

## IMPACTOS AMBIENTAIS DA TÉCNICA DE *GENE DRIVE* PARA O CONTROLE DE EPIDEMIAS: ALCANCES E LIMITES DO PRINCÍPIO DA PRECAUÇÃO

ENVIRONMENTAL IMPACTS OF GENE DRIVE TECHNIQUE FOR THE CONTROL OF EPIDEMICS: SCOPE AND LIMITS OF THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE

Rafael Nogueira Furtado<sup>1</sup>

**Resumo:** O trabalho discute a aplicação do princípio da precaução no manejo dos riscos ambientais decorrentes do uso de *gene drives* para o controle de epidemias. *Gene drives* consistem em uma técnica para a criação de organismos geneticamente modificados, os quais são lançados em um ecossistema com o objetivo de disseminarem determinada variação genética e prevalecerem sobre os organismos nativos. Entre os usos possíveis dessa técnica, está o controle de epidemias. Apesar de seus benefícios, avaliar o impacto de *gene drives* para o meio ambiente revela-se um desafio. No âmbito da biotecnologia, formulou-se o chamado princípio da precaução como estratégia para fundamentar decisões cujas consequências são incertas. Entretanto, a aplicação do princípio suscita discussões sobre sua capacidade de prevenir danos decorrentes de novas tecnologias. Críticos argumentam que o precaucionismo poderia nos conduzir à inação e obstruir o desenvolvimento científico. O trabalho destaca, portanto, as contribuições do princípio da precaução para guiar o uso de *gene drives*, ao passo em que reflete sobre seus limites, confrontando-o com um modelo alternativo de manejo de riscos: o princípio da proação.

**Palavras-chave:** *gene drives*, princípio da precaução, biossegurança, riscos ecológicos

**Abstract:** *The paper discusses the application of the precautionary principle in the management of environmental risks arising from the use of gene drives to control epidemics. Gene drives consist of a technique for creating genetically modified organisms, which are released into an ecosystem with the aim of spreading certain genetic elements and prevailing over native organisms. Among the possible uses of this technique are the control of epidemics. Despite its benefits, assessing the impact of gene drives on the environment proves to be a challenge. In the field of biotechnology, the so-called precautionary principle was formulated as a strategy to ground decisions whose consequences are uncertain. However, its application raises discussions about the ability to prevent damage from new technologies. Its critics argue that the precautionary mentality could lead to inaction, obstructing scientific development. Thus, this article highlights the contributions of such principle to guide the use of gene drives, while reflecting on its limits, confronting it with an alternative risk management model: the proactionary principle.*

**Keywords:** *gene drives, precautionary principle, biosafety, ecological risks*

---

<sup>1</sup> Possui Doutorado em Psicologia Social e Mestrado em Filosofia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

## Introdução

A história das civilizações humanas é marcada pelo constante enfrentamento e adaptação a diferentes agentes infecciosos. O manejo de epidemias mostra-se um desafio, tendo em vista seus determinantes, tais como as características socioeconômicas e comportamentais da população, o acesso a serviços de saúde, assim como a virulência e transmissibilidade dos patógenos. Estratégias distintas podem ser empregadas para o enfrentamento desses agravos. Mediante a chamada prevenção primária, busca-se evitar o aparecimento de doenças a partir de ações de promoção da saúde e proteção específica (CZERESNIA; MACIEL; OVIEDO, 2013).

De um lado, isto implica medidas educativas e promoção de hábitos de vida saudáveis, como alimentação balanceada, prática de exercícios físicos e controle de estresse. Cuidados com o meio ambiente são também fundamentais, de modo a evitar o surgimento de novos agentes patológicos. Por outro lado, a proteção específica visa a combater esses agentes, por meio de ações como a imunização e a eliminação dos focos em que se desenvolvem os vetores (CZERESNIA; MACIEL; OVIEDO, 2013).

Entre as estratégias mais recentemente elaboradas para a proteção específica de epidemias, encontra-se a técnica de gene drives (impulsores genéticos). Essa técnica consiste na criação de organismos geneticamente modificados, os quais são liberados em determinado ecossistema, com o objetivo de disseminarem uma variação genética, prevalecendo sobre os organismos anteriormente presentes no ambiente (CHAMPER; BUCHMAN; AKBARI, 2016).

O aperfeiçoamento de tecnologias de engenharia genética contribuiu de forma notável para a criação de gene drives. Destaca-se, entre essas tecnologias, a ferramenta de edição genética conhecida como CRISPR-Cas9. Essa ferramenta é formada por dois componentes: a) uma fita-guia de RNA, designada de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (termo do qual deriva a sigla CRISPR); b) a enzima Cas9 (RAN et al., 2013).

A edição genética realiza modificações no genoma, permitindo tanto inativar genes, quanto inserir novos genes no DNA (CARROLL; CHARO, 2015). O sistema CRISPR-Cas9 pode ser aplicado para o tratamento de doenças, criação de organismos para a pesquisa biomédica, produção de alimentos transgênicos e para o desenvolvimento de gene drives, visando à remodelagem de ecossistemas.

Em uma dada população, a probabilidade de um gene ser transmitido é determinada pelos mecanismos mendelianos da hereditariedade. Gene drives alteram essa probabilidade ao fazerem com que uma dada variação genética seja favorecida, impulsionando sua transmissão (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, 2016; CHAMPER; BUCHMAN; AKBARI, 2016). Em decorrência, pode-se redesenhar artificialmente o genótipo de toda uma população de seres vivos presente em um ecossistema.

Com vistas ao manejo de epidemias, a técnica se mostra útil, por exemplo, ao controlar a proliferação de mosquitos vetores de patógenos causadores da dengue, zika e malária, como também do inseto barbeiro, transmissor da doença de Chagas. Insetos nativos podem ser eliminados ou substituídos por espécimes resistentes à infecção por vírus e protozoários, deixando, portanto, de serem vetores de doenças. Pode-se igualmente alterar organismos que diretamente provocam patologias, como platelmintos responsáveis pela esquistossomose, ou ainda alterar organismos que atuam como reservatórios de vírus, como morcegos e roedores (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, 2016).

Cumprido ressaltar que as aplicações de gene drives não se restringem à saúde pública, podendo ser utilizada para a conservação de ecossistemas mediante, por exemplo, eliminação de espécies que ameaçam a biodiversidade nativa e modificação de espécies ameaçadas de extinção, conferindo a elas maior capacidade adaptativa. Observa-se atualmente uma redução importante na população mundial de abelhas, ameaçando a flora do planeta, em virtude da função desses animais como polinizadores naturais. Acredita-se que a redução, entre outros fatores, seja causada por parasitas e doenças. Em decorrência, pesquisadores buscam identificar e promover genes que tornem as abelhas menos vulneráveis ao adoecimento (REARDON, 2016).

Por fim, esses benefícios estendem-se à agricultura. Plantas daninhas que ameaçam plantações podem ser eliminadas, assim como insetos e parasitas que atacam essas plantações. Nessas circunstâncias, a técnica de gene drive oferece uma alternativa ao uso de pesticidas e agrotóxicos, minimizando seu impacto para o meio ambiente.

Não obstante os benefícios apresentados, essas intervenções suscitam dilemas de ordem ética, técnica e social. Tais dilemas referem-se aos riscos de gene drives para gerações atuais e futuras, à eficácia da técnica e à possibilidade de contenção de seus efeitos não planejados em escala ambiental.

Estimar esses riscos, todavia, revela-se um desafio. Como forma de lidar com incertezas no campo da biotecnologia, formulou-se o chamado princípio da precaução (precautionary principle).

O objetivo do princípio da precaução é fundamentar a tomada de decisões, em contextos de incerteza, imprevisibilidade e de informações limitadas sobre relações de causa e efeito (COMMISSION ON THE ETHICS OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND TECHNOLOGY, 2005). As primeiras referências explícitas ao princípio ocorrem nas políticas alemãs de proteção ambiental da década de 1970 e 1980. Entretanto, a aplicação do princípio suscita discussões sobre sua capacidade de prevenir danos decorrentes do uso inadequado de tecnologias. Seus críticos argumentam que a mentalidade precaucionista poderia nos conduzir à inação, obstruindo o desenvolvimento científico.

Por conseguinte, o presente artigo reflete sobre as contribuições do princípio da precaução para o uso da técnica de gene drives. Ademais, são destacados os limites desse princípio para lidar com a problemática em questão, confrontando-o com um modelo alternativo de manejo de riscos: o chamado princípio da proação (proactionary principle). Texto.2 (Times New Roman, tamanho 12, espaçamento de 1,5 entre as linhas, sem espaçamento entre os parágrafos). Tabulação de 1,15.

### **A criação do DNA recombinante e os fundamentos da biossegurança**

Discussões sobre os riscos oferecidos ao ambiente por organismos geneticamente modificados não são novas. Debates dessa natureza podem ser encontrados desde a década de 1970, momento do advento da tecnologia de DNA recombinante. Por meio dela, genes de espécies distintas puderam ser combinados artificialmente em um mesmo genoma, dando origem a genótipos não encontrados na natureza e que possuem valor médico, industrial e para a agropecuária (GRIFFITHS et al., 2000).

A criação de genomas recombinantes inicia-se com a seleção de um DNA doador, do qual fragmentos serão extraídos, por meio de enzimas de restrição (endonucleases). Tais enzimas representam um importante avanço para a realização do procedimento. Descobertas em bactérias, elas operam como um mecanismo interno de ataque contra o DNA de organismos invasores (GRIFFITHS

---

2 Nota de rodapé. (Times New Roman, 10, sem espaçamento entre linhas, sem recuo, justificada, com espaço de 3 pt antes do parágrafo).

et al., 2000). Adaptadas ao interesse humano, são utilizadas como “tesouras” para cortar a molécula de DNA doador em pontos específicos.

Após extraídos, inserem-se os fragmentos do DNA doador em um DNA vetor, igualmente seccionado pelas referidas enzimas. No local em que os cortes foram realizados pelas enzimas, surgem os chamados *sticky ends*, permitindo a união entre DNA vetor e fragmentos de DNA doador (GRIFFITHS et al., 2000).

Criadas as moléculas de DNA recombinante, a próxima fase consiste em sua injeção no interior de organismos, preferencialmente bactérias. Após essa injeção, cultiva-se in vitro uma colônia de bactérias portadoras do DNA recombinante, a fim de fazer com que ele se multiplique inúmeras vezes, durante a replicação das bactérias. O conjunto de moléculas resultante se destinará a futuras pesquisas, usos terapêuticos ou comerciais (GRIFFITHS et al., 2000).

Credita-se o desenvolvimento dessa tecnologia às pesquisas pioneiras de Paul Berg, Stanley Cohen e Herbert Boyer. Em 1972, Berg e colegas publicaram trabalho realizado com apoio da Universidade de Stanford, relatando a fusão entre o DNA do vírus símio SV40 e do vírus bacteriófago Lambda (BERG et al., 1972). Além desse estudo, no ano seguinte, Cohen e Boyer descreveram a fusão de fragmentos de plasmídeos (fitas de DNA não cromossômicas encontradas, por exemplo, em bactérias) em uma única molécula, e sua inserção em bacilos de *Escherichia coli* (COHEN et al., 1973). Em 1974, os dois autores requereram a patente da tecnologia de DNA recombinante, a qual lhes foi concedida em 1980.

Ainda nos anos 1970, Herbert Boyer junto a Robert Swanson fundam a companhia de biotecnologia *Genetech, Inc.* (RUSSO, 2003). Ela ficaria conhecida por comercializar, em 1982, o primeiro medicamento produzido mediante engenharia genética aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para consumo. Trata-se da insulina humana, cuja obtenção se deu pela inserção do gene humano codificador da insulina em um plasmídeo posteriormente injetado em bactérias. As bactérias passaram a produzir insulina, então comercializada na forma de medicação (RUSSO, 2003).

Entretanto, se por um lado essa tecnologia abria um novo horizonte de benesses científicas, por outro ela suscitava discussões sobre os efeitos de organismos geneticamente modificados para a população e o meio ambiente. Essa preocupação fez com que Berg, Cohen, Boyer e colegas publicassem uma carta na revista *Science*, em 1974, alertando sobre os perigos da técnica e convocando o estabelecimento de uma moratória (suspensão) para seu uso.

No documento, os autores reconhecem como principal ameaça a criação de agentes infecciosos, cujo potencial de danos seria ainda desconhecido (Berg et al., 1974). Eles mencionam como exemplo a bactéria *Escherichia coli*, a qual reside naturalmente no trato intestinal humano. Ela poderia tornar-se altamente perigosa, caso versões mutantes fatais dessa bactéria fossem produzidas pela tecnologia de DNA recombinante. Uma vez lançados na natureza, esses organismos se disseminariam rapidamente, desafiando o controle humano (BERG et al., 1974).

Como resultado dessa discussão preliminar, o grupo de Berg, junto a outros especialistas, reuniu-se na Califórnia, em 1975, para a realização da chamada Conferência de Asilomar. O objetivo do encontro consistia na elaboração de diretrizes para a criação e manejo de DNAs recombinantes, de modo a reduzir os riscos biológicos a eles associados e pouco conhecidos à época.

Na declaração emitida após a conferência, os autores afirmam que “o uso do método de DNA recombinante promete revolucionar a prática da biologia molecular”, porém “as novas técnicas, que permitem a combinação da informação genética de diferentes organismos, colocam-nos em uma área da biologia de muitas incertezas” (BERG et al., 1975, p. 1981). O texto prossegue, ressaltando que “a avaliação dos riscos biológicos se provou extremamente difícil. É essa ignorância que nos compele a concluir ser sábio exercer considerável cuidado” (BERG et al., 1975, p. 1981).

Apesar disso, “os participantes da Conferência concordam que o trabalho de construção de moléculas de DNA recombinante deve avançar” (BERG et al., 1975, p. 1981), empregando-se as medidas de proteção necessárias. “Padrões de proteção serão maiores no início e modificados conforme aperfeiçoamentos na metodologia ocorram e as avaliações de risco mudem” (BERG et al., 1975, p. 1981).

Como diretrizes para o manejo dessas ameaças, os autores recomendavam: a) a criação de barreiras físicas e biológicas, evitando a dispersão na natureza de moléculas recombinantes; b) o uso de vetores com capacidade limitada de replicação; c) educação e treinamento de pessoal para fortalecer as práticas de biossegurança (BERG et al., 1975).

Pode-se observar que as discussões travadas pela Conferência de Asilomar ocorreram sob forte influência do que viria a ser denominado princípio da precaução, buscando conciliar o potencial científico da nova tecnologia com a dificuldade de ponderar sobre seus efeitos. Esse debate produzirá ressonâncias na atualidade.

Com o aperfeiçoamento posterior dos métodos de modificação do DNA, por meio das técnicas recentes de edição genética (por exemplo, a *CRISPR-Cas9*), novas intervenções foram concebidas, entre elas, o uso de *gene drives* para o controle de epidemias. Em decorrência, colocam-se novamente em questão os impactos, para o meio ambiente, do lançamento de genomas alterados pela ação humana. Os efeitos dessa prática não são completamente conhecidos, dificultando a ponderação de seus riscos e, conseqüentemente, a tomada de decisão por agências regulatórias sobre sua eventual autorização ou proibição.

No contexto de intervenções biotecnológicas, o princípio da precaução pode ser inicialmente adotado, de modo a orientar a conduta científica e ética de instituições de pesquisa e governança. Vejamos, portanto, os aspectos principais desse princípio, refletindo sobre suas contribuições para o problema dos *gene drives*.

### **Princípio da precaução e o problema da incerteza**

O princípio da precaução tornou-se figura recorrente em debates sobre os impactos, difíceis de mensurar e potencialmente catastróficos, causados por novas tecnologias ao meio ambiente e à população. Segundo a Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (2005, p. 8), ele consiste em “estratégias para lidar com incertezas científicas na avaliação e gestão de riscos. Trata-se da sabedoria de agir em condições de incerteza (...), tomando atitudes para proteger a saúde humana e o meio ambiente contra possíveis danos”.

Roberto Adorno (2004) afirma que as primeiras referências explícitas ao princípio, denominado Vorsorgeprinzip, ocorrem nas políticas alemãs de proteção ambiental da década de 1970 e 1980. Nesse contexto, ele se fez presente em leis diversas, como a Lei de Proteção Contra Contaminação (1974), a Lei de Produtos Químicos (1980), a Lei sobre Uso de Energia Atômica (1985), entre outras (ADORNO, 2004).

De acordo com o Terceiro Relatório de Proteção contra Poluição, publicado em 1984 na Alemanha: “o princípio da precaução determina que danos ao mundo natural devam ser evitados antecipadamente”, significando agir mesmo quando “entendimentos conclusivamente estabelecidos pela ciência não estão disponíveis”, de modo a se “preservar as bases naturais da vida e evitar formas irreversíveis de dano” (apud COMMISSION ON THE ETHICS OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND TECHNOLOGY, 2005, p. 10).

Apesar dessas referências, a mentalidade precaucionista possui antecedentes mais longínquos. Como destaca Wallace Hayes (2005), o princípio subjaz ao juramento hipocrático, que determina aos profissionais ajudarem, ou pelo menos, não causarem mal aos pacientes. Mais próxima de sua definição atual, essa mentalidade perfaz também as orientações do sanitarista inglês do século XIX John Snow, que recomendou remover a manivela de bombas d'água públicas para o controle da epidemia de cólera. A “evidência de elo causal” entre a água e a contaminação por cólera, “era fraca e não ‘uma prova para além das dúvidas’” (COMMISSION ON THE ETHICS OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND TECHNOLOGY, 2005, p. 9). Ainda assim, a medida se mostrou eficaz no controle do surto da doença.

Ao final da década de 1980, de acordo com Adorno (2004) o princípio da precaução difundiu-se e menções a ele ocorrerão em diversos documentos internacionais, como a Declaração Ministerial da Segunda Conferência sobre a Proteção do Mar do Norte (1987), a Declaração de Bergen sobre Desenvolvimento Sustentável (1990), a Declaração do Rio sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento (1992) e o Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança (2000).

Os documentos que incorporam o princípio apresentam variações nas definições e tarefas atribuídas a ele. Porém, eles possuem elementos em comum que caracterizam as medidas precaucionistas e determinam as condições necessárias à sua aplicação. Conforme Adorno (2004) e a Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (2005), esses elementos são: a) incerteza sobre risco; b) plausibilidade de risco; c) seriedade e irreversibilidade de danos; d) proporcionalidade de medidas; e) inversão do ônus da prova.

O fenômeno da incerteza desempenha papel central na aplicação do princípio da precaução. A incerteza pode advir de qualquer uma das etapas de avaliação, tais como a identificação do perigo, o estabelecimento de relações causais, a generalização do conhecimento experimental, limitando a tomada de decisões regulatórias e a comunicação de informações ao público.

Nesse sentido, face à ausência de “evidências científicas absolutamente claras”, medidas precaucionistas “são adotadas antes que uma relação causal entre uma tecnologia e os danos tenha sido estabelecida” (ADORNO, 2004, p. 17). Elas se distinguem de medidas preventivas, que se destinam a circunstâncias em que os malefícios de uma atividade são bem conhecidos. A precaução é relevante “quando a própria existência do risco não pode ser plenamente demonstrada” (ADORNO, 2004, p. 17).

Por outro lado, ainda que parem incertezas sobre causalidade, a ocorrência de danos deve ser considerada plausível, para que se aplique o princípio. Ou seja, mesmo não sendo possível estimar probabilidades, é necessário haver plausibilidade (COMMISSION ON THE ETHICS OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND TECHNOLOGY, 2005). A mera existência de medos socialmente difundidos não justifica a precaução. Evitam-se, assim, abusos nas tomadas de decisão.

Havendo plausibilidade do risco e incertezas em seu processo de avaliação, precisamos, em seguida, atentar para a magnitude dos danos em questão. O princípio da precaução implica agir quando os danos são suficientemente graves. Isso suscita o desafio de identificar parâmetros de gravidade, uma vez que a concepção de malefício é dependente de seu contexto social e cultural de produção.

De acordo com Adorno (2004, p. 18), podem-se considerar como inaceitáveis os danos que afetam “a vida e saúde de indivíduos, recursos naturais vitais (como solo, água, ar), a preservação das espécies, o clima e o balanço do ecossistema”. Ademais, a irreversibilidade de um dano acentua sua gravidade, definindo-se como irreversível a impossibilidade de repor recursos, ou fazê-lo apenas em longo prazo e com alto custo.

A gravidade do risco articula-se ao quarto elemento balizador do princípio da precaução, a saber, a proporcionalidade das medidas tomadas. Ela implica em realizarmos um balanço entre diferentes ações precaucionistas, levando em conta os efeitos socioeconômicos, a eficácia e a aceitação do público, com respeito às alternativas disponíveis. Há uma gama de medidas precaucionistas entre as quais se pode optar, como por exemplo, monitoramento, rotulação de produtos, testes anteriores à comercialização, pesquisas para a redução de incerteza, moratórias e, em última análise, proibições definitivas.

Por fim, uma das características mais distintivas do princípio é a inversão que ele opera quanto ao ônus da prova. Isso significa que, diante da implementação de uma nova tecnologia ou comercialização de um produto, cabe aos seus proponentes provarem a segurança de suas ações. Essa inversão altera a ordem jurídica tradicional, segundo a qual caberia às autoridades públicas apresentarem evidências científicas dos malefícios de um produto, caso desejassem restringir seu uso.

Feita essa exposição, cumpre então questionarmos quais as contribuições do princípio da precaução para o manejo dos riscos ambientais do uso de gene drives no controle de epidemias. Como mencionado, a técnica de gene drives consiste na criação de organismos geneticamente modificados,

os quais são liberados em um determinado ecossistema, com o objetivo de disseminarem uma variação genética, eliminando ou substituído a população original de seres vivos.

No contexto do controle de epidemias, a técnica pode ser empregada para o desenvolvimento de mosquitos resistentes a infecções por agentes causadores, por exemplo, da dengue, zika ou malária. Uma vez liberados no ambiente, esses mosquitos substituiriam os espécimes suscetíveis à infecção, eliminando assim os vetores que vírus e protozoários utilizam para infectar seres humanos.

Todavia, é necessário destacarmos alguns riscos ecológicos dessa prática. Em primeiro lugar está o fato de os organismos geneticamente modificados, uma vez lançados no ambiente, se reproduzirem, transmitindo as alterações genéticas a seus descendentes. Ainda que essas mutações confirmem aos mosquitos resistência a infecções, seus efeitos para seres humanos e outras espécies são desconhecidos.

Estudos realizados até o momento demonstram que a alteração genética de mosquitos é possível, e insetos modificados têm sido criados em laboratório, como demonstram os trabalhos de Simoni et al. (2020), Hammond et al. (2016) e Gantz et al. (2015). Porém, faltam dados relativos aos efeitos do lançamento desses organismos na natureza. A fim de estimar adequadamente seu impacto, requer-se não apenas estudos de prova de conceito (proof-of-concept) da técnica, mas também pesquisas de campo de fase 2 e 3 que monitorem seus desdobramentos ambientais.

Em segundo lugar, faz-se fundamental o desenvolvimento de estratégias de reversão dos efeitos negativos de gene drives, caso danos ao ambiente sejam identificados. Devemos nos perguntar: como essas intervenções seriam revertidas ou atenuadas, uma vez que esses organismos se reproduziram na natureza e disseminaram mutações potencialmente nocivas? Como resposta a esse desafio, diferentes estratégias de reversão têm sido propostas, tais como o lançamento de populações não modificadas de insetos novamente no meio ambiente (EDGINGTON; ALPHEY, 2019). Se essas estratégias de reversão são de fato efetivas, novamente, trata-se de uma hipótese cuja viabilidade foi demonstrada somente em laboratório e não em campo.

Um terceiro risco a se destacar refere-se ao uso de técnicas como a CRISPR-Cas9 para realizar a edição do DNA. Tal ferramenta mostra-se bastante versátil e de aplicação relativamente simples, quando comparada a outras ferramentas de edição genética, como Meganucleases, Zinc-Finger Nucleases (ZFN) e Transcription Activator-like Effector Nucleases (TALEN). Porém, a ferramenta CRISPR-Cas9 é suscetível a erros, de maneira que alterações não planejadas (off-target) podem ser

produzidas no genoma editado. Mosquitos modificados incorretamente transfeririam essas mutações indesejadas a seus descendentes, disseminando-as pelo ecossistema.

Em quarto lugar, coloca-se o problema da identificação/discriminação dos organismos editados, de modo a podermos distinguir entre espécimes selvagens e espécimes modificadas. Para identificarmos posteriormente quais espécimes no ambiente foram editadas ou, ao contrário, consistem em organismos nativos, devem ser criados biomarcadores (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, 2016). Tais biomarcadores consistem em alterações no fenótipo dos organismos, por exemplo a cor dos olhos, que permitam distingui-los. O quão efetiva e praticável é essa estratégia permanece uma questão em aberto. Por fim, em quinto lugar, devemos também nos atentar ao risco, já debatido nas últimas décadas, relativo ao escape acidental no ambiente de organismos de laboratório.

Em face desse cenário de incertezas, o princípio da precaução mostra-se útil para fundamentar a tomada de decisões que impactarão significativamente o planeta e a vida humana, tal como o uso de gene drives. Dadas a limitação de informações e as relações de causa e efeito pouco elucidadas dessa técnica, o princípio autorizaria afirmar que o lançamento de organismos modificados para o controle de epidemias é ainda prematuro. Além de desconhecidos, os riscos são também plausíveis e sua magnitude é planetária, justificando a suspensão de eventual aplicação da técnica. Mais estudos seriam, portanto, necessários para avaliar e gerenciar adequadamente seus desdobramentos ecológicos.

Todavia, dois problemas emergem quando aplicamos o princípio da precaução aos gene drives. De um lado, cabe indagarmos: como dados serão produzidos sobre a segurança, eficácia e impacto sistêmico da técnica, se suspendermos qualquer possibilidade de aplicação? A aplicação da técnica seria condição para a avaliação de seus efeitos ambientais. Logo, o princípio da precaução acabaria por engendrar um impasse, segundo o qual o uso de gene drives fica suspenso por falta de informações, porém tais informações jamais seriam obtidas, tendo em vista a suspensão de sua aplicação.

Um segundo problema que emerge nesse cenário, refere-se ao dilema ético de escolher entre, de um lado, salvar vidas de pessoas afetadas pela malária, dengue e zika, e de outro lado, poupar o planeta e as espécies dos efeitos desconhecidos dos gene drives (os quais podem ou não ser deletérios). Conforme relatório da Organização Mundial da Saúde (2020), no ano de 2019 foram

registrados 229 milhões de casos de malária no mundo. Estima-se que, desse contingente, 409 mil pessoas morreram. Podemos conjecturar se, do ponto de vista ético, optar pela proibição de gene drives não corresponderia a optar deliberadamente por não salvar essas vidas.

Como forma de refletir sobre tais impasses, propõe-se nesse artigo confrontar o princípio da precaução com um paradigma alternativo para a tomada de decisões relativas ao controle de epidemias por gene drives. Trata-se do chamado princípio da proação. Vejamos as características desse princípio e de que maneira ele pode contribuir para o problema em questão.

### **Para além do princípio da precaução?**

Conceito criado pelo filósofo Max More (2013), o chamado princípio da proação (proactionary principle) consiste na antítese do princípio da precaução. More o define como um modo de orientar a tomada de decisões, em face dos riscos e incertezas que acompanham o desenvolvimento científico, capaz de superar as deficiências do princípio da precaução.

Ações precaucionistas falhariam em realizar um balanço racional, objetivo e bem-informado sobre os riscos e benefícios de novas técnicas e produtos, afirma More (2013). Caso fossem aplicadas literalmente, elas teriam impedido o desenvolvimento de artefatos hoje comuns à vida humana como “aviões, aspirinas, tomografia computadorizada, toda sorte de medicações, todas as formas de energia, facas e penicilina (a qual é tóxica para alguns animais)” (MORE, 2013, p. 258).

Posto ser a tecnologia determinante para a sobrevivência e adaptação da espécie humana, o princípio da precaução conduz ao paradoxo de nos expor a perigos, ao impedir que corramos riscos necessários. Riscos que, em certa medida, jamais poderão ser completamente eliminados. Em decorrência, ao elaborar o princípio da proação, More declara buscar assegurar a liberdade de experimentação científica e o progresso. A inovação tecnológica deve ser regulada, mas jamais bloqueada. A inação é por si só um risco a se evitar (MORE, 2013).

De modo a sistematizar seu argumento, o autor elenca oito principais falhas no princípio da precaução: a) falta-lhe objetividade, entendida como “adoção de procedimentos explícitos e estruturados, com base em áreas relevantes do conhecimento” (MORE, 2013, p. 261); b) ele desvia a atenção do público de riscos relevantes para riscos apenas hipotéticos; c) o princípio é vago, dado a grande variabilidade de definições e a falta de parâmetros claros sobre níveis aceitáveis de risco,

tornando-o assim, arbitrário; d) falta-lhe abrangência, pois ignora os benefícios das tecnologias que ele procura restringir, assim como os custos e riscos das próprias medidas precaucionistas; e) a inversão do ônus da prova é injusta, pois, enquanto os proponentes das tecnologias precisam provar cientificamente sua segurança, aos reguladores bastará dar asas à sua imaginação sobre danos; f) o princípio impede a sociedade de realizar trade-offs entre danos e benefícios, uma vez que reconhece o controle de riscos como valor único; g) ele favorece o status-quo em detrimento da mudança, reforçando incertezas ao impedir que aprendamos com a experiência; h) e, finalmente, ao ser “vago, inconsistente e arbitrário”, o princípio favorece a corrupção, na forma de “influências indevidas, rotulações injustas e agências regulatórias agindo em interesse próprio” (MORE, 2013, p. 263).

Em contrapartida, o princípio proacionista vê no contínuo aperfeiçoamento da tecnologia – e não em sua suspensão – a via segura para lidarmos com riscos e reduzirmos as incertezas subjacentes ao conhecimento humano. More identifica então algumas proações (proactions), a fim de guiar os processos decisórios. A primeira proação determina sermos objetivos e compreensivos, definindo-se planos estruturados, explícitos e abrangentes para avaliarmos riscos e decisões alternativas, com base no saber científico, recusando percepções emocionalmente enviesadas (MORE, 2013).

Em seguida, a segunda proação determina equivalermos riscos naturais e humanos. Deve-se priorizar o controle de riscos imediatos e relativos a danos irreversíveis, independentemente de se provocados pela ação humana ou se decorrentes de fenômenos naturais. Ademais, como prescreve a terceira proação, requer-se levar em conta os interesses de todas as partes potencialmente afetadas, permitindo à sociedade realizar trade-offs, de acordo com valores que vão além da mera proteção contra danos (MORE, 2013).

Não obstante, a quarta proação determina considerarmos a aplicação de medidas de proteção restritivas. Porém, elas devem resultar de um processo de ponderação em que, de um lado, se considera a severidade dos danos, e de outro, relativiza-se essa severidade, em função de nossa capacidade de adaptação a eles. Os resultados a que as proações conduzem serão finalmente submetidos à avaliação, de maneira que os planos estruturados, estabelecidos no início desse processo, possam ser revistos e modificados, se necessário (MORE, 2013).

Cumpra aqui, por conseguinte, aplicar esses postulados ao uso de gene drives, refletindo sobre suas implicações. Ao buscar superar os limites do precaucionismo, o princípio da proação não recomenda indiferença ao risco ou ignora o impacto potencialmente nocivo de novas tecnologias. Ao

contrário, visa-se construir estratégias para superar incertezas, reconhecendo, todavia, não ser possível a completa eliminação de riscos. Como destaca Buchanan (2011, p. 87), uma análise técnica e eticamente responsável tem como objetivo “reduzir os riscos a níveis aceitáveis, e não a nível zero.”. No contexto da biotecnologia, condicionar decisões à redução completa de riscos é impraticável e conduz à inação.

Como o problema dos gene drives poderia, portanto, ser abordado, segundo esse paradigma? Van den Brick et al. (2016) propõem algumas recomendações para a avaliação de riscos ecológicos, em um cenário ambiental, envolvendo múltiplos agentes. O presente artigo sustenta que tais recomendações revelam-se úteis ao controle de epidemias por organismos modificados, consistindo em: a) construção de um mapa do campo de estudos que inclua o uso de terras, topografias, os diferentes habitats naturais e espécies nativas; b) estabelecimento a priori dos valores culturais e metas de proteção ambiental; c) determinação das interações entre espécies e processos ecológicos, considerando modelos complexos (não lineares) de causa e efeito, assim como reconhecendo a natureza probabilística dessas interações (VAN DEN BRICK et al., 2016).

Uma segunda contribuição a ser destacada refere-se ao fato de a análise dos riscos de gene drives poder se valer dos saberes e protocolos regulatórios já desenvolvidos no âmbito de produtos transgênicos. Como afirma Romeis et al. (2020), modelos de análise de riscos, estratégias de contenção e legislações já têm sido formulados no que tange ao manejo de organismos modificados para a agropecuária. Esses modelos são heurísticas importantes para instruir o uso de gene drives.

Por exemplo, além da síntese da insulina humana por bactérias geneticamente modificadas, outros compostos terapêuticos já foram desenvolvidos mediante o mesmo procedimento, tais como o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e a eritropoietina (EPO). Ademais, alimentos transgênicos como tomate, milho, soja, peixes, entre outros animais, já fazem parte de nosso cotidiano. Logo, o conhecimento empírico acumulado sobre vegetais e animais transgênicos pode auxiliar a dissipar incertezas.

Todavia, o uso do conhecimento acumulado não deve prescindir de uma análise de riscos caso a caso. Não somente a técnica de gene drive apresenta características únicas, distintas de transgênicos, como também os impactos ambientais da técnica variam conforme a espécie utilizada. Isto é, os riscos do lançamento de cada tipo de espécie devem ser avaliados de forma individualizada, sejam elas espécies de mosquitos, roedores, morcegos, abelhas, ou outros seres vivos. De tal sorte,

espera-se que uma avaliação objetiva, técnica e eticamente fundamentada possa contribuir para o uso responsável da biotecnologia, em benefício das gerações atuais e futuras.

### Referências bibliográficas

- ADORNO, R. The precautionary principle: a new legal standard for a technological age. **Journal of International Biotechnology Law**, v. 1, p. 11-19, 2004.
- BERG, P.; BALTIMORE, D.; BOYER, H.; COHEN, S.; DAVIS, R.; HOGNESS, D. et al. Potential biohazards of recombinant DNA molecules. **Science**, v. 185, n. 4148, p. 303, 1974.
- BERG, P.; BALTIMORE, D.; BRENNER, S.; ROBLIN, R. O.; SINGER, M. F. Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 72, n. 6, p. 1981-1984, 1975.
- BERG, P.; JACKSON, D.; SYMONS, R. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 69, n. 1, p. 2904-2909, 1972.
- BUCHANAN, A. **Better than human: the promise and perils of enhancing ourselves**. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- CARROLL, D.; CHARO, R. A. The societal opportunities and challenges of genome editing. **Genome Biology**, v. 16, n. 242, p. 1-9, 2015.
- CHAMPER, J.; BUCHMAN, A.; AKBARI, O. S. Cheating evolution: engineering *gene drives* to manipulate the fate of wild populations. **Nature Review: Genetics**, v. 17, n. 3, p.146-59, 2016.
- COHEN, S.; CHANG, A.; BOYER, H.; HELLING, R. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 70, n. 11, p. 3240-3244, 1973.
- COMMISSION ON THE ETHICS OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND TECHNOLOGY. **The precautionary principle**. Paris: UNESCO, 2005.
- CZERESNIA, D.; MACIEL, E.; OVIEDO, R. **Os sentidos da saúde e da doença**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2013.
- EDGINGTON, M.; ALPHEY, L. S. Modeling the mutation and reversal of engineered underdominance *gene drives*. **Journal of Theoretical Biology**, v. 479, p. 14-21, 2019.

- GANTZ, V. M.; JASINSKIENE, N.; TATARENKOVA, O.; FAZEKAS, A.; MACIAS, V. M.; BIER, E. et al. Highly efficient Cas9-mediated *gene drive* for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, p. 6736-6743, 2015.
- GRIFFITHS, A.; MILLER, J.; SUZUKI, D.; LEWONTIN, R.; GELBART, W. **An introduction to genetic analysis**. New York: W. H. Freeman, 2000.
- HAMMOND, A.; GALIZI, R.; KYROU, K.; SIMONI, A.; SINISCALCHI, C.; KATSANOS, D. et al. A *CRISPR-Cas9 gene drive* system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 1, p. 78-83, 2016.
- HAYES, A. W. The precautionary principle. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 56, p. 161-166, 2005.
- MORE, M. The proactionary principle. In: MORE, M; VITA-MORE, N. (Org.). **The transhumanist reader: classical and contemporary essays on the science, technology and philosophy of the human future**. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2013.
- NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. **Gene drives on the horizon: advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values**. Washington, DC: The National Academies Press, 2016.
- RAN, F. A.; HSU, P. D.; WRIGHT, J.; AGARWALA, V.; SCOTT, D. A.; ZHANG, F. Genome engineering using the *CRISPR-Cas9* system. **Nature Protocols**, v. 8, p. 2281–2308, 2013.
- REARDON, S. Welcome to the CRISPR zoo. **Nature**, v. 531, n. 7593, p. 160-163, 2016.
- ROMEIS, J; COLLATZA, J.; GLANDOR, D.; BONSALLC, M. The value of existing regulatory frameworks for the environmental risk assessment of agricultural pest control using *gene drives*. **Environmental Science & Policy**, v. 108, p. 19-36, 2020.
- RUSSO, E. The birth of biotechnology. **Nature**, v. 421, pp. 256-457, 2003.
- SIMONI, A.; HAMMOND, A. M.; BEAGHTON, A. K.; GALIZI, R.; TAXIARCHI, C.; KYROU, K. et al. A male-biased sex-distorter *gene drive* for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. **Nature Biotechnology**, v. 38, p. 1054–1060, 2020.
- VAN DEN BRINK, P.; CHOUNG, C. B.; LANDIS, W.; STAUBER, J. L. New approaches to the ecological risk assessment of multiple stressors. **Marine and Freshwater Research**, v. 67, n. 4, p. 429-439, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges**. Geneva: World Health Organization, 2020.