

O efeito Angelina Jolie, um *role playing* para discutir genética humana e medicina personalizada no ensino médio

A close-up, black and white portrait of Angelina Jolie, looking slightly to the right with a soft expression. Her dark hair is styled with bangs. The image is partially obscured by the large blue text on the left.

Paula Fernandes Tavares Cezar-de-Mello

Colégio Pedro II, Campus Duque de Caxias, Departamento de Biologia e Ciências. Duque de Caxias, RJ

Autor para correspondência - paulamello@cp2.g12.br

Palavras-chave: ensino de genética humana, câncer de mama, herança complexa, medicina personalizada, BRCA, role playing

O *role playing* *O Efeito Angelina Jolie* é endereçado aos docentes da Educação Básica, especificamente do Ensino Médio, que tenham por objetivo promover um Ensino de Genética contextualizado com questões sociocientíficas, conforme a abordagem Ciência Tecnologia e Sociedade. Discutiremos o impacto social de tecnologias pós-genômicas, ilustrado por um caso particular da medicina personalizada, através da estratégia didática *role playing* ou caso simulado. Para motivação inicial desta atividade, apresentaremos o caso da atriz Angelina Jolie e sua opção pela dupla mastectomia preventiva e remoção dos ovários após saber-se portadora de uma mutação no gene *BRCA1*. Em seguida, baseados em um caso hipotético, os estudantes realizarão um debate no qual representarão diferentes segmentos da sociedade e defenderão seus argumentos. Com isso, espera-se contribuir para o letramento científico em Genética, promover a democratização de informações, ressaltar a importância de debates pautados no conhecimento científico e ponderados pela ética. Ademais, espera-se discutir o papel do ambiente, da penetrância e da expressividade em doenças complexas, possibilitando uma pedagogia que coopere para a redução de ideias apoiadas pelo determinismo genético.

Um oráculo genético para a saúde humana?

Em maio de 2013, Angelina Jolie tornou seu caso público através de uma carta divulgada no *The New York Times*, intitulada Minha Escolha Médica (*My Medical Choice*). Na carta, a atriz revelou ser portadora de uma mutação no gene *BRCA1* relacionada à ocorrência do **câncer de mama** hereditário (CMH), por isso, realizou dupla **mastectomia**; e, após dois anos, **ooforectomia** bilateral preventivas. É com este caso que se propõem abrir a atividade sobre Genética Humana e medicina personalizada ou de precisão (MP) para estudantes do Ensino Médio (EM) e debater, mediante a abordagem de ensino Ciência-Tecnologia-Sociedade (CTS), quais as aplicações e dilemas associados à realização de testes genéticos que estimam a chance de desenvolvimento de patologias.

O advento da MP deve muito ao marco da genética molecular, com a descrição da estrutura do DNA, em 1951, que alicerçou o rápido avanço no campo da Genética, abrindo caminho para o sequenciamento e a clonagem de genes na década de 1970. Na sequência, o lançamento do Projeto Genoma Humano (PGH), um ambicioso esforço na tentativa de decifrar e compreender todo o genoma humano, viria acontecer em 1989. Sua conclusão, quatorze anos depois, inaugurou a era pós-genômica. Se por um lado a finalização do PGH trouxe mais frustrações do que respostas – devido às altas expectativas dos cientistas e da sociedade, por outro, a iniciativa permitiu franco desenvolvimento de outras ômicas e da Biologia Molecular. Assim, no início deste século os esforços no campo da genética concentraram-se em refinar as informações genéticas obtidas a partir do PGH. Agora, os cientistas buscam compreender a estrutura dos genes, suas funções e o modo como são regulados ao interagir com o ambiente ou com outros genes. Ademais, na esteira do PGH, a exuberante **variabilidade genética** passou a ser estudada para descrever e compreender diferenças individuais e populacionais, através de

um novo consórcio – o Projeto Mil Genomas (*1000 Genomes Project*) –, de modo que investigações a respeito da genética humana, evolução e predisposição genética poderão ser aprofundadas. Investigações sobre a etiologia do câncer, por exemplo, beneficiam-se desse projeto.

O câncer é considerado primariamente uma doença genética. Seu surgimento pode ser desencadeado por mutações (somáticas ou germinativas) gênicas ou cromossômicas, incluindo as translocações cromossômicas, que levam ao acúmulo de outros danos genéticos ao longo da progressão tumoral. Nesse sentido, há dois grupos de genes de interesse, os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. O primeiro constitui uma classe de genes que promove a multiplicação e sobrevivência celular, já o segundo corresponde a genes que, como um contrapeso, atuam regulando o crescimento celular e mantendo a estabilidade genômica. Proto-oncogenes passam a ser considerados oncogenes quando sofrem mutações deletérias que desencadeiam o aumento da proliferação celular e a redução da apoptose. Por outro lado, mutações em genes supressores de tumor levam a perda do controle do ciclo celular o que, eventualmente, contribui para o acúmulo de mais alterações genéticas.

Em 1990, um estudo de famílias resultou no mapeamento do locus de susceptibilidade ao CMH no braço longo do cromossomo 17 (17q21.31). Passados quatro anos, geneticistas anunciaram a clonagem do gene *BRCA1* (nome que vem de um acrônimo do inglês *BR*east *C*ancer *g*ene) nessa região cromossômica e, no ano seguinte, do *BRCA2*, no braço longo do cromossomo 13 (13q13.1). Atualmente, sabe-se que mutações no gene *BRCA1* contribuem para aumento de 50 – 80% do risco de câncer de mama (CM) e 24 – 40% de câncer de ovário; estimativas elevadas em comparação ao risco da população em geral de 12% para mamas e 1 – 2% para ovários. Estima-se que a susceptibilidade familiar ao câncer de mama seja responsável por, aproximadamente, 5 – 10% dos casos; sendo que alterações nos genes *BRCA* explicariam entre 70 – 80% dos casos de CMH, o que aponta sua relevância. O CMH exibe um padrão autossômico dominante e com alta

Câncer de mama – no Brasil, o câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente em mulheres, com incidência (novos casos) em torno de 29,7% ao ano, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma.

Mastectomia – procedimento cirúrgico para remoção das mamas.

Ooforectomia – procedimento cirúrgico para remoção dos ovários.

Variabilidade genética humana – os polimorfismos de base única, do inglês *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), correspondem à principal fonte de variação do genoma humano e podem ser bastante informativos no âmbito da medicina personalizada. Muitos estudos de associação genética utilizam um painel de SNPs como marcadores de variantes associadas à susceptibilidade ou proteção a doenças. Os SNPs também podem ser marcadores preditivos na escolha de fármacos, de modo que o genótipo de cada indivíduo indicaria esquemas de tratamento personalizados – Farmacogenômica.

Veneridis Vasilis / Shutterstock.com



Doenças multifatoriais ou determinadas por mecanismo multifatorial –

são doenças cuja manifestação é explicada pela ação da interação de múltiplos genes que afetam a susceptibilidade à doença, somados aos efeitos de fatores ambientais. A herança é dita complexa porque apresenta um perfil de agregação em famílias que não corresponde aos padrões mendelianos.

Medicina personalizada

– esta nova área da medicina também inclui a Farmacogenômica que, por sua vez, visa identificar e compreender como variantes genéticas afetam a resposta dos indivíduos ao metabolismo, à eficácia e à toxicidade de fármacos; fatores que podem levar a falhas no tratamento e ao desenvolvimento de potenciais reações adversas.

penetrância (50 – 85%), e de expressividade variável, o que significa dizer que o gene se manifesta de forma distinta nos indivíduos, podendo levar ao desenvolvimento de câncer em outros órgãos, mais comumente ovário e próstata. Assim, mulheres com longo histórico familiar de CM poderiam recorrer à realização de testes genéticos preditivos para o CMH e, além disso, garantir intervenções médicas individualizadas de acordo com seus genótipos.

Os genes *BRCA* são classificados como genes supressores de tumor, isto é, são genes cuja função original contribui para evitar o surgimento de neoplasias, portanto, não devem ser entendidos como genes que causam o CMH (ou coloquialmente, o “gene do câncer de mama”). Essa é uma associação que pode surgir durante as aulas e que deve ser evitada. Resumidamente, a proteína *BRCA1* tem função sobre o controle do ciclo celular atuando nos mecanismos de reparo do DNA, replicação e pontos de checagem do ciclo celular, enquanto aquela produzida pelo gene *BRCA2* modula mecanismos de recombinação homóloga. Mutações deletérias nesses genes resultam no aumento da multiplicação celular (neoplasia) e contribuem para o surgimento e acúmulo de novas mutações.

A **medicina personalizada** (MP), de precisão ou individualizada, busca ofertar tratamento, prescrever medicamentos, identificar indivíduos susceptíveis a doenças, ou, em alguns casos, diagnosticar doenças que se instalarão, a partir do conhecimento de

variantes genéticas relevantes. As abordagens são variadas, desde a detecção de mutações associadas à maior probabilidade de desenvolvimento de doenças até a escolha do melhor tratamento para o câncer, por exemplo, baseando-se na análise do perfil de expressão gênica do tumor. A MP pode considerar, ainda, o ambiente, os hábitos de vida e a microbiota dos indivíduos. Então, por que falar sobre medicina personalizada para alunos do EM, já que o conteúdo “Genômica” não está presente de forma contundente nos currículos escolares? A escolha desse tema se deu por muitos motivos, o mais importante, talvez, seja a oportunidade de discutir as bases genéticas das **doenças multifatoriais de herança complexa**, tema pouco abordado no EM, no qual se observa o predomínio do ensino da herança Mendeliana. Ensinar sobre heranças de características multifatoriais é, sobretudo, aproximar os estudantes da intrincada relação entre genes e ambiente, interação que resulta na manifestação da grande maioria das características genéticas humanas. Prezar por esta abordagem é contribuir para a redução de ideias deterministas. Além disso, a MP é uma tecnologia cuja aplicação e desdobramentos é ainda controverso, no entanto, já se encontra presente em nossas vidas. Assim, discutir aspectos inerentes à MP, tendo como exemplo o CMH, é uma alternativa válida para contextualizar o ensino de genética com os impactos de tais tecnologias na sociedade e, ainda, colaborar para o letramento científico em Genética.

A justificativa com relação à metodologia de ensino-aprendizagem, *role playing* ou caso simulado, apoia-se em observações de que a estratégia costuma tornar a aprendizagem mais atrativa para os estudantes, além de colocá-los como protagonistas desse processo. A conjugação entre esse método e a perspectiva CTS é adequada porque permite a abordagem de temas controversos que são, frequentemente, multidimensionais. Assim, os casos simulados contribuem para aprofun-

dar discussões e ampliar a perspectiva dos educandos, na medida em que poderão refletir sobre aplicações, limitações, benefícios e malefícios da MP. Neste trabalho, propõe-se discutir o interesse de quatro grupos sociais relacionados a algum aspecto da MP, especialistas em genética do câncer, especialistas em legislação, representantes de empresas de biotecnologia e representantes da sociedade civil. Os principais objetivos de cada grupo podem ser encontrados na tabela 1.

Tabela 1.
Organização dos grupos para o *role playing*.

Atores	Papel a ser desempenhado
Especialistas em genética do câncer	Têm por finalidade fornecer informações sobre o câncer e fatores de risco – por exemplo, hábitos de vida, sexo e idade – associados ao CMH.
Especialistas em Legislação	Têm por objetivo informar e prestar esclarecimentos sobre leis que dispõem sobre o uso de informações genéticas dos indivíduos por terceiros, em respeito aos direitos humanos e de acordo com princípios da bioética – autonomia individual, beneficência, justiça e evitar maleficência.
Representantes das empresas de Biotecnologia	Objetivam explicar as bases da medicina personalizada ou de precisão, defender seu uso e exemplificar algumas de suas aplicações: testes diagnósticos, testes preditivos e Farmacogenômica.
Representantes da sociedade civil	Têm interesse em compreender os impactos das tecnologias genéticas para a sociedade. Buscam informações e fazem questionamentos acerca das garantias legais quanto a possíveis atos de discriminação genética.



O debate será organizado em torno do caso **O Efeito Angelina Jolie**. Partindo da análise do caso, cada grupo deverá desempenhar um papel pré-estabelecido e buscar compreendê-lo pelo prisma do grupo que representam. Para isso, o docente fornecerá um conjunto de textos que os auxiliará no direcionamento dado aos discursos dos grupos de especialistas e representantes. Contudo, será importante que os estudantes empreendam pesquisas próprias para enriquecer os argumentos e as ideias do debate.

O efeito Angelina Jolie – a publicitação da história da atriz estimulou um súbito aumento, naquele mesmo ano, de buscas por testes genéticos diagnósticos de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, o que foi chamado de *efeito Angelina Jolie*. No Rio de Janeiro, em 2015, foi promulgada a lei estadual *Angelina Jolie* que dispõe sobre a realização de exames de detecção de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para mulheres com histórico familiar de câncer de mama ou de ovário.

Material a ser usado na sequência didática

CASO: O EFEITO ANGELINA JOLIE – material para a turma

“Guardarei esses dólares para comprar o teste genético”, planejou Sabrina em seus últimos dias de férias. Era sua primeira vez fora do Brasil. Finalmente, Sabrina pôde realizar a sonhada viagem à terra do Tio Sam para conhecer as ensolaradas praias de Miami e, claro, passar algum tempo com sua tia Lucia que mora há muitos anos na cidade e estava se recuperando de um longo tratamento de câncer de mama. Sabrina foi até a rede de supermercados mais próxima e pegou da prateleira a caixa do teste genético. Seu coração estava acelerado. Pagou pela compra e apressou-se em ir para casa. Em seu quarto, ela abriu a caixa misteriosa e leu as instruções. Às custas de um pouco de saliva, a empresa prometia identificar genes ligados a várias doenças, características físicas e indicar a ancestralidade genética. “Uau, tudo isso só com um pouco de saliva? E nem dói como exame de sangue!” – sem dor e sem incômodo estava decidido que realizaria o teste. Abriu o tubo que veio na caixa, cuspiu e fechou-o, ato que fez a saliva se misturar com algum líquido pré-existente na tampa. Dentro de algumas semanas seu DNA seria sequenciado e analisado em detalhes. Sabrina tinha ouvido falar que testes genéticos poderiam prever se a pessoa teria câncer, como o que aconteceu com a atriz Angelina Jolie. O câncer era uma doença frequente em sua família e seria bom saber o que o futuro lhe reservava, mesmo que seu pai não soubesse da sua iniciativa. Colocou-se a caminho do correio para despachar sua amostra, e, ao abrir a porta...

- Sabrina! Você comprou mesmo o teste? A jovem virou-se. Tia Lucia a olhava com ar de reprovação.
- Estou vendo aí na sua mão. Não adianta esconder. Essa decisão não pode ser tomada assim e sem o conhecimento do seu pai. Vamos conversar!
- Tia, quero saber se desenvolverei algum tipo de câncer. Sei que é possível fazer essa previsão. A Angelina Jolie fez e agora está livre da possibilidade dessa doença.
- Não acho que o teste funcione assim. O câncer de mama surge apenas em pessoas mais velhas, adultas. Esse não é seu caso, você ainda nem completou 18 anos. Além disso, não quero você dando ideais para sua prima, assim como você, ela é muito jovem e essa não deveria ser uma preocupação para vocês agora.
- Mas tia, a senhora teve câncer de mama, vovó também. Tia Ana teve câncer de ovário. E... bem, você sabe, infelizmente a mamãe não teve a mesma sorte que você. Quando isso acontece, é culpa de um gene que causa o câncer, o *BRCA*.
- Minha querida, eu sinto muito e entendo suas aflições. Mas, por que preocupar-se com isso agora? Você pode fazer acompanhamentos regulares com um médico, cultivar hábitos de vida mais saudáveis! Pode ser muito benéfico para a saúde em geral, o que também ajudaria na prevenção do câncer. Por que não focar neste aspecto?

Sabrina ficou pensativa, olhando para a tia com um olhar distante. A tia continuou com seus argumentos.

- Pensando por outro lado, sei de muitos casos em que pessoas foram prejudicadas em seus trabalhos ou na contratação de seguros de saúde porque tiveram, sem querer, seus dados genéticos e histórico familiar conhecidos pelo empregador. Aqui nos EUA, atualmente, temos algum tipo de proteção, não sei qual lei protegeria seus direitos no Brasil.
- Tudo bem, tia, não realizarei o teste agora, mas não desisti. Quero consultar a opinião de especialistas e pensar mais a respeito dessa decisão. Você poderia me ajudar?
- Claro que sim!

O caso de Sabrina é hipotético, mas ilustra a realidade de se obter testes genéticos direto ao consumidor (TGDC) de modo rápido, sem controle e carente de informações, realidade ainda incomum no Brasil. Esses testes podem ter fins meramente recreativos porém, junto a isso, surpresas desagradáveis podem surgir, como uma caixa de Pandora genética do indivíduo. Segundo a mitologia grega, dentro dessa caixa residia a maldade em suas diferentes formas. Curiosa, Pandora a abriu e inadvertidamente liberou quase todo seu conteúdo, porém, dentro dela ainda sobrou um item: a esperança. Analogias à parte, conhecer as informações do genoma humano pode nos reservar, não as doenças do mundo, mas sim uma coletânea de boas, más notícias e muitas outras que ainda não saberíamos explicar.

Baseando-se na aula e através de pesquisas, responder as perguntas abaixo.

1. O que são genes e onde se localizam?
2. Faça um esquema representando os loci gênicos de indivíduos homocigotos e heterocigotos para os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Escreva o nome da versão mutante (alelo) do gene com letra *M* ao lado do nome.
3. Sabrina comenta que o surgimento do câncer de mama é *culpa* do gene *BRCA*. Você concorda com essa afirmação? Justifique.
4. Com os dados fornecidos no texto, elabore um heredograma da família de Sabrina. Se Sabrina herdou o gene *BRCA1* mutante, qual progenitor seria responsável pela sua transmissão? Neste caso, qual seria o genótipo da jovem?
5. Existem fatores não genéticos que contribuem para o surgimento ou prevenção do câncer. Pesquise pelo menos três fatores e comente-os.
6. Que medidas profiláticas podem ser tomadas na prevenção do câncer de mama?
7. O caso mostra que, em alguns países, os TGDC estão bastante acessíveis à população. Como você avalia essa possibilidade?
8. Considerando o filme *Para Sempre Alice*, de que modo os testes genéticos podem afetar a vida das pessoas? Comente sobre um aspecto que te chamou mais atenção.
9. Que outras condições, além do câncer e do Alzheimer, podem ser pesquisadas por meio de testes genéticos?
10. No Brasil, em 2004, uma atleta infante-juvenil deixou de ser selecionada para o time porque, ao realizar um exame de sangue de rotina, foi observado que suas hemácias tinham formato de foice (fenótipo), aspecto característico de uma condição genética denominada anemia falciforme. Que problemas éticos podem ser apontados neste caso?

Questões para o debate.

Sabrina deveria ou não fazer o teste para identificação de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*? Esse é o caso de Sabrina mas poderia ser o de outras mulheres, então, como posicionar-se diante dessa possibilidade? Que contribuições os especialistas em genética e em legislação podem trazer para esse debate? Como os representantes da sociedade civil e das empresas de Biotecnologia também poderiam contribuir? Para responder a essa pergunta o debate deverá ser bem fundamentado. Propõem-se inicialmente a leitura do material sugerido pelo professor e, além disso, que os grupos aprofundem as pesquisas.

Textos e vídeos sugeridos para os grupos

Para sensibilização na aula 1

- ♦ Oncologistas alertam para o ‘efeito Jolie’ sobre o câncer de mama. El País, 2014. https://brasil.el-pais.com/brasil/2014/10/17/ciencia/1413566089_268326.html, acessado em 23/04/2020.
- ♦ Após tirar mamas, Angelina Jolie remove ovários para evitar câncer. Folha de S. Paulo, 2015. <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2015/03/1607237-angelina-jolie-retira-ovarios-e-trompas-para-evitar-cancer.shtml>, acessado em 23/04/2020.
- ♦ Minha escolha médica. Folha de S. Paulo, 2013. <https://m.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2013/05/1278347-angelina-jolie-minha-escolha-medica.shtml>, acessado em 02/05/2020.

Para dar suporte inicial à preparação dos grupos para o debate

Especialistas em genética do câncer

- ♦ Câncer: Conhecer, Prevenir e Vencer. Canal da Academia de Ciência e Tecnologia, 2013. <https://www.youtube.com/watch?v=HU2sXd5H48Q>, acessado em 04/05/2020.
- ♦ *Dispelling myths of BRCA gene mutations*, <https://www.youtube.com/watch?v=pICZoGpAvDg>, acessado em 25/04/2020. O vídeo possui legenda em português.
- ♦ Invasão misteriosa. Piauí, 2018. <https://piaui.folha.uol.com.br/materia/invasao-misteriosa/#>, acessado em 25/04/2020.

Especialistas em Legislação

- ♦ Declaração Universal do Genoma Humano e dos Direitos Humanos, <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/manuais/qualidade/Genomdir.pdf>, acessado em 24/04/2020.

- ♦ Lei estadual 7.049/2015 – Lei Angelina Jolie. <http://alerjln1.alerj.rj.gov.br/CONTLEI.NSF/c8aa0900025feef6032564ec0060dfff/b598c5bdbbe2dcd83257ead006ff9fe?OpenDocument>, acesso em 25/04/2020.
- ♦ Lei dos EUA impede exame de DNA para evitar discriminação genética, <https://www.conjur.com.br/2015-jun-02/lei-eua-impede-exame-dna-evitar-discriminacao-genetica>, acessado em 25/04/2020.

Representantes das empresas de Biotecnologia

- ♦ Medicina de Precisão. Revista FAPESP, 2015. <https://revistapesquisa.fapesp.br/2015/11/17/medicina-de-precisao/>, acessado em 25/04/2020.
- ♦ PINHO, João Renato Rebello. Medicina de Precisão. *Einstein* (São Paulo) vol.15 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2017. https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082017000100001-&scriptsci_arttext&tlng=pt, acessado em 04/05/2020.
- ♦ Medicina de Precisão: o que é e que benefícios traz? IPEA, 2019. <http://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/95-medicina-de-precisao-o-que-e-e-que-beneficios-traz>, acesso em 04/05/2019.
- ♦ Teste de DNA de US\$ 199 nos EUA agora poderá revelar probabilidade de câncer. Gizmodo, 2018. <https://gizmodo.uol.com.br/teste-dna-probabilidade-cancer/>, acessado em 25/04/2020.

Representantes da sociedade civil

- ♦ Conhecer o próprio genoma envolve surpresas e decepções. Folha de S. Paulo, 2019. <https://www1.folha.uol.com.br/ilustrissima/2019/03/conhecer-o-proprio-genoma-envolve-surpresas-e-decepcoes.shtml>, acessado em 24/04/2020.
- ♦ Seus dados médicos estão mais expostos do que você imagina. IPEA, 2019. <http://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/105-seus-dados-medicos-estao-mais-expostos-do-que-voce-imagina>, acessado em 04/05/2020.

- ♦ Garoto é expulso de escola americana por causa de seu DNA. *Jornal O Globo*, 2016. <https://oglobo.globo.com/sociedade/ciencia/garoto-expulso-de-escola-americana-por-causa-de-seu-dna-18585477>, acessado em 24/04/2020.
- ♦ Medicina de precisão é a resposta personalizada para cada corpo. *National Geographic Portugal*, 2020. <https://nationalgeographic.sapo.pt/ciencia/grandes-reportagens/2044-medicina-de-precisao-e-a-resposta-personalizada-para-cada-corpo>, acessado em 01/05/2020.
- ♦ Projeto de Lei 1060/19 - Seguradora poderá exigir exame de saúde, mas sem usar perfil genético do segurado. <https://www.camara.leg.br/noticias/556326-seguradora-podera-exigir-exame-de-saude-mas-sem-usar-perfil-genetico-do-segurado/>, acessado em 25/04/2020.

Sequência didática para o *role playing*

Eu escolho não manter minha história privada porque há muitas mulheres que não sabem que podem estar vivendo à sombra do câncer.

Angelina Jolie

É importante considerar os conteúdos prévios necessários para que os estudantes possam compreender e se engajar no problema que lhes será apresentado. Assim, o conhecimento sobre Biologia Celular, especialmente meiose, e Biologia Molecular, com destaque para fluxo da informação gênica e efeitos causados por mutações, são essenciais. A atividade está organizada em uma sequência didática de três aulas mas que poderia ser resumida em duas, caso o docente disponha de pouco tempo.

A atividade será iniciada com a apresentação da história protagonizada pela atriz norte-americana Angelina Jolie (aula 1) por meio de reportagens (ver os textos sugeridos para a aula 1) e da carta escrita pela própria atriz (anexo 1). A leitura dos textos apresenta-se como uma sensibilização interessante porque os alunos entrarão em contato com o tema por meio de informações veiculadas pela mídia e,

por isso, de linguagem acessível. Os textos foram escolhidos com o propósito de oferecer diferentes visões, o relato pessoal da Angelina, uma reportagem com discurso informativo e que suporta a escolha da atriz, e outra que apresenta um posicionamento mais ponderado acerca de cirurgias preventivas para câncer de mama. Assim, após a leitura, propõe-se um breve debate com a turma, durante o qual o professor poderá perceber as ideias presentes e predominantes, interagir com elas e fornecer caminhos para a reflexão. Questões possíveis para o debate: *Qual a base científica para esta decisão? O que significa ser portador de mutações no gene BRCA1? Como é possível prever o surgimento de alguma condição genética investigando o genoma humano? Se você pudesse, buscaria rastrear genes associados a doenças? Quais?* Não se sugere esgotar o assunto neste momento, ao contrário, não queremos reforçar a emissão de opiniões sobre um tema tão delicado e complexo baseados apenas no senso comum. O que se deseja é estimular os estudantes a obterem mais informações – o que deverá ser feito para o *role playing* – a fim de construir os posicionamentos mediante o conhecimento científico, os princípios éticos e a partir da avaliação de outras perspectivas. Assim, espera-se estimular uma cultura de tomada de decisão e posicionamento, de modo informado, diante de temas potencialmente controversos ou polêmicos.

Além disso, elementos dos textos podem ser destacados para que o docente dê início à aula com os conceitos introdutórios de genética, por exemplo, gene (*BRCA1*), alelos (*BRCA1* normal x *BRCA1* mutado), o papel – fenótipo – desempenhado pela proteína *BRCA1* (controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica) e o impacto da mutação no aumento da propensão ao câncer – perda de função, locus gênico e genótipo (homozigose e heterozigose). O docente também pode optar por apresentar heredogramas de famílias com ocorrência do CMH, criando a oportunidade de explorar tanto a transmissão do gene quanto a influência do componente genético deste tipo de câncer, e do CMH enquanto condição dominante. Além de apresentar os conceitos básicos em Genética, é fundamental esclarecer sobre a dinâmica das doenças ou traços de herança complexa. Neste sentido, deve ser

ressaltado que o desenvolvimento do CMH é fortemente **influenciado** por um componente genético (neste caso, mutações no *BRCA1* ou *BRCA2*), assim, a presença de tais mutações representa **risco aumentado** de desenvolvimento de câncer nas mamas e nos ovários, mas **não o determina** como se fosse um sentença final. Nessas linhas, a condução da aula permitirá abordar os conceitos de penetrância e expressividade, e destacar o papel de fatores ambientais no desenvolvimento do CMH e demais tipos de câncer, de modo geral. Este ponto da atividade é relevante não só na contextualização dos fatores que influenciam o surgimento do câncer per se, mas também possibilita a quebra de paradigmas arraigados nos exemplos clássicos da herança mendeliana que rege características, predominantemente, de penetrância completa. Ainda que não intencional, a sua valorização colabora para reforçar visões deterministas.

Para além da Genética, poder-se-á comentar sobre as medidas preventivas disponíveis contra o câncer de mama, tais como realização de exames de imagem (mamografia e ultrassonografia), autoexame das mamas e a importância das campanhas de conscientização (Outubro Rosa). Estes esclarecimentos levarão à conscientização e promoverão a aprendizagem de conteúdos atitudinais sobre a prevenção do câncer.

Presenilina 1 – a proteína presenilina 1 parece atuar como um cofator para a clivagem do precursor da proteína amiloide. Mutações em outros genes – *PS2*, *APP*, *APOE* e *TAU* – também estão associadas à DAF (doença de Alzheimer familiar).

Ao concretizar a aula 1, o docente apresentará aos estudantes o caso que será debatido no *role playing*, explicará os objetivos da atividade e como a turma se organizará para o debate. Ainda, é importante que o docente forneça textos-base que reflitam os interesses e/ou responsabilidades de cada grupo e que os auxiliem no direcionamento de seus discursos. Ressalta-se que o material é apenas um ponto de partida e será necessário que os estudantes empreendam investigações e pesquisas próprias com o intuito de obter maior embasamento para a elaboração de uma linha de argumentação para o debate. Sugere-se o período de 2 semanas – considerando uma aula por semana – para que os alunos possam ler os materiais fornecidos pelo professor e buscar novas referências. Idealmente, é desejável que sejam agendadas reuniões semanais com cada grupo a fim de orientar, auxiliar na curadoria de fontes de consulta confiáveis, elucidar

dúvidas e promover pequenas discussões dentro do grupo, permitindo o aprendizado através de pares. Nesses encontros, incentivar a construção de um glossário com termos novos e/ou técnicos pertinentes ao trabalho do grupo. O glossário auxiliará na compreensão de termos desconhecidos e poderá ser disponibilizado para toda a turma, assim os educandos estarão mais preparados para compreender as argumentações dos demais debatedores.

A aula seguinte (aula 2) tem o objetivo de esclarecer os termos desconhecidos e, principalmente, aprofundar a discussão sobre como as doenças genéticas podem impactar a vida dos indivíduos portadores e de sua família. Aqui, propõem-se a exibição do filme *Para Sempre Alice* (*Still Alice*) que aborda de forma delicada e sensível o drama de Alice, uma professora universitária de linguística que é diagnosticada com doença de Alzheimer familiar (DAF) ou de início precoce, um quadro neurodegenerativo de demência que pode ter início precoce e com rápido curso, quando ocorre antes dos 60 anos; ou tardio, que incide de modo mais gradual a partir dos 60 anos. A DAF manifesta-se com padrão autossômico dominante e corresponde a 5% dos casos de doença de Alzheimer. Mutações no gene **presenilina 1** (*PS1*, 14q24) são totalmente penetrantes e costumam deflagrar a doença em torno dos 45 anos de idade, sendo responsáveis por até 70% dos casos de DAF.

Diferente de Angelina, Alice toma conhecimento de sua condição genética somente após o surgimento dos primeiros sintomas da DAF, assim, em contraste com o CMH, a detecção de mutação no gene *PS1* serviu para confirmar o diagnóstico da doença. Alice passa por transformações emocionais e luta pela sua adaptação frente à nova realidade ao mesmo tempo em que vive o dilema de saber que seus três filhos têm chance de ter herdado o alelo associado à DAF. A família de Alice também se vê obrigada a lidar com questões importantes, desde os cuidados com Alice até a decisão de realizar seleção genética de embriões para a fertilização *in vitro*. O filme, portanto, é um instrumento que apresentará uma perspectiva ainda mais humana sobre o diagnóstico de doenças genéticas familiares. Essa é uma abordagem importante porque promove a empatia e permite perceber as

nuances de como o diagnóstico afeta de modo desigual – psicologicamente, emocionalmente e objetivamente – os membros de uma mesma família, o que contribui para a ampliação da perspectiva dos alunos.

A aula 2 pode ser opcional, contudo, é de alta relevância que sejam apresentados outros distúrbios de herança multifatorial a fim de realizar um contraponto com o CMH. Em que pese a escassez de tempo, como alternativa, o professor pode sugerir que os estudantes assistam o filme em casa e posteriormente realizem uma discussão, do tipo fórum, por meio de uma TDIC (tecnologia digital de informação e comunicação). Nesse caso, até mesmo o glossário poderá ser construído virtualmente usando uma TDIC do tipo colaborativa. Se o tempo da aula for muito limitado, sugere-se passar até 1h11min do filme, trecho que termina com a palestra de Alice durante a conferência da associação de apoio aos portadores de Alzheimer.

A aula 3 é dedicada à culminância do ensino-aprendizagem sobre herança de características complexas e medicina personalizada. Já no início os alunos podem entregar as respostas às perguntas associadas ao caso. A seguir, para fins de organização do debate, sugere-se que cada grupo disponha de 10 – 15 minutos para expor a argumentação sobre o caso, o que pode ser realizado por meio de apresentações ou cartazes, conforme for mais adequado. Após a exposição, abre-se espaço para 2 – 3 perguntas, mediadas pelo docente. Se houver necessidade, ao término da defesa dos quatro grupos, abre-se espaço para perguntas e argumentações finais. É importante que o professor esteja atento ao debate para que ele possa realizar considerações finais pontuando as ideias mais relevantes. Como conclusão, o docente pode solicitar a turma que, coletivamente, liste (1) quais as informações mínimas que alguém deveria ter acesso antes e depois da realização de um teste genético preditivo para a detecção de doenças e (2) quais as garantias necessárias – neste caso, vale explorar tanto os aspectos legais de proteção da informação genética quanto políticas de saúde pública para acesso ao teste e seus desdobramentos, por exemplo, se forem detectadas mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, a mulher terá direito a mais de uma mamografia por ano?

A atividade será finalizada com um trabalho individual. Em seus lares, os estudantes terão a tarefa de produzir um texto argumentativo, considerando os argumentos científicos, éticos e socioculturais expostos no debate, e que explique sua posição perante a aplicação de testes genéticos para fins de medicina personalizada. Com a redação, concretizam-se aspectos da discussão que foram apreendidos por cada aluno e colabora-se para suas habilidades de escrita.

Considerações finais

A medicina personalizada não é um oráculo que prevê o destino humano, para a saúde ou para a doença, a partir da análise de variantes genéticas. Na verdade, a MP é uma jovem área da ciência que, para as doenças aqui abordadas, oferece uma estimativa de *risco individual* de um portador vir a desenvolver o desfecho esperado para aquela mutação *com base em estudos populacionais*; e esta é uma ideia importante a ser concluída com os alunos. A detecção de **mutação germinativa** no *BRCA1*, por exemplo, não sentencia o indivíduo ao desenvolvimento do CMH, muito embora o portador tenha um risco relativo mais elevado do que a média dos indivíduos da população que não carregam tal mutação, colocando-o em uma condição mais vulnerável que os demais. Do mesmo modo, receber um diagnóstico negativo para mutações no *BRCA1* não garante que o indivíduo não desenvolverá CM porque existem outros fatores que propiciam o surgimento da doença. Além disso, há uma série de outros fatores que podem contribuir para o aumento do risco genético individual, dentre eles, o histórico familiar, a exposição a fatores ambientais, a idade, o sexo e o quadro clínico; dados que devem ser analisados de forma muito cuidadosa por especialistas experientes. Por outro lado, considerando a DAF, mutações no *PS1* têm penetrância completa o que, nesse caso, caracteriza uma herança mendeliana clássica. Em perspectiva, detectar mutações no *BRCA* e no *PS1* representam diferentes impactos na vida dos portadores. Então, talvez a chave da questão esteja em ter a oportunidade de tomar decisões informadas, ter

Mutação germinativa – Algumas mutações germinativas do *BRCA* são consideradas fundadoras, ou seja, são mutações específicas que ocorrem com maior frequência em determinado grupo étnico ou pertencente a uma área geográfica.

acesso à MP se necessário for e garantir a proteção das informações genéticas por lei, a fim de que elas não limitem o direito do portador. Para personalização do tratamento, decisões igualmente personalizadas e fundamentalmente informadas.

Retomando a pergunta *por que falar sobre medicina personalizada para alunos do EM?* Nesta proposta, explorar a MP foi apresentado como um instrumento contextualizado para ensinar heranças complexas, o que pode facilitar o interesse e o aprendizado desse tipo de herança, além de estar de acordo com os pressupostos CTS. Ainda, gostaria de destacar que é uma aula igualmente útil para iniciar o conteúdo de genética – considerando os conhecimentos prévios já mencionados – visto que através dela (aula 1) é possível introduzir todos os conceitos básicos em genética e dar ênfase nas definições de expressividade e penetrância, comumente pouco explorados, porém, essenciais para compreender heranças complexas e minimizar o determinismo genético. Penetrância e expressividade são fenômenos que, por sua vez, podem refletir os efeitos de fatores que influenciam a manifestação do fenótipo, sejam eles ambientais (i.e. agentes físicos, químicos, comportamentais), genéticos ou epigenéticos, atuando de modo isolado ou combinado, mas que não são com-

preendidos em sua totalidade. Essa perspectiva ajuda a tirar o peso dado a um único gene como nos casos de herança monogênica de penetrância completa. Diante deste entendimento, outras características multifatoriais poderão ser exploradas com a turma, cor da pele, estatura, diabetes, dentre outras.

É importante ressaltar que esta proposta pedagógica é também um convite à interdisciplinaridade, visto que as questões levantadas na perspectiva CTS teriam seu debate enriquecido sobremaneira com contribuições das Ciências Humanas, como por exemplo, a Sociologia e a Filosofia.

A Tabela 2 resume os objetivos da sequência didática e pontua a atuação do professor e dos estudantes em cada uma das etapas a serem desenvolvidas.

Agradecimentos

Agradeço a Dra. Cynthia Chester Cardoso que realizou uma cuidadosa revisão do manuscrito e levantou importantes questões acerca da Genética Humana que contribuíram para enriquecer esta proposta didática. Sou grata à professora Elizabeth Pasin que, ao longo de nossa práxis, apresentou-me o *role playing*.

Tabela 2. Resumo esquemático da atividade.

Sequência didática	Atuação de alunos e professores
Aula 1 Objetivos: sensibilizar a partir de um caso real; introduzir conceitos básicos para o estudo de Genética.	Alunos <ul style="list-style-type: none"> • Leitura de reportagens sobre o caso Angelina Jolie. • Participação no debate sobre o caso.
	Docente <ul style="list-style-type: none"> • Aula teórica-dialogada sobre os conceitos introdutórios de Genética a partir do caso de CMH. • Revisitar e discutir o que são mutações e seus efeitos esperados. • Entrega do estudo de caso e divisão da turma em quatro grupos para a realização do <i>role playing</i> na aula 3.
Aula 2 Objetivos: esclarecer termos desconhecidos e expor aspectos multidimensionais ligadas à doença de Alzheimer (exibição do filme).	Alunos <ul style="list-style-type: none"> • Entrega do glossário de termos desconhecidos.
	Docente <ul style="list-style-type: none"> • Explicação sobre os principais termos desconhecidos. • Disponibilização do glossário para os membros da turma. • Exibição do filme <i>Para sempre Alice (Still Alice)</i>.
Aula 3 Objetivos: Debater e refletir sobre os dilemas decorrentes de testes genéticos preditivos.	Alunos <ul style="list-style-type: none"> • Entrega das questões do caso O Efeito Angelina Jolie. • Realização do <i>role playing</i> com o debate sobre as diferentes perspectivas acerca do caso. • Elaboração de um texto argumentativo com o ponto de vista do aluno (para ser feito em casa).
	Docente <ul style="list-style-type: none"> • Organização, mediação e fomento do debate.

Anexo 1

Minha escolha médica

Minha mãe combateu o câncer por quase uma década e morreu aos 59 anos. Conseguiu sobreviver por tempo suficiente para conhecer seus primeiros netos e tê-los nos braços. Mas meus outros filhos jamais terão a oportunidade de conhecê-la e de descobrir o quanto ela era amorosa e carinhosa.

Muitas vezes conversamos sobre a "mamãe da mamãe", e me vejo tentando explicar a doença que a tirou de nós. As crianças perguntaram se o mesmo podia acontecer comigo. Sempre respondi que não deviam se preocupar, mas a verdade é que porto um gene "defeituoso", o *BRCA1*, e isso eleva acentuadamente meu risco de desenvolver câncer de mama e câncer de ovário.

Meus médicos estimaram que eu tinha risco de 87% de câncer de mama e de 50% de câncer de ovário, ainda que os riscos sejam diferentes de mulher para mulher.

Apenas uma fração dos cânceres de mama resultam de uma mutação genética herdada. As mulheres com *BRCA1* defeituoso têm, em média, 65% de risco de desenvolver a doença.

Assim que eu soube que minha realidade era essa, decidi agir de modo pró-ativo e minimizar o risco ao máximo. Tomei a decisão de realizar uma dupla mastectomia preventiva. Comecei pelos seios porque meu risco de câncer de mama é mais elevado do que meu risco de câncer de ovário, e a cirurgia é mais complexa.

Em 27 de abril, concluí os três meses de procedimentos médicos que a mastectomia requeria. Ao longo do período, pude manter o sigilo sobre o que estava acontecendo e continuar com meu trabalho.

Mas agora decidi escrever a respeito com a esperança de que outras mulheres possam se beneficiar de minha experiência. Câncer continua a ser uma palavra que causa medo no coração das pessoas, produzindo um profundo senso de impotência. Mas hoje é possível determinar por meio de um exame de sangue se você é altamente suscetível a câncer de mama e câncer de ovário, e agir a respeito.

Meu processo começou em 2 de fevereiro com um procedimento conhecido como "*nipple delay*", que impede doença nos dutos mamários por trás dos mamilos e irriga a área com fluxo sanguíneo adicional. O procedimento causa alguma dor e muitos hematomas, mas aumenta a chance de preservar o mamilo.

Duas semanas mais tarde, fiz a principal cirurgia, na qual o tecido do seio é removido e a área é ocupada por um preenchimento temporário. A operação pode demorar até oito horas.

Quando você acorda, está com tubos de drenagem e expansores nos seios. Parece uma cena de filme de ficção científica. Mas dias depois da cirurgia, já pode voltar à sua vida normal.

Nove semanas mais tarde, a cirurgia final é completada com a reconstrução dos seios por meio de um implante. Houve muitos avanços nesses procedimentos nos últimos anos, e os resultados podem ser muito bonitos.

Eu quis escrever este artigo para contar a outras mulheres que a decisão de fazer uma mastectomia não foi fácil. Mas estou muito feliz por tê-la tomado. Minha probabilidade de desenvolver câncer de mama caiu de 87% para menos de 5%. Agora posso dizer aos meus filhos que eles não precisam ter medo de me perder para o câncer de mama.

É animador que eles não vejam coisa alguma que lhes cause desconforto. Veem as pequenas cicatrizes que ficaram, e só isso. Tudo mais é a mamãe, a mesma à qual eles estão acostumados. E eles sabem que os amo e que farei qualquer coisa para ficar com eles pelo maior tempo possível. Do ponto de vista pessoal, não me sinto menos mulher. Sinto ter ganhado força por fazer uma escolha forte que de forma alguma diminui minha feminilidade.

É minha sorte ter um parceiro, Brad Pitt, tão amoroso e tão presente. Assim, para qualquer pessoa que tenha uma mulher ou namorada que esteja passando por isso, é importante saber que você será parte importante da transição. Brad esteve no Pink Lotus Breast Center, onde fui tratada, durante cada minuto das cirurgias. Conseguimos encontrar momentos que nos permitiram rir juntos. Sabíamos que essa era a coisa certa a fazer por nossa família, e que isso nos aproximaria. E foi o que aconteceu.

Para qualquer mulher que esteja lendo este texto, espero que ele possa ajudá-la a saber que você tem escolhas. Quero encorajar todas as mulheres, especialmente as que tenham histórico familiar de câncer de mama ou câncer ovariano, a buscar informações e procurar especialistas médicos que possam ajudá-las quanto a esse aspecto de suas vidas, e a fazer escolhas pessoais informadas.

Gostaria de apontar para o fato de que existem muitos médicos holísticos maravilhosos trabalhando em alternativas a uma cirurgia. Meu tratamento será postado futuramente no site do Pink Lotus Breast Center. Espero que isso seja útil a outras mulheres.

O câncer de mama mata 458 mil pessoas por ano, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), principalmente em países de baixa e média renda. Garantir que mais mulheres tenham acesso a testes genéticos e tratamentos preventivos que podem salvar vidas deve ser uma prioridade, não importa quais sejam as origens e os meios das pacientes. O custo dos testes de *BRCA1* e *BRCA2*, que é de mais de US\$ 3 mil nos Estados Unidos, continua a ser um obstáculo para muitas mulheres.

Optei por não manter o sigilo sobre minha história porque existem muitas mulheres que não sabem que podem estar vivendo sob a sombra do câncer. Também espero que elas possam passar por testes genéticos e, em caso de risco, que saibam que existem opções fortes para elas.

A vida vem com muitos desafios. Aqueles que podemos encarar e sobre os quais podemos tomar o controle não devem nos assustar.

**Angelina Jolie / 2013 The New York Times,
Tradução de PAULO MIGLIACCI**

Fonte: <https://m.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2013/05/1278347-angelina-jolie-minha-escolha-medica.shtml>, acessado em 02/05/2020.

Para saber mais

- FLOR, C. C. Possibilidades de um caso simulado CTS na discussão da poluição ambiental. *Ciência & Ensino*, v. 1, número especial, 2007.
- INCA. *Câncer de mama: é preciso falar disso*. Rio de Janeiro: Inca, 2014. Disponível em https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_mama_preciso_falar_disso.pdf.
- IRIART, J. A. B. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. *Cad. Saúde Pública*, 35(3):e00153118, 2019.
- LUCATELLI, J.F., et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. *Rev Psiq Clín.*, v. 36, n. 1, p. 25-30, 2009.
- MACEDO, G.S.; ALEMAR, B.; ASHTON-PROLLA, P. Reviewing the characteristics of BRCA and PALB2-related cancers in the precision medicine era. *Genetics and Molecular Biology*, v. 42, n.1(suppl), p.215-231, 2019.
- OSSEGE, A.; GARRAFA, V. Bioética e mapeamento genético na seleção de trabalhadores. *Saúde debate*; v. 39, n. 104, p. 226-238, 2015.
- OSSEGE, A.; TOGASHI, M. Mapeamento genético laboral: prospecção axiológica, bioética e legislação brasileira. *Rev. Bioét.*, Brasília, v. 27, n. 4, p. 609-620, 2019.