

MEMÓRIAS
DA
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVIII

**As Bio na Era Digital – Metodologias,
Aspectos Técnicos e Éticos**

RUI MALHÓ



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

LISBOA • 2022

As Bio na Era Digital – Metodologias, Aspectos Técnicos e Éticos

RUI MALHÓ

I – INTRODUÇÃO: BIOLOGIA EM MODO DIGITAL

A elaboração desta apresentação surge na sequência de uma reflexão do autor sobre as implicações da crescente digitalização das Ciências biológicas, da modelação de estruturas de proteínas, à sequenciação de próxima geração (NGS), ao armazenamento e tratamento de dados bem como sobre a propriedade dos mesmos, as suas implicações no desenho experimental e na criatividade científica. Surge com uma perspectiva de continuidade às anteriores palestras proferidas nesta academia, nomeadamente sobre edição de genomas e Biologia de Sistemas.

Nos últimos anos, o número 4.0 passou a estar frequentemente associado à emergência de uma nova revolução industrial baseado na automatização de processos e capacidade computacional. Nesta palestra pretendemos estender e discutir esse conceito às Ciências Biológicas. Com efeito, a digitalização de processos tem implicações transversais a todos os aspectos da experimentação biológica – do desenho experimental à salvaguarda de dados, do manuseamento de equipamento à análise numérica – que necessitam de ser escrutinados considerando não apenas o imperativo do rigor científico mas também as consequências éticas e sociais. A rápida e semi-imprevisível evolução da digitalização e automação de processos têm potenciado avanços extraordinários em simultâneo com o despoletar de novos desafios que agora se colocam a uma sociedade com padrões de desenvolvimento ímpar mas onde, paradoxalmente, ignorância e idolatria florescem. Como gerir bases de dados respeitando individualidade e privacidade? Como assegurar reprodutibilidade e validação pelos pares quando a produção de dados acelera quase exponencialmente? De que forma pode a inteligência artificial auxiliar-nos na gestão de recursos e na análise de “big data”? Que estratégias para conciliar robotização e inovação experimental com espírito crítico e procura de artefactos?

À semelhança de tópicos anteriormente abordados pelo autor nesta Academia, na *Biologia 4.0* a interdisciplinariedade é crucial o que, naturalmente coloca tantos desafios como as potencialidades que alberga. Os avanços computacionais (quer a nível de automatização de equipamentos quer a nível de análise de dados) têm sido de tal forma céleres que se torna difícil projectar o seu impacto aos vários níveis sociais – económicos, éticos, legais, ambientais. Isto porque o conhecimento das múltiplas (e variáveis) propriedades de um sistema começam a permitir modelar e prever determinados comportamentos complexos. E recorda-se aqui uma *nuance* significativa abordada nas palestras anteriores acima referidas (Biologia de Sistemas, edição de genomas) – vai ser tecnologicamente muito fácil alterar um sistema biológico.

No âmbito desta apresentação, escolheram-se como exemplos desta crescente digitalização, tópicos e projectos a decorrer na sua unidade de Investigação & Desenvolvimento – Instituto de Biosistemas e

Ciências Integrativas (BioISI). Os dados que se tem obtido nestes projectos e a forma como estes influenciam o procedimento experimental subsequente serão também discutidos em termos de evolução da Ciência e seus impactos sociais.



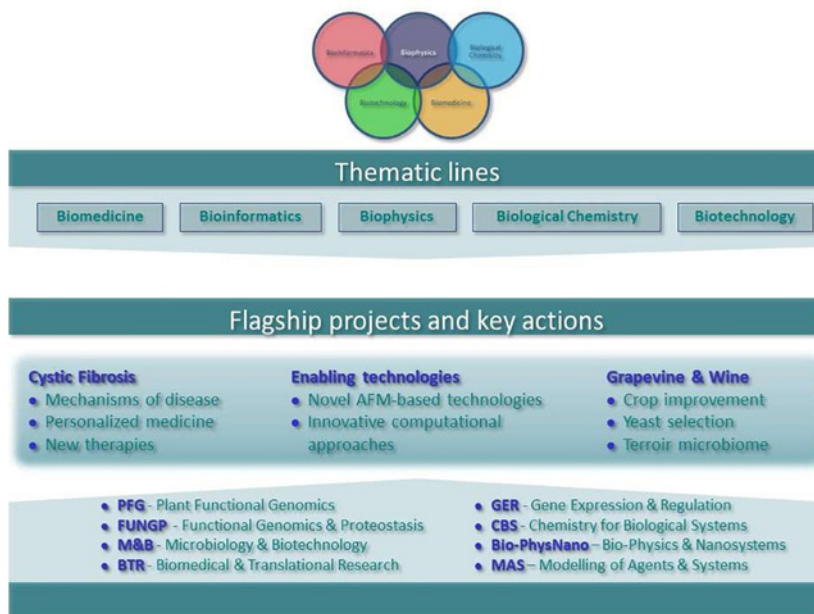
Em termos estratégicos, a definição das apostas de I&I que estão alinhadas com a visão da Agenda, estão organizadas numa matriz definida por **eixos verticais** de atividades de I&I (quatro subáreas exploradas nos capítulos 4 e 5 desta Agenda), apoiada por **eixos transversais** baseados em intervenções estruturais que apoiam e complementam as atividades de I&I, e cuja conjugação se traduz em **eixos temáticos** prioritários com forte potencial de inovação e impacto. Assim,

- os **eixos verticais** são definidos por: i) **design de novos produtos, processos e serviços** - substituir o conceito de fim de vida dos ciclos de materiais nos processos de produção, distribuição e consumo; ii) **gestão sustentável dos recursos** - a gestão dos recursos naturais, seguindo a lógica da cadeia dos recursos, e incluindo a gestão e valorização dos resíduos; iii) **governança e território** - novos modelos de governança e instrumentos de política que estimulem a circularidade do território; e iv) **novos modelos de negócio, comportamento e consumo** - novos modelos que promovam comportamentos económicos e sociais mais sustentáveis;
- os **eixos transversais** são definidos por: i) **educação e formação** – formar, educar e capacitar cidadãos e profissionais para uma cidadania ativa e informada seja ao nível individual ou nas organizações; **tecnologias da informação e comunicação** – para promover a desmaterialização e alicerçar novas formas de atuação na economia; iii) **regulamentação** – estimular e apoiar as atividades de I&I (e.g., incentivos) agilizando e simplificando procedimentos e ultrapassando obstáculos;
- os **eixos temáticos** são definidos por: i) **simbioses industriais** –colaboração entre indústrias para a partilha e valorização máxima dos recursos; ii) **bioeconomia circular** - uso circular, integrado e sustentável de recursos biológicos; iii) **territórios circulares** – simbiose, coesão e proximidade entre zonas rurais, urbanas e periurbanas.

A palestra inicia-se com uma breve análise da agenda temática de investigação e inovação da principal agência financiadora da investigação em Portugal (FCT). Esta agenda de 2018, na parte dedicada à economia circular, identifica eixos temáticos prioritários e, como veremos nos exemplos seguintes, todos eles são intersectados pela questão da Biologia 4.0.

II – METODOLOGIAS

Apresentaram-se de seguida as linhas temáticas da unidade de I&D do autor, identificando os seus projectos-chave e linhas de acção:



Subjacente a cada um destes projectos e linha de acção existe todo um conjunto de metodologias e é comum a todas, não apenas a automatização de processos, como também a digitalização e análise dos dados. Note-se que em múltiplos casos, há um crescente fosso entre o conhecimento instrumental do experimentador e os dados produzidos/analísados na vertente computacional.

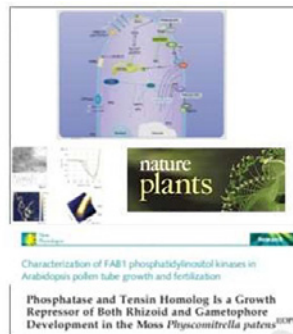
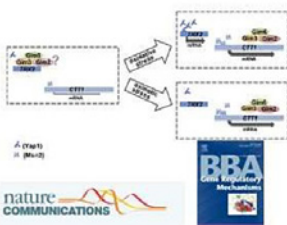
- Biomagiologia (CSLM, HT, 4D, stereo & wide-field, FRET-FLIM, EM)
- Técnicas *AFM-Related* (topografia, análises estruturais)
- Genómica (4th Gen sequencing)
- Proteómica
- Computacional
- Fenotipagem (de alto débito)

Apresentaram-se de seguida vários exemplos (seis) de trabalhos científicos na unidade BioISI, destacando a sua originalidade científica, a tipologia / grau de “Digitalização” que envolvem e a problemática da salvaguarda / disseminação dos dados.



- Exemplo de melhoramento vegetal para maior valor económico:
- Identificação de biomarcadores metabólicos para infecção por patógenos.

- Desenvolvimento de um novo conjunto de ferramentas genéticas em leveduras para testar fármacos e condições de stress:

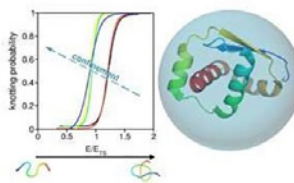
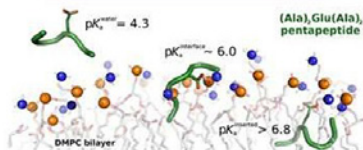


- Exemplo de estudo com implicações na fertilização vegetal e produção de biomassa:
- Caracterização da via de sinalização por fosfoinosítois em células com crescimento apical.



J. Chem. Theory Comput.
12, 930 (2017)

An *in silico* approach made available **pKa profiles** for each peptide amino acid and a very good estimation of the **pKa shift** of each residue when inserting into a lipid bilayer. This data is currently still inaccessible by experimental techniques.



Phys Chem Chem Phys
(2016) 18: 26391-26403

First steps in understanding how **knotted proteins** fold inside the **chaperonin cage**: exploring the role of **steric confinement** in the folding transition of the smallest knotted trefoil protein in the PDB.

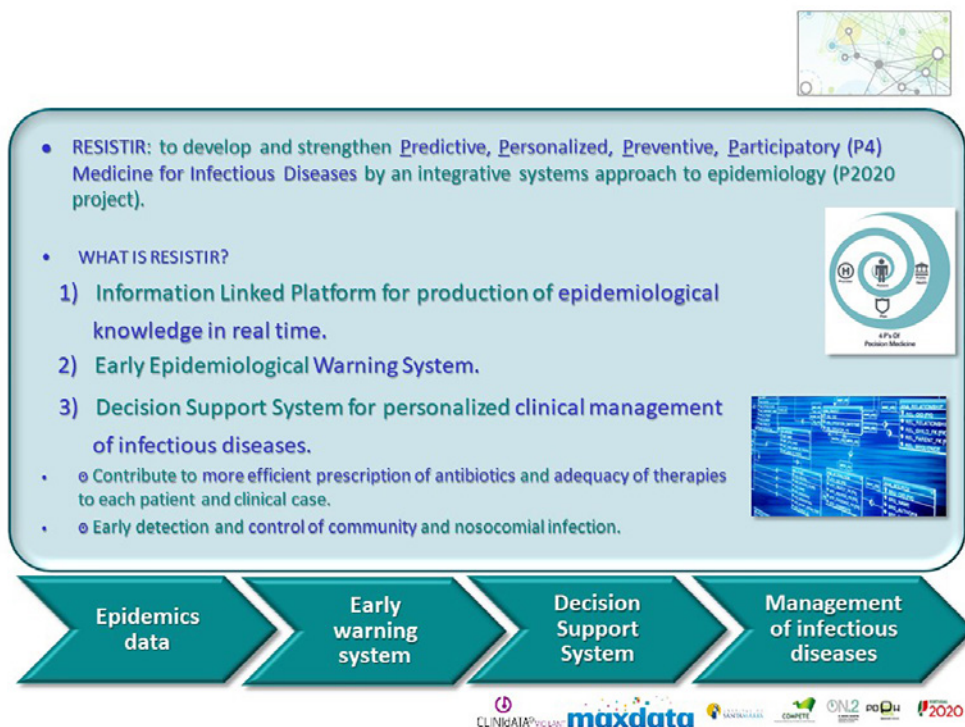
SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Searching the overlap between network modules with specific **betweenness (S2B)** and its application to **cross-disease analysis**

Network-based approach S2B (double specific-betweenness) can be applied to **uncover common molecular mechanisms** shared by various diseases **identifying individual proteins**.



Se em todos os seis casos aqui apresentados [com particular agradecimento aos seus co-autores, membros do BioISI] existe um natural interesse em promover a sua disseminação e escrutínio, outros há em que a própria natureza dos dados obriga não só a um cuidado científico mas também a cuidados éticos. Atente-se no exemplo seguinte, de um outro projecto envolvendo a coordenação científica do BioISI e unidades públicas de cuidados médicos – Projecto RESISTIR:



Neste caso, a informação recolhida é de extrema utilidade para decisores médicos e gestores hospitalares e é potencialmente influenciadora de políticas públicas. Contudo, aqui a salvaguarda e confidencialidade de dados individuais reveste-se de particular relevo pois a sua utilização abusiva tem consequências significativas. A fronteira entre o bem colectivo e o direito individual à privacidade convidam a uma profunda reflexão ética.

Atentemos de seguida em outros dois exemplos que cruzam sector académico, iniciativa pública e privada. Num caso, a criação de um laboratório colaborativo “CoLAB” subordinado às questões da agricultura inteligente (e.g. optimização de cultivares, monitorização de parâmetros fisiológicos e de crescimento, automatização de processos agrícolas). Noutro a obtenção de dados genéticos para previsão e identificação de marcadores biomoleculares para tumores do pulmão e desenho de fármacos inibidores da sua proliferação. Em ambos os casos há um claro interesse científico na obtenção destes dados e sua disseminação ao sector público e privado. Mas para além de questões éticas e de saúde pública, colocam-se questões adicionais sobre propriedade intelectual e transferência de tecnologia.

Portugal | West Region | Torres Vedras City Council

SMART FARM CoLAB

Colab for Digital Innovation in Agriculture



SMART FARM CoLAB Goals:

- ✓ Foster a smart and resilient agricultural sector;
- ✓ Bolster environmental care and climate action and to contribute to the environmental and climate objectives of the EU;
- ✓ Introducing digital innovation in farms and socio-economic agents
- ✓ Strengthening relationship between cities and smart villages
- ✓ Using research and innovation to better link what we know to what we grow

Specific objectives :

- Lower water consumption due to soil moisture sensors and more accurate weather forecasting
- Increase production information through real-time data and access to information for better and faster decision by farmers
- Increasing R&I in west region horticulture and viticulture in order to be more competitive in global markets
- Accurate farm and field evaluation, to help farmers plan and predict the future crop yield

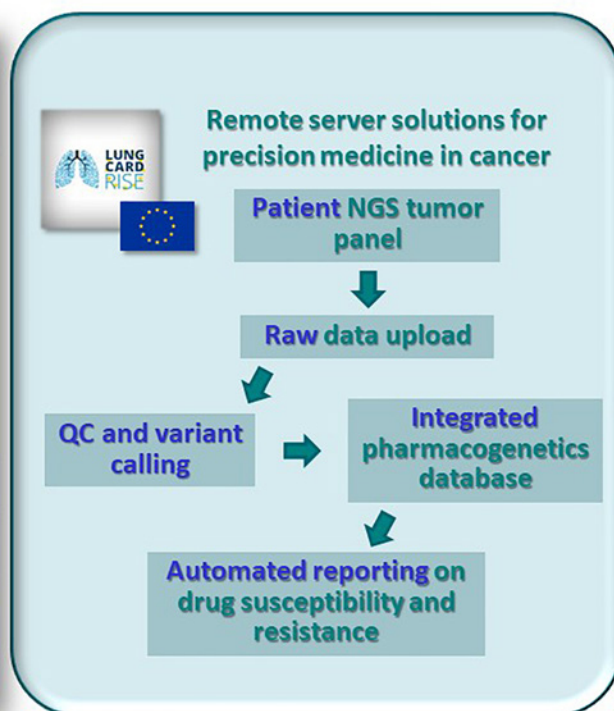
Funded by the European Union. Views and opinions expressed are only those of the author(s) and do not necessarily reflect those of the European Union. The European Union is not liable for any use that may be made of the information contained herein.

A CoLAB is a new private, non profit association or a new private company specially created for this purpose.

Main Objectives of a CoLAB are to create additional skilled, scientific jobs and to create economic and social value.

CoLAB provide professional R&D and innovation services to the market and to industry

CoLAB complement already existing institution in stimulating and reinforcing the innovation and technology transfer in Portugal



III – ASPECTOS TÉCNICOS

Numa fase seguinte da palestra abordámos alguns aspectos técnicos relacionados com a implementação destes métodos. Reiterou-se a problemática da edição genómica (pela técnica de CRISPR ou análogas), as suas enormes potencialidades mas também os desafios que se colocam a nível de regulamentação quando a evolução da técnica é tão veloz. A título pessoal, subscrevemos as conclusões referidas em artigo recente de Brokowski & Adli (2019, J Mol Biol. 431, pp. 88-101; <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.05.044>).

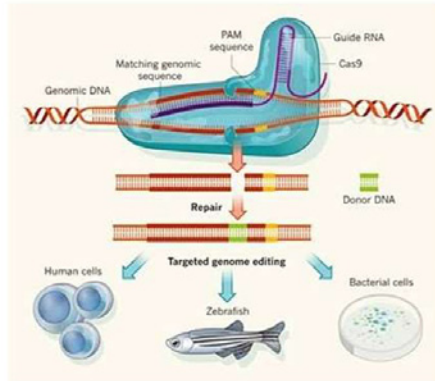
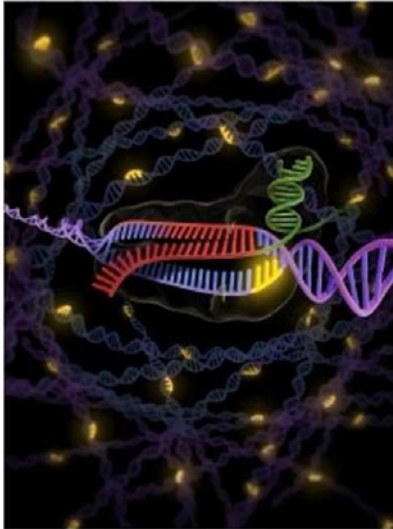
Para ilustrar este problema apresentou-se outro projecto a decorrer no BioISI, neste caso no grupo por nós coordenado, em que se testa a resistência a agentes patogénicos por inserção de genes heterólogos. Estamos assim em presença de um organismo geneticamente modificado (“OGM”) que, independentemente das vantagens ou apreensões que possa causar a sua utilização, é facilmente detectável e portanto sujeito a escrutínio constante.

[Nota: já em ocasião anterior se apresentou palestra a esta Academia realçando as vantagens e potencialidades dos OGMs conquanto utilizados no contexto de um quadro legal exigente e bem definido – Genómica Funcional de Plantas Um futuro arriscado para a nossa agricultura? Ou para nós?

O método empregue neste exemplo é moroso pois obriga (correctamente!) à realização de múltiplos controlos antes de haver uma aplicação passível de utilização e comercialização agrícola. Entre as primeiras experiências laboratoriais e uma qualquer utilização em campo aberto será expectável um hiato temporal de uma década. Já a tecnologia de CRISPR permitirá, em intervalos de tempo significativamente reduzidos, produzir cultivares com resistência a doenças, melhor adaptadas a variações climáticas ou com valor nutricional acrescentado. Mas como qualquer tecnologia, esta

“Edição” de genomas com CRISPR (*)

GMO vs OMG! ----- GMO vs GECs



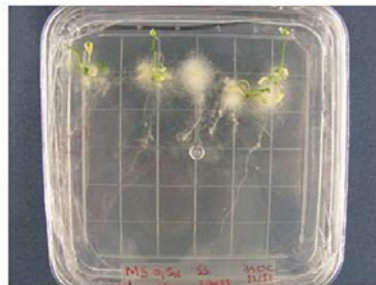
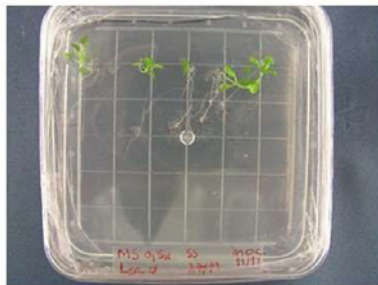
(*) Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats



não é isenta de problemas que necessitam de ser acautelados (e.g. mutações indesejadas, distorções evolutivas). E aqui a utilização de equipamento automatizado de alto débito (“high-throughput”) será um auxiliar precioso.

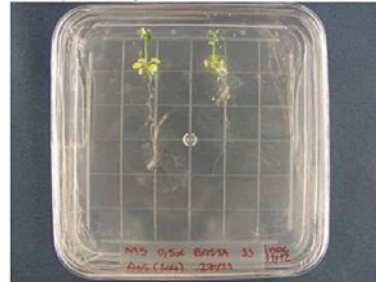
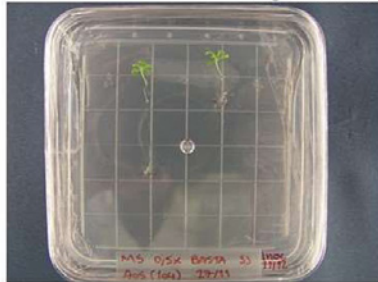
Inoculação de Arabidopsis Ler-0 (raízes) com estirpe virulenta de *Phytophthora cinnamomi*

Silvestre
(wild-type)



Progressão do micélio 3 e 17 dias após inoculação

Transformadas
com o gene de
Castanea AOS
(allene oxide
synthase)

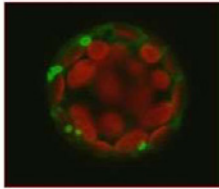


“Edição” de genomas com CRISPR (*)

- Resistência a doenças
- Tolerância a variações climáticas
- Crescimento melhorado
- Propriedades nutricionais

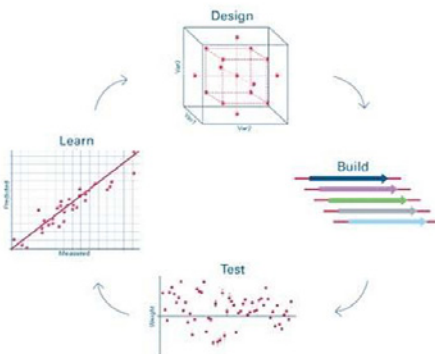
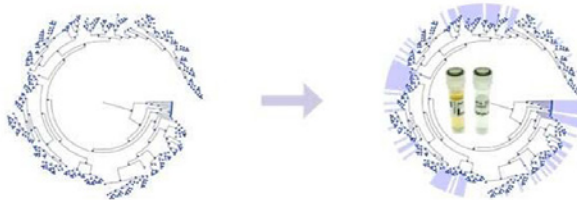


- Efeitos off-target (mutações indesejadas ou inespecíficas)
- Distorções evolutivas



O potencial da biologia computacional e automatização não se resume ao acelerar de processos. Irá agilizar e permitir maior precisão na detecção de artefactos, no design de novos metabolitos (e.g. fármacos, biocombustíveis), na detecção de biomarcadores, na análise de dados epidemiológicos, enfim, numa panóplia de aplicações que contribuirão para a segurança e sustentabilidade destes processos.

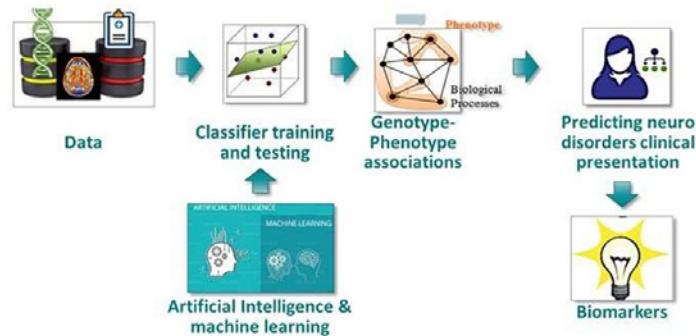
Biologia Sintética – Design de proteínas e metabolitos



- Novos fármacos
- Bio-combustíveis
- Produção industrial sustentável

- Segurança (*efeitos de longo prazo*)
- Incompatibilidade/rejeição



Bioinformática e Biologia Computacional

- Previsão de estrutura e função de proteínas
- Modelos de redes de regulação
- Algoritmos para análise de dados (genómicos, epidemiológicos, etc)
- Qualidade e fiabilidade dos dados
- Interpretação e reprodutibilidade
- Preservação e actualização dos dados



Naturalmente, levantar-se-ão aí questões sobre que limites impôr, se alguns, ao novo campo da Biologia sintética. Esse tema será abordado em palestra futura.

IV – ASPECTOS ÉTICOS

Na última parte desta palestra abordámos os aspectos éticos contextualizando-os com alguns exemplos do que já são ou previsivelmente virão a ser as aplicações da Biologia digital:

- o emprego de métodos não químicos para eliminação de ervas daninhas na agricultura;
- a produção de novos cultivares com características inter-espécies;
- a produção de organismos geneticamente modificados para fins lúdicos;
- o desenho e criação de novos organismos (espécies?) à margem do processo evolutivo;
- a distorção e/ou enviesamento de dados por algoritmos de análise e processos de inteligência artificial.

Subjacente a cada um destes exemplos estão inúmeras vantagens para a sociedade mas também desafios que podem distorcer negativamente um equilíbrio social e ambiental. Como implementar então condutas que conciliem criatividade com regulamentação? Benefícios societais versus privacidade do indivíduo? Neste sentido revisitámos discussão anterior sobre a relação entre Ciência, Ética e Política e de que forma a sua interacção melhor servirá a sociedade.

Em nossa opinião, a situação actual aproxima-se mais do diagrama da esquerda na imagem seguinte. A actividade científica (senso lato) ocorre maioritariamente ainda num cenário de liberdade e

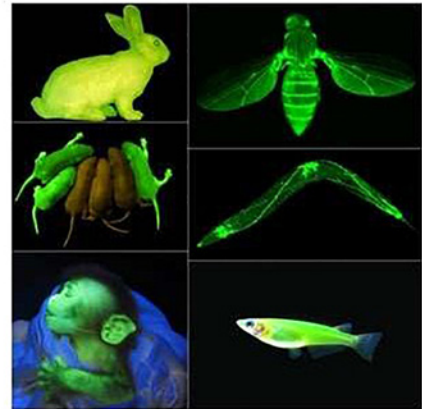
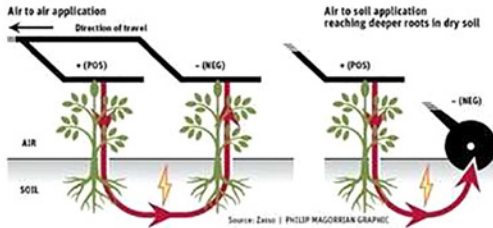


+



ELECTRICITY REPLACES NON-SELECTIVE HERBICIDES

German company Zasso has developed Brazilian technology that could one day replace herbicides such as glyphosate. Electricity flows from tractor-driven generators either with two pads or a pad and disc to any vegetation that comes into contact with it and the circuit is completed through the soil. Weeds are effectively electrocuted without the need for herbicides.



ALGORITHMS OF OPPRESSION

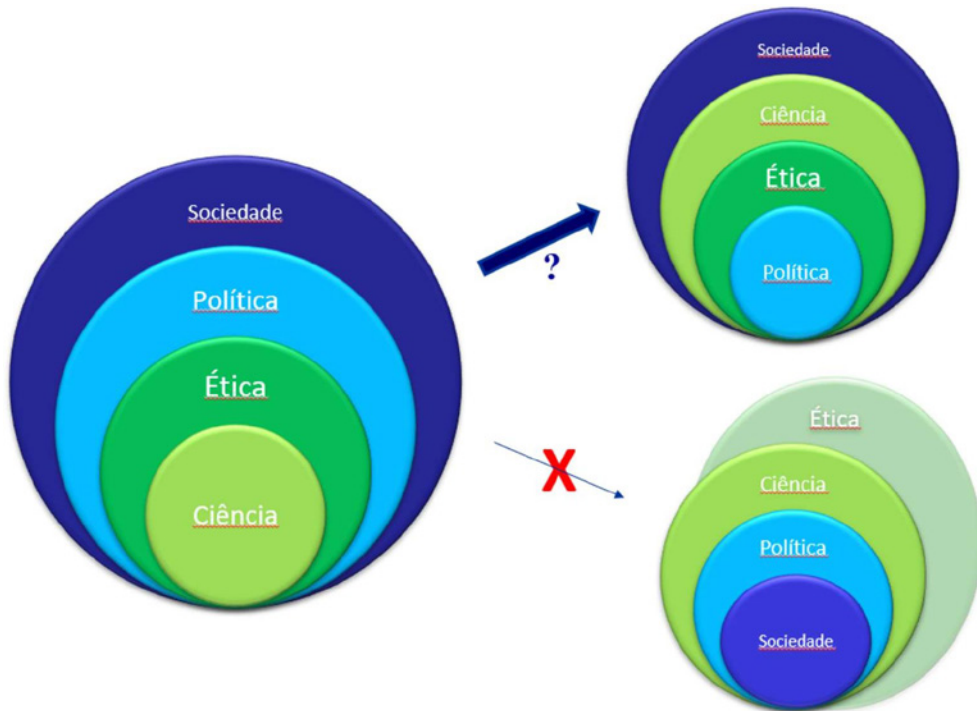
Safiya Umoja Noble –
Algorithms of Oppression

Tuesday 8th May 18.00 – 20.00
Federation House
Manchester
M1 4JF

independência. Há uma auto-regulação colectiva subordinada a princípios éticos que tem uma forte componente humanista e a definição posterior de políticas globais que influenciam a sociedade segue também estes princípios. No entender do autor, este é o cenário desejável.

Contudo, existem sinais crescentes de que tal cenário corre riscos de deturpação sendo possível uma situação como a indicada no diagrama superior da direita. Seja por questões económicas, ideológicas ou por emergências da humanidade, serão questões políticas a ditar que Ciência se fará em prol da sociedade. Se a ética persistir como factor central, este cenário não é necessariamente alarmante até porque, desde sempre, a deriva da Ciência ocorre no sentido de resolver os problemas da sociedade. Poderemos aqui mencionar a circunstância actual das alterações climáticas ou pandemias em que se implementam políticas específicas para atacar esses problemas, em prol da sociedade. Mas correntes “negacionistas” ou enviesamentos ideológicos podem ser extremamente perniciosos como a História já nos demonstrou cabalmente.

Um terceiro (e perigoso) cenário é aquele que se apresenta no diagrama inferior direito. Aqui, um poder político condicionado por uma sociedade não informada, onde opiniões se sobreponham aos factos, verte esses condicionamentos na realização científica deixando à ética um papel secundário. Se nalguns casos isso poderá ser relativamente inócuo, esse não será definitivamente o caso quando se



abordarem questões como a manipulação genética (de plantas ou de animais), fontes de energia e saúde pública, privacidade e propriedade intelectual. Como evitar este terceiro cenário? Apostando na formação; uma sociedade exigente, crítica, alicerçada no conhecimento conseguirá conciliar conceitos como liberdade, ética, risco, dinâmica e sustentabilidade.

(COMUNICAÇÃO APRESENTADA À CLASSE DE CIÊNCIAS
NA SESSÃO DE 6 DE JUNHO DE 2019)