

A medicina e a nova biologia

DESAFIOS

A nova biologia começou, dizem, no início deste século, quando na física a electrodinâmica quântica substituiu o determinismo mecânico de Newton. As implicações para a biologia foram enormes. A teoria quântica ensinou a compreender como as partículas subatómicas se organizam para formar átomos e abriu caminho a uma nova ciência — a química quântica — que viria a explicar como os átomos se organizam para formar moléculas. O estudo das macromoléculas dos seres vivos, em particular das proteínas, passou a ser a obsessão da bioquímica na primeira metade do século. Então física e química juntam esforços e emprestam à bioquímica novas tecnologias (a cromatografia, radioisótopos, microscopia electrónica, cristalografia de proteínas) e tornam-lhe possível atingir esse objectivo. Da convergência entre física e química nasce então uma nova ciência a que os físicos chamaram biologia molecular. Ciência que, em sentido lato, explica a vida em termos atómicos e moleculares, mas que, geralmente, entendemos como ciência que estuda a estrutura, interacções e funções dos componentes essenciais da célula. É curiosa a história deste súbito interesse dos físicos pela biologia. Muitos jovens físicos viviam um grande desencanto com o caminho seguido pela física nuclear durante a segunda guerra mundial e procuravam novas áreas de trabalho. Ao mesmo tempo, dois dos pais da física quântica, Niels Bhor e Erwin Schrödinger, olhavam para a biologia com vivo interesse. Bhor, por exemplo, dizia que a biologia era uma fonte inesgotável de novas leis da física à espera de serem descobertas e Schrödinger, numa célebre série de conferências para jovens físicos, a que chamou «What is life?», profetizava que a biologia estava

* Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa.

a começar uma extraordinária era de desenvolvimento, especialmente no campo da hereditariedade. E tinha razão porque, muito em breve, iria começar uma história vertiginosa. Em 1944, Avery McLeod e McCarthy identificam o ADN como o princípio transformador de pneumococos virulentos e a sua composição em purinas e pirimidinas é descoberta em 1950 por Chargaff. Em 1953, Watson e Crick descrevem o modelo da dupla hélice e, nos anos 60, o código genético é decifrado. A emergência destes conceitos foi, por sua vez, acompanhada pelo desenvolvimento de uma nova tecnologia, inteiramente subsidiária desses mesmos conceitos e deles vivendo. À descoberta de enzimas de restrição, em 1974, seguiu-se a hibridação de moléculas de ADN e o conceito de sonda genética. Em 1975 surgem as primeiras experiências de recombinação de ADN e clonam-se os primeiros genes. Em paralelo, desenvolvem-se métodos de sequenciação de ADN, hoje já automatizados, e sintetizam-se proteínas recombinantes, muitas delas para uso terapêutico. Experiências de transferência de genes para células em cultura ou para células germinais de animais inteiros são rotina desde os anos 80.

Enquanto tudo isto se passava nos mundos da física, química e biologia, a teoria mendeliana da hereditariedade era redescoberta no início do século por vários investigadores em Inglaterra, no seio de grande controvérsia. A palavra «gene» entra na linguagem médica e científica com Johansen em 1911. Entre 1910 e 1925, Morgan e colaboradores descobrem a recombinação meiótica, identificam genes mutantes, introduzem o conceito de *linkage* e estabelecem a ferramenta conceptual e técnica para o mapeamento de genes e, em 1940, Beadle e Tatum definem o gene do ponto de vista bioquímico. Enquanto tudo isto se passava na investigação básica, na clínica, a estatística é aplicada pela primeira vez ao estudo da genética de populações por Fisher, Haldane e Pearson em Inglaterra no princípio do século. Com eles surge a distinção clara entre a hereditariedade mendeliana simples, das doenças unigénicas, e a hereditariedade mais complexa das doenças poligénicas. O conceito de gene torna-se então mais largo, passando a ser entendido como unidade de hereditariedade, de recombinação e de mutação. Abria-se assim o caminho para a convergência da teoria de Mendel e de Darwin numa nova teoria da evolução e fundava-se a genética moderna, a qual surge em 1950 como especialidade médica independente. Feliz coincidência esta que levou à convergência, nos anos 50, dos conceitos e metodologias da biologia molecular e da genética, que até aí tinham percorrido caminhos paralelos e independentes. A ela se deve o impacto quase imediato da biologia molecular na medicina.

Começou com a caracterização molecular das hemoglobinopatias. Não foi por acaso. Havia nesta área acumulação crítica de conhecimento: observações clínicas rigorosas da genética das hemoglobinopatias, caracterização do defeito a nível da proteína por Pauling e Ingram, conhecimento profundo da química da molécula desde Perutz. Nas palavras de David

Weatherall¹, trata-se de «uma história de feliz e espontânea convergência de interesses e talentos onde médicos-cientistas, em departamentos universitários, se educaram nas novas tecnologias de biologia molecular e assim puderam integrar os mundos da ciência básica e clínica. Nenhum planejamento de ciência provocou a amálgama, ninguém adivinhava o resultado.»

A caça aos genes causadores de doenças de patogenia obscura, mesmo desconhecendo-se que proteína codificam e onde se encontram localizados no genoma, começou nos anos 80 e muitos foram já identificados. Seguiu-se a análise de doenças poligénicas e multifactoriais. O impacto da biologia molecular no diagnóstico, na avaliação prognóstica e na terapêutica já não oferece dúvidas a ninguém.

Mas talvez que a verdadeira importância da nova biologia para nós, médicos, não esteja tanto no seu poder tecnológico (toda a medicina moderna é uma história de poder tecnológico, não há nada de muito novo nisso), mas no facto de ter inaugurado uma forma inteiramente nova de pensar o fenómeno biológico. A biologia molecular é cibernética nos conceitos, explica a vida através de códigos e mensagens, de redes e circuitos de interacções moleculares tanto ao nível da célula, enquanto unidade funcional da vida, como ao nível do organismo como um todo. Com isso trouxe também um novo conceito de normalidade e, portanto, um novo conceito de doença. O conhecimento total do genoma humano, por exemplo, vai consubstanciar o que já todos sabemos: que somos todos diferentes, que a nossa espécie é, nas palavras de Peter Medawar², apenas um padrão estável de desigualdade genética. Mostrará também que ninguém está isento de genes mórbidos, marcas irreversíveis no património génico vindas de tempos remotos, herança inexorável dos que nos sucederem. Mostrará, pelo diagnóstico pré-natal de doenças hereditárias de expressão tardia, *doentes do genoma*³, que viverão sem repercussão fenotípica grande parte da sua vida. Como dizer-lhes? Como aprender a viver com a verdade? Como evitar o uso perverso dessa informação? O que serão então a normalidade e a doença? Algumas perguntas para as quais os novos médicos terão de encontrar respostas.

Então, se assim é, a nova biomedicina terá também importantes implicações para a educação médica. Duas, pelo menos, parecem-me essenciais. A primeira é a necessidade da incorporação dos novos conceitos e da nova linguagem. Sem eles, não será possível ao médico responder às forças da mudança, consciencializar o poder da nova biologia, as suas implicações

¹ D. Weatherall, *Science and the Quiet Art. Medical Research and Patient Care*, Oxford, Oxford University Press, 1995.

² P. Medawar, *The Threat and the Glory. Reflections on Science and Scientists*, Oxford, Oxford University Press, 1991.

³ L. Archer, «Sonhando com a descoberta do humano na análise do genoma», in *Boletim de Biotecnologia*, 54, pp. 14-15, 1996.

éticas e terapêuticas, assimilar os novos poderes e responsabilidades e fazer tudo isto preservando intacta aquilo a que Tosteson⁴ chamou a unidade entre três visões do ser humano: ser vivo, ser social e ser único.

A segunda implicação é talvez menos evidente, mas não menos importante. Do mesmo modo que a teoria quântica criou novos paradigmas que permitiram uma nova visão do mundo, a biologia molecular, ciência unificadora do fenómeno biológico, originará por certo novas teorias de integração, novas macro e mesoteorias, para usar a terminologia tão cara aos cultores das ciências da complexidade⁵. E uma teoria, dizia F. Jacob, é um modo diferente de olhar as coisas, é a descoberta de novas relações entre os fenómenos e, portanto, a mudança da ordem existente. Tornar-se-á então possível conectar aspectos da biologia humana cuja associação ou coerência pressentimos mas não compreendemos. Assim, talvez que o maior desafio que se ponha hoje às escolas médicas, no que respeita ao ensino da biomedicina, seja, a meu ver, precisamente a preparação intelectual das gerações vindouras para aquilo a que F. Jacob⁶ chamou «outras coerências possíveis nas descrições» porque «a ciência está enclausurada nos seus próprios sistemas explanatórios. Hoje o mundo é mensagens, códigos e informação. Amanhã que análise irá decompor os nossos objectos e reconstituí-los num novo espaço?»

COMPLEXIDADES E OS CAMINHOS DA INCERTEZA

Classical science emphasized order and stability. Now, in contrast, we see fluctuations, instability, multiple choices, and limited probability at all levels of observation. In the classical view, laws of nature express certitude. When appropriate initial conditions are given, we can predict with certainty the future, or retrodict the past. Once instability is included, this is no longer possible, and the meaning of the laws of nature changes radically, for they now express possibilities or probabilities. Here we go against one of the basic traditions of Western thought, the belief in certainty.

Ilya PRIGOGINE, in *The End of Certainty*

Os cientistas que estudam a lógica dos sistemas complexos acreditam que a descrição matemática das possíveis interacções entre as unidades individuais

⁴ D. C. Tosteson, «New pathways in general medical education», in *N. Engl. J. Med.*, 322, pp. 234-238, 1990, e «Learning in medicine», in *N. Engl. J. Med.*, 301, pp. 690-694, 1979.

⁵ W. Stein e F. J. Varela, *Thinking about Biology. An Invitation to Current Theoretical Biology*, Reading, Massachusetts, Addison-Wesley Publishing Company, 1993.

⁶ F. Jacob, *The Logic of Life. A History of Heredity*, Princeton, Nova Jérsea, Princeton University Press, 1993.

e independentes de um sistema permite vislumbrar propriedades emergentes, não antecipadas, desse mesmo sistema (restituindo-as, portanto, num novo espaço). Ideia importante esta, pois é certo que a diversidade e plasticidade dos sistemas biológicos complexos e adaptativos depende da dinâmica da variação das interações entre as suas unidades.

Brian Goodwin lembra também que os organismos complexos são sistemas rítmicos com frequências diferentes, ou entidades rítmicas organizadas. É por isso que, segundo ele, em lugar da homeostase orgânica, o cerne da preocupação na investigação biológica deveria ser a homeodinâmica, pois as variáveis em causa são rítmicas: a temperatura, a respiração, os ritmos cardíacos, os ciclos menstruais — chegou o tempo da cronobiologia. O conceito de homeodinâmica é atractivo, mesmo para o mais fundamentalista dos biólogos, pois é sabido que o reducionismo (estático) da biologia experimental traz problemas: entre eles, a avalanche de informação, as barreiras interdisciplinares criadas pela superespecialização, a hipersimplificação de conceitos, de que a genetização da linguagem quotidiana é exemplo⁷ — para isso contribuindo largamente a mais reducionista das ciências biológicas, a genética molecular.

Há uma ideia, subliminarmente expressa por cientistas e de modo mais explícito pelos *media*, de que todas as descobertas do genoma humano vão mudar para melhor a medicina. E, na verdade, o objectivo do projecto do genoma humano é tentar compreender a base genética não apenas das doenças unigénicas raras, mas virtualmente de todas as doenças humanas, partindo do princípio de que todas as doenças humanas têm uma base genética. Contudo, as consequências imediatas da descoberta de um gene, e já foram identificados milhares, são, em geral, de natureza diagnóstica, permitindo, quando muito, identificar as pessoas em risco de contraírem a doença.

Surge, aliás, aqui um dos maiores riscos da utilização do teste molecular para fins de diagnóstico ou epidemiológicos — o risco que resulta do hiato entre a informação genética e a avaliação realista das suas consequências. Um exemplo bem conhecido dos clínicos é a enorme variação que se pode observar na expressão fenotípica (clínica) de um determinado genótipo mutante. Chama-se a isso *expressividade variável* (ou penetrância) de um gene. A variação pode ser tão grande que vai desde a doença na sua máxima expressão clínica até ao fenótipo aparentemente normal. Mais um dos mistérios que a nova biologia ajudou a desvendar, ao relevar-nos que a expressividade génica é, do ponto de vista molecular, um problema de variabilidade, de conectividade e de pleiotropismo: de variabilidade, porque

⁷ Henk ten Have, «Ethical dimensions of the genome project — geneticization and the social impact of genetic information». conferência proferida no IV Seminário Nacional sobre Poderes e Limites da Genética, Lisboa, 17-18 de Novembro de 1997.

diferentes tipos de mutação no mesmo gene têm repercussões funcionais diferentes; de conectividade, porque a actividade de um gene pode ser modulada pelos produtos de outros genes, que se comportam como *loci* modificadores, pois diluem ou amplificam os efeitos fenotípicos da mutação do primeiro — é a regulação epistática da expressão génica; de pleiotropismo, finalmente, porque a alteração de um produto génico pode interferir na actividade de múltiplas estruturas e perturbar múltiplas funções.

Dois estudos epidemiológicos recentes relativos a um gene que predis põe para os cancros da mama e do ovário, o gene BRCA1, ilustram bem o problema: um estudo feito pelo Breast Cancer Linkage Consortium em famílias com história de cancro da mama mostrou que os portadores de mutações naquele gene têm um risco de contraírem cancro da mama e do ovário, pela idade de 70 anos, de 85% e de 60%, respectivamente — uma altíssima penetrância. Contudo, um estudo diferente, por Struewing e colaboradores, incidindo, não em famílias de alto risco, mas na população askenhazi, na qual a incidência de mutação BRCA1 é de 1%, o risco de cancro aos 70 anos era de 56% para o cancro da mama e de 16% para o cancro do ovário. Como se explica então a diferente penetrância da mesma mutação no mesmo gene em populações diferentes? Uma explicação possível é a de que as famílias portadoras da mutação BRCA1, e com alta incidência de cancro, sejam também portadoras de outros genes facilitadores da eclosão da neoplasia, ou partilhem factores ambientais de risco, ou ambas as coisas.

Aliás, a complexidade aumenta se considerarmos, para além do genoma e da célula (ou o indivíduo), um terceiro interveniente neste problema da relação genótipo-fenótipo — o contexto e a circunstância em que o genótipo se expressa, ou seja, o ambiente. Mais uma vez, é prudente lembrar que na relação gene-fenótipo estão em causa vários níveis de «ambiente»: para cada gene individual, o ambiente imediato é o próprio genoma. A epistasia, acima mencionada, é um reflexo da importância funcional deste microambiente molecular. Vem em seguida o ambiente celular e orgânico — basta lembrar as complexas influências autócrinas, parácrinas ou endócrinas que actuam na regulação da expressão génica. O terceiro nível é o ambiente externo, nas suas dimensões social, física e biológica. Curiosamente, destes três níveis, o primeiro e o terceiro serão, provavelmente, os grandes responsáveis pela extrema complexidade do estudo genético das doenças poligénicas e multifactoriais, de que as doenças cárdio-vasculares mais frequentes são o paradigma.

O conhecimento integral do genoma humano não é, portanto, senão um ponto de partida. Muito tempo passará até que se compreenda o funcionamento do genoma na sua totalidade. Se não, vejamos, em 1990 começou o projecto do genoma humano e, com ele, os métodos de sequenciação automática. A entrada de sequências génicas nas bases de dados informáticas passou a ser tão grande que rapidamente excedeu as publicações respectivas,

começando a crescer exponencialmente a partir de 1995⁸. Começa então aqui um enorme hiato entre a informação estrutural do genoma humano e o respectivo conhecimento funcional. Numa tentativa de preencher esse hiato, surgiram as análises genómicas comparativas, feitas, elas também, por meios informáticos (era o início da biologia *in silico*, como alguns lhe chamam)⁹. Justificava-se a comparação, pois a biologia do desenvolvimento descobrira, entretanto, a conservação filogenética de genes, de grupos génicos e das respectivas proteínas. Esbatiam-se, assim, as fronteiras interespecies e o cientista biomédico passava a olhar com mais atenção e respeito para o que os genomas da mosca, ou do ratinho, ou da minhoca, lhe poderiam ensinar.

Depressa se constata, contudo, a enorme frequência dos erros de sequenciação, bem como a impossibilidade real de proceder à confirmação sistemática de resultados (v. nota 8). Pior ainda, os métodos convencionais de análise funcional depressa se revelaram incapazes de acompanhar a explosão dos dados do genoma. Daí, mais uma vez, o recurso a meios puramente informáticos para predição de função génica, os quais, não por incapacidade própria, mas pelas insuficiências dos dados que analisam, não são fiáveis. Em face de uma tecnologia de predição de função génica sofisticadíssima mas de rigor duvidoso, a alternativa foi o retorno ao campo das hipóteses, o retorno à incerteza. Se é certo que muitos destes problemas são de natureza técnica, ultrapassáveis com o tempo, outros há de ordem mais fundamental — por exemplo, o facto de um gene poder originar várias proteínas com funções subtilmente diferentes, dependentes do contexto, da contigência externa; o facto de experiências de inactivação génica em animais mostrarem que a perda de função de alguns genes não origina fenótipo, ou porque os níveis de análise são inadequados para a detecção do mesmo, ou porque a função do gene é redundante no organismo, ou porque é mera relíquia evolutiva, sem função actual, ou ainda um protogene, criatura à espera de oportunidade evolutiva para se expressar.

E eis que em meados dos anos 90 surgem novos métodos de genética funcional e de estudos proteómicos — tecnologias de larga escala que procuram analisar múltiplos genes e proteínas simultaneamente — e que conduzem a uma informação muito mais abrangente, mas também mais superficial, da actividade do genoma. São tecnologias que oferecem uma poderosa visão holística da biologia e, com ela, novas perspectivas para abordagem do problema biológico em si: o que é que esta proteína faz neste sistema biológico, qual o seu papel no teatro global, no contexto histórico a que pertence, nas circunstâncias reais? É o regresso da abordagem teleológica ao pensamento biológico (homeodinâmica, em lugar de homeostase?).

⁸ M. S. Boguski, «Biosequence exegesis», in *Science*, 286, pp. 453-455, 1999.

⁹ «Capitalizing on the genome» (editorial), in *Nature Genetics*, 13, pp. 1-5, 1996.

Como alguém disse (v. nota 8), aproxima-se uma biologia de sistemas, em que o repositório estático da biologia será substituído pela célula «virtual» dinâmica, na qual as suas propriedades e comportamentos possam ser modelados, simulados e representados na sua interacção dinâmica.

É possível que assim seja, mas talvez seja bom lembrar de novo as palavras de F. Jacob: «O programa genético não prescreve somente um plano biológico. Também lhe impõe um limite [...] Nos inteiros culturais e sociais surgem objectos que funcionam por princípios estranhos aos níveis inferiores (conceitos de democracia, propriedade, por exemplo) — isto significa que a biologia está diluída no estudo do homem, tal como a física o está no estudo da célula [...] será possível em breve analisar os mecanismos moleculares das sinapses, a articulação de células nervosas, a conexão anatómica em que se baseia o sistema nervoso. Mas assunto diferente é descrever um sentimento, uma decisão, a memória [...] e nada mostra que tal venha a ser possível não apenas pela complexidade, mas porque desde Godel que sabemos que um sistema lógico não é suficiente para a sua própria descrição.»

NOVOS PARADIGMAS DE CONHECIMENTO

Em 1944 Erwin Schrödinger interrogava-se quanto à natureza da vida numa célebre série de conferências dirigidas a jovens físicos e proferidas no Trinity College em Dublin. Intitulou-as «What is life?»¹⁰ e publicou-as um ano depois num pequeno livro de 100 páginas, com o mesmo título, peça de culto desde então para todos os que apreciam a largueza de pensamento em ciência. Quarenta anos mais tarde, Freeman Dyson, noutra obra notável, desta vez dirigida à origem da vida¹¹, lembra que o livro de Schrödinger é seminal não porque contenha a resposta definitiva à pergunta em causa, mas porque formula de modo brilhante as questões certas. No tempo as questões eram claras — quem quisesse saber o que era a vida deveria ser capaz de explicar qual a estrutura física do material que duplica quando os cromossomas de uma célula duplicam, como se dá essa duplicação, como é perpetuada a individualidade desse material ao longo das gerações celulares, como é controlado o metabolismo das células e qual a base da diversidade estrutural e funcional dos organismos superiores.

O que distingue uma pergunta certa da especulação preguiçosa, para usar de novo uma expressão de Dyson, é que a primeira é testável pela ciência experimental — as perguntas de Schrödinger não só eram experimentalmente testáveis, como viriam a constituir a força motriz de uma ciência nascente,

¹⁰ Erwin Schrödinger, *What is Life?*, Cambridge, Cambridge University Press, 1967.

¹¹ Freeman Dyson, *Origins of Life*, Cambridge, Cambridge University Press, 1997.

a biologia molecular. O que se seguiu é do conhecimento de todos: a descoberta da dupla hélice de ADN, do código genético, da regulação da expressão génica, as novas tecnologias da genética molecular, o projecto do genoma humano. As implicações da nova biologia molecular na prática médica foram enormes, mas é bem possível que a mais importante de todas resulte daquilo a que Thomas Khün chama a sua dimensão de ciência não «normal», de ciência de perturbação social, tão revolucionária quanto o foi a ciência de Copérnico e de Galileu, de Newton ou de Darwin.

É provável que uma das razões para o carácter disruptivo da biologia molecular decorra da natureza especial, «não privada», do conhecimento genético¹² — um conhecimento que trata uma realidade física que não é pertença exclusiva de cada um, pois é também história progressa, memória dos que nos precederam e herança dos que nos sucederem. O conceito é de raiz mendeliana, não é novo, mas o mesmo já não poderá dizer-se quanto às consequências da acessibilidade a esse conhecimento. Basta pensar que a genética chamada preditiva, a caracterização fina do genoma de cada um à procura da anomalia oculta, está ao nosso alcance desde já e os problemas que se avizinham são complexos. Há quem pense que a sequenciação total do genoma humano, prestes a ser concluída, nos encaminha a passos largos para um tempo de maior certeza, ao permitir identificar com rigor o genótipo desviante da norma. Há, contudo, questões importantes que se vão pôr à prática médica. Uma delas é a de saber como encontrar a «norma» no seio da extrema diversidade molecular do genoma humano (a constatação dessa diversidade é, aliás, um dos produtos mais visíveis do projecto do genoma humano). Outra é a que emerge da enorme assimetria entre os conhecimentos estrutural e funcional dos genes — genes que se relacionam entre si de modo intrincado e que respondem plasticamente e de forma não previsível ao ambiente que os protege e agride. É especialmente difícil, se não impossível, prever que consequências perversas nos trará uma visão genómica da normalidade e patologia humanas que negligencie a complexidade subjacente à relação entre genótipo e fenótipo. Há, no entanto, uma outra dimensão da natureza «não privada» do conhecimento genético, menos discutida e que merece, a meu ver, um olhar especialmente atento da medicina.

Segundo a nova biologia do desenvolvimento, a formação de um organismo é um fenómeno geneticamente divisível em etapas discretas, sendo cada etapa, ou operação de desenvolvimento, regida por um grupo de genes funcionalmente interligados¹³. Garcia Bellido chamou a estes grupos génicos

¹² Henk ten Have, «Ethical dimensions of the genome project — geneticization and the social impact of genetic information», 1997.

¹³ Françoise Huang, «Syntagms in development and evolution», conferência proferida no curso de Biologia do Desenvolvimento, programa Gulbenkian de doutoramento em Ciências Biomédicas, Janeiro de 1998.

sintagmas evolutivos. O conceito prevê que qualquer perturbação que interfira na inter-relação funcional entre os elementos de um sintagma originará um fenótipo mutante — previsão que tem sido amplamente demonstrada em diversos modelos experimentais. São muitos os exemplos de grupos génicos que obedecem ao critério operacional de sintagma evolutivo: uns encarregam-se do estabelecimento dos grandes eixos do plano corporal, aqueles que determinam em todos nós o que é anterior e posterior, dorsal ou ventral; outros coordenam a segmentação do corpo ou a formação de órgãos dos sentidos; outros ainda são responsáveis pelo aparecimento de asas, ou de antenas, ou de membros. O que está em causa num sintagma é o desenho de um plano arquitectónico, seja pelo estabelecimento de coordenadas espaciais, seja pela construção formal de uma estrutura definida, funcionalmente coerente e adequadamente localizada. Esta noção é importante sobretudo se a virmos à luz de algumas propriedades que emergem do conceito de sintagma evolutivo.

A primeira é que, por definição, os genes de um sintagma estão conectados entre si, isto é, o produto codificado por cada gene individual actua directamente sobre outro, ou outros, dos seus parceiros. Uma conectividade deste tipo confere ao sintagma uma robustez significativa, tornando-o resistente à mudança. É, presumivelmente, essa robustez que explica a extraordinária conservação filogenética dos sintagmas evolutivos ou, como alguns dizem, a sua inércia evolutiva. Esta conservação é tão grande que é possível proceder à troca experimental de sintagmas entre espécies diferentes e observar a manutenção das suas propriedades funcionais. Em segundo lugar, cada sintagma individual, empenhado numa determinada operação de desenvolvimento, coexiste com outros sintagmas envolvidos noutras operações de desenvolvimento do mesmo organismo. Não há, portanto, impedimento teórico em considerar que cada sintagma individual seja, por sua vez, um elemento constituinte de sintagmas mais complexos. Existe mesmo evidência experimental de que os mesmos sintagmas elementares podem ser reutilizados de formas diferentes em espécies diferentes. Uma reciclagem tornada possível porque, ao contrário do que se passa na conectividade intergénica dentro de um sintagma singular, as relações entre sintagmas independentes são mais «relaxadas», dependendo, por vezes, apenas de um ou dois genes. A inércia do sintagma complexo é, pois, menor do que a do sintagma elementar, tornando-o mais permissivo à mudança.

O desenvolvimento de um organismo surge, assim, como um fenómeno descontínuo, não linear, de estrutura modular, resultante de um outro nível de conectividade, desta vez entre sintagmas individuais. É evidente que a modularidade do desenvolvimento e as suas possibilidades combinatórias trazem consigo um enorme potencial de diversidade, a qual pode agora ser compreendida como o produto de novas conectividades entre sintagmas individualmente

conservados. Mas trazem também as coordenadas que limitam o universo das possibilidades do desenvolvimento de um organismo — a natureza sintagmática do desenvolvimento é, em si mesma, sinónimo de constrangimento. Um constrangimento endógeno a adicionar às forças exógenas de selecção darwiniana.

O problema da diversidade merece um comentário adicional. Diversidade é, como vimos, uma propriedade emergente de opções combinatórias entre sintagmas elementares. Está aqui, portanto, implícita a liberdade de escolha entre um universo de possibilidades, limitado apenas pelos constrangimentos impostos pelas leis da física e pela contingência histórica do acontecimento, isto é, o tempo e o espaço em que ocorre. O conceito é, mais uma vez, rico em implicações, porque liberdade de escolha é, em geral, indissociável da probabilidade de erro. Neste contexto, é interessante observar o modo como a natureza encara o erro biológico. A análise da estrutura de proteínas em espécies diferentes, por exemplo, mostra que as regiões filogeneticamente conservadas coincidem com os domínios funcionais da molécula, tais como locais de interacção com outras proteínas ou centros activos de uma enzima. As restantes regiões da proteína mostram, em geral, uma enorme diversidade na sua constituição em aminoácidos. Por outras palavras, as mutações génicas responsáveis pela variação de aminoácidos em locais funcionalmente menos importantes são perfeitamente toleradas durante a evolução.

Tolerância e intolerância ao erro parecem, assim, coabitar no processo evolutivo, em delicado balanço, como se a natureza quisesse com isso preservar o que de melhor foi conseguindo (Gerhart e Kirschner chamam-lhe preservação da optimalidade¹⁴), sem, contudo, descuidar novas oportunidades de mudança. O erro genético surge, pois, como poderosa força de diversidade e, portanto, de adaptabilidade. Não será então surpreendente que a evolução possa usar o erro genético, mesmo quando biologicamente nocivo, para fins de adaptabilidade. Exemplo paradigma de um oportunismo evolutivo deste tipo é a persistência de mutações nos genes da hemoglobina em populações da África central, do Mediterrâneo ou do Sul da Ásia. Muitas destas mutações são, quando homozigóticas, causadoras de anemia tão grave que a morte vem, em geral, antes da idade de procriação. Razão mais do que suficiente para que fossem darwinianamente eliminadas, não se desse o caso de a anomalia ser, para o indivíduo heterozigótico, uma vantagem de sobrevivência. É que a deficiente hemoglobinizacão dos glóbulos vermelhos constitui ambiente hostil para o parasita da malária, endémico naquelas regiões. É bem possível que mutações noutros locais do genoma humano, tão prevalentes em algumas populações (a da fibrose quística, por exemplo), representem também estratégias de adaptação

¹⁴ John Gerhart e Mark Kirschner, *Cells, Embryos and Evolution*, Malden, Massachusetts, Blackwell Science, 1997.

a agressões externas ainda desconhecidas. Como se houvesse um desígnio homeostático no processo evolutivo. Repare-se que um corolário destas observações é a necessidade de redefinir o próprio conceito de *fitness* genética, um problema maior quando se equaciona a análise do genoma humano numa perspectiva de diagnóstico genético ou de intervenção terapêutica.

Estamos, pois, perante a necessidade de mudar o modo como abordamos, conceptual e metodologicamente, a genética humana, em geral, e a genética do desenvolvimento, em particular. Mais do que procurar a relação binária simples, gene-proteína, como é próprio dos estudos genómicos convencionais, o que importa agora é a análise dos programas em si, a identificação dos seus sintagmas elementares e a forma como se estabelecem as respectivas conectividades funcionais. Por outras palavras, aproxima-se rapidamente a era pós-genómica da medicina, na qual ao primado dos genes como objecto de estudo se sucederá o da visão integrada das suas inter-relações funcionais no organismo como um todo, bem como a necessidade de esclarecer a enigmática interpenetração do genoma com o ambiente externo.

Em que medida pode uma mudança deste tipo interferir na forma como olhamos a doença, ou a normalidade, no homem? Talvez possa afirmar-se que a consequência imediata mais importante é a aquisição de novas formas de autoconhecimento. A existência de unidades modulares de desenvolvimento constituídas por genes com estrutura e função conservadas ao longo de milhões de anos de evolução molecular legitima a extrapolação para o humano da informação biológica obtida noutras espécies (um outro tipo de *translational research*) e diz-nos que a memória genética é trave mestra da evolução e que os jogos de conectividade entre esses módulos elementares são a força catalisadora da diversidade. À primeira podemos ir buscar parentes ocultos e com eles aprender mais sobre nós mesmos. Os segundos instruir-nos-ão sobre os fundamentos biológicos das diferenças que nos separam e enriquecem. Trata-se, em qualquer dos casos, de tarefas para a nova bioinformática, para o novo mundo da biologia *in silico*. Até aqui as bases de dados onde diariamente se introduz a avalanche dos resultados de sequenciação genómica de várias espécies, incluindo a nossa, têm servido para desvendar homologias inesperadas entre genes (ou proteínas) de espécies diferentes, bem como diferenças, de certo modo também inesperadas, entre genes de indivíduos da mesma espécie. Delas dependem os estudos de genética populacional, a elas se deve a descoberta de funções insuspeitadas para tantos genes humanos. Agora há que juntar ao arsenal das correlações informáticas a nova visão sintagmática da evolução e do desenvolvimento, esperando que daí resultem novos instrumentos de compreensão da fisiologia e patologia humanas. Aproximam-se estranhos desafios à medicina do próximo século, que dependerá cada vez mais do surgimento de uma nova ciência de integração — uma nova fisiologia e patologia, alicerçadas em novos ramos da matemática e da teoria de probabilidades.

É que, como diz Michael Ruse, «it is truly a mistake to think that there is genetics, and then there is human genetics [...] the two are one, with human genetics being part of genetics per se»¹⁵.

DA GENÉTICA MOLECULAR AO RISCO EUGÉNICO¹⁶

De que falamos quando falamos de eugenia? História e evolução de um conceito

The eugenic movement flourished well in Great Britain in the early part of the century and among its followers are founder figures of human genetics: Karl Pearson, Fisher, Haldane, Penrose — all men of great quality. The eugenics movement caught on for a time in many countries. USA under the auspices of J. Rockefeller, Charles Davenport set up Eugenic Record Office in Cold Spring Harbor, to which men and women came for courses and training in human heredity and field research techniques. Once indoctrinated they were sent off into the community with a trait book. The data were collected and returned to the Eugenics Record Office and catalogued. In 1914, 30 states had enacted new marriage laws, which restricted marriage among the unfit of various categories. The first state sterilization law appeared in 1907. Remembering the early successes of the eugenics movements we cannot ignore the concerns regarding the misuse of genetic knowledge for eugenic purposes.

DAVID WEATHERALL,
in *Science and the Quiet Art. Medical Research and Patient Care*

Em 1883 Francis Galton introduziu a palavra «eugenia» para caracterizar a ideia de que, interferindo no processo de selecção natural através do cruzamento selectivo de indivíduos, era possível obter uma melhoria da espécie humana. Era um conceito emergente do recém-criado darwinismo social, o qual aplicava o princípio da selecção natural à sociedade humana, acreditando que sobrevivência é sinónimo de melhor equipamento genético. Na definição original de Galton, «eugenics as the study of the agencies under social control that may improve or impair the racial qualities of future generations, either physically or mentally», a eugenia era uma ciência. Não deixa, aliás, de ser interessante que o próprio Galton tenha tido dúvidas sobre o real valor da

¹⁵ Michael Ruse, «Knowledge in human genetics: some epistemological questions», in R. F. Weir, S. C. Lawrence e E. Fales (eds.), *Genes and Human Self-Knowledge. Historical and Philosophical Reflections on Modern Genetics*, pg. 35-45, Iowa City, University of Iowa Press, 1994.

¹⁶ Mestrado de Bioética, Faculdade de Medicina de Lisboa, 22 de Setembro de 1999.

eugenia, tendo debatido o conceito com Darwin, que era primo dele, interrogando-se sobre se «tal aventura não seria fútil e irrelevante e presumivelmente susceptível de distrair a atenção de reformas sociais urgentes». Contudo, a eugenia é geralmente conotada com movimento social ou de política social. Bertrand Russel definia-a como «the attempt to improve the biological character of a breed by deliberate methods adopted to that end».

São, na verdade, as implicações práticas da eugenia, implícitas na definição de Russel, que explicam a preocupação social sobre a mesma. Como lembra Diane Paul:

O denominador comum do pensamento eugénico é o de que o desejo individual se deve subordinar ao interesse público. Nos desejos individuais incluem-se naturalmente as decisões reprodutivas, as quais, tendo consequências sociais, devem ser matéria de preocupação social. Nesta perspectiva, a natureza eugénica, ou não, da nova genética, sobretudo quando está em causa a oferta de serviços e testes genéticos, dependerá essencialmente da motivação (social ou privada) subjacente a esses serviços: se a motivação for a melhoria da qualidade da população (Dennis Karjala afirma que todo o raciocínio de custo/benefício acerca da reprodução é eugénico na essência), a tonalidade é claramente eugénica, enquanto, segundo alguns, já não o será se a motivação for o aumento do leque de escolhas individuais. Note-se que a própria noção da livre escolha, tão cara à sociedade moderna, levanta, por sua vez, pelo menos dois problemas: um é o de que a «livre escolha» pode constituir álibi para uma intenção disfarçada — por exemplo, é politicamente mais fácil defender o aborto numa perspectiva de escolha individual do que de poupança de custos sociais. Por outro lado, o facto de decisões privadas, quando apreciadas colectivamente, poderem ter efeitos populacionais (há mesmo quem avise que uma nova eugenia vai surgir em resultado de uma multidão de decisões voluntárias, e não fruto de decisões estatais). Assim sendo, a motivação *per se* não basta para definir a natureza eugénica do procedimento. Talvez que critério mais adequado seja o da *natureza das consequências* do procedimento. Nesta perspectiva, mais pragmática, um aborto decidido na sequência de um diagnóstico pré-natal é um comportamento eugénico. Se incluirmos aqui as consequências não antecipadas da nova genética, então toda a genética médica pode ter implicações eugénicas. Contudo, uma das posições prevalentes é a de que a eugenia implica políticas deliberadas com propósito social e com um elemento de coacção. Coacção esta que, por sua vez, carece de definição. Resumir-se-á à presença de barreiras ou imposições legais? Ou será que a capacidade prática de aceitar ou recusar uma medida (por exemplo, aborto livre *versus* pressão indirecta devido a carências sociais ou económicas) não é também uma forma indirecta de coacção? [Paul, 1994.]

Feitos estes reparos introdutórios, talvez seja útil lembrarmos alguns acontecimentos da história dos movimentos eugénicos desde que a ideia foi introduzida em finais do século passado.

Nos Estados Unidos da América, entre 1900 e 1924, a eugenia desenvolveu-se como disciplina independente, generalizadamente apoiada por professores universitários e industriais. Em 1906 foi criado o American Breeders Association's Special Committee on Eugenics. O comité apoiava projectos de investigação sobre deficiência mental, insanidade, epilepsia, criminalidade, surdez e mutismo.

Em 1914, o sociólogo Edward Ross afirmava que os eslavos e os hebreus eram *unique races inferior in good looks, stature and physique, morality, vitality, and natural ability*.

Em 1916, a eugenia fazia parte do *curriculum* pré-graduado das Escolas Médicas de Harvard, Colúmbia, Cornell, Brown e da Universidade de Wisconsin. No seu livro *The Passing of the Great Race*, Madison Grant escrevia que a natureza operava de acordo com o princípio da preservação de uma hierarquia de «tipos» de espécies, com os nórdicos no topo. Segundo ele, a protecção do carácter político, cultural e, sobretudo, biológico dos EUA obrigava a uma restrição de imigração proveniente de nações não nórdicas. Nesta altura, aquilo que se considerava evidência científica servia de suporte intelectual e legitimava a teoria do *determinismo racial*, segundo o qual os grupos étnicos estariam mais ligados pelas constituições genética e física do que pela cultura ou pela geografia — fornecia-se assim ao Congresso o argumento para a instituição do Immigration Restriction Act de 1924, o qual impunha, pela primeira vez, quotas rígidas à imigração para os EUA (proibição de elementos vindos da Ásia e da Europa do Sul e do Leste). Em 1926 é fundada a American Eugenics Society.

Enquanto isto se passava na América, em 1905, na Alemanha, Ploetz e Rudin fundavam a Sociedade para a Higiene Racial. O conceito de higiene racial tinha sido introduzido em 1894 pelo próprio Ploetz, um darwinista social de grande prestígio. Ploetz e Rudin, bem como outros intelectuais alemães, chamavam a atenção para a necessidade de o Estado intervir naquilo que eles consideravam ser o começo da deterioração da espécie humana, causada pelo impacto dos cuidados médicos na sobrevivência dos deficientes e dos menos dotados em geral, os quais, admitia-se, tinham muito maiores capacidades procriadoras do que os normais.

Em 1907 é fundada a Sociedade Internacional para a Higiene Racial, em 1919 o Instituto de Genealogia e, a partir de 1920, a higiene racial tornava-se parte integrante da ciência médica na Alemanha. Surge o primeiro jornal racial e anti-semítico e a linguagem política é infiltrada por metáforas médicas — *necessário tratar o país, higiene racial é biologia aplicada*, etc. Em 1927, o Instituto de Antropologia Genética Humana e Eugenia patrocina estudos na hereditariedade de múltiplas doenças (e também da estrutura da orelha, de padrões menstruais, padrões raciais, tipos sanguíneos, gémeos

criminosos, etc.). Em 1934 havia na Alemanha 1000 médicos treinados em «cuidados genéticos e raciais».

Em 1922, a Suécia cria o Instituto de Biologia Racial, o primeiro no mundo, e começa um programa de esterilização de mulheres deficientes e com problemas sociais (a primeira esterilização conhecida tinha tido, aliás, lugar nos EUA em 1889 num prisioneiro).

De 1907 a 1941, nos EUA contabilizavam-se 38 000 esterilizações baseadas em critérios eugénicos e na Finlândia 11 000 e 4000 abortos forçados. No Canadá foram esterilizados 2500 indivíduos, desde síndromas de Down a imigrantes iletrados e delinquentes.

Foi, pois, neste cenário internacional que os nazis chegaram ao poder em 1933. O terreno estava maduro, com a profissão médica activamente envolvida em programas eugénicos. Há números que falam por si: em 1929, quatro anos antes de Hitler subir ao poder e dez anos antes da invasão da Polónia, foi criada a Liga dos Médicos Nacional-Socialistas. Em 1933 contava já com 6% dos médicos alemães pré-Hitler e coordenava a política médica nazi, que tinha como um dos objectivos expressos eliminar os judeus. É importante reflectir no facto de os médicos terem sido a classe profissional que mais aderiu ao Partido Nacionalista — em 1942, 38 000 médicos (50%) e 9% das enfermeiras tinham aderido ao partido. A grande maioria, tal como os seus colegas americanos, abraçava a teoria da supremacia nórdica e aceitava os protocolos de higiene rática emanados do darwinismo social. O que a ideologia nazi fez a mais foi juntar, sob os auspícios do Estado, a este movimento internacional a demonização e desumanização de determinados grupos sociais.

A pergunta que muitas vezes tem sido feita é a do que terá levado a profissão médica a aderir tão maciça e entusiasticamente à doutrina nazi. Foram várias as razões, todas elas comezinhas, desde as promessas do nacional-socialismo de restaurar a honra e dignidade da profissão ao papel atribuído aos médicos na reparação da enorme humilhação da primeira guerra mundial, até problemas de ordem mais prática, como o desemprego crescente, a par com a supremacia dos judeus na profissão. Em Berlim, 60% dos médicos eram judeus, acusados pelos colegas não judeus de praticarem uma medicina demasiado orientada para o lucro e também demasiado especializada.

O programa nazi de higiene racial passa, portanto, a ser um grande objectivo da profissão médica. Incluía três medidas: (1) a esterilização sem consentimento, legislada em 1933 (e vigorosamente apoiada pela Sociedade Americana), foi um alicerce para o posterior holocausto. Médicos treinados em patologia genética competiam por quotas de esterilização e mais de 350 000 a 400 000 esterilizações (1% da população) foram feitas antes do holocausto; (2) as leis de Nuremberga retiravam a cidadania a judeus e proibiam o casamento entre judeus e não judeus, seguindo aqui, mais uma vez, a política americana de casamentos

entre negros e brancos; (3) a terceira medida era a eutanásia. Em 1939 Hitler determinou que alguns médicos fossem encarregues de providenciarem uma morte misericordiosa a doentes considerados incuráveis [começaram com crianças — 5000 (fome, frio, cianeto); mais tarde, adultos com vidas inúteis em hospícios — 70 000. Em 1940, a eutanásia era *rotina* nos hospitais alemães]. O programa era organizado por médicos, alguns professores em universidades importantes, que faziam a sua consultadoria à distância, baseando-se em questionários enviados por colegas. Assim, os médicos não só foram um instrumento da política nazi, como participaram activamente na teorização, planeamento, iniciação e administração dos programas de homicídio em massa. Fizeram-no por endoutrinação, por carreirismo, por inveja e por ambição. Após a guerra veio o silêncio, a negação e explicações desculpabilizantes. Muitos restabeleceram, inclusivamente, as suas posições domésticas e internacionais.

A história dos movimentos eugénicos na primeira metade deste século nos EUA e na Europa revela, portanto, com toda a clareza, o papel determinante da profissão médica na defesa e execução de princípios eugénicos.

As lições do passado

Como bem lembra Barondess, há, pelo menos, três grandes lições que a profissão médica deve retirar deste passado tão recente:

1. A primeira é o enorme perigo subjacente a programas clínicos ou de investigação que assentem em conceitos ou critérios de hierarquia de valor humano;
2. A segunda é a de que o *ethos* médico não é imutável e pode ser gravemente distorcido por forças políticas e sociais e por perversões na aplicação da ciência e tecnologia;
3. A terceira é a de que os valores centrais da medicina requerem protecção, protecção essa que deverá vir, especialmente, de uma classe vigilante, informada e preocupada com esses mesmos valores.

Sendo as lições tão claras, a pergunta que se põe é a de saber se foram bem aprendidas. Recordemos aqui um episódio que se passou no julgamento de Nuremberga, no pós-guerra, tão importante quanto perturbador: um dos peritos americanos enviados ao julgamento, Andrew Ivy, médico de grande prestígio e vice-presidente da Universidade de Illinois, tinha sido nomeado pela American Medical Association para a representar no julgamento. Na altura, num artigo da revista *Time*, Ivy era apresentado como «one of nation's top physiologists and the conscience of US science». Ivy tinha ouvido um colega alemão criticar seriamente experiências sobre malária feitas em prisioneiros no seu estado natal, no Illinois, opinião habilmente utilizada pelos advogados de defesa dos acusados. Preocupado com a hipotética comparação das atrocidades

nazis com a investigação científica americana, Ivy regressou a casa e pediu de imediato ao governador do estado, Dwight Green, que nomeasse um comité de inquérito às condições éticas em que as experiências tinham sido feitas. Green assim fez, e 6 cidadãos, médicos e não médicos, foram convocados para levarem a tarefa a bom porto, presididos por Ivy. O comité nunca chegou a reunir, mas Ivy, uns meses mais tarde (Junho de 1947), no julgamento, apresenta o relatório Green, como passou a ser chamado, lendo as respectivas conclusões e com isso esclarecendo, de uma vez por todas, a exemplaridade do comportamento ético dos investigadores americanos. Ivy tinha forjado o relatório! Regressado a casa, escreve aos outros membros do comité, explicando, sem desculpas, que tinha decidido avançar para a redacção do relatório sozinho por imperativos da proximidade do seu testemunho no julgamento. O grupo viria a reunir duas vezes, modificando ligeiramente duas conclusões do relatório, mas acabando por afirmar peremptoriamente a absoluta integridade ética da experimentação americana nas prisões do Illinois. O relatório Green reflectia, portanto, a recusa total (e cega) dos médicos americanos em admitirem qualquer comparação, ainda que remota, com a medicina nazi. Com isso legitimou a ausência de reflexão sobre as difíceis questões éticas levantadas pelo seu próprio trabalho, mostrando como é fácil à profissão médica reconhecer e condenar com veemência a ameaça aos direitos humanos praticada por colegas noutros países e quão difícil é reconhecer o demónio dentro de casa. Não tinham aprendido nada!

É bom lembrar que não foi apenas na América que a lição foi mal aprendida. Na Suécia, por exemplo, mais de 60 000 pessoas foram esterilizadas em quarenta anos, até 1976, com base numa lei de 1926 (abolida em 1976). Os critérios eram a presença de características rácicas não desejáveis, qualidades inferiores, tais como atraso mental, visão deficiente, apetite sexual não saudável. Muitos estavam em instituições mentais. Durante anos não se viu surgir qualquer preocupação ética levantada pelo holocausto. Curiosamente, o governo sueco lembrou-se agora de investigar as razões que levaram a este programa de esterilização forçada (talvez devido à chuva de pedidos de indemnização das vítimas). A ministra da Saúde sueca classificou estes actos como bárbaros e o governo concentra agora a atenção na compensação financeira às vítimas.

Por outro lado, em 1995, o presidente Clinton nomeou um comité para a avaliação de experimentação com radiações desenvolvida durante a guerra fria. Uma das questões que a comissão levantou foi a de saber que influência tinha tido o código de Nuremberga na prática de experimentação humana nos EUA. A conclusão foi a de que até aos anos 60 não tinha tido nenhuma. Quando interrogados sobre a importância do código, a resposta típica dos médicos americanos era «it was a good code for barbarians but an unnecessary code for ordinary physicians». A própria comunicação social enaltecia a experimentação humana praticada nos EUA como eticamente irreprovável, raras sendo as vozes profissionais ou leigas que pusessem em causa a adequação dos métodos aos princípios de Nuremberga. A situação

começa a mudar nos anos 50. O I Congresso de Neuropatologia, em Roma, em 1952, pediu ao papa Pio XII que abordasse «the moral limits of medical methods of research and treatment», o que ele fez numa alocução que viria a ter forte influência na comunidade médica mundial. Em 1959, a National Society for Medical Research discute publicamente os problemas da experimentação humana e a importância do código de Nuremberga é reiterada como guia moral na investigação humana. Segue-se um debate intenso sobretudo acerca dos constrangimentos irrealistas de algumas cláusulas do código que conduz, em 1964, à Declaração de Helsínquia, patrocinada pela Associação Médica Mundial, onde se procura adequar o código de Nuremberga às realidades da investigação médica moderna.

Apesar do progressivo acordar de consciências e da consequente rejeição de medidas eugénicas no mundo ocidental, em 1995 o governo chinês publica uma lei, chamada lei materna e infantil, claramente designada por eugénica pelos próprios legisladores, que contém artigos onde se refere a necessidade de evitar casamentos, de forçar a contracepção, a esterilização e o aborto, aquando de doenças hereditárias graves (conceito que não é definido). A lei causou, nas principais revistas científicas e médicas, um intenso debate e uma preocupação generalizada. As críticas concentram-se sobretudo na ausência de base científica, no facto de o governo chinês denunciar a existência de 20 milhões de «deficientes genéticos» no país, sem considerar os potenciais efeitos de factores ambientais, como a pobreza, a poluição, etc., bem como de os «nascimentos de inferior qualidade» se concentrarem em regiões desfavorecidas economicamente, e também na fraqueza científica da genética humana na China, onde, por exemplo, o financiamento da investigação ainda se baseia em critérios de correcção política. Muito claramente, os médicos chineses, por razões culturais, têm visões diferentes das dos seus colegas ocidentais quanto, por exemplo, ao uso da informação genética sem consentimento ou à entrega de amostras de ADN a terceiros. A polémica atingiu o auge em 1998, no Congresso Internacional de Genética que teve lugar em Pequim e que foi boicotado por várias sociedades genéticas ocidentais, como forma de protesto contra a lei eugénica chinesa. Numa mesa-redonda especificamente dedicada ao assunto foram aprovadas recomendações em que se reforça a necessidade de consentimento informado dos interessados, bem como da não utilização da tecnologia genética para fins políticos.

A nova genética e o melhoramento génico da espécie. Mitos e realidade

Com esta história pregressa (e contemporânea), não admira que a eugenia tenha uma péssima reputação e que seja a principal preocupação pública levantada pela nova genética e pelo projecto do genoma humano na Europa

e nos EUA. Por isso mesmo, em 1989, na primeira conferência sobre o projecto do genoma humano, em San Diego, Watson afirmava: «We have to be aware of the really terrible past of eugenics, where incomplete knowledge was used in a very cavalier and rather awful way, both here in the USA and in Germany. We have to reassure people that their own ADN is private and that no one else can get it.» É curioso que Watson fale de conhecimento incompleto como razão parcial das atrocidades dos movimentos eugénicos. Embora se diga que a eugenia fundou os seus princípios e práticas em premissas cientificamente erradas, por exemplo, a admissão de que o défice de inteligência era devido a um gene defeituoso de transmissão recessiva, há quem alerte para o facto de que o argumento da «ignorância científica» não explica nem desculpabiliza os desvarios dos movimentos eugénicos da primeira metade do século (v. Paul, 1995).

A relação entre genética humana e eugenia está longe de ser clara e gera visões contraditórias: para uns, o facto de o diagnóstico pré-natal ser, em si mesmo, um processo de selecção fetal torna-o eugénico, por muito que o termo seja evitado. Para outros, a definição é mais estreita e apenas relacionada com um conceito de objectivo social e recurso a meios coercivos. Sendo a eugenia geralmente aceite como coisa má, a evitar a todo o custo, e denunciar tendências eugénicas seja prática social e politicamente correcta, não deixa de ser curioso que, em 1990, a Associação Internacional da Coreia de Huntington e a Federação Mundial de Neurologia tenham subscrito uma recomendação na qual o teste da coreia deve ser recusado a qualquer mulher que *não dê* garantias de que interromperá a gravidez caso o feto esteja em risco. O princípio de autonomia reprodutiva é mesmo posto em causa por muitos. Margery Shaw, por exemplo, que foi presidente da American Society of Human Genetics, dizia que um feto defeituoso não deveria nascer.

Talvez seja mais útil analisar o tipo de preocupações levantadas pela nova genética no que respeita às suas potenciais consequências eugénicas. A matéria tem sido muito discutida, mas as maiores preocupações são claramente as seguintes:

1. A possibilidade de aparecimento de programas governamentais ou com intervenção estatal para melhoramento rácico (o fantasma nazi). Salvador Luria pergunta mesmo se o projecto do genoma humano não transformará o programa nazi de erradicação de judeus ou outros indivíduos «inferiores» através do assassinio em massa num programa mais suave para aperfeiçoar os indivíduos através da correcção do seu genoma. Esta forma de eugenia genética positiva a que Luria se refere é, por enquanto, irrealista — não praticável tecnicamente e com enormes custos (e é bom lembrar que a poupança é um dos motores da eugenia);
2. O crescimento de uma eugenia negativa assente em razões de custo/benefício resultante da escalada do diagnóstico pré-natal a um número crescente de situações genéticas sem consentimento informado (prece-

dentos em curso, desde há anos, são a generalização de testes pré-natais sem consentimento informado, como a ecografia). Poder-se-ia dizer que a preocupação é exagerada, porque qualquer programa de eugenia negativa eficaz teria de dispor de técnicas que detectem os portadores de genes anormais recessivos, tarefa complexa, se lembramos que os heterozigotos para traços genéticos recessivos são fenotipicamente normais (os genes recessivos estão fenotipicamente mascarados no heterozigoto). Programas de detecção de heterozigotos são, portanto, da maior importância para qualquer política de eugenia negativa (recorde-se que Linus Pauling, o homem que identificou o defeito molecular presente na drepanocitose, advogou o *screening* obrigatório da doença na população americana e a tatuagem reveladora na fronte, programa que resultou, tragicamente, na discriminação racial de negros). Melhores resultados foram obtidos para os programas de detecção de talassemia e Tay Sachs, talvez porque se aprendeu alguma coisa com a experiência da drepanocitose. Embora seja verdade que a detecção de heterozigotos na população em geral é difícil, por enquanto também é verdade que o projecto do genoma humano trouxe a possibilidade do *screening* de um número cada vez maior de doenças genéticas. Tal tem incentivado o próprio mercado de diagnóstico, que vai, inevitavelmente, ultrapassar rapidamente as recomendações das sociedades científicas (por exemplo, a execução do teste genético para a fibrose quística, mesmo sem história familiar, contra a recomendação da American Society for Human Genetics em 1992). Ficarão os indivíduos sob pressão para fazerem testes preditivos? Dada a natural repulsão por medidas coercivas, o mais provável é que a pressão venha a fazer-se de forma disfarçada, por poderosas forças não estatais (seguros de saúde, pressão médica, firmas de biotecnologia, advogados, etc.). Actualmente, poucas companhias usam os testes genéticos, mas, à medida que se tornarem mais versáteis e baratos, o seu uso irá generalizar-se. É bom lembrar que, em 1989, o American Council of Life Insurances enviou um relatório aos seus associados para os preparar para o tempo em que as pessoas terão acesso ao seu perfil genético. A sugestão era a de que as companhias deveriam reivindicar acesso igual a essa informação.

Note-se que as decisões de testes genéticos generalizados podem ter também origem médica devido a novos *standards* de cuidados médicos e ao receio de implicações legais e processos por má prática (por exemplo, em 1985, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia recomendou aos seus membros a necessidade de informar todas as grávidas sobre a existência do teste da alfa-feto-proteína no soro, aparentemente por razões legais e não médicas, uma vez que a fiabilidade do teste não tinha sido ainda testada). Há mesmo quem

diga que o grande perigo do mau uso dos testes genéticos está, não na potencial intervenção do Estado, mas sim na não intervenção estatal e na entrega do problema ao mercado livre;

3. *Eugenia de retaguarda*. O receio de que o consumidor venha a exigir o teste genético e o tratamento genético por ansiedade e medo gerados pelo próprio mercado. Acrescente-se que o desenvolvimento de novas técnicas de análise de vilosidades coriônicas, bem como de técnicas não invasivas de análise de células fetais circulantes, e a determinação sexual antes da concepção abrem a possibilidade de escolha para situações não médicas, irresistível, talvez, para muitos.

O que está, portanto, em causa é o mau uso da informação proveniente do projecto do genoma humano e a possibilidade do renascer de uma nova forma de determinismo biológico, bem mais poderoso do que qualquer dos anteriores, porque tecnologicamente mais eficaz e mais invasivo. É muito claro que, à medida que se torna possível prever um número cada vez maior de doenças de base genética, pressões complexas de natureza eugénica irão surgir, com grupos étnicos, e outros, a exercerem pressões significativas para maior investigação de problemas médicos do seu grupo particular. Isto levantará o problema das complexas relações entre ciência e etnicidade ou diferença racial, com subestimação da dimensão social e cultural da doença. O projecto do genoma humano preocupou-se desde o início com estes problemas criando o *program on ethical, legal and social implications*. Este programa indentificou, desde logo, quatro prioridades: (1) assegurar o direito a seguros de saúde àqueles que estão geneticamente em risco; (2) assegurar o direito de emprego aos geneticamente em risco; (3) garantir a privacidade da informação relativa a dados individuais de saúde; (4) promover a educação dos profissionais de saúde (problema da maior importância para a profissão médica e ao qual voltaremos). A privacidade da informação genética levanta problemas únicos e merecedores de reflexão¹⁷.

¹⁷ Há, aliás, um exemplo recente das consequências inesperadas, jurídicas e políticas, que um estudo de epidemiologia molecular pode ter — o grupo de Vogelstein fez um estudo de mutações no gene APC em amostras de arquivo de população askehnazi. Essas amostras tinham sido obtidas para um *screening* populacional da doença de Tay Sachs. O estudo, publicado na *Nature Genetics* em 1996, reportava uma incidência da mutação predisponente para cancro do cólon em 6% desta população. Foi o início de uma controvérsia feroz. Os representantes da comunidade judaica queixaram-se dos perigos de estigmatização social a que a comunidade ficou sujeita e puseram de imediato o problema da legalidade da utilização de amostras de arquivo para estudos genéticos diferentes daqueles para as quais tinham sido obtidas. Surgiu então a ideia de levar o Congresso a aprovar legislação que impedisse a utilização de amostras de arquivo de qualquer comunidade antes de essa utilização ter sido aprovada em consulta directa ou referendo. Uma decisão que teria consequências desastrosas para a investigação genética, como é óbvio.

Há também quem receie que a generalização do diagnóstico molecular traga consigo o extremar do princípio (já existente) de que cada um de nós é responsável pela sua própria saúde. Este apelo à noção de responsabilidade individual tem sido, aliás, crescente nestes tempos de vacas magras, que os serviços nacionais de saúde de todo o mundo ocidental estão a atravessar. A ideia é a de que, se um indivíduo tem acesso a um teste molecular preditivo de uma doença genética grave e incapacitante e decide não recorrer a ele, deve ser prospectivamente responsabilizado pelas consequências adversas que daí possam resultar. Um exemplo: se um casal que sabe estar em risco de ter um filho com uma doença genética diagnosticável e incapacitante opta por não fazer diagnóstico pré-natal, não deve esperar que o serviço nacional de saúde suporte as despesas de assistência no futuro.

A possibilidade de melhoramento genético da espécie humana, por seu lado, merece atenção particular. A transferência génica para a linha germinal é exequível em várias espécies. É, pois, irrealista acreditar na abstenção da prática na espécie humana. Eis por que é importante discutir o problema da forma mais pragmática possível. Um primeiro aspecto a considerar é a informação proveniente das tentativas de melhoramento genético noutras espécies animais e também em vegetais. As lições são importantes. Basta lembrar a falência total das tentativas de criar porcos transgénicos portadores do gene da hormona de crescimento (não cresceram) ou gado transgénico para o gene *c-ski*, para aumentar a massa muscular (a que se seguiu degenerescência muscular). Legumes transgénicos são, por sua vez, menos saborosos e muito mais susceptíveis a infestações por agentes patogénicos do que os normais. Parece que o cruzamento selectivo, tentado durante tantos anos, é muito mais eficaz do que a manipulação genética, talvez porque alelos favoráveis são também seleccionados. Há, pois, muito a aprender antes que o melhoramento genético da espécie humana possa constituir mais do que um sonho (ou pesadelo).

Por outro lado, importa lembrar que a evolução modifica a frequência de alelos numa espécie através de pressão selectiva, estratégia que a engenharia genética não consegue imitar. É, pois, irrealista pensar que a engenharia genética nos dá o poder de controlar a evolução humana. Se novos genes fossem introduzidos na linha germinal humana, os efeitos seriam totalmente negligenciáveis. Gordon ilustra este aspecto com os seguintes números: nascem 11 milhões de crianças por ano. Se um indivíduo geneticamente melhorado tiver o primeiro filho aos 20 anos, terão, entretanto, nascido 2 640 000 000 crianças não modificadas. Se houvesse 1000 transferências genéticas com sucesso, os recém-nascidos melhorados constituiriam apenas 1/132 000 dos recém-nascidos. Mais ainda, nada garante que os indivíduos modificados tenham uma maior robustez biológica, isto é, sejam capazes de se reproduzir melhor do que os outros.

No momento actual, o desconhecimento sobre a tecnologia genética que interfira com a linha germinal é de tal modo grande que nem sequer o consentimento informado poderia ser praticado — não há muito para informar

porque a incerteza é total. Por outro lado, a transferência génica em embriões não é segura: a integração de ADN é aleatória, mutagénica em potência e não há maneira de controlar o número de cópias integradas. A recombinação homóloga em células estaminais embrionárias é pouco segura, associada a taxas baixas de nascimento, morte neo-natal ou intra-uterina. Os obstáculos são, por enquanto, intransponíveis. Mas não o serão sempre — é uma questão de tempo. Talvez o melhor seja preparar a sociedade para o avanço da ciência, em lugar de impedir a investigação básica. No presente, o melhoramento génico não é ético, mas é bom não esquecer que o uso irresponsável da tecnologia não pode ser impedido por legislação.

Implicações para a educação médica

Adivinham-se, portanto, vários e complexos desafios para a profissão médica: um deles é a necessidade imperiosa de articular a ética médica universal baseada nos direitos do homem e guardá-la, em nome da humanidade, contra a subversão e corrupção de governos e corporações. Como lembram Grodin e Annas, «the fact that we are not Nazis does not mean that we are immune from seduction by social, political and economical organizations that seek to corrupt Medicine for their own agendas». Os exemplos recentes de uso de médicos para fins políticos são vários: experiências militares durante a guerra fria (efeitos de radiação) e do Golfo (drogas investigacionais) em violação directa do código de Nuremberga; o uso de médicos pelo governo para eutanásia de pessoas incompetentes; o uso de médicos na administração de drogas letais a condenados à morte; o uso de psiquiatras para controlar farmacologicamente prisioneiros, etc. Mas os médicos precisam de mais do que códigos, precisam de apoio formal de associações médicas que os protejam nas suas decisões, precisam de medidas punitivas rigorosas para quem perverta a ética.

Há quem advogue que é fundamental introduzir no *curriculum* das escolas médicas uma ênfase muito maior no ensino dos direitos humanos. Num inquérito recente a 113 escolas americanas verificou-se que, de 16 itens relacionados com direitos humanos, os referentes a problemas domésticos eram mais frequentemente ensinados do que os de índole internacional e que as escolas públicas eram menos cuidadosas nesta matéria do que as privadas. Em várias faculdades americanas o juramento de Hipócrates foi substituído pela Declaração de Genebra e a Declaração Universal dos Direitos do Homem é entregue a cada estudante.

A educação ética dos estudantes médicos é, evidentemente, da maior importância, mas a educação nos princípios e conceitos da nova genética não o é menos. Em 1997, o *New England Journal of Medicine*, num artigo sobre o uso clínico do teste comercial para a detecção da mutação do gene APC

da polipose cólica familiar, revelava que um terço dos médicos que informavam os seus doentes sobre os resultados do teste não compreendia o significado do mesmo. É um exemplo, entre muitos, que serve apenas para lembrar como é imperativo rever os *curricula* das escolas médicas, de modo que as novas gerações de profissionais possam gerir de modo informado e confortável os grandes princípios da genética clássica (hereditariedade mendeliana, penetrância génica, probabilidades de risco) e a interpenetração dos mesmos com os conceitos e tecnologias da nova genética¹⁸.

BIBLIOGRAFIA*

- ARMSTRONG, C. (1997), «Thousands of women sterilised in Sweden without consent», in *Br. Med. J.*, 315, p. 563.
- BARONDESS, J. A. (1996), «Medicine against society. Lessons from the third Reich», in *JAMA*, 276, p. 1657.
- FADEN *et al.*, (1996), «US medical researchers, the Nuremberg doctors trial, and the Nuremberg code», in *JAMA*, 276, p. 1667.
- FULLER *et al.*, (1999), «Privacy in genetics research», in *Science*, 285, p. 1359.
- «Geneticists debate eugenics and China's infant health law», in *Nature*, 281, p. 1118, 1998.
- GIARDELLO *et al.* (1997), «The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis», in *N. Eng. J. Med.*, 336, p. 823 (v. também editorial, «Consent, confidentiality and research», de RM Veatch, no mesmo número, p. 869).
- GORDON, J. W. (1999), «Genetic enhancement in humans», in *Science*, 283, p. 2023.
- GOSTIN, L. (1994), «Genetic discrimination: the use of genetically based diagnostic and prognostic tests by employers and insurers», in R. F. Weir S., C. Lawrence e E. Fales (eds.), *Genes and Human Self-Knowledge. Historical and Philosophical Reflections on Modern Genetics*, pp. 122-163, Iwoa City, University of Iwoa Press, USA.
- GRODIN, A. M., e ANNAS, G. J. (1996), «Legacies of Nuremberg. Medical ethics and human rights», in *JAMA*, 276, p. 1682.
- HARKNESS, J. M. (1996), «Nuremberg and the issue of wartime experiments on US prisoners. The Green committee», in *JAMA*, 276, p. 1672.
- HUBBARD, R. (1994), «Constructs of genetic difference: race and sex», in R. F. Weir, S. C. Lawrence e E. Fales (eds.), *Genes and Human Self-knowledge. Historical and Philosophical Reflections on Modern Genetics*, pp. 195-206, Iwoa City, University of Iwoa Press, EUA.
- PARREIRA, L. (1997), «A medicina e a nova biologia», in *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa*, série III, 2, pp. 161-164.
- PAUL, D. B. (1994), «Is human genetics disguised eugenics?», in R. F. Weir, S. C. Lawrence e E. Fales (eds.), *Genes and Human Self-knowledge. Historical and Philosophical Reflections on Modern Genetics*, pp. 84-103, Iwoa City, University of Iwoa Press, USA.
- PAUL, D. B., e SPENCER, H. G. (1995), «The hidden science of eugenics», in *Nature*, 374, p. 302.

¹⁸ No seu artigo «New pathways in general medical education» (*N. Eng. J. Med.*, 322, pp. 234-238, 1990) Daniel Tosteson, *dean* da Faculdade de Medicina de Harvard, comentava que as descobertas científicas da biologia celular e molecular são poderosas forças de mudança que não só modificarão as nossas ideias acerca da biologia humana e do nosso lugar na natureza, como trarão consigo uma nova filosofia da saúde e da doença. Ajudar o aluno-médico a consciencializar o poder (conceptual e tecnológico) da nova biologia, as suas implicações terapêuticas e éticas, será, segundo ele, um dos novos desafios da educação médica.

*Bibliografia relativa apenas à última secção sobre o risco eugénico.

- SIDEL, V. (1996), «The social responsibilities of health professionals», in *JAMA*, 276, p. 1679.
«Science in China. When is prenatal diagnosis 'eugenics'?', in *Nature*, 378, p. 549.
- SONIS *et. al.*, (1996), «Teaching of human rights in US medical schools», in *JAMA*, 276 p. 1676.
«The Nuremberg code», in *JAMA*, 276, p. 1691, 1996.
- WALTERS, L. (1994), «The ethics of human germ-line genetic intervention», in R. F. Weir, S. C. Lawrence e E. Fales (eds.), *Genes and Human Self-knowledge. Historical and Philosophical Reflections on Modern Genetics*, pp. 220-231, Iwoa City, University of Iwoa Press, USA.
- VARMA, J. K. (1996), «Eugenics and immigration restrictions: lessons for tomorrow», in *JAMA*, 275, p. 734.