo os cientistas, e essa característica pode significar problemas durante a fertilização, quando os cromossomos da mãe e do pai se

Palavra de especialista

Trabalho de 20 anos

“Duas versões iniciais de uma sequência do genoma humano foram publicadas há 21 anos. Essas montagens estavam incompletas e repletas de erros, mas, apesar dessas falhas, o alto valor dessas referências genéticas humanas era claro para todos nós. Esses dados têm sido continuamente atualizados ao longo da última década, ainda com muitas deficiências, mostrando que essa pesquisa nunca esteve realmente concluída. Nesse novo trabalho, os pesquisadores trazem o mapeamento de

alinham e trocam peças. A constatação de que uma pessoa pode ter 10 cópias de um gene específico, enquanto outra, apenas uma ou duas foi outro fenômeno sobre a diversidade humana que chamou a atenção do grupo.

As descobertas não param por aí. Ao contrário, há uma variedade de novos campos a serem explorados. E uma das apostas é de que o trabalho impulse a medicina personalizada. “No futuro, quando alguém

DNA mais completo visto até hoje. Esse é um passo importante para a montagem de modelos genéticos que representem todos os seres humanos no futuro e que contribuirão para a medicina personalizada e a edição do genoma, entre outras áreas.”

Deanna M. Church, especialista em bioinformática e pesquisadora da Inscripta, empresa especializada em engenharia de genoma, nos EUA, em um artigo também publicado na revista *Science*

tiver o genoma sequenciado, poderemos identificar todas as variantes no DNA e usar as informações para melhor orientar os cuidados com a saúde”, diz Phillippy.

Origem europeia

Para isso, os pesquisadores pretendem sequenciar o DNA de centenas de pessoas de todo o mundo, em um projeto chamado pan-genoma, já que o material

analisado até agora é apenas de origem europeia. “O objetivo é criar um genoma humano o mais completo possível, representando muito mais da nossa diversidade”, afirma Phillippy.

Salmo Raskin, geneticista e diretor do Laboratório Genética, em Curitiba, foi um dos pesquisadores que participaram do Projeto Genoma em 2003 e, agora, comemora os novos resultados. “Com essas novas informações, os pesquisadores podem fazer o que chamamos de genética comparativa, que é pegar o DNA de um chimpanzé, por exemplo, e ver o que temos de parecido e diferente com o humano”, ilustra o também pediatra. “Outro ponto interessante é que esses especialistas encontraram informações relacionadas aos cromossomos 13,14,15, 21 e 22. O 21 é o que está relacionado à síndrome de Down, e esses dados podem ajudar a compreender melhor essa condição.”

Segundo Raskin, a análise de um grupo maior, com pessoas de diferentes etnias, abrirá ainda mais possibilidades de investigações científicas. “Quando esses cientistas tiverem esse pangenoma completo, eles vão ter a quantidade de dados necessária para fazer diversas comparações que considerem outros fatores, como a região em que as pessoas vivem e a relação com questões de saúde”, diz.

Investigação no “gaguejo” do código

Desde que um grupo de cientistas internacionais apresentou o primeiro esboço do genoma humano, se aceleraram as investigações para se fazer uma anatomia molecular completa da espécie humana. Os especialistas se debruçaram sobre um pouco mais de 6 bilhões de letras individuais de DNA — cada uma delas corresponde a um composto químico — espalhadas por 23 pares de cromossomos. Eles “cortaram” o material para separar as peças e usaram máquinas especializadas para ler e montar cada uma delas. O esforço resultou no sequenciamento de 92% dos genes humanos, apresentado em 2003.

Os 8% restantes não foram desvendados, à época, devido à dificuldade em entender as sequências de letras altamente repetitivas de determinados pedaços do genoma. “Acontece que muitas das regiões em que eu estava interessado estavam nessas lacunas”, relata, em comunicado, Evan Eichler, pesquisador do Howard Hughes Medical Institute (HHMI) da Universidade de Washington, nos Estados Unidos. Ele e colegas se comprometeram a terminar o trabalho e, agora, apresentam a primeira sequência completa de um genoma humano.

O grupo usou uma tecnologia avançada criada em 2017: a

máquina chamada Nanopore. Ela é capaz de ler, com precisão, 1 milhão de letras de DNA de cada vez. “Não havia garantia de sucesso, mas tivemos o benefício do otimismo juvenil”, diz Adam Phillippy, cientista do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano (NHGRI), nos EUA, e um dos líderes do estudo. As máquinas trabalharam sem parar durante seis meses, e o projeto também ganhou impulso quando uma empresa parceira cedeu um outro equipamento de sequenciamento genético que gerava leituras de leitura longa com precisão superior a 99%. “Foi a última peça do quebra-cabeça, como

colocar um novo par de óculos”, ilustra Phillippy.

Na avaliação do geneticista Salmo Raskin, esses avanços tecnológicos permitiram que a equipe de cientistas chegasse ao resultado inédito. “Essas novas partes do genoma eram mais difíceis de serem determinadas devido a sua estrutura, cheia de letrinhas repetidas, como se fossem um gaguejo do código. As máquinas que tínhamos naquela época eram capazes de ler mais ou menos 500 letras por análise, um número bem limitado perto do que temos hoje”, explica o também médico pediatra e um dos pesquisadores do Projeto Genoma em 2003.

Da mãe ou do pai?

Além de vencer as limitações tecnológicas, a equipe teve de enfrentar um obstáculo genético. A maioria das células a serem analisadas continha materiais de duas origens: do pai e da mãe. Se os pesquisadores tentassem juntar todas as peças, sequências de cada um dos progenitores poderiam se misturar. Em meados dos anos 2000, os especialistas chegaram a uma solução para esse entrave. “Percebemos que o que buscávamos se tornaria realidade ao avaliar apenas um desses materiais em vez de decifrar os dois ao mesmo tempo”, conta Eichler.

Para essa tarefa, eles usaram um conjunto de células do tumor mola hidatiforme, retirado de um embrião humano que rejeitou o DNA da mãe e duplicou o do pai. “Isso foi o que tornou possível essa montagem do genoma”, conta Erich Jarvis, neurogeneticista da Universidade Rockefeller, nos Estados Unidos, e também colaborador do estudo. Raskin considera que essa também foi uma boa estratégia do grupo. “É difícil ter um material com essas características para ser avaliado.” Logo após a publicação dos estudos na revista *Science*, os responsáveis pela análise enviaram ao periódico o mapeamento das peças do genoma com origem da mãe. (VS)