

## ASPECTOS ÉTICOS DA EDIÇÃO GÊNICA

Profa. Ursula Matte, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O uso da técnica de CRISPR para edição de genes revolucionou o campo da engenharia genética. Tal impacto decorre por um lado da simplicidade de construção de vetores para edição quando comparado com as técnicas tradicionais e por outro, da ampla gama de aplicações, que vão desde a modificação de bases específicas até a interrupção da função de genes ou a inserção de sequências gênicas inteiras em regiões determinadas do genoma. Por essa razão, seu uso se disseminou rapidamente, como demonstrado pelo aumento de publicações utilizando essa metodologia. Além disso, o uso desta tecnologia tem sido proposto para diferentes áreas do conhecimento, desde aplicações terapêuticas na saúde humana até melhoramento vegetal e animal passando por controle de vetores. Da mesma forma, suas implicações éticas devem ser avaliadas em todos esses campos. Em primeiro lugar, é preciso ressaltar que, apesar dos bons resultados obtidos, ainda há questões técnicas que devem ser resolvidas antes de uma aplicação mais geral dessa tecnologia – a principal delas relativa aos potenciais sítios de corte inespecíficos (*off target*). Enquanto as taxas de ocorrência desses eventos não forem bem estabelecidas e demonstradas estarem em níveis aceitáveis, sua aplicação mais generalizada não será possível. Nesse sentido há evidências de que diferentes tipos de nucleases podem ter especificidades distintas, além de que é possível que diferentes tipos celulares também possuam eficiências distintas de reparo. Porém, a discussão dos aspectos éticos não deve ser limitada a questões técnicas que serão, em certa medida, solucionadas com o passar do tempo. Sendo assim, é preciso discutir a adequação da sua aplicação considerando o melhor cenário técnico possível, em cada um dos seus campos de aplicação. Na área de melhoramento vegetal e animal, no que se refere a modificação de características de interesse econômico, é preciso ressaltar a discussão atual sobre a classificação dos organismos modificados por CRISPR serem enquadrados como Organismos Geneticamente Modificados (OGM). Enquanto a União Europeia adota esta interpretação (de que organismos submetidos à edição gênica por CRISPR são OGM), os Estados Unidos e a China debatem a aplicação de regulamentações menos rígidas. Os argumentos a favor de uma redução na regulamentação envolvem a comparação desta técnica de edição a técnicas tradicionais de mutagenese. Aqueles que defendem regulamentações mais rigorosas argumentam a necessidade de testes de segurança rígidos, comparáveis aos dos demais OGM criados por técnicas convencionais. Vários argumentos são usados para justificar a redução das exigências regulatórias, como por exemplo, a inserção ou não de genes exógenos e a própria dificuldade de detecção das alterações. No entanto, além das questões referentes à segurança alegadas pelos órgãos reguladores é preciso destacar a questão da intencionalidade e especificidade da alteração, para distinguir esse procedimento de uma mutação espontânea ou mesmo induzida. No que se refere ao controle de vetores, o uso de CRISPR tem sido proposto para gerar mosquitos estéreis ou com fertilidade reduzida através de uma estratégia denominada *gene drive*. Essa estratégia insere o gene da nuclease e o RNA-guia, permitindo que indivíduos heterozigotos tornem-se homozigotos para a alteração desejada. Experimentos

em ambientes de contenção demonstram a fixação dos alelos alterados em poucas gerações. As questões relativas ao impacto ambiental da liberação destes organismos na natureza e a possibilidade de transmissão horizontal da sequência introduzida devem ser amplamente consideradas, antes da utilização dessa metodologia. Por outro lado, argumentam seus proponentes, o impacto do seu uso na redução da morbi-mortalidade de doenças transmissíveis por insetos (como Malária, Zika, etc), é imenso. Finalmente, é preciso abordar a questão da aplicação desta tecnologia para o tratamento de doenças humanas causadas por alterações genéticas, como o câncer e as doenças hereditárias. Uma vez observadas as questões relativas à segurança do procedimento (e como já mencionado à possibilidade de eventos adversos pela clivagem fora do sítio alvo), poucas restrições são feitas ao uso da edição gênica para o tratamento de doenças genéticas que requerem a alteração de células somáticas. Ou seja, quando a edição gênica é limitada àquele indivíduo no qual foi realizada, sem possibilidade de transmissão para as demais gerações. Porém, a edição gênica de embriões humanos é motivo de grande debate. Isso porque nesse caso a totalidade das células será alterada, havendo possibilidade de transmissão da alteração para as gerações futuras. A justificativa para a defesa da modificação genética de embriões é que muitas doenças hereditárias são multisistêmicas e portanto a correção em estágios posteriores da vida é pouco efetiva em função do número e diversidade de tipos celulares que devem ser alterados. Dessa forma, a modificação das células no estágio embrionário garantiria uma maior diversidade e proporção de células modificadas, tornando o tratamento mais eficiente e potencialmente curativo. Esse, porém, não foi o caso do único relato de modificação genética em embriões divulgado, realizado na China em 2018. Nessa situação, houve a criação de uma alteração polimórfica em humanos e sabidamente protetora em relação a infecção por HIV (a deleção de 32 pb no gene *CCR5*) – porém como essa proteína se expressa em células T uma alteração de células tronco da medula óssea teria obtido resultados semelhantes (sem considerar a discussão sobre a adequação ética da realização desta alteração em si e nem mesmo sobre a confirmação de que ela de fato tenha sido realizada e não se trate de um caso de fraude científica). De qualquer forma, a repercussão sobre o caso levou alguns pesquisadores da área a pedirem uma moratória em relação a essa possibilidade, argumentando que os riscos atuais (novamente relacionados a limitações técnicas) não suplantam os benefícios. Mais importante, porém, eles argumentam que existem outras alternativas para casais em risco de terem filhos com doenças genéticas, como o diagnóstico pré-implantação, o que reduz em muito a justificativa para esse tipo de procedimento. Nesse caso, como nas demais aplicações das técnicas de edição gênica citadas acima, não há um consenso sobre a melhor alternativa a ser adotada e o debate é intenso, inclusive com a modificação de aspectos regulatórios. Porém em todos eles é necessário um maior envolvimento da sociedade na discussão de quais são os limites do que é aceitável, tanto em termos de risco quanto de equidade. E este debate deve ocorrer em nível internacional.