

KEVIN DAVIES

Seu genoma por mil dólares

*A revolução no sequenciamento do DNA
e a nova era da medicina personalizada*

Tradução

Ivo Korytowski

Revisão técnica

Fernando Reinach



Copyright © 2010 by Kevin Davies

Todos os direitos reservados

Publicado mediante acordo com Free Press, um selo da Simon & Schuster, Inc.

*Grafia atualizada segundo o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990,
que entrou em vigor no Brasil em 2009.*

Título original

The \$1,000 genome: the revolution in DNA sequencing
and the new era of personalized medicine

Capa

warrakloureiro

Foto de capa

Andrew Paterson/ Getty Images

Preparação

Cacilda Guerra

Índice remissivo

Luciano Marchiori

Revisão

Marise Leal

Ana Maria Barbosa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Davies, Kevin

Seu genoma por mil dólares : a revolução no sequenciamento
do DNA e a nova era da medicina personalizada / Kevin Davies ;
tradução Ivo Kortykowski ; revisão técnica Fernando Reinach. —
São Paulo : Companhia das Letras, 2011.

Titulo original: The \$1,000 genome : the revolution in DNA
sequencing and the new era of personalized medicine.

ISBN 978-85-359-1968-4

1. Análise de sequência de DNA — Economia 2. Genoma humano — Genética 3. Mapeamento de genes humanos 4. Medicina individualizada 5. Projeto do Genoma Humano 1. Reinach, Fernando.
II. Título.

11-09761

CDD-616.042

NLM-QZ 50

Índice para catálogo sistemático:

1. Projeto do Genoma Humano : Medicina 616.042

[2011]

Todos os direitos desta edição reservados à

EDITORASCHWARCZ LTDA.

Rua Bandeira Paulista, 702, cj. 32

04532-002 — São Paulo — SP

Telefone: (11) 3707-3500

Fax: (11) 3707-3501

www.companhiadasletras.com.br

www.blogdacompanhia.com.br

Sumário

<i>Introdução</i>	9
1. A excelente aventura de Jim e Craig	25
2. 23 e você	43
3. Todo mundo quer mudar o mundo	73
4. Sonhos de DNA	103
5. A invasão britânica	132
6. Vocação para o serviço	150
7. Meu genoma e eu	176
8. Relatos de consumidores	203
9. Ordem de cessação	230
10. Outra semana, outro genoma	262
11. O genoma de quinze minutos	293
12. Resposta personalizada	315
13. O restante de nós	335
<i>Notas</i>	363
<i>Agradecimentos</i>	405
<i>Índice remissivo</i>	407

1. A excelente aventura de Jim e Craig

Na manhã de 31 de maio de 2007, oito cientistas e médicos se espremeram ombro a ombro num estreito palco improvisado no Baylor College of Medicine, em Houston, preparando-se para uma entrevista coletiva histórica.¹ Apesar da importância da ocasião, quase superavam o pequeno número de jornalistas presentes. O convidado de honra não precisou ser apresentado: o decano do DNA em pessoa, James Watson, com 79 anos, um dos dois descobridores da icônica dupla hélice, autor da obra clássica de mesmo nome e compartilhador do prêmio Nobel em 1962. Em comparação, o outro criador de notícias era desconhecido: um jovem e abastado empresário chamado Jonathan Rothberg. Dois anos antes, Rothberg nervosamente convidara Watson para ter seu DNA completo sequenciado por meio de uma tecnologia nova, radical e ultrarrápida desenvolvida por sua empresa, a 454 Life Sciences.

Quando Watson, Rothberg e outros membros do Projeto Jim voltaram a se reunir naquela tarde, o salão estava lotado de cientistas, médicos e estudantes. Após noventa minutos de discursos,

houve uma breve e comovente cerimônia. “Tenho um último de-
ver bem prazeroso”, anunciou Richard Gibbs, diretor do Baylor
Genome Center, com seu melodioso sotaque australiano. Tinha
sido Gibbs quem insistira que Rothberg abordasse Watson e quem
realizara a análise detalhada de sua sequência. Assim como os da-
dos haviam fluído “das células sanguíneas de Watson para a 454 e
para o Baylor”, Gibbs anunciou que seria conveniente agora in-
verter o fluxo. Entregou um pequeno pacote embrulhado com
uma fita vermelha para Rothberg, que por sua vez ofereceu-o pa-
ra Watson. Era um disco rígido portátil — havia dados demais
para serem gravados num DVD — contendo um texto digital com
cerca de 24 bilhões de caracteres no alfabeto característico de
quatro letras do DNA: A, C, G, T. Mesmo o biólogo mais famoso
do século xx teria dificuldade em decifrar seu sentido. Tratava-se,
disse Gibbs, simplesmente do “primeiro genoma pessoal”.

Bem, quase. Poucos dias antes, J. Craig Venter, rival de Watson
durante o apogeu do Projeto do Genoma Humano, havia trans-
mitido eletronicamente a sequência do seu próprio genoma ao
Genbank, o arquivo de sequências de DNA oficial do National Insti-
tutes of Health. Watson não pareceu se importar muito com a
precedência. Independente de qual sequência de DNA foi tecnicamente
depositada primeiro no banco de dados, Watson era a pri-
meira pessoa do planeta a se beneficiar do sequenciamento de
próxima geração — uma revolução na leitura rápida do DNA que
prometia fazer pela análise do genoma e pela medicina perso-
nalizada o que o microprocessador fez pela computação. O custo
vinha caindo com rapidez incrível. O PGH levou treze anos e custou
2,7 bilhões de dólares. A análise preliminar do genoma de Watson
levou treze semanas e custou apenas 1 milhão. Convenientemen-
te, o homem que lançou a revolução genética em 1953 com Fran-
cis Crick, ao reconstituir os pares de bases que constituem os de-
graus da dupla hélice, estava presente no nascimento da revolução
da genômica pessoal meio século depois.

Para Rothberg, apresentar Watson, um de seus heróis, com seu genoma digital foi a culminação de um sonho começado oito anos antes — uma tentativa intensamente pessoal de desenvolver uma tecnologia que anunciasse um mundo novo de medicina personalizada. “Meu trabalho com o genoma pessoal começou com... meus três lindos filhos”, contou ele naquela tarde. Quando seu primeiro filho foi diagnosticado com esclerose tuberosa, Rothberg reagiu criando um instituto sem fins lucrativos para doenças infantis. No verão de 1999, seu segundo filho, Noah, nasceu com a síndrome do bebê azul devido à desoxigenação do sangue, e foi levado às pressas para a unidade de tratamento intensivo neonatal. “Fiquei desconcertado”, disse Rothberg. “Fiquei desconcertado principalmente porque não sabíamos o que estava errado. Fiquei desconcertado com a falta de informações [...]. Por que não posso dispor de informações completas sobre Noah? Por que não posso dispor do genoma de Noah? Porque, se eu dispusesse do seu genoma, os médicos e eu saberíamos com que precisaríamos nos preocupar e com que não precisaríamos.”

Naquela noite, enquanto Rothberg refletia sobre as centenas de milhões de dólares sendo prodigamente gastos pelo PGH com poucos resultados na época, ocorreu-lhe que alguém precisava fazer pelo sequenciamento do DNA o que Jack Kilby e Robert Noyce haviam feito pela indústria da computação na década de 1950 ao inventar o circuito integrado.² “Se conseguíssemos fazer o que o setor de informática havia feito com os computadores pessoais, poderíamos de fato sequenciar genomas individuais. Naquela noite, minha visão foi criar um chip para sequenciar genomas individuais e pessoais.” Rothberg teve a visão de uma empresa, à qual deu o nome enigmático de 454 Life Sciences.

A primeira prova de que a tecnologia da 454 poderia funcionar surgiu em 2003, quando ela conseguiu sequenciar o DNA de um vírus minúsculo. Rothberg projetou um slide com duas cita-

ções contrastantes da matéria subsequente do *New York Times* sobre o evento, sabendo que isso divertiria o público do Baylor Center.³ “Isso será importante”, julgara Gibbs, o favorito local. Mas outro geneticista célebre, Eddy Rubin, do Departamento de Energia norte-americano, vaticinara com ceticismo: “Acho que fazer uma bactéria inteira será um desafio”. Dois verões depois, a 454 mostrou que Rubin errara, fazendo exatamente isso. “Uma inovação é pegar uma invenção e torná-la prática para que os outros a utilizem”, disse Rothberg. A partir dali, a 454 embarcou no projeto do genoma do homem de Neandertal. “Um homem de Neanderthal nunca transpunha um corpo de água sem que visse terra firme do outro lado. Mas, assim que o *Homo sapiens* saiu da África, estávamos na ilha de Páscoa. Não havia aventura que não empreendêssemos.” Comparar o genoma do homem de Neanderthal com o de seu primo *sapiens* revelaria “os genes envolvidos naquela busca de aventura, naquela criatividade”. Depois, exibindo sua veia cômica, Rothberg prosseguiu: “Se você consegue sequenciar o homem de Neanderthal, é bem possível que consiga sequenciar qualquer pessoa”, justapondo uma foto de nosso primo extinto a uma foto do jovem James Watson.

Rothberg e Gibbs tramaram o Projeto Jim no início de 2005 durante um jantar. “Vamos sequenciar um humano!”, sugeriu Rothberg aos companheiros, meio que esperando que fosse ele o escolhido. Gibbs sugeriu Watson em seu lugar e ofereceu-se para contatá-lo. Uma semana depois, Rothberg estava na fila de uma farmácia em Boston quando seu celular tocou. “James Watson na linha.” Após combinar uma visita ao biólogo, Rothberg desligou e imediatamente telefonou para a mãe. “Acabei de falar com James Watson!”, anunciou com orgulho. Antes de viajar até Cold Spring Harbor, Rothberg ensaiou sua fala. Obter o consentimento informado de Watson seria essencial, mas sem dúvida ninguém entendia melhor do DNA do que um dos descobridores da dupla hélice.

Impressionado, como a maioria dos visitantes, ao adentrar o escritório de Watson, com seus prêmios e diplomas honorários emoldurados cobrindo as paredes, e a medalha do prêmio Nobel na escrivaninha, Rothberg estava tremendo. Mas, antes que pudesse encerrar sua fala, Watson concordou. Rothberg conquistara Watson no primeiro “oi”.

Decorreu mais de um ano até que a 454 embarcasse seriamente no sequenciamento do DNA de Watson. A 454 gerou um total de 24 bilhões de letras A, C, G e T do DNA de Watson.⁴ Isso significou que, em média, haviam examinado cada um dos 3 bilhões de letras do genoma de Watson oito vezes para uma cobertura óctupla. Foi um quebra-cabeça genômico gigantesco com 106 milhões de peças. Cada peça, ou fragmento, continha em média apenas 230 bases de DNA. Rothberg percebeu que sua equipe estava em apuros quando haviam examinado apenas 1 bilhão de bases do projeto. Não há registro de que tenha ligado para Gibbs para dizer: “Houston, temos um problema”, mas admitiu que o grupo do Baylor Center veio salvá-lo. Gibbs entregou o desafio informático — montar o quebra-cabeça genômico e examinar a longa cauda de variantes do DNA — a seu colega David Wheeler. Sequenciar o DNA de Watson era uma coisa; tentar entendê-lo e fornecer informações médicas úteis era outra bem diferente. Em primeiro lugar, surpreendentes 3,5% da sequência do DNA do Watson pareciam ser novos, sem correspondentes no genoma de referência produzido pelo PGH.⁵

Na entrevista coletiva, Rothberg elogiou o exemplo de Watson de divulgar sua sequência publicamente, o que significava que “não precisamos ter medo”. Dali a cinco anos, disse Rothberg, antes de ter um filho os casais examinariam as listas de defeitos genéticos de seus parceiros para ver quais genes defeituosos coincidem. “Se você é judeu asquenaze, procure pela doença de Tay-Sachs. No futuro, você examinará os dois genomas para reduzir o risco.”

Rothberg encerrou a palestra mostrando as possibilidades abertas pelo Projeto Jim: todos temos grandes variações genômicas uns em relação aos outros, mudanças em letras individuais, frases e páginas inteiras no livro da vida. O inventário genômico de Watson, por exemplo, revelou 310 genes com mutações prováveis e 23 com mutações conhecidas causadoras de doenças, aumentando o risco de câncer e doença cardíaca. A equipe do Baylor Center recomendou que ele ingerisse ácido fólico e outras vitaminas e diminuisse sua exposição à luz solar, particularmente durante suas partidas diárias de tênis.

Ao se aproximar do microfone, James Watson, em seu octogésimo ano, parecia em boa forma e resplandecente, num terno creme e camisa xadrez azul. Como no momento de eureka de Rothberg ao criar a 454, Watson disse que sua motivação ao lançar o PGH fora também pessoal. Em 1985, ele promovera, no Cold Spring Harbor Laboratory, uma palestra do prêmio Nobel Renato Dulbecco em que este propôs um programa completo de sequenciamento do genoma humano como uma estratégia essencial na guerra contra o câncer. Mas, quando Dulbecco publicou suas ideias na *Science*,⁶ Watson estava mais interessado nas doenças mentais do que no câncer. Em 1986, seu filho mais velho, Rufus, começara a apresentar problemas, e o colégio interno o havia mandado para casa. Mais tarde, ele tinha fugido para Manhattan e subido até o topo do World Trade Center, onde tentou quebrar uma janela. Fora hospitalizado com suspeita de esquizofrenia, e a vida de Watson e de sua esposa, Elizabeth, mudou para sempre. “Parece-me uma tarefa vã tentar entender a esquizofrenia ou qualquer outro distúrbio mental complexo sem a sequência completa do genoma humano”, disse Watson.

Embora se orgulhasse do PGH, Watson disse que o projeto não mudaria a medicina decisivamente enquanto os genomas pessoais não se tornassem realmente baratos. “A 454 e outras tecno-

logias de sequenciamento de próxima geração irão mudar a face da medicina extraordinariamente”, ele previu. “Primeiro, deveríamos realmente dispor de um diagnóstico do DNA de todos os cânceres antes de começar a tratá-los [...]. [A pesquisa] está avançando devagar demais. Se você está sofrendo de câncer, será que esses caras estão trabalhando aos domingos?”⁷

Mas a maior esperança de Watson era descobrir a causa básica do distúrbio bipolar e da esquizofrenia, citando o progresso no rastreamento de defeitos genéticos em alguns pacientes com autismo. Ele queria que o Congresso destinasse entre 1 bilhão e 2 bilhões de dólares para vencer as doenças mentais: “Saber o que há de errado nas doenças mentais não curará meu filho, mas será um começo, e você pode sempre esperar pelo golpe de sorte de que ele esteja sofrendo de um gene defeituoso cujas atividades saibamos como regular”. Ele continuou: “Iremos sequenciar o DNA de pessoas mentalmente doentes até descobrirmos o que há de errado com elas. Nenhuma criança submetida a tratamento psiquiátrico deveria receber remédios para a doença bipolar se na verdade não sofre disso”.

Watson havia quase esquecido o Projeto Jim depois de doar uma amostra de sangue em 2005 e confessou que inicialmente nem sequer sabia se ainda estaria vivo para desfrutar os resultados. Sua intenção inicial era ter toda a sua sequência de DNA postada na web, mas mudou de ideia. Havia um gene, da apolipoproteína E (APOE) no cromossomo 19, que ele preferiu ignorar.⁸ Cerca de 2% da população carrega duas cópias da versão E4 do gene, o que acarreta um risco quinze vezes maior de doença de Alzheimer. “Como não podemos fazer nada em relação à doença de Alzheimer, eu não quis saber se corria o risco”, disse. “Minha avó morreu de doença de Alzheimer aos 85 anos. Portanto, eu tinha uma chance em quatro de compartilhar a forma defeituosa daquele gene.” O genótipo da APOE foi devidamente extirpado

da divulgação pública da sequência de Watson.⁹ Houve um susto, porém: um bioinformático astuto, Michael Cariaso, junto com outros, inferiu o genótipo de Watson com base no padrão de marcadores do gene vizinho, mas não revelou o que havia descoberto.¹⁰ (Mais tarde o Cold Spring Harbor Laboratory apagou também a sequência do gene adjacente, *APOC*.)

Se Watson estava esperando grandes revelações de sua sequência de 1 milhão de dólares, ficou desapontado. Não houve pistas genéticas de sua suscetibilidade ao carcinoma basocelular, que ele contraíra aos 28 anos, ou da doença do seu filho. Uma grande surpresa foi a notícia de que ele tinha uma versão defeituosa do *BRCA1* — o gene de câncer de mama e de ovário hereditário —, que aumenta o risco de câncer em ambos os sexos (embora nos homens num grau bem menor do que nas mulheres).¹¹ “Minha irmã teve câncer de mama aos cinquenta anos”, revelou Watson. “Eu me consolo com o fato de que ele afeta em grande parte as mulheres. Não tenho uma filha — nunca achei isso bom, mas agora mudei de ideia!” Watson deu um falso sorriso para a plateia, sem perceber o espanto no rosto das pessoas.

Ele tinha duas sobrinhas com motivos de preocupação. Porém, descobriu-se que a equipe do Baylor Center havia chegado a uma conclusão prematura. Como prosseguisse a dúvida sobre a relevância de sua suposta mutação do *BRCA1*, Watson mais tarde ligou para a maior autoridade em genética em câncer de mama, Mary-Claire King, a geneticista que primeiro pôs o *BRCA1* no mapa genético, em 1990. King havia documentado centenas de mutações no *BRCA1* ao longo dos anos, mas Watson não se enquadrava nelas. Ela lhe disse que o que ele tinha provavelmente não passava de uma variação irlandesa benigna do DNA.

A equipe do Baylor Center informou a Watson que ele tinha ao todo 23 mutações conhecidas causadoras de doenças. Eles haviam comparado sua sequência única do DNA com bancos de da-

dos que catalogam milhares de genes de doenças conhecidas.¹² “A carga genética das pessoas é bem maior do que a maioria reconhece”, disse James Lupski, o geneticista clínico da equipe. “Todo mundo tem entre dez e vinte genes letais recessivos, mas você nunca sabe o que possui até se casar com alguém que tenha os mesmos [genes com mutação].”¹³ Watson disse que as informações sobre seus genes seriam difíceis de interpretar até que os cientistas conseguissem cotejar milhares de outros genomas, “para que possamos correlacionar nossas qualidades físicas e mentais com nosso genoma”. A importância maior foi simbólica: foi o marco que aquele “passo gigantesco” deixou na estrada do diagnóstico genômico rotineiro. Watson disse: “Acredito que teremos um mundo mais saudável e indulgente daqui a cinquenta anos graças a essa vantagem tecnológica [que] estamos celebrando”.

Watson não pôde resistir à especulação sobre a aplicação futura dos dados individuais dos genomas. Aqui ele adentrou o campo minado da eugenia, um campo com que o Cold Spring Harbor Laboratory tem um histórico dúbio. “O sequenciamento do genoma pessoal também implica enormes desafios éticos”, disse. “[Uma] família não deixará que alguém se case com sua filha enquanto não examinar o genoma do candidato a marido. Será que o genoma dele complementará o de minha filha? Parece bizarro, mas posso imaginar isso acontecendo na Índia ou em Israel. [...] A coisa é importante demais para que você corra riscos com seus filhos. Soa como eugenia, [mas] o objetivo é ter uma próxima geração saudável.”

Gibbs e sua equipe haviam enfrentado questões éticas ao divulgar a sequência de Watson: por exemplo, se ele deveria ter pedido permissão aos dois filhos antes de divulgá-la ao público. Amy McGuire, a especialista do Baylor Center em bioética na equipe do Projeto Jim, insistiu que Watson refletisse sobre a questão da privacidade e que respeitasse os desejos dos filhos, mas Watson não

viu nenhum problema em ir em frente. Ele queria dar um exemplo para desmistificar o processo e desencorajar as pessoas de esconderem suas sequências “como se fossem armas nucleares”.

McGuire, Lupski e os líderes da equipe do Projeto Jim jantaram com Watson na noite antes da entrevista coletiva para discutir suas descobertas. Sentado ao lado de Watson, Lupski sentiu-se um pouco constrangido, pois estava com os resultados de testes clínicos adicionais que havia realizado no DNA de Watson. Eles foram conduzidos sob as diretrizes rigorosas da Lei da Portabilidade e Responsabilidade de Seguros-Saúde de 1997, que criou proteções para informações pessoais de saúde. “Estas são informações do paciente”, disse Lupski. “Não vou divulgá-las a ninguém, nem a meus colegas, antes de discuti-las com meu paciente.” Lupski sugeriu a Watson que fossem para um local reservado antes de apresentar um envelope cheio de listagens e os formulários necessários para garantir o cumprimento daquela lei. Uma coisa é discutir mutações do DNA e números de genes com um colega geneticista, outra é explicar os fundamentos dos genes dominantes e recessivos ao público em geral. “A realidade é que, na maioria, os indivíduos e pacientes não são James Watson”, disse Lupski. “Como você vai explicar essas coisas ao público?”

Lupski é especialista em outro nível de variação genômica chamado de variantes do número de cópias (*copy number variants* — CNVs). Existem pelo menos 1500 CNVs — segmentos de cromossomos que estão duplicados ou perdidos em diferentes pessoas, distribuídos pelo genoma humano. Somente depois que o PGH chegou ao fim os cientistas concordaram com uma estimativa precisa do número total de genes humanos¹⁴ — cerca de 20 500 — e entenderam o pleno alcance das CNVs, que aumentam substancialmente a variação genética entre indivíduos e complicam a análise de qualquer genoma pessoal.