

MEMÓRIAS
DA
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVIII

Ética e Edição do Genoma

CECÍLIA LEÃO



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

LISBOA • 2022

Ética e Edição do Genoma

CECÍLIA LEÃO¹

RESUMO

O tema “Ética e Edição do Genoma” será aqui abordado de acordo com a sequência temática a seguir apresentada.

- O genoma humano na linha do tempo: genoma, sequenciação e edição do genoma.
- A revolução tecnológica de edição genética do milénio pelo sistema CRISPR – Cas.
- Consequências práticas e limites éticos da edição do genoma com particular destaque para o sistema CRISPR – Cas9.

O genoma humano na linha do tempo: “...Lições do Professor Luís Archer”. Na primeira parte da comunicação procede-se a uma retrospectiva temporal na qual o genoma é evocado desde a mitologia grega até ao genoma real dos nossos tempos. Esta viagem no tempo é conduzida por textos selecionados do legado escrito que o Professor Luís Archer nos deixou, dos quais se relevam os excertos que se seguem.

“No imaginário popular o genoma evoca um fascínio. Decifrar o genoma seria quebrar o mistério do Homem, revelar anseios ancestrais e captar as raízes profundas do mistério humano, nas suas tendências, erros, desencontros e tragédias.

O novo mito anuncia que esse fio mágico – o DNA – pré-determina todas as nossas tendências e desejos, futuras reações e decisões, e todo o nosso destino e individualidade. Esta conceção constitui um erro perigoso...

O genoma real é a ordem sequencial das bases no genoma o que determina a ordem sequencial pela qual se dispõem os aminoácidos na proteína que ele produz. Essa ordem sequencial é responsável pelas características das proteínas que, por sua vez, determinam as reações que se vão dar ou não no nosso corpo.

A informação passa do núcleo da célula (DNA) para o citoplasma (RNA) e termina exprimindo-se na organização da sequência de aminoácidos para a construção de proteínas específicas (proteoma).

A um segmento de DNA que arquiva a informação para a produção de uma determinada proteína chama-se gene. Nesta linha de dos avanços da ciência, o dogma central da biologia molecular prevê que o grande contrato da vida é o GENE.”

Os três grandes momentos que constituíram marcos históricos da nova biologia da segunda metade do século XX incluem: i) a descrição da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953, ii) a descoberta das designadas enzimas de restrição na década de 70 e iii) a sequenciação do genoma humano no final da década de 90 e das esperanças depositadas neste conhecimento.

¹ Escola de Medicina
Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde – ICVS / Universidade do Minho

Sequenciação do genoma humano. Segue-se uma abordagem sucinta sobre o projeto de sequenciação do genoma humano que decorreu sob a coordenação da “Human Genome Organization”, destacando-se os seguintes marcos temporais:

- 1986: primeira proposta nos EU de sequenciação integral do genoma humano;
- 1990 – início do projeto;
- 1999 – 1.º rascunho;
- 2001 – esboço inicial com 90% do genoma sequenciado;
- 14 abril de 2003 – 99% do genoma sequenciado com 99,9 % de precisão.

O resultado da sequenciação do genoma mostrou que o número de genes humanos, inicialmente calculado como cerca de 100 mil ou mais, parece ser muito menor, talvez entre 26 e 38 mil, o que corresponde apenas a aproximadamente o dobro dos da mosca do vinagre. Corresponde, afinal, ao que o Professor Luís Archer designou por genoma solidário

“Estamos geneticamente irmanados com outras espécies ainda existentes, apertando a nossa solidariedade ontológica com os nossos “irmãos” (animais e plantas e microrganismos). Estamos mais próximos e mais dependentes deles do que o nosso orgulho desejaria. Proteger e respeitar o bio-ambiente significa proteger os nossos próprios genes”.

Nesta linha de pensamento, a complexidade do ser humano não se deve só ao número de genes, mas a sofisticados mecanismos da regulação entre eles e outras moléculas, lançando como desafios centrais a identificação das proteínas e a sua função na nossa vida.

“O genoma é um projeto de vida, é o determinante de todas as nossas características hereditárias, mas não é uma fatalidade. Representa apenas uma capacidade que será ou não efetivada conforme as condições do ambiente o permitam ou não. No plano biológico, podemos assim dizer que o grande contrato da vida é o Gene e a sua Epigénese”.

Edição do genoma: a nova ferramenta molecular da edição genética / CRISPR – Cas9. Prosseguindo na linha do tempo, a revolução da edição do genoma remota a 2012 com o desenvolvimento do sistema CRISPR – Cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*; Cas: proteína nucleasa associada ao sistema CRISPR).

O presente milénio fica, indubitavelmente, marcado pela edição do genoma, ocupando papel de destaque a nova ferramenta molecular da edição genética / CRISPR – Cas9. O número de publicações baseadas no uso desta técnica indica um crescimento exponencial de 2012 até hoje. Neste contexto, procede-se a uma reflexão centrada em três questões cruciais: o que é, o que distingue esta tecnologia de edição das técnicas anteriores de modificação genética (tais como manipulação genética, engenharia genética, segmentação genética) e quais as consequências práticas e limites éticos da sua aplicação.

A edição do genoma envolve: i) o corte de DNA de forma muito direcionada e eficiente, ii) a utilização de um sistema de reconhecimento específico da sequência cromossómica para causar um corte

no DNA e a reparação do DNA danificado por mecanismos celulares de recombinação homóloga ou não homóloga. No caso particular do sistema molecular CRISPR – Cas9 destacam-se as características mais relevantes, conforme a seguir apresentado.

- Especificidade: modificações genéticas em pontos muito específicos do genoma (“Cirúrgico”).
- Eficiência: alta percentagem de sequências geneticamente modificadas num local específico.
- Versatilidade, ampla gama de modificações moleculares.
- Acessibilidade.

Desta última, importa destacar, sobretudo quando se compara com outras técnicas de recombinação genética, que se trata de uma técnica relativamente simples de aplicar, não requer um investimento importante em termos de infraestrutura para a sua realização e as ferramentas moleculares necessárias estão acessíveis num repositório público a um preço que pode ser considerado modesto.

Consequências práticas e limites éticos da edição do genoma. A última parte da comunicação é centrada nas consequências práticas e limites éticos da edição do genoma, utilizando como guia de reflexão o documento “Genome editing, EASAC Policy Report 31, 2017: scientific opportunities, public interest and policy options in the European Union”, European Academies /Science advisory Council / ISBN 978-3-8047-3727-3”, cuja elaboração contou com a participação da Academia das Ciências de Lisboa. São abordadas as aplicações, nomeadamente na produção animal e vegetal, bem como na saúde humana. Salientam-se as aplicações terapêuticas que incluem o tratamento e cura de várias doenças, a alteração genética de microrganismos patogénicos tornando-os mais suscetíveis à terapia génica somática e à terapia génica germinal.

Termina-se com uma reflexão final sobre as questões e limites éticos da aplicação destas técnicas designadamente nos aspetos referentes ao abuso dos direitos humanos, ao risco de uma “nova Eugenia”, bem como ao potencial da estigmatização e da desigualdade social.

A este propósito colocam-se as seguintes questões:

- Onde se instalarão as barreiras divisórias, quem as estabelecerá?
- Como poderão ser evitados os desafios que parecem chocar com princípios éticos elementares?

“A autorregulação da ciência não é suficiente para acautelar a bondade dos seus fins, e só o escrutínio da ética o poderá garantir (...) e, se compete à ciência responder pelo que se pode fazer, compete à ética pronunciar-se sobre o que deve ser feito tomando como critério o único fim que vale em si mesmo, o bem do único valor incondicionado, o Homem (M. Patrão Neves, *Ética e Ciência*)”. Assim, ao jeito de conclusões e recomendações, salienta-se a educação pública e o compromisso, como cruciais no processo de avaliação e aplicação de valores sociais aos riscos e benefícios das tecnologias de edição do genoma e às dimensões éticas que abarca. Em particular, para a edição do genoma somático considera-se a necessidade de debates sobre regulações transparentes e inclusivas que deveriam preceder qualquer consideração sobre a autorização de provas clínicas para doença ou inabilidade. Para

a edição da linha germinal, além da estrita monitorização, científica e ética, deveriam ser tidas como condições para o avanço em provas clínicas a participação do público e a avaliação da saúde e os benefícios e riscos sociais.

MENSAGEM FINAL.

“A BioÉtica é o amor da vida. (...) o mais importante na bioética é a abertura ao conhecimento e à discussão de tudo o que está relacionado com a vida (...) se não há discussão não há bioética.”

Luís Archer, extratos da entrevista à RTP em 2009

(COMUNICAÇÃO APRESENTADA À CLASSE DE CIÊNCIAS
NA SESSÃO DE 31 DE JANEIRO DE 2019)