

# Genoma ampliado

Pesquisadores aumentam a representatividade no sequenciamento padrão, referência para o estudo de mutações e doenças genéticas. Agora, cientistas têm dados mais inclusivos para compreender variantes e enfermidades em diferentes populações

» PALOMA OLIVETO

Na década de 1990, a ciência deu um salto com o Projeto Genoma Humano, que construiu o sequenciamento de referência da espécie. Com um modelo usado para comparações, muito se descobriu sobre doenças e sobre a própria evolução do *Homo sapiens*. Porém, a ferramenta não é perfeita. Especialmente porque 70% dos dados vêm de uma única pessoa, de origem europeia.

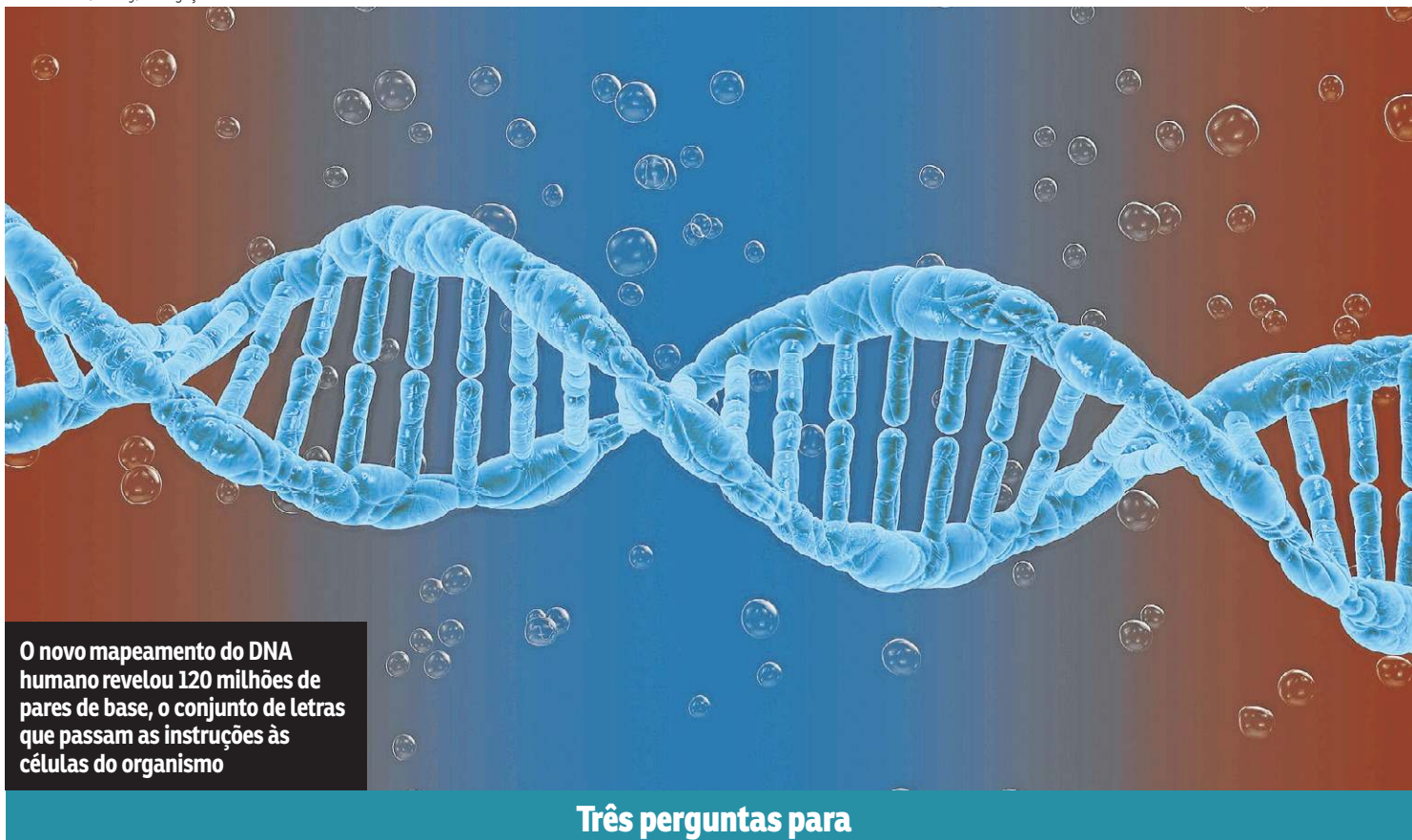
A pouca representatividade foi atenuada agora. Cientistas do Consórcio de Referência do Pangenoma Humano publicaram, na revista *Nature*, um mapeamento mais inclusivo, com base em 47 indivíduos de todas as partes do mundo, ajudando a avançar na compreensão dos 0,2% de diferenças no DNA que fazem com que cada um dos 8 bilhões de habitantes da Terra sejam únicos. Entre outras coisas, o novo sequenciamento revelou 120 milhões de pares de base, o conjunto de letrinhas (A,T,G,C) que passam as instruções às células do organismo. Será possível, por exemplo, identificar variantes encontradas em populações não-europeias e que não foram contempladas no projeto anterior.

No pangenoma, mais de 99% das sequências têm alta precisão. Os dados vão aumentar, já que o trabalho continua em andamento, embora já esteja disponível para a utilização por cientistas como o novo padrão de referência do genoma humano. “Essa coleção genômica complexa representa uma diversidade genética humana significativamente mais precisa do que já foi capturada antes”, disse, em uma coletiva de imprensa on-line, Enrich D. Jarvis, pesquisador da Universidade de Rockefeller, nos Estados Unidos, e um dos principais cientistas envolvidos. “Com uma maior amplitude e profundidade de dados genéticos à sua disposição e maior qualidade dos conjuntos de genomas, os pesquisadores podem refinar sua compreensão da ligação entre genes e características de doenças e acelerar a pesquisa clínica”, acrescentou.

## Vertebrados

O Consórcio de Referência do Pangenoma Humano é uma colaboração de cientistas dos Estados Unidos e da Europa e foi lançado em 2019. Na época, Jarvis estava aprimorando a tecnologia de sequenciamento avançado

Pete Linfhort/Pixabay/Divulgação



O novo mapeamento do DNA humano revelou 120 milhões de pares de base, o conjunto de letras que passam as instruções às células do organismo

## Três perguntas para

Marc Martí-Renom, pesquisador do Centro de Regulação Genômica e do Centro Nacional de Análise Genômica da Espanha

### No que esse estudo avança, em relação ao Projeto Genoma Humano?

O trabalho maciço de sequenciamento em massa produziu um genoma de referência humano básico, usado tanto para diagnóstico genético quanto para comparação com outros genomas animais. No entanto, este genoma de referência tinha lacunas não preenchidas, não era suficientemente preciso na detecção de variantes estruturais e, tendo sido derivado de muito poucos genomas humanos, não poderia ser uma referência para a grande diversidade de populações. Este novo genoma é mais global, pois contém informações de 47 humanos de populações humanas geneticamente diversas, complementando as informações de referência. Além disso, os avanços no sequenciamento em massa tornaram

e métodos computacionais no Projeto Genomas de Vertebrados, que visa sequenciar todas as 70 mil espécies desses animais. O laboratório dele e de colaboradores, então, decidiu aplicar os avanços para conjuntos de genoma de alta qualidade para revelar as variações no *Homo sapiens*. Para aumentar a diversidade de amostras, os pesquisadores

possível contrastar e completar muitas regiões mal cobertas ou mesmo desconhecidas. Sabia-se que grande parte da diversidade genética humana reside em variantes estruturais (grandes duplicações e deleções), e não em variantes pontuais. Este novo pangenoma descobriu até 1.115 novas duplicações, adicionando quase 119 milhões de bases ao genoma humano (que contém 3,3 bilhões de bases), uma melhoria substancial em quantidade e qualidade.

### Ele resolve todas as lacunas do projeto anterior?

Não. Os cientistas só conseguiram sequenciar os genomas completos de 47 pessoas de origens muito diferentes — 51% da África (que são os mais geneticamente diversos), 34% dos genomas americanos, 13% dos asiáticos e apenas



Arquivo Pessoal

2% dos genomas europeus — o menor porque já são os mais representados nos dados genômicos. Embora seja um avanço, não pode representar toda a variabilidade genética humana.

### Quais serão as aplicações clínicas do projeto?

Esse novo pangenoma se

tornará o novo genoma humano de referência que os pesquisadores usarão em nossas atividades diárias. Vai melhorar substancialmente o diagnóstico genético, tanto de doenças raras quanto, principalmente, de doenças complexas, nas quais as variantes estruturais têm sido um problema, pois não eram facilmente detectáveis com o atual genoma de referência e as técnicas utilizadas até agora. Novos algoritmos serão desenvolvidos que permitirão maior precisão diagnóstica. Quanto mais conhecimento tivermos sobre nosso genoma, maior será a precisão nas inferências genéticas derivadas da análise de nosso genoma, principalmente no que diz respeito à medicina de precisão, também conhecida como medicina personalizada. (PO)

europeias”, destacou Jarvis, assinalando: “ Fizemos um esforço proposital para fazer o oposto. Estávamos tentando neutralizar os preconceitos do passado”.

É provável que variantes genéticas que possam aumentar o conhecimento sobre doenças comuns e raras possam ser encontradas entre essas populações. “Todo mundo tem um genoma único, então,

usar uma única sequência de genoma de referência para cada pessoa pode levar a desigualdades nas análises”, observou, na entrevista, Adam Phillip, pesquisador sênior no Ramo de Genômica Computacional e Estatística dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, que financia o projeto. “Por exemplo, prever uma doença genética pode não funcionar tão bem

para alguém cujo genoma é mais diferente daquele de referência.”

## Trio

Para ampliar a diversidade genética, os pesquisadores tiveram que criar sequências mais nítidas e claras de cada indivíduo, usando as abordagens desenvolvidas no projeto de sequenciamento de vertebrados. Jarvis lembrou que cada pessoa herda um genoma de cada progenitor, e é assim que se tem as duas cópias dos cromossomos, o que é conhecido como genoma diploide.

Quando o genoma de uma pessoa é sequenciado, separar o DNA dos pais pode ser um desafio. Técnicas e algoritmos mais antigos cometeram erros ao mesclar dados genéticos dos progenitores de um indivíduo, resultando em uma visão embaçada. “As diferenças entre os cromossomos da mãe e do pai são maiores do que a maioria das pessoas imagina”, revelou Jarvis. “A mãe pode ter 20 cópias de um gene, e o pai, apenas duas”, disse.

Para escapar dessas confusões, os pesquisadores utilizaram um método desenvolvido por Adam Phillip e por Sergey Koren, também dos Institutos Nacionais de Saúde. Eles consideraram os sequenciamentos totais dos trios (pai, mãe e filho), esclarecendo as linhas de herança até chegar a uma sequência de melhor qualidade da criança. Esses dados foram usados para a avaliação do pangenoma.

Com os dados dos 47 indivíduos, os cientistas chegaram a 94 sequências distintas, duas para cada conjunto de cromossomos, mais o Y nos homens. Então, usaram técnicas computacionais avançadas para alinhar e sobrepô-las. Dos 120 milhões de pares de bases de DNA que não foram vistos anteriormente, cerca de 90 milhões derivam de variações estruturais, diferenças genéticas que surgem quando pedaços de cromossomos são rearranjados — movidos, excluídos, invertidos ou com cópias extras de duplicações.

“É uma descoberta importante porque estudos nos últimos anos estabeleceram que as variantes estruturais desempenham um papel de destaque na saúde humana, bem como na diversidade específica da população”, observa Jarvis. “Eles podem ter efeitos dramáticos nas diferenças de características, dos tipos e função genética. Com tantos novos identificados, haverá muitas novas descobertas que não eram possíveis antes”, concluiu.

## DOSE DE ESPERANÇA

# Vacina de mRNA combate câncer de pâncreas

Uma vacina de RNA mensageiro (mRNA) experimental causou uma resposta imune robusta e duradoura em um pequeno grupo de pacientes de câncer pancreático, considerado de alta letalidade. No estudo de fase 1, feito com 16 pessoas, a substância ativou, em metade delas, poderosas células do sistema imunológico, chamadas T. Essas estruturas foram capazes de reconhecer o tumor específico de cada paciente. A tecnologia é a mesma dos imunizantes contra covid-19 de base genética.

Segundo Vinod Balachandran, cirurgião de câncer pancreático do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, em Nova York, antes mesmo da pandemia, a equipe estava uma substância de mRNA para combater o tumor. Ele é o principal pesquisador do estudo, publicado ontem na revista *Nature*. O médico conta que as vacinas são feitas sob medida para cada paciente. Elas usam

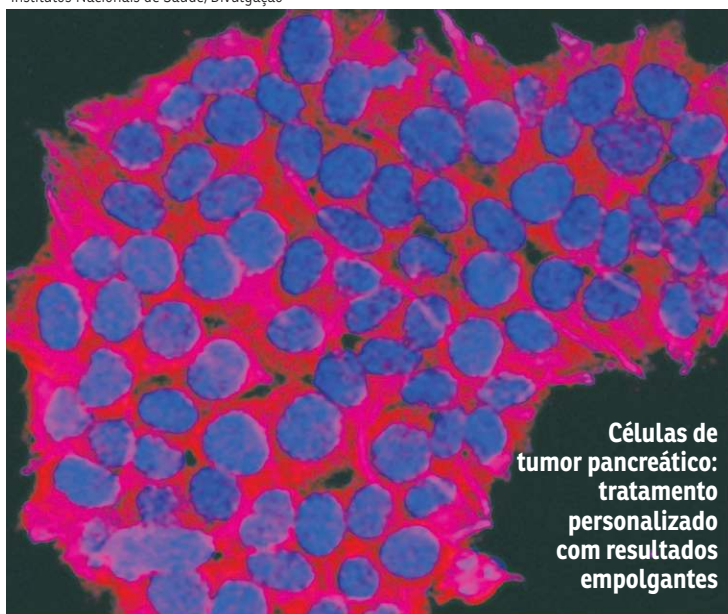
proteínas dos tumores de pâncreas chamadas antígenos para alertar o sistema imunológico sobre as células doentes.

Balachandran detalha que, depois que um paciente tem um tumor pancreático removido cirurgicamente, ele é sequenciado geneticamente para procurar mutações que produzam as melhores proteínas neoantígenas — aquelas que parecem mais estranhas ao sistema imunológico. A vacina é fabricada com mRNA específico para essas proteínas no tumor do paciente.

## Medicamento

Enquanto a vacina está sendo produzida, a pessoa recebe uma dose única de um medicamento que, segundo o médico, pode funcionar em conjunto com a substância, para aumentar as respostas imunes.

Institutos Nacionais de Saúde/Divulgação



Células de tumor pancreático: tratamento personalizado com resultados empolgantes

Com as células T em alerta máximo para destruir as que carregam as proteínas específicas, o câncer pode ter uma chance menor de retornar.

“A esperança é de que a vacina reduza o risco de recidiva do câncer após a remoção cirúrgica do tumor principal”, explica o médico. Os resultados iniciais sugerem

que a abordagem é eficaz. No estudo, metade dos pacientes — aqueles que responderam ao tratamento — apresentaram recorrência tardia da doença, sugerindo que as células T ativadas pelas vacinas podem estar tendo o efeito desejado — manter o tumor sob controle.

“Esses resultados empolgantes indicam que podemos usar vacinas como terapia contra o câncer pancreático”, acredita Balachandran. “As evidências apoiam nossa estratégia de adaptar cada vacina ao tumor de cada paciente”, enfatiza.

Um ensaio clínico randomizado maior deve ser aberto envolvendo pacientes em diversos países por volta de julho. A descoberta de Balachandran foi financiada pelos laboratórios Genentech e BioNTech.

“O resultado do estudo mostra que estamos no caminho. As vacinas estimularam muitas células T, capazes de se manterem

ativas até dois anos depois do tratamento mesmo que os pacientes recebessem quimioterapia após a vacinação”, relata o cirurgião. “Em um acompanhamento médio de 18 meses, nos pacientes com essas células T expandidas pela vacina, os cânceres não voltaram. Por sua vez, os cânceres voltaram aproximadamente 13 meses após a cirurgia em pacientes onde as vacinas não expandiram as células T”, ressalta.

O médico relata que uma das pacientes recebeu a vacina em 2021 e continua bem. “É emocionante ver que uma vacina personalizada pode recrutar o sistema imunológico para combater o câncer de pâncreas — que precisa urgentemente de melhores tratamentos. Também é motivador, pois podemos usar essas vacinas personalizadas para tratar outros tipos de câncer letais. (Paloma Oliveto)