Globethics Repository



Tecnologias de “Nova Geração” para Sequenciação de Genomas Completos [Technologies "New Generation" for Complete sequencing of genomes]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository. More information on Globethics see https://www.globethics.net. Data and content policy of Globethics Repository see https://repository.globethics.net/pages/policy.

Item Type	Article
Authors	Sequeiros, Jorge
Publisher	Conselho Nacional de tica para as Ci ncias da Vida
Rights	Creative Commons Copyright (CC 2.5)
Download date	2026-11-12 03:21:32
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/226476

Tecnologias de "Nova Geração" para Sequenciação de Genomas Completos: políticas públicas para testes genéticos relacionados com a saúde

Jorge Sequeiros

Dos genes aos genomas

Desde a descoberta do DNA como material da hereditariedade (1944)[1], a descoberta da estrutura em dupla hélice do DNA (1953)[2] e a descodificação do "código genético" (1961)[3,4,5], até às publicações da primeira sequência do genoma humano[6,7], as descobertas e inovações na área da genética têm sido enormes. Ao mesmo tempo, as aplicações e as implicações destas descobertas e novas tecnologias em termos de saúde e doença humana não têm cessado de nos interrogar e levantar questões eminentemente éticas e de direitos humanos.

Ao contrário da física, por exemplo, apesar de todas as suas descobertas de grande impacto, a genética é sentida como algo de muito mais próximo de cada um de nós, de mais íntimo e, ao mesmo tempo, algo que pensamos poder entender muito melhor. Por isso, o eco das descobertas genéticas no público em geral, e nos meios de comunicação em particular, é tão grande.

Assim está a acontecer também com a chamada "sequenciação de nova geração", que permite hoje já sequenciar

genomas inteiros em poucos dias ou horas, e cujo preço e rapidez não param de baixar[8].

O programa de sequenciação do genoma humano (o conjunto das $3x10^9$ pares de bases, a sucessão das 4 letras – A, T, C e G – que compõem o código genético), iniciou-se oficialmente em 1990 e terminou em 2013, com um custo total de 2,7 mil milhões de dólares norte-americanos (USD); ou seja, dois anos mais cedo e menos 300 milhões de USD que o projetado. Mas persistiam ainda algumas falhas, alguns erros e pequenas regiões que não conseguiam ser cobertas pelas técnicas então utilizadas.

Em setembro de 2007, uma empresa liderada por Sam Levy publica o que diz ser "o primeiro genoma completo" de um ser humano – o do próprio Craig Venter[9], o geneticista que liderou a empresa Celera Genomics e que concorreu com Francis Collins e o seu Programa Público do Genoma Humano (HGP). O HGP e a Celera haviam publicado os seus resultados no mesmo dia (15 de fevereiro de 2001), na Nature[6] e na Science[7], respetivamente.

Ainda em 2007, foram necessários apenas dois meses, menos de um milhão de dólares e um pequeno grupo de cientistas para sequenciarem o genoma completo de James Watson[10,11]. Isto só foi possível devido ao uso, pela primeira vez, de novas tecnologias de sequenciação genómica (*sequenciação massiva paralela*), chamadas de "nova geração".

Diversos outros projetos se iniciaram com as novas técnicas de sequenciação massiva, para analisar genomas completos, por exemplo para estudos de variação genética humana. Por exemplo, em 2010, a arcebispo Desmond Tutu, de origem bantu, teve o seu genoma sequenciado, como parte de um projeto de diversidade genética humana, juntamente com quatro outros sul-africanos de origem khoisan (bosquímanos)[12].

Por outro lado, rapidamente se tornou moda que os ricos e poderosos quisessem ter o seu genoma completo sequenciado. Nos chamados "genomas de celebridades" já sequenciados, lembrando certos programas televisivos, incluem-se os de Ozzy Osbourne, Larry King, Glen Close (a primeira

mulher), Steven Hawking ou o chefe iakota Sitting Bull, entre várias dezenas de outros.

Muitos geneticistas se preocuparam e denunciaram que sequenciar os ricos e famosos era um *mau uso* da genética. Kathy Hudson, à data diretora do Public Policy Center (em Washington), da Johns Hopkins University, declarou mesmo que isto é "quase como uma genómica recreacional, ou o equivalente a um 'whole-body scan', para aqueles que têm uma curiosidade sem limites e dinheiro para a pagar"[14]. Além disso, e sobretudo, ao revelar e publicar em linha o seu genoma, essa pessoa estará também a fornecer informação genética sobre os seus familiares (nomeadamente, metade dos genes dos seus progenitores e dos seus filhos/as, etc.), incluindo variantes genéticas que podem causar ou predispor a doenças atuais ou futuras, e, eventualmente, traços físicos e comportamentais, etc.

A "sequenciação de nova geração" (NGS) veio para ficar

Com o decorrer do tempo, os aparelhos de "next-generation sequencing" (NGS)[8] têm vindo a tornar-se cada vez mais pequenos, menos caros e mais poderosos, isto é, com a capacidade de gerar cada vez mais informação em menos tempo. Em 2013, custavam já "apenas" entre 50 a 600 mil dólares.

Segundo o National Human Genome Research Institute (NHGRI), o preço de sequenciar um genoma completo atingiu os 10 mil USD em 2011 e continua a baixar desde então[15], e é cada vez mais perto de 1.000 USD (o objetivo traçado há alguns anos). É possível, já hoje, encontrar na internet companhias que vendem a sequenciação completa, diretamente ao público, por 1,5 mil dólares[16]. A "23andMe", antes de ser travada pela Food and Drug Admninistration (FDA) dos EUA, iniciou a oferta da sequenciação do exoma completo (parte codificante do genoma) por 999 USD, aos que já eram seus clientes[17]. Segundo algumas previsões, em 2020, o preço de se-

quenciar um genoma inteiro poderá estar já abaixo de um dólar (e cada vez mais perto de um cêntimo, o preço de sequenciação de um único dos $3x10^9$ pares de bases do HGP, em 2001...).

Existem ainda grandes limitações analíticas e, sobretudo, de interpretação dos dados (com ferramentas de bioinformática) e o achado de uma mutação necessita ainda ser confirmado pela sequenciação tradicional (dita de Sanger, o seu inventor). Por outro lado, a nova tecnologia tem outras limitações, nomeadamente na análise de certas regiões do DNA (como as altamente repetitivas) ou para o estudo de doenças por repetições de oligonucleotídeos (repetições de 3 ou mais pares de bases) ou de grandes rearranjos genómicos (duplicações, deleções, inversões, etc.).

De qualquer modo, não há já, neste momento, a mínima dúvida que a "NGS" veio para ficar, sobretudo devido ao seu custo e à sua enorme capacidade de produção (mesmo que outras técnicas próprias da genética molecular continuem seguramente a ser necessárias, quer em alternativa, quer como complementares).

A aplicação da NGS resume-se essencialmente a três propósitos diferentes: (1) sequenciação do genoma completo (ou seja, todas os três mil milhões de pares de bases); (2) a sequenciação do exoma completo (ou seja, apenas as regiões codificantes do genoma, que levam à produção de aminoácidos e proteínas, e constituem 3-4% de todo o genoma); ou (3) painéis de genes, previamente selecionados, sobretudo para o diagnóstico de doenças genéticas muito heterogéneas (muitos genes e mutações potencialmente implicados).

A "sequenciação de nova geração" em investigação

As primeiras grandes aplicações da "NGS" foram, sobretudo na última década, para investigação, desde a descoberta de novos genes para doenças hereditárias (raras), ao estudo de variantes de susceptibilidade potencialmente associadas a doenças comuns ("genome-wide association studies",

GWAS), e para estudos da diversidade genómica humana ou de genómica comparada entre espécies.

Muitos novos genes e mutações (patogénicas) têm vindo a ser encontrados nos últimos anos, agora que o genoma pode ser "varrido" de uma ponta à outra, e as revistas da especialidade são saturadas por relatos de novas variantes genéticas que conferem predisposição para doenças comuns da vida adulta (*genes de susceptibilidade*). Aumentou também muito o conhecimento científico sobre a estrutura genética das populações humanas, suas diferenças e semelhanças.

Um dos grandes projetos recentes é o "1.000 Genomes Project"[18], uma colaboração internacional para se produzir uma catálogo extenso da variação genética humana, desde polimorfismos a mutações, incluindo informação sobre haplótipos (conjunto de variantes ligadas entre si num mesmo cromossoma homólogo), mas também para investigação biomédica, incluindo novas variantes de suscetibilidade genética a doenças ou à resposta a tratamentos medicamentosos. O projeto prossegue e pretende agora sequenciar os genomas de cerca de 2.500 pessoas, de 25 populações diversas. Tal como com o HGP, os seus resultados serão acessíveis livre e gratuitamente a todos os investigadores em todo o mundo.

Também a sequenciação de genomas arcaicos de hominídeos como os Neandertais[19] ou de seus parentes também extintos, como os Denosovianos[20], a partir de pequeníssimas quantidades de material biológico, têm permitido conhecer melhor a diversidade genética existente nessas épocas, a evolução humana e a nossa coexistência e relações com eles, a partir da percentagem de DNA que com eles partilhamos.

A sequenciação do genoma das células derivadas de Henrietta Lacks

A 15 de março de 2013, investigadores do EMBL (the European Molecular Biology Laboratory, www.embl.de), Heidelberga, anunciaram que haviam sequenciado o genoma das famosas células Hela[21,22]. Estas células foram derivadas de

um cancro do colo do útero de Henrietta Lacks[23], uma mulher afro-americana que residia nos arredores de Baltimore e que, em janeiro de 1951, recorreu ao Johns Hopkins Hospital (um dos raros que nessa altura atendia também americanos de origem africana). No serviço onde foi observada, foram retiradas células desse tumor (sem o seu conhecimento), as quais vieram a dar origem, no laboratório, à primeira linha celular imortalizada *in vitro*. O nome da doente só seria revelado numa revista de ginecologia, em 1971 (os investigadores tentaram ainda antes fazer crer que a doente se chamava Helen Lane ou Helen Larson).

Esta linha celular é ainda hoje a mais utilizada na investigação em todo o mundo, estando presentes em quase todos os laboratórios de biologia molecular e celular. Foi usando estas células que Jonas Salk desenvolveu, nos anos cinquenta, a vacina anti-poliomielite. Foi nestas células que, em 1956, foi determinado pela primeira vez o número correto de cromossomas humanos. Células desta linha foram levadas ao espaço pela primeira vez, para excluir possíveis efeitos da ausência de gravidade. Estima-se que foram produzidos mais de 75 mil artigos científicos com estudos efetuados em células HeLa. Fizeram-se numerosos ensaios terapêuticos e até negócios multibilionários com esses resultados.

No entanto, os familiares de Henrietta Lacks nunca tiveram qualquer compensação financeira ou outra, a não ser o reconhecimento do nome da sua mãe e avó, que se tornou num mito da comunidade afro-americana[23]. Apesar de alguns protestos, a família (que permaneceu pobre como antes) nunca se opôs à utilização dessas células.

Um novo paradigma do processo de consentimento informado

Novo protesto surgiu, contudo, quando os familiares souberam que o genoma completo de Henrietta Lacks estava publicado em linha e acessível a qualquer um, sem terem sido previamente consultados. É que eles partilham seguramente

com ela um número significativo de genes (dependendo do seu grau de parentesco), alguns dos quais poderão denunciar doenças genéticas já presentes ou que possam vir a desenvolver-se no futuro, pelo que poderão ser objeto de discriminação (no emprego, seguros, educação, adoção).

Foi tal a "tempestade ética"[24] que se seguiu, que os investigadores alemães Lars Steinmeck e a sua equipa retiraram a informação já em linha, algo sem precedentes assinaláveis.

De tudo isto, resultaria que Francis Collins, atual Diretor dos National Institutes of Health (NIH) dos EUA, e Kathy Hudson, agora *Deputy Director for Science, Outreach and Policy* dos NIH, se encontraram com os Lacks para discutir o que poderia ser feito com os dados do genoma da linha celular da sua matriarca.

Assim, em 8 de agosto, Hudson e Collins[25] anunciaram que haviam alcançado um acordo, em que a família tinha o direito de endossar ou não essa informação, em análise caso a caso e sujeita a aprovação de um comité, que inclui membros da família. Este acordo veio abrir um precedente importante e dar origem aquilo que poderá ser um novo paradigma de processo de consentimento informado para situações semelhantes. Ou seja, de meros "sujeitos" *à* investigação, os doentes e familiares passaram a ter voz ativa, transformando-se em verdadeiros participantes da investigação.

O esbatimento da fronteira entre investigação e cuidados de saúde

Como este caso da sequenciação das células HeLa tão bem demonstra, com a NGS diluiu-se ou desfez-se mesmo a barreira entre a investigação e as aplicações clínicas. Uma das regras de ouro (nem sempre respeitada e por vezes até contestada), é que resultados saídos da investigação (básica ou clínica) não devem ser entregues aos doentes ou sujeitos *da* investigação, sem validação clínica. Isto porque a investigação não obedece às mesmas regras estritas de qualidade que o contexto de diagnóstico ou intervenção clínica precisa ter

(um erro em investigação não tem consequências tão graves como um erro na sua aplicação clínica).

A translação da investigação para a clínica implica procedimentos próprios, que incluem a *avaliação de novas tecnologias de saúde* (apreciação da sua validade analítica e das suas validade e utilidade clínicas, para além das potenciais implicações éticas sociais e legais da sua aplicação). Um resultado obtido em contexto de investigação necessita de validação e replicação em contexto clínico, estudos na população específica onde a aplicação vai ser feita (fundamental em genética humana) e tempo para adaptação à prática clínica[26,27].

Esbatimento da fronteira entre biobancos e bases de dados genéticos

Muitos países têm desenvolvido grandes esforços para o desenvolvimento de bancos de produtos biológicos de grande dimensão (ou mesmo tendencialmente de toda a população). Estes são instrumentos importantíssimos para investigação (genética e outra) e tem sido alvo de numerosas recomendações internacionais (como as da OCDE[28]), regulamentação ou mesmo legislação nacional.

Uma das questões mais debatidas, no entanto, é a do consentimento alargado para todo o tipo de investigação (e não de projetos, doenças ou objetivos específicos). Outra, tem sido o armazenamento e proteção dos produtos biológicos, por um lado, e da informação derivada dessa investigação, por outro.

Tratando–se da informação de genomas completos, desaparece a diferença entre essas proteções. Uma vez o genoma sequenciado, o armazenamento de DNA e material biológico de onde foi extraído deixa de ter utilidade. A questão fica centrada na sequência do DNA, na informação genética.

No entanto, tratando-se de grandes projetos (como o dos "mil genomas" do UK) as necessidades de armazenamento da informação, a nível informático, podem ser tremendas. Dada a progressiva baixa de custos da sequenciação e os custos da

conservação informática de enormes volumes de informação genética (para estudos ou aplicações clínicas posteriores), pode ficar mais barato descartar o material biológico, ou até a informação genómica não utilizada, e sequenciar de novo esses genomas, se e quando necessário.

Privacidade e confidencialidade e fim da anonimização *irreversível* dos dados

Outro aspeto importante da sequenciação de genomas (ou exomas) completos para a investigação, é que cada genoma humano, sendo único, qualquer amostra biológica ou dados genéticos armazenados, mesmo desprovidos de qualquer identificação (anonimizados), podem potencialmente ser ligados ao sujeito (mediante a análise de nova amostra, colhida de novo ou já existente noutro local).

Assim, a privacidade das pessoas e a confidencialidade dos dados terão de ser reforçados, pois deixará de poder falar-se, de facto, de *anonimização irreversível*.

Aplicações da NGS à prática clínica

Todas as novas tecnologias, sobretudo as mais prometedoras e potencialmente lucrativas, tendem a queimar etapas e a entrar de imediato (ou demasiado precocemente) nos cuidados de saúde. A NGS não é exceção e é já hoje utilizada em vários laboratórios clínicos, para sequenciação de exomas ou genomas completos, sem que a sua avaliação como tecnologia de saúde tenha sido feita.

Esse tem sido o caso sobretudo de novas variantes do DNA descritas como associadas a doenças humanas. A identificação dessas variantes tem vindo a ser comercializadas, por vezes por venda direta através da internet, sem demonstração da sua validade, nem da sua relevância clínica. Tal como descrito no Parecer nº 56/CNECV/2008 do CNECV[29] e no relatório que lhe serviu de base, a descoberta de novas va-

riantes de susceptibilidade tem constituído um avanço extraordinário na compreensão de certas doenças, a nível dos seus mecanismos fisiopatológicos, para melhor conhecimento da sua epidemiologia e diferenças de frequência em populações diversas.

No entanto, têm sido escassas aquelas que demonstraram algum significado e valor preditivo clínico (a maioria são variantes usadas em farmacogenética, sobretudo para estratificação de doentes para prognóstico ou escolha de tratamento citostático). A questão principal é a etiologia multifactorial da vasta maioria das doenças comuns, sendo que cada um dos factores, conhecidos ou suspeitos, genéticos ou ambientais, tem um impacto muito pequeno e, portanto, não têm, em regra, qualquer valor preditivo a nível individual[30].

Sobrevalorização dos testes genéticos de suscetibilidades a doenças comuns

No entanto, sendo comuns, são estas doenças que mais facilmente despertam o entusiasmo de cientistas (básicos e clínicos) e interesses comerciais, para mais rapidamente se ultrapassarem as diversas fases entre as bancadas do laboratório e os cuidados de saúde. Muitas são as que de imediato passam a aplicações clínicas, disponibilizadas por laboratórios públicos e privados (muitas vezes até através da venda direta ao público), derrubando a barreira entre a investigação e a clínica.

Alguns têm por isso chamado a estes testes genéticos (que vão da pesquisa de ancestralidade, à nutrigenómica e outras aplicações em saúde), "genética recreacional"[31] ou "horóscopos genéticos"[32]. Não se pode deixar de enfatizar, no entanto, que deixar o doente (ou o *consumidor*) com um rol de dados que não consegue valorizar, ou que por vezes interpreta até de forma antagónica, pode produzir ansiedade e levar precisamente aos comportamentos e à manutenção ou aquisição de estilos de vida de risco que, à partida, se pretendiam modificar. A *receita* é, de qualquer modo, quase sem-

pre a mesma: melhorar a alimentação, excluir ou diminuir hábitos alcoólicos e tabágicos, prevenir o *stress*, fazer exercício, evitar o sedentarismo (prescrição geral para todos os cidadãos, tenham ou não feitos esses testes genéticos, tenham ou não essas ou outras variantes de suscetibilidade). Ou seja, não só não há benefícios evidentes, porque o seu valor preditivo é baixo ou nulo, como há gastos desnecessários e pode haver até prejuízos potenciais para a sua saúde.

Esta foi uma das razões principais que levou recentemente a FDA (Food and Drug Administration, www.fda.gov) a proibir a "23andMe"[17] de continuar a vender testes genéticos diretamente ao consumidor (depois de terem sido vendidos já meio milhão de testes)[33], já depois de outras tentativas de regulamentação nos Estados de Nova Iorque e da Califórnia, e do GAO (Government Accountability Office)[34].

Esbatimento da diferença entre testes diagnósticos e testes preditivos

Um teste genético pode ser aplicado a qualquer idade (neonatal, crianças e adolescentes, adultos mais jovens ou mais idosos), durante a gravidez (diagnóstico pré-natal) ou mesmo antes da implantação do zigoto no útero (diagnóstico genético pré-implantação), a pessoas individuais (pré-sintomáticos para doenças dominantes, de portador para doenças recessivas, de suscetibilidade para doenças comuns ou de farmacogenética para resposta a medicamentos), ou a toda a população ou grupo populacional determinado (rastreio genético)[35].

Todos estes contextos são muito diferentes entre si, apesar de o ensaio analítico ser o mesmo, e têm por isso indicações médicas e validade e utilidade clínicas diversas para o mesmo teste genético[35]. Cada teste (para cada doença, cada gene e cada contexto) terá pois de ser avaliado em termos de tecnologias de saúde.

No entanto, uma das diferenças principais em termos do *carácter sensível* da informação genética é entre um teste *diag-*

nóstico (para confirmação ou exclusão de um diagnóstico clínico numa pessoa já doente) ou um teste *preditivo* em pessoas saudáveis, que podem ser familiares em risco de virem a ser afetados com uma doença hereditária de início tardio (ou até muito tardio), pais ou familiares saudáveis de pessoas com doenças recessivas, ou pessoas que poderão vir a ser afetadas com doenças comuns.

Porém, ao sequenciar e fornecer a informação de um genoma ou exoma inteiro, teremos acesso, simultaneamente, a todos estes tipos de informação, diagnóstica e preditiva (incluindo para doenças que se poderão vir a manifestar mais tarde ou nunca), o que implica questões éticas fundamentais e importantes cuidados a ter[36,37].

Questões éticas da introdução da NGS em cuidados de saúde

Sendo que a sua aplicação na investigação tem dado resultados inquestionáveis, as aplicações clínicas da NGS são ainda controversas e matéria de grande debate ético.

As implicações éticas, legais e sociais da sequenciação dita de "nova geração" de (1) genomas ou de (2) exomas inteiros não são muito diferentes (à parte a quantidade de dados obtidos), pelo que serão tratadas em simultâneo. Já bem diversa é a utilização da NGS para (3) painéis de genes em doenças geneticamente muito heterogéneas, onde são utilizados *filtros* (ferramentas bioinformáticas) para extrair do genoma sequenciado apenas a informação genética previamente definida, considerada relevante para cada situação clínica.

A posição do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[39] foi a de que a sequenciação clínica do exoma/genoma, fornece a oportunidade de identificar e reportar achados "incidentais" ou secundários, não relacionados com a indicação médica primária, mas de valor médico para os cuidados ao doente. Assim, recomendam que sejam sempre procuradas e reportadas mutações específicas numa

lista pré-determinada de genes, *independentemente da idade* do doente. Ao mesmo tempo, o ACMG reconhece que "não há ainda dados suficientes sobre a sua utilidade clínica, para apoiar por completo" as suas próprias recomendações.

Significativamente diferentes são as recomendações da European Society of Human Genetics (ESHG)[36]. Nos próprios EUA, têm surgido numerosas posições críticas[39,40] do documento do ACMG, por abandonar princípios bem estabelecidos como a autonomia do doente e o consentimento informado, e por aproveitar a sequenciação do genoma com finalidades diagnósticas numa oportunidade para rastrear todo o exoma/genoma.

A ESHG[36] sugere maior prudência nas aplicações da NGS, afirmando que estes testes necessitam de justificação em termos de *necessidade* e de *proporcionalidade*. Alargar o âmbito de um teste diagnóstico viola o critério da necessidade e impor testes adicionais aos doentes que procuram uma resposta para o problema clínico que os afeta transgride a sua autonomia. Por isso, a ESHG favorece apenas a utilização de painéis de genes dirigidos à doença em questão.

Por outro lado, sequenciar todo o exoma/genoma (se se tornar mais barato que testar um certo número de genes), trará de qualquer modo dados não-esperados e não solicitados, pelo que não lhes poderemos chamar dados "incidentais".

A ESHG[36] chama ainda a atenção para que variantes normais, variantes genéticas de significado patogénico desconhecido e variantes com pouca ou nenhuma utilidade clínica não devem ser pesquisadas, nem reportadas. Esta posição vai de encontro à que é assumida no Protocolo Adicional à Convenção de Oviedo[41] do Conselho da Europa sobre Testes Genéticos para Fins de Saúde[42], de que estes testes genéticos devem "apenas ser efetuados após a sua utilidade clínica ter sido provada e sob supervisão médica individualizada".

A ESHG[36] recomenda ainda que sejam elaborados protocolos para guiar o relatório de achados não solicitados, que guias para o consentimento informado (necessariamente muito complexo nestas situações) comecem desde já a ser desenvolvidas e que os clínicos devem estar atentos para o po-

tencial cruzamento entre investigação e aplicações clínicas. A ESHG refere ainda que são necessárias recomendações para testes em menores por sequenciação do exoma/genoma, sobre quais os tipos de achados a reportar, devendo ser pesados benefícios e riscos, de modo a equilibrar a autonomia e interesses da criança com os direitos dos pais e a necessidade de informação, e que sejam no melhor interesse da família. Recomenda-se ainda que sejam desenvolvidos esforços internacionais para a manutenção de bases de dados sustentáveis com informação fenotípica e genotípica de variantes cientificamente validadas. Finalmente, a ESHG[36] recomenda a educação em genética dos profissionais de saúde e o envolvimento da sociedade em geral em todo este debate.

Políticas públicas e testes genéticos na Europa

As novas tecnologias de sequenciação vêm agudizar criticamente a necessidade de regulamentação dos testes genéticos, particularmente para fins de saúde. Um dos princípios fundamentais para essa regulação é a definição de *teste genético* e dos seus contextos de utilização possíveis[35,43,44]. Outro é a avaliação de tecnologias de saúde para testes genéticos[45], primeiro desenvolvida nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC, em Atlanta, GA, EUA) e mais conhecida como a roda ACCE[46] (validade *a*nalítica, validade *c*línica, utilidade *c*línica e aspetos *é*ticos, legais e sociais), a qual tem já sofrido desenvolvimentos posteriores[47]. Foi primeiro aplicada no Reino Unido, pela UK Genetics Network – os "Gene Dossiers"[48], e está agora a ser implementada na Europa pelo EuroGentest e a ESHG – os "Clinical Utility Gene Cards"[49], publicados numa secção específica do European Journal of Human Genetics e mantidos nos seus arquivos em linha[50].

Estes instrumentos estão assim à disposição das autoridades de saúde que queiram regular os testes genéticos, por exemplo pagando ou reembolsando apenas, no sistema nacional de saúde, aqueles que têm validade e utilidade clínica comprovadas (como já é feito no Reino Unido).

O EuroGentest (www.eurogentest.org) é uma *rede de excelência* do 6º e 7º Programas Quadro (EuroGentest2), da Comissão Europeia, visando a harmonização e a promoção da qualidade dos testes genéticos na Europa. Muitos dos seus principais objetivos têm vindo a ser continuados e prosseguidos pela ESHG.

Recentemente, formou-se o European Board of Medical Genetics (EBMG, www.eshg.org), que está já a fazer a acreditação dos programas nacionais e a credenciação a nível europeu dos profissionais de genética médica: (1) médicos geneticistas, (2) profissionais (não-médicos) de aconselhamento genético e (3) geneticistas laboratoriais.

Um instrumento fundamental para garantir a qualidade dos testes genéticos e manter a confiança do público é o controle externo de qualidade (como através da European Molecular Genetics Network, EMQN[51]) e da sua acreditação, como pela norma ISO 15189 (a mais indicada e exigente para laboratórios clínicos), e pelo licenciamento pelas entidades de saúde dos laboratórios que cumpram aqueles requisitos. A acreditação dos laboratórios de genética médica é recomendada especificamente pela OCDE[52] aos governos e agências de regulação como "o procedimento eficaz de garantir a sua qualidade". Muitos países exigem já que só laboratórios acreditados possam disponibilizar testes genéticos no âmbito do SNS.

Testes genéticos e doenças raras

Outra forma de regular a prática da genética médica e dos testes genéticos tem sido pela via das doenças raras. Na Europa, "doença rara" é definida como aquela que afeta menos de uma em cada 2.000 pessoas; apesar de (individualmente) raras, são mais de 8 mil doenças que afetam no seu conjunto 6-8% da população; 80% são de etiologia genética. A ORPHANET (www.orpha.net) reúne, num único sítio, informação credível, cientificamente validada, sobre doenças raras e medicamentos órfãos, e mantem (com a ESHG) um diretório

dos laboratórios acreditados ou que fazem controle de qualidade externo para cada doença.

O Conselho Europeu (UE)[53], em 2009, recomendou que em todos os Estados-Membros fossem "elaborados e adotados um plano ou estratégia tão cedo quanto possível, de preferência antes do final de 2013 o mais tardar, com o objetivo de guiar e estruturar ações relevantes no campo das doenças raras no quadro dos seus sistemas de saúde e social".

A Diretiva Europeia para os IVDs[54], que está em revisão[55], vai aumentar a *classificação de risco* dos testes genéticos e virá obrigar os laboratórios de genética médica a usar *kits* comerciais com *marca CE* ou que todos aqueles que façam testes *in house* ("home-brews"), disponibilizados fora da própria instituição onde são realizados, sejam acreditados pelo organismo nacional competente (em Portugal, o IPAC – Instituto Português de Acreditação[56]).

Políticas públicas, testes genéticos e doenças raras em Portugal

Portugal possui uma especialidade de genética médica reconhecida pela Ordem dos Médicos, já desde 1999 (ao contrário do que acontece ainda com outros países europeus como a Espanha, a Bélgica, a Grécia e outros). A especialidade médica também já foi reconhecida a nível europeu. Portugal possui ainda um dos cinco programas europeus de formação de profissionais de aconselhamento genético acreditados pelo EBMG; também o programa português para a especialidade de genética laboratorial clínica foi já aprovado pelo EBMG. Estas duas últimas profissões estão em vias de reconhecimento pela Comissão Europeia, para certificação posterior (a nível europeu) dos profissionais pelo EBMG.

Apesar de ter aprovado uma das primeiras leis anti-discriminação genética (Lei 12/2005, "Lei da Informação Genética")[57] – apresentada e aprovada na generalidade no Parlamento ainda em 2002 (embora não tenha chegado à aprovação na especialidade, por queda do governo de então) – Por-

tugal não fez ainda a regulamentação dessa lei, nem publicou ainda a portaria de licenciamento dos laboratórios de genética clínica (cujas propostas de diplomas foram elaboradas e revistas por grupos de peritos, há muitos anos), e que deveriam fazer, respetivamente: a regulação da oferta dos testes genéticos e da sua qualidade, e a regulação dos biobancos e bases de dados genéticos; e o licenciamento dos laboratórios de genética médica. Além de leis gerais sobre biotecnologia ou de proteção de dados, apenas foram ainda aprovadas leis específicas sobre testes genéticos na Áustria (1995, revista em 2005), Portugal (2005), Suécia (2006), Suíça (2007), EUA (2008), Alemanha (2009) e República Checa (2012)[58].

Em Portugal, o Plano Nacional das Doenças Raras (PNDR)[59] foi elaborado e publicado em novembro de 2008 (ainda antes da Recomendação do Conselho Europeu e logo a seguir à França); em 2010, é publicado um documento da Rede Nacional de Centro de Referência para Doenças Raras (CRDR)[60]. No entanto, nem as principais medidas do PNDR foram ainda adotadas, nem os CRDR (e sua Rede) foram ainda criados.

Ao contrário de muitos outros países, não existe ainda um Registo Nacional de Doenças Raras, instrumento importantíssimo para a investigação e o planeamento de cuidados de saúde nas doenças raras. Portugal não aderiu ainda ao "International Rare Diseases Research Consortium" (IRDIRC, www.irdirc.org), o qual tem sido um instrumento fundamental para o financiamento da organização e da investigação em doenças raras.

A ORPHANET-Portugal (www.orpha.net/national/PT-PT) faz o levantamento e atualização dos recursos existentes no país (centros especializados, laboratórios de qualidade verificada, testes genéticos executados no país, profissionais de saúde envolvidos, registos de doenças raras, associações de doentes e medicamentos órfãos aprovados pelo INFARMED e disponíveis em Portugal), além de criar, traduzir e divulgar informação sobre doenças raras para profissionais de saúde, bem como para doentes e familiares e público em geral.

Os principais desafios e necessidades

As tecnologias de "nova geração" para sequenciação de exomas ou genomas completos, sendo cada vez mais acessíveis, mais baratas e mais utilizadas para fins clínicos, vêm ampliar agora imensamente e agravar as questões profissionais e os desafios éticos, legais e sociais na execução de testes genéticos, sobretudo para fins de saúde, e tornar ainda mais necessárias e urgentes as medidas de regulação, há muito adiadas.

Sem regulação eficaz, cada vez mais testes desnecessários ou sem utilidade clínica serão executados (com muito maior dispêndio dos recursos já escassos). Cada vez mais testes serão enviados para o estrangeiro (sem garantia de qualidade ou mesmo do local onde são feitos – são muitas vezes subcontratados a intermediários, que os subcontratam de novo), quando já são executados no país. E cada vez mais a NGS será usada para sequenciar exomas, genomas ou mesmo painéis de genes sem validade e utilidade clínica comprovadas, ultrapassando indicações e a prescrição médicas individualizada, bem como o aconselhamento genético apropriado, inclusivamente por venda direta ao consumidor.

A regulamentação da Lei 12/2005, a portaria de licenciamento dos laboratórios de genética médica (com propostas já elaborados e pareceres obtidos) e a ratificação do Protocolo Adicional, de 2008, do Conselho da Europa sobre Testes Genéticos para Fins de Saúde, são fundamentais e urgentes para a regulação dos testes genéticos, e que aguardam apenas a oportunidade e a vontade política necessárias e indispensáveis.•

Referências bibliográficas

1. Avery OT, Macleod CM, McCarty M (1944): *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types : induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III*. J Exp Med 79:137-158

2. Watson JD, Crick FH (1953): *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid*. Nature 171:737-738

3. Jacob F, Monod J (1961): *Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins*. J Mol Biol 3:318-356

4. Nirenberg MW, Matthaei JH (1961): *The dependence of cell-free protein synthesis in E. coli upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides*. Proc Natl Acad Sci USA 15:1588-1602

5. Crick FH, Barnett L, Brenner S, Watts-Tobin RJ (1961): *General nature of the genetic code for proteins*. Nature 192:1227–1232

6. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K, Meldrim J, Mesirov JP, Miranda C, Morris W, Naylor J, Raymond C, Rosetti M, Santos R, Sheridan A, Sougnez C, Stange-Thomann N, Stojanovic N, Subramanian A, Wyman D, Rogers J, Sulston J, Ainscough R, Beck S, Bentley D, Burton J, Clee C, Carter N, Coulson A, Deadman R, Deloukas P, Dunham A, Dunham I, Durbin R, French L, Grafham D, Gregory S, Hubbard T, Humphray S, Hunt A, Jones M, Lloyd C, McMurray A, Matthews L, Mercer S, Milne S, Mullikin JC, Mungall A, Plumb R, Ross M, Shownkeen R, Sims S, Waterston RH, Wilson RK, Hillier LW, McPherson JD, Marra MA, Mardis ER, Fulton LA, Chinwalla AT, Pepin KH, Gish WR, Chissoe SL, Wendl MC, Delehaunty KD, Miner TL, Delehaunty A, Kramer JB, Cook LL, Fulton RS, Johnson DL, Minx PJ, Clifton SW, Hawkins T, Branscomb E, Predki P, Richardson P, Wenning S, Slezak T, Doggett N, Cheng JF, Olsen A, Lucas S, Elkin C, Uberbacher E, Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, Scherer SE, Bouck JB, Sodergren EJ, Worley KC, Rives CM, Gorrell JH, Metzker ML, Naylor SL, Kucherlapati RS, Nelson DL, Weinstock GM, Sakaki Y, Fujiyama A, Hattori M, Yada T, Toyoda A, Itoh T, Kawagoe C, Watanabe H, Totoki Y, Taylor T, Weissenbach J, Heilig R, Saurin W, Artiguenave F, Brottier P, Bruls T, Pelletier E, Robert C, Wincker P, Smith DR, Doucette-Stamm L, Rubenfield M, Weinstock K, Lee HM, Dubois J, Rosenthal A, Platzer M, Nyakatura G, Taudien S, Rump A, Yang H, Yu J, Wang J, Huang G, Gu J, Hood L, Rowen L, Madan A, Qin S, Davis RW, Federspiel NA, Abola AP, Proctor MJ, Myers RM, Schmutz J, Dickson M, Grimwood J, Cox DR, Olson MV, Kaul R, Raymond C, Shimizu N, Kawasaki K, Minoshima S, Evans GA, Athanasiou M, Schultz R, Roe BA, Chen F, Pan H, Ramser J, Lehrach H, Reinhardt R, McCombie WR, de la Bastide M, Dedhia N, Blöcker H, Hornischer K, Nordsiek G, Agarwala R, Aravind L, Bailey JA, Bateman A, Batzoglou S, Birney E, Bork P, Brown DG, Burge CB, Cerutti L, Chen HC, Church D, Clamp M, Copley RR, Doerks T, Eddy SR, Eichler EE, Furey TS, Galagan J, Gilbert JG, Harmon C, Hayashizaki Y, Haussler D, Hermjakob H, Hokamp K, Jang W, Johnson LS, Jones TA, Kasif S, Kaspryzk A, Kennedy S, Kent WJ, Kitts P, Koonin EV, Korf I, Kulp D, Lancet D, Lowe TM, McLysaght A, Mikkelsen T, Moran JV, Mulder N, Pollara VJ, Ponting CP, Schuler G, Schultz J, Slater G, Smit AF, Stupka E, Szustakowski J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Wagner L, Wallis J, Wheeler R, Williams A, Wolf YI, Wolfe KH, Yang SP, Yeh RF, Collins F, Guyer MS, Peterson J, Felsenfeld A, Wetterstrand KA, Patrinos A, Morgan MJ, de Jong P, Catanese JJ, Osoegawa K, Shizuya H, Choi S, Chen YJ; International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Nature 409:860-921

7. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith

HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, Gocayne JD, Amanatides P, Ballew RM, Huson DH, Wortman JR, Zhang Q, Kodira CD, Zheng XH, Chen L, Skupski M, Subramanian G, Thomas PD, Zhang J, Gabor Miklos GL, Nelson C, Broder S, Clark AG, Nadeau J, McKusick VA, Zinder N, Levine AJ, Roberts RJ, Simon M, Slayman C, Hunkapiller M, Bolanos R, Delcher A, Dew I, Fasulo D, Flanigan M, Florea L, Halpern A, Hannenhalli S, Kravitz S, Levy S, Mobarry C, Reinert K, Remington K, Abu-Threideh J, Beasley E, Biddick K, Bonazzi V, Brandon R, Cargill M, Chandramouliswaran I, Charlab R, Chaturvedi K, Deng Z, Di Francesco V, Dunn P, Eilbeck K, Evangelista C, Gabrielian AE, Gan W, Ge W, Gong F, Gu Z, Guan P, Heiman TJ, Higgins ME, Ji RR, Ke Z, Ketchum KA, Lai Z, Lei Y, Li Z, Li J, Liang Y, Lin X, Lu F, Merkulov GV, Milshina N, Moore HM, Naik AK, Narayan VA, Neelam B, Nusskern D, Rusch DB, Salzberg S, Shao W, Shue B, Sun J, Wang Z, Wang A, Wang X, Wang J, Wei M, Wides R, Xiao C, Yan C, Yao A, Ye J, Zhan M, Zhang W, Zhang H, Zhao Q, Zheng L, Zhong F, Zhong W, Zhu S, Zhao S, Gilbert D, Baumhueter S, Spier G, Carter C, Cravchik A, Woodage T, Ali F, An H, Awe A, Baldwin D, Baden H, Barnstead M, Barrow I, Beeson K, Busam D, Carver A, Center A, Cheng ML, Curry L, Danaher S, Davenport L, Desilets R, Dietz S, Dodson K, Doup L, Ferriera S, Garg N, Gluecksmann A, Hart B, Haynes J, Haynes C, Heiner C, Hladun S, Hostin D, Houck J, Howland T, Ibegwam C, Johnson J, Kalush F, Kline L, Koduru S, Love A, Mann F, May D, McCawley S, McIntosh T, McMullen I, Moy M, Moy L, Murphy B, Nelson K, Pfannkoch C, Pratts E, Puri V, Qureshi H, Reardon M, Rodriguez R, Rogers YH, Romblad D, Ruhfel B, Scott R, Sitter C, Smallwood M, Stewart E, Strong R, Suh E, Thomas R, Tint NN, Tse S, Vech C, Wang G, Wetter J, Williams S, Williams M, Windsor S, Winn-Deen E, Wolfe K, Zaveri J, Zaveri K, Abril JF, Guigó R, Campbell MJ, Sjolander KV, Karlak B, Kejariwal A, Mi H, Lazareva B, Hatton T, Narechania A, Diemer K, Muruganujan A, Guo N, Sato S, Bafna V, Istrail S, Lippert R, Schwartz R, Walenz B, Yooseph S, Allen D, Basu A, Baxendale J, Blick L, Caminha M, Carnes-Stine J, Caulk P, Chiang YH, Coyne M, Dahlke C, Mays A, Dombroski M, Donnelly M, Ely D, Esparham S, Fosler C, Gire H, Glanowski S, Glasser K, Glodek A, Gorokhov M, Graham K, Gropman B, Harris M, Heil J, Henderson S, Hoover J, Jennings D, Jordan C, Jordan J, Kasha J, Kagan L, Kraft C, Levitsky A, Lewis M, Liu X, Lopez J, Ma D, Majoros W, McDaniel J, Murphy S, Newman M, Nguyen T, Nguyen N, Nodell M, Pan S, Peck J, Peterson M, Rowe W, Sanders R, Scott J, Simpson M, Smith T, Sprague A, Stockwell T, Turner R, Venter E, Wang M, Wen M, Wu D, Wu M, Xia A, Zandieh A, Zhu X (2001): *The sequence of the human genome*. Science 291:1304-1351

8. Quail MA, Smith M, Coupland P, Otto TD, Harris SR, Connor TR, Bertoni A, Swerdlow HP, Gu Y (2012): *A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion torrent, pacific biosciences and illumina MiSeq sequencers*. BMC Genomics 13:341

9. Ledford H (2007): *All about Craig: the first 'full' genome sequence*. Nature 449:6-7

10. Check E (2007): *James Watson's genome sequenced*. Nature. Published online, 1 Jun 2007; doi:10.1038/news070528-10

11. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, He W, Chen Y-J, Makhijani V, Roth GT, Gomes X, Tartaro K, Niazi F, Turcotte CL, Irzyk GP, Lupski JR, Chinault C, Song X-Z, Liu Y, Yuan Y, Nazareth L, Qin X, Muzny DM, Margulies M, Weinstock GM, Gibbs RA, Rothberg JM (2008): *The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing*. Nature 452:872-876

12. Schuster SC, Miller W, Ratan A, Tomsho LP, Giardine B, Kasson LR, Harris RS, Petersen DC, Zhao F, Qi J, Alkan C, Kidd JM, Sun Y, Drautz DI, Bouffard P, Muzny DM, Reid JG, Nazareth LV, Wang Q, Burhans R, Riemer

C, Wittekindt NE, Moorjani P, Tindall EA, Danko CG, Teo WS, Buboltz AM, Zhang Z, Ma Q, Oosthuysen A, Steenkamp AW, Oostuisen H, Venter P, Gajewski J, Zhang Y, Pugh BF, Makova KD, Nekrutenko A, Mardis ER, Patterson N, Pringle TH, Chiaromonte F, Mullikin JC, Eichler EE, Hardison RC, Gibbs RA, Harkins TT, Hayes VM (2010): *Complete Khoisan and Bantu genomes from southern Africa*. Nature 463:943-947

13. Bluezy's Virtual Dumpster Dive (2011): *List of Celebrities Who Had Genomes Sequenced*. Disponível em: http:// bluezysvirtualdumpsterdive. blogspot. be/ 2011/01/list-of-celebrities-who-had-genomes.html; acedido a 1 mar 2014

14. Check E (2007): *Celebrity genomes alarm researchers*. Nature 447:358-359

15. Wetterstrand KA (2014). *DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP*). Disponível em: www.genome.gov/sequencingcosts; acedido a 2 mar 2014

16. Science Exchange – Whole genome sequencing. Disponível em: https://www.scienceexchange.com/services/whole-genome-seq; acedido a 2 mar 2014

17. 23andMe: Be one of the first to have your personal exome sequence. Disponível em: https://www.23andme.com/exome/; acedido a 2 mar 2014

18. The 1000 Genomes Project Consortium (2012): *An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes*. Nature 491:56-65

19. Prüfer K, Racimo F, Patterson N, Jay F, Sankararaman S, Sawyer S, Heinze A, Renaud G, Sudmant PH, de Filippo C, Li H, Mallick S, Dannemann M, Fu Q, Kircher M, Kuhlwilm M, Lachmann M, Meyer M, Ongyerth M, Siebauer M, Theunert C, Tandon A, Moorjani P, Pickrell J, Mullikin JC, Vohr SH, Green RE, Hellmann I, Johnson PL, Blanche H, Cann H, Kitzman JO, Shendure J, Eichler EE, Lein ES, Bakken TE, Golovanova LV, Doronichev VB, Shunkov MV, Derevianko AP, Viola B, Slatkin M, Reich D, Kelso J, Pääbo S (2014): *The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains*. Nature 2014 505:43-49

20. Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, Li H, Racimo F, Mallick S, Schraiber JG, Jay F, Prüfer K, de Filippo C, Sudmant PH, Alkan C, Fu Q, Do R, Rohland N, Tandon A, Siebauer M, Green RE, Bryc K, Briggs AW, Stenzel U, Dabney J, Shendure J, Kitzman J, Hammer MF, Shunkov MV, Derevianko AP, Patterson N, Andres AM, Eichler EE, Slatkin M, Reich D, Kelso J, Pääbo S (2012): *A High-Coverage Genome Sequence from an Archaic Denisovan Individual*. Science 338:222-226

21. Landry JJM, Pyl PT, Rausch T, Zichner T, Tekkedil MM, Stütz AM, Jauch A, Aiyar RS, Pau G, Delhomme N, Julien Gagneur J, Korbel JO, Huber W, Steinmetz LM (2013): *The Genomic and Transcriptomic Landscape of a HeLa Cell Line*. G3 (Genes, Genomes, Genetics) journal. Avaiable at: http://g3journal.org/content/3/8/1213; acedido a 2 mar 2014

22. Callaway E (2013a): Most popular human cell in science gets sequenced. The HeLa cell genome is riddled with errors, raising questions about its continued use. Nature Most popular human cell in science gets sequenced. Nature News (15 March 2013). Available at: http:// www. nature. com/ news/ most-popular-human-cell-in-science-gets-sequenced-1.12609; acedido a 2 mar 2014

23. Skloot R (2010): *The Immortal Life of Henrietta Lacks*. Crown Books, Lake Arbor, MD (ISBN 978-1-4000-5217-2)

24. Callaway E (2013b): *HeLa publication brews bioethical storm: genome of controversial cell line no longer public, but another sequence is in the works*. Nature News (27 March 2013). doi:10.1038/nature.2013.12689. Available at:

http://www.nature.com/news/hela-publication-brews-bioethical-storm-1.12689; acedido a 2 mar 2014

25. Callaway E (2013c): *Deal done over HeLa cell line*. Nature 500:132-133

26. Holtzman NA, Murphy PD, Watson MS, Barr PA (1997): *Predictive Genetic Testing: From Basic Research to Clinical Practice*. Science 278:602-605

27. McGuire AL, McCullough LB, Evans JP (2013): *The indispensable role of professional judgment in genomic medicine*. JAMA 309:1465-1466

28. OCDE/OECD (2009): Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases. Available at: http://www.oecd.org/sti/biotech/44054609.pdf; acedido a 2 mar 2014

29. Parecer sobre Venda directa de Testes Genéticos ao Público (56/CNECV/2008). Disponível em: http://www.cnecv.pt/admin/files/data/docs/1273053928_P_056CNECV.pdf; acedido a 2 mar 2014

30. Becker F, van El CG, Ibarreta D, Zika E, Hogarth S, Borry P, Cambon-Thomsen A, Cassiman JJ, Evers-Kiebooms G, Hodgson S, Janssens ACJW, Kaariainen K, Krawczak M, Kristoffersson U, Lubinski J, Patch C, Penchaszadeh VB, Read A, Rogowski W, Sequeiros J, Tranebjaerg L, van Langen IM, Wallace H, Zimmern R, Schmidtke J, Cornel MC (2010): *Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities.* Eur J Hum Genet 19: S6-S44

31. van Ommen GB, Cornel MC (2008): *Recreational genomics? Dreams and fears on genetic susceptibility screening.* Eur J Hum Genet 16:403-404

32. Patch C, Sequeiros J, Cornel MC (2009): *Genetic horoscopes: is it all in the genes? Points for regulatory control of direct-to-consumer genetic testing.* Eur J Hum Genet 17:857-859

33. European Society of Human Genetics, ESHG (2013): 23andMe must stop selling DTC genetic tests, says US regulator. Disponível em: https://www.eshg.org/141.0.html; acedido a 2 mar 2014

34. GAO, U.S. Government Accountability Office (2010): Direct-To-Consumer Genetic Tests: Misleading Test Results Are Further Complicated by Deceptive Marketing and Other Questionable Practices, GAO-10-847T: 22 jul 2010. Disponível em: http://www.gao.gov/products/GAO-10-847T; acedido a 4 mar 2014

35. Sequeiros J: *Regulating Genetic Testing: the relevance of appropriate definitions.* In: Kristoffersson U, Schmidtke J, Cassiman JJ (Eds.): Quality Issues in Clinical Genetic Services, pp 23-32 Berlin, Springer, 2010

36. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, Howard HC, Cambon-Thomsen A, Knoppers BM, Meijers-Heijboer H, Scheffer H, Tranebjaerg L, Dondorp Y, de Wert GMWR; on behalf of the ESHG Public and Professional Policy Committee (2013): *Whole genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human Genetics*. Eur J Hum Genet 21: S1-S5

37. van El CG, Dondorp WJ, de Wert GM, Cornel MC (2013): *Call for prudence in whole-genome testing*. Science 341:958-959

38. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Bruce R. Korf BR, Martin CL, McGuire A, Nussbaum RL, Daniel JMO, Kelly E. Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG (2013): *Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing*. Disponível em: https://www.acmg.net/docs/ACMG_Releases_Highly-Anticipated_Recommendations_on_Incidental_Findings_in_Clinical_Exome_and_Genome_Sequencing.pdf; acedido a 2 mar 2014

39. Wolf SM, Annas GJ, Elias S (2013). *Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics*. Science 340:1049-1050

40. Wright C, Midddleton A (2013): *No choice for you. Genomes Unzipped*. Disponível em: http://www.genomesunzipped.org/2013/03/no-choice-for-you.php; acedido a 2 mar 2014

41. Conselho da Europa (1997): Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4 abril 1997. Disponível em: http:// conventions. coe.int/ Treaty/ en/ Treaties/Html/164.htm; acedido a 2 mar 2014

42. Conselho da Europa (2008): Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. Estrasburgo, 27 nov 2008. Disponível em: http:// conventions. coe.int/ Treaty/en/Treaties/Html/203.htm; acedido a 2 mar 2014

43. Sequeiros J, Paneque M, Guimarães B, Rantanen E, Javaher P, Nippert I, Schmidtke J, Kääriäainen H, Kristoffersson U, Cassiman JJ (2012): *The wide variation of definitions of genetic testing in international recommendations, guidelines and reports.* J Community Genet 3:113-124

44. Varga O, Soini S, Kääriäinen H, Cassiman JJ, Nippert I, Rogowski W, Nys H, Kristoffersson U, Schmidtke J, Sequeiros J (2012): *Definitions of genetic testing in European legal documents.* J Community Genet 3:125-141

45. Haddow JE, Palomaki GE (2003): ACCE: *A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Tests*. In: Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. Khoury M, Little J, Burke W (eds.), Oxford University Press, pp. 217-233

46. CDC, Centers for Disease Control and Prevention – Public Health Genomis (2010): Genomic Testing: ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests. Disponível em: http:// www. cdc. gov/genomics/ gtesting/ ACCE/; acedido a 4 mar 2014

47. Burke W, Zimmern R (2007): Moving Beyond ACCE: An Expanded Framework for Genetic Test Evaluation. A paper for the United Kingdom Genetic Testing Registry, PHG Foundation, Cambridge, UK

48. UK Genetic Testing Network, NHS (2014): Gene Dossiers. Disponível em: http://ukgtn.nhs.uk/find-a-test/gene-dossiers/; acedido a 4 mar 2014

49. EuroGentest2 Coordination Action – Harmonizing Genetic Testing Across Europe (2011): Clinical Utility Gene Cards. Disponível em: http:// www. eurogentest.org/index.php?id=668; acedido a 4 mar 2014

50. ESHG (2014): Clinical Utility Gene Cards. European Journal of Human Genetics Archive. Disponível em: http://www.nature.com/ejhg/archive/categ_genecard_012014.html; acedido a 4 mar 2014

51. EMQN, The European Molecular Genetics Network (2013). Disponível em: http://www.emqn.org/emqn/Home; acedido a 4 mar 2014

52. OCDE/OECD (2007): OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing. Disponível em: http://www.oecd.org/sti/biotech/38839788.pdf; acedido a 4 mar 2014

53. European Council (2009): Council Recommendation (2009/C 151/02), of 8 June 2009, on an Action in the Field of Rare Diseases. Official Journal of the European Union, C 151-157, 3.7.2009. Disponível em: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF; acedido a 4 mar 2014

54. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of

27 October 1998 on In Vitro Diagnostic Medical Devices, OJ L 331 de 7 dezembro 1998. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/harmonised-standards/iv-diagnostic-medical-devices/index_en.htm; acedido a 4 mar 2014

55. IVD Technology for in vitro Diagnostics, Development and Manufactoring (2011): Revision of Europe's IVD Directive 98/79/EC. Disponível em: http://www.ivdtechnology.com/article/revision-europe% E2% 80% 99s- ivd- directive- 9879ec; acedido a 4 mar 2014

56. Instituto Português de Acreditação: Apresentação do IPAC. Disponível em: http://www.ipac.pt/ipac/contactos.asp; acedido a 4 mar 2014

57. Assembleia da República (2005): Lei nº12/2005, de 26 de Janeiro, Informação Genética Pessoal e Informação de Saúde. Diário da República, I série A, pp. 606-611. Disponível em: http://www.cnpd.pt/bin/legis/nacional/Lei12-2005.pdf; acedido a 4 mar 2014

58. Soini S (2012): *Genetic testing legislation in Western Europe – a fluctuating regulatory target*. J Community Genet 3:143–153

59. Ministério da Saúde – Direção-Geral da Saúde (2008): Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR). Disponível em: http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/555DD3B3-45F0-4F74-B633-28889E721BF1/0/i010420. pdf; acedido a 4 mar 2014

60. Ministério da Saúde – Direção-Geral da Saúde (2010): Rede Nacional de Centros de Referência para Doenças Raras. Disponível em: http:// www. portaldasaude. pt/ NR/ rdonlyres/ 6854E00B- 196C- 4024- A48E- 1C7766 41E4B8/ 0/ CR4Marco2010. pdf; acedido a 4 mar 2014