A INVISIBILIDADE DOS GENOMAS BRASILEIROS: IMPORTÂNCIA E INICIATIVAS PARA MAIOR REPRESENTATIVIDADE DE POPULAÇÕES MISCIGENADAS

Rafael Rezende[1]; Guilherme Queiroz Gama[2*]; Lauziene Andrade Soares[2]; Fernanda Mariano Garcia[2]; Estevão Carlos Silva Barcelos[3]; Débora Dummer Meira[2]; Iuri Drumond Loro[2]; Eldamária de Vargas Wolfgramm do Santos[2]; Flávia de Paula[2]; Flávia Imbroisi Valle Errera[2]

(1) Instituto Federal do Espírito Santo - IFES;
(2) Universidade Federal do Espírito Santo - UFES;
(3) Università degli Studi di Perugia;

*e-mail para correspondência: guilherme.gama@edu.ufes.br

Palavras-chave: Ancestralidade. Medicina de precisão. Inclusão. Diversidade. Equidade.

INTRODUÇÃO

A evolução técnica e a queda nos custos do sequenciamento de DNA tornaram os estudos de genômica populacional mais acessíveis. A genômica é uma ciência ômica que estuda o conjunto de genes ou o genoma e que tem possibilitado o estudo do exoma, porção do genoma correspondente a 2% dos genes que são transcritos em RNA mensageiro (mRNA), e o genoma total, incluindo todas as sequências como introns, intergênicas, satélites e as que são transcritas em RNAs funcionais não codificadores (ncRNA). Em conjunto com outras ômicas, está colaborando para uma maior compreensão da frequência, tipo e contribuição das variantes genéticas na etiologia de doenças raras e comuns, bem como para o desenvolvimento da medicina genômica, considerada a base para a saúde ou medicina de precisão.

Apesar do avanço, a maioria dos estudos genômicos, principalmente os de associação genômica ampla (GWAS), que visam identificar variantes de risco para doenças e traços quantitativos a serem aplicados nos cálculos de risco poligênicos (PRS), diagnóstico, farmacogenômica e outros como triagem neonatal e de casais portadores, têm sido realizados em populações do norte global.

Cerca de 80% dos indivíduos representados nos dados do catálogo GWAS são europeus e as demais populações, especialmente as com menor desenvolvimento econômico, não estão representadas. Nesse contexto, a falta de amostras de populações multiétnicas pode atrasar a identificação de variantes causais de maior relevância e utilidade clínica para diferentes populações mundiais uma vez que reúnem um pool de alelos, incluindo os menos comuns, e de maior impacto na função gênica, dos diferentes grupos étnicos.

Evidências mostram que uma das melhores formas de encontrar variantes causais é estudando populações miscigenadas. Nesse contexto, a população brasileira, que é essencialmente tri-híbrida, constituída por ~500 anos de mistura majoritária entre descendentes africanos, europeus e nativos americanos, e não estavam representadas em estudos genômicos mundiais até o sequenciamento pioneiro do genoma total de 1.200 idosos da coorte Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE), que identificou aproximadamente 2 milhões de variantes nunca descritas em bancos de dados públicos, gerando o Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM), o qual também incluiu a descendência asiática, como a japonesa que teve uma migração expressiva no início do século XX. Entretanto, dadas as proporções continentais da população brasileira, as iniciativas nessa direção ainda são insuficientes e a temática precisa ser amplamente discutida.

Assim, para reforçar a importância da realização de estudos genômicos em populações multiétnicas, principalmente naquelas com menor desenvolvimento socioeconômico, foi realizada uma revisão narrativa, sobre genômica inclusiva e suas repercussões, com o objetivo de identificar e disseminar iniciativas voltadas para mitigar essa falta de representatividade e seus impactos negativos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa, sem buscas específicas por filtros e nem contagem dos artigos disponíveis compatíveis com as palavras-chaves utilizadas, através de uma pesquisa bibliográfica no portal “PubMed”, buscando os artigos mais recentes que discutiam acerca da temática da genômica inclusiva, abordando a predominância de dados europeus nos bancos de dados genômicos,

a falta de representatividade de populações miscigenadas nesses bancos, bem como desafios, prejuízos e os benefícios de uma maior inclusão nesses bancos de dados para uso na medicina de precisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca bibliográfica foram encontrados dados acerca dos GWAS descritos no catálogo GWAS, fundado em 2008 pelo Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humana (NGHRI), com o intuito desenvolver um banco de dados que permitsse a análise do impacto de variantes comuns em doenças complexas.

Variantes identificadas em diferentes estudos genômicos são descritas no catálogo GWAS, sendo os maiores estudos provenientes do Banco de Dados Biológicos do Reino Unido (UK BIOBANK), o maior banco de dados genômicos da atualidade, contendo amostras de cerca de meio milhão de indivíduos nativos do Reino Unido.

Esses estudos, têm foco no desenvolvimento de diagnóstico precoce para doenças raras e comuns, melhorando as estratégias de prevenção e quando possível, com o estabelecimento dos cálculos de riscos poligênicos, permitindo uma conduta mais precisa nas doenças. Junto com a farmacogenômica, potencializam a criação de tratamentos alvo moleculares e direcionados a perfis genômicos específicos.

O sequenciamento dos genomas dos idosos do SABE, descrito no repositório ABraOM, representa uma das iniciativas já estabelecidas para compor o genoma do Brasil e assim aumentar a representatividade do genoma miscigenado do nosso país nos bancos de dados genômicos mundiais, o que se soma a outras iniciativas que têm sido desenvolvidas no país, como Genomas Brasil de 2020 e o projeto Genoma SUS do Ministério da Saúde (2024), cuja meta é sequenciar 25 mil genomas em 2024 e 2025. Ainda, deve ser mencionado o projeto DNA do Brasil da empresa gen-t, iniciado em 2019 com objetivo sequenciar o genoma de 15 mil brasileiros, e que embora tenha aspectos positivos, é feito por empresa privada, apresentando implicações éticas importantes em relação à proteção e

uso dos dados.

Uma outra iniciativa de pesquisadores brasileiros é a Rede Nacional de Farmacogenética, que tem como objetivo desenvolver e articular projetos de pesquisa em farmacogenômica na população brasileira, de suma importância dada a heterogeneidade e miscigenação da nossa população, fazendo com o que, iniciativas como a REFARGEN, leve a implicações farmacogenômicas importantes, como a identificação de novos alvos terapêuticos e a optimização de protocolos de pesquisa clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As iniciativas voltadas para o sequenciamento do genoma brasileiro são indispensáveis, pois visam capturar a diversidade genética dessa população heterogênea. Projetos que buscam mapear a variabilidade genética no Brasil são essenciais para avanços na saúde pública, medicina personalizada e biologia evolutiva, contribuindo significativamente para a compreensão das particularidades genéticas que influenciam a susceptibilidade a doenças e a resposta a tratamentos. Entretanto, é importante ressaltar que a existência de iniciativas sobrepostas, incluindo privadas, pode ser prejudicial, pois demonstra que precisamos superar a desarticulação e falta de estratégia nacional no uso dos recursos públicos. Todos os projetos, embora incluam amostras de outros estados e regiões do país, estão sediados principalmente no eixo Rio de Janeiro-São Paulo, indicando pouca descentralização em termos de distribuição de recursos, equipamentos e qualificação de recursos humanos para análise de dados. Portanto, a maior representatividade nacional em estudos genômicos é fundamental para a melhoria do diagnóstico precoce, criação de PRS acurados e terapias personalizadas, sendo imprescindível para o desenvolvimento e democratização da medicina genômica e saúde de precisão voltada à população brasileira.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPES; CAPES; CNPq; FAPESP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBROSINO, ELENA, et al. “The WHO Genomics Program of Work for Equitable Implementation of Human Genomics for Global Health.” *Nature Medicine*, 3 Sept. 2024. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03225-x.)

AMENDOLA, LAURA M., et al. “The Clinical Sequencing Evidence-Generating Research Consortium: Integrating Genomic Sequencing in Diverse and Medically Underserved Populations.” The American Journal of Human Genetics, vol. 103, no. 3, Sept. 2018, pp. 319–327, (https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.08.007.)

EVANS, WILLIAM, et al. “Precision Medicine—Are We There Yet? A Narrative Review of Precision Medicine’s Applicability in Primary Care.” *Journal of Personalized Medicine*, vol. 14, no. 4, 15 Apr. 2024, pp. 418–418, (https://doi.org/10.3390/jpm14040418).

FATUMO, SEGUN, et al. “A Roadmap to Increase Diversity in Genomic Studies.” *Nature Medicine*, vol. 28, no. 2, 1 Feb. 2022, pp. 243–250, https://doi.org/10.1038/s41591-021-01672-4.

HALES, KAREN G. “Signaling Inclusivity in Undergraduate Biology Courses through Deliberate Framing of Genetics Topics Relevant to Gender Identity, Disability, and Race.” *CBE—Life Sciences Education*, vol. 19, no. 2, June 2020, p. es2, (https://doi.org/10.1187/cbe.19-08-0156.)

HENDRICKS-STURRUP, RACHELE M, et al. “Applying an ELSI Lens to Real-World Data and Novel Genomic Insights for Personalized Mental Healthcare.” *Frontiers in Genetics*, vol. 15, 14 Aug. 2024. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1444084.)

KAISER, BEATRICE, et al. “A Proposal for an Inclusive Working Definition of Genetic Discrimination to Promote a More Coherent Debate.” *Nature Genetics*, vol. 56, no. 7, 24 June 2024, pp. 1339–1345, https://doi.org/10.1038/s41588-024-01786-8.)

LIN, MENG, et al. “Admixed Populations Improve Power for Variant Discovery and Portability in Genome-Wide Association Studies.” *Frontiers in Genetics*, vol. 12, 24 May 2021, (https://doi.org/10.3389/fgene.2021.673167.)

MORENO-GRAU, SONIA, et al. “Polygenic Risk Score Portability for Common

Diseases across Genetically Diverse Populations.” *Human Genomics*, vol. 18, no. 1, 2 Sept. 2024. https://doi.org/10.1186/s40246-024-00664-y.)

NASLAVSKY, M. S. et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from Brazil. Nat. Commun. 13(1), 1–11 (2022). (https://doi.org/10.1038/s41467-022-28648-3)

SHARIF, SAGHIRA M., et al. “Enhancing Inclusion of Diverse Populations in Genomics: A Competence Framework.” *Journal of Genetic Counseling*, vol. 29, no. 2, Apr. 2020, pp. 282–292, (https://doi.org/10.1002/jgc4.1263.)

WOJCIK, GENEVIEVE L., et al. “Genetic Analyses of Diverse Populations Improves Discovery for Complex Traits.” Nature, vol. 570, no. 7762, June 2019, pp. 514–518, (https://doi.org/10.1038/s41586-019-1310-4.)