

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM GERÊNCIA EM SAÚDE

Victoria Gomes Pereira dos Santos

TERAPIA GÊNICA E BIOÉTICA

Rio de Janeiro
2011

Victoria Gomes Pereira dos Santos

TERAPIA GÊNICA E BIOÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Gerência em Saúde

Orientador: Ray Luiza Soares Salgado Müller
Co-Orientador: Alexander de Carvalho

Rio de Janeiro
2011

Victoria Gomes Pereira dos Santos

TERAPIA GÊNICA E BIOÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Gerência em Saúde

Aprovado em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

(Ray Luiza Soares Salgado Müller – LABFORM/EPSJV/FIOCRUZ)

(Alexander de Carvalho – LABFORM/EPSJV/FIOCRUZ)

(Daniel Santos Souza – LATEC/ EPSJV/FIOCRUZ)

(Felipe Gonçalves Pinto – (LABFORM/ EPSJV/FIOCRUZ)

Dedico este trabalho a todos os envolvidos em sua produção e a todos que eventualmente possam vir a utilizá-lo na continuidade e expansão dos debates acerca do tema.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por todo o suporte que me deram para que pudesse chegar até aqui. Agradeço aos meus orientadores, Ray Luiza Müller e Alexander de Carvalho, pelo desenvolvimento do trabalho, por terem aceitado o projeto, se dedicado e contribuído de maneira singular para que o trabalho se realizasse da melhor forma possível.

Agradeço à minha banca examinadora pelos direcionamentos concedidos durante a elaboração do trabalho, que me permitiram aperfeiçoar o conhecimento acerca do tema. Agradeço a Flávio Paixão pela paciência e atenção em todas as horas que o procurei, nos mais diversos momentos.

E, por fim, um muito obrigado especial a Felipe Gonçalves Pinto, por toda a paciência, carinho e dedicação nesses quase dois anos de trabalho desenvolvido.

“[A ciência da vida] é um salão soberbo e brilhantemente iluminado que só podemos alcançar passando por uma longa e medonha cozinha.”
(Claude Barnard)

“O mundo continua a oferecer prêmios brilhantes para aqueles que tem corações valentes e espadas afiadas”
(Lorde Birkenhead)

RESUMO

Este trabalho aborda uma das aplicações da engenharia genética, uma técnica conhecida como terapia gênica (ou geneterapia). Esta técnica consiste, basicamente, na substituição de um gene que apresente alguma anomalia por outro saudável, com a finalidade de suprir a atuação do gene anômalo. Este método tem como objetivo a atuação em algumas doenças específicas, com determinadas características. No decorrer deste trabalho estas características serão expostas, bem como as técnicas envolvidas em seu funcionamento. A seguir, são apresentados alguns problemas decorrentes da aplicação desta técnica – tanto no que diz respeito a questões laboratoriais, tanto quanto questões ditas éticas. Essas questões éticas são oriundas das possíveis conseqüências da aplicação prática da geneterapia.

Palavras-chave: Engenharia Genética. Terapia Gênica. Bioética.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. UM BREVE HISTÓRICO DA GENÉTICA.....	12
3. TERAPIA GÊNICA.....	18
3.1 PROTOCOLOS CLÍNICOS E PRÉ-CLÍNICOS PARA A TERAPIA GÊNICA.....	29
3.2 RNAi: EXPECTATIVAS.....	32
4. BIOÉTICA, SER HUMANO E VIDA.....	35
4.1 SER HUMANO.....	37
4.2 VIDA.....	42
5. ALÉM DA RESTRIÇÃO TERAPÊUTICA.....	44
5.1 RESPONSABILIDADE MORAL E OS LIMITES DO CONHECIMENTO GENÉTICO CONTEMPORÂNEO.....	44
5.2 QUESTÕES ÉTICAS SOBRE O CONTROLE DA HEREDITARIEDADE.....	46
5.2.1 Ponto de Vista Científico – Saúde.....	46
5.2.2 Ponto de Vista Moral – Eugenia	47
6. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	52

1. INTRODUÇÃO:

Terapia gênica é um procedimento médico que envolve a modificação genética de células como forma de tratar doenças. Essa técnica, ainda experimental, visa substituir um gene defeituoso por um gene normal (ou suprimir sua expressão gênica), por meio de um vetor, na tentativa de remover – ou reduzir – o efeito do gene com anomalia. No entanto, a remoção de um gene do organismo não é algo simples de ser realizado (NARDI, TEIXEIRA; SILVA, 2002, p. 110).

A técnica da terapia gênica pode ser aplicada sob duas formas: em células germinativas – aquelas que podem dar origem aos gametas, que no caso do ser humano e dos outros animais são os espermatozóides e óvulos, e suas células-tronco formadoras – ou células somáticas – todas as outras células que não possuem relação reprodutiva.

O método somático – utilizado para tratar doenças oriundas de diversos tecidos, que não se envolvem na produção de gametas – é dividido em duas grandes categorias: *ex vivo*, no qual as células são manipuladas de forma extracorpórea e depois transplantadas para o corpo do indivíduo, e *in vivo*, em que os genes são modificados nas células dentro do corpo – método extremamente incomum. A técnica somática é vista como um tratamento médico, no qual se tenta resolver uma anomalia já existente.

O método germinativo é realizado antes da formação do indivíduo, sendo as modificações necessárias realizadas na fase embrionária, considerada por muitos estudiosos um risco para as gerações futuras por apresentar um alto índice de mortalidade durante o procedimento.

Com o desenvolvimento das pesquisas acerca da geneterapia e aprimoramento do conhecimento sobre a possibilidade de aplicação prática das mesmas, estima-se ser possível uma manipulação sem riscos (ou ao menos com baixos riscos) dos genes de uma pessoa, seja para tratar e/ou curar uma doença, seja para simples melhoramento genético. Caso fosse adotado o melhoramento genético como foco de aplicação, seria possível – com a utilização da técnica de forma correta – alterar características de uma pessoa, como por exemplo, cor dos olhos ou propensão a determinado tipo físico.

A partir dos estudos das possibilidades de desenvolvimento e aplicação da terapia gênica, bem como de seus riscos laboratoriais e práticos, surgem incessantes discussões sobre suas conseqüências. Esses debates acontecem em torno, desde riscos puramente fisiológicos – no que diz respeito aos danos puramente físicos, sua segurança quanto aos possíveis erros e

efeitos colaterais oriundos da aplicação da técnica – até consequências práticas que giram em torno de toda a sociedade – no que diz respeito aos possíveis danos morais.

O ser humano, enquanto membro de uma sociedade composta por diversidades de opiniões, está submetido a limitações morais e regras pré-estabelecidas em nome de um suposto bem comum. Dito isso, a terapia gênica tem sua aplicação limitada não somente pela não completa garantia de segurança e eficácia de sua aplicação, mas também por discussões e limites éticos que impõem o que pode ou não ser feito com esse conhecimento adquirido.

Em 2005, o então presidente da Federação das Indústrias do Rio Grande do Sul, Renan Proença, afirmou que a engenharia genética “*é uma conquista para incrementar o progresso humano e não um monstro que deve ser combatido como um inimigo*” (CAMPOS, 2005). Mesmo que a fala de Proença diga respeito diretamente aos transgênicos¹, pode-se ampliar o sentido de sua fala e levá-la a outros âmbitos, inclusive à terapia gênica.

Partindo dessa visão, a pesquisa realizada neste trabalho tem como objetivo explicitar os avanços do desenvolvimento da terapia gênica e apontar algumas das questões éticas surgidas em decorrência da aplicação dos mesmos.

Para tanto, este trabalho será dividido em quatro capítulos. No primeiro, será feito um resgate histórico e a localização do momento histórico atual no que diz respeito à evolução da genética. No segundo capítulo, serão explicadas as técnicas envolvidas na terapia gênica, assim como suas aplicações e objetivos.

Findadas as explicações técnicas e biológicas acerca da geneterapia, os capítulos três e quatro serão destinados a apresentar algumas das principais implicações éticas, assim como o porquê de elas existirem.

O terceiro capítulo deter-se-á à conceituação de termos problemáticos (por possuírem mais de um significado ou por não apresentarem consenso sobre sua utilização) que serão utilizados, no quarto capítulo, para apontar as questões pertinentes.

Este trabalho limitar-se-á a revisões bibliográficas de artigos, livros, periódicos e teses já escritas sobre o assunto.

Durante a pesquisa de base bibliográfica, pude notar a escassez de material que desse conta do tema em si. Existe uma diversidade de textos relativos à geneterapia e uma porção ainda maior em relação à bioética, mas são poucos os que relacionam os dois temas de forma a apontar as questões que julguei pertinente e que, portanto, apontarei no último capítulo deste trabalho.

¹ Os organismos geneticamente modificados (OGMs), ou transgênicos, são aqueles que tiveram genes estranhos, de qualquer outro ser vivo, inseridos em seu código genético.

Por isso, esta ligação terá que ser construída a partir da intersecção de conceitos e colocações de diversos autores, de modo a suprir a proposta apresentada.

Genética – do grego *genno* (fazer nascer) – é o ramo da biologia dedicado ao estudo da hereditariedade, dos genes e das diferenças entre os organismos.

O monge agostiniano Gregor Mendel é considerado, por mérito, o pai da genética. Nascido em 1822 em uma família de fazendeiros, aos 21 anos entrou para um mosteiro. Em 1856, iniciou experimentos científicos com ervilhas e, como resultado desses experimentos, concluiu a existência de elementos autônomos responsáveis pelas características hereditárias.

Mendel, no entanto, não foi pioneiro no que diz respeito ao interesse pelo estudo genético. Embora esta ciência tenha sido nomeada apenas em 1909 pelo biólogo britânico William Bateson, os gregos – dentre eles Hipócrates e Aristóteles – já refletiam e buscavam explicações sobre a hereditariedade.

A pangênese, primeira hipótese que se tem notícia sobre hereditariedade, foi uma teoria criada por Hipócrates – médico e filósofo grego – por volta de 410 a.C., segundo a qual “a atividade sexual implicava a transferência de miniaturas dos órgãos do corpo” (WATSON, 2008, p 19). Ou seja, para ele, a transmissão de características hereditárias acontecia devido à produção – por todas as partes do corpo – de partículas muito pequenas, alguma espécie de ‘mini-órgãos’ chamados gêmulas que eram transmitidas o curso da reprodução sexuada.

Hipócrates apud Beveridge (1981) alega que:

se pais com pouco cabelo têm, em geral, filhos com pouco cabelo, se pais com olhos cinzentos têm filhos com olhos cinzentos, se pais estrábicos têm filhos estrábicos, porque pais com cabeças alongadas não teriam filhos com cabeças alongadas?

Essa ideia renasceu no século XIX com Charles Darwin – naturalista britânico – quando este, em uma tentativa de embasar e dar credibilidade à sua teoria de seleção natural das espécies, defendeu uma versão da pangênese com algumas modificações.

Hipócrates é, ainda, responsável pelo conceito de hereditariedade por caracteres adquiridos, que diz que qualquer mudança ocorrida durante a vida de um indivíduo pode ser transmitida ao seu descendente. Por exemplo, um homem que apresenta um ganho muscular grande nos braços durante a fase adulta por utilizar essa parte do corpo para grandes esforços provavelmente teria um filho com os músculos do braço bem desenvolvidos. Essa hipótese seria desenvolvida, posteriormente, por Jean-Baptiste Lamarck.

Cerca de um século após a criação da pangênese de Hipócrates, outro filósofo grego, Aristóteles, desenvolveu uma teoria razoável em que defendia a existência de alguma substância responsável pela herança genética, substância essa presente no sêmen do pai. Aristóteles utilizava o termo ‘sêmen’ como relativo à ‘semente’. Por essa teoria, Aristóteles

rejeitava as ideias vigentes na época, que alegavam causas espirituais e/ou emocionais para explicar as semelhanças entre pais e filhos.

Aristóteles apud Berveridge (1981) indagou “por que não admitir diretamente que o sêmen origina o sangue e a carne, ao invés de afirmar que o sêmen é ele próprio tanto sangue quanto carne?”. Aristóteles tinha ciência da hipótese, ainda aceita na época, da pangênese e a rejeitou, uma vez que a teoria de Hipócrates poderia ser coerente para explicar alguns pontos, mas não todos: um homem com os olhos castanhos provavelmente teria um filho com olhos castanhos, mas se a cor do cabelo, assim como a dos olhos, seria transmitida por gêmulas, como explicar que os filhos de um homem com cabelo grisalho nasçam com o cabelo preto, por exemplo, e não com cabelo grisalho?

Em 1677, o microscopista holandês Antonie van Leeuwenhoek descreveu o espermatozóide do homem. Ele imaginou que esses espermatozóides poderiam ter alguma relação com o nascimento de outro ser humano. Essa ideia foi confirmada cerca de dois séculos mais tarde e inicialmente contrariada por muitos cientistas, uma vez que estes acreditavam que os espermatozóides eram apenas microorganismos parasitas que se desenvolviam no sêmen.

No século XVII, surgiu outra abordagem: o chamado “pré-formismo”. Essa teoria difundia a ideia de que o óvulo ou o espermatozóide (não houve consenso sobre qual) contém um indivíduo completo pré-formado – o chamado homúnculo. Ou seja, o indivíduo já estaria formado no interior de um dos gametas e teria apenas que crescer e se desenvolver.

Um ponto interessante do pré-formismo é o que diz respeito às chamadas doenças genéticas. Pela pangênese, assim como qualquer outra característica, as doenças genéticas seriam transmitidas por meio de gêmulas. No pré-formismo, havia inúmeras justificativas para a existência dessas doenças: desde a manifestação da fúria de Deus ou interferência de demônios, decorrência da falta ou excesso de algo na “semente” paterna ou até mesmo efeito de algum ‘mau pensamento’ da mãe durante a gravidez.

Os microscópios da época ainda eram precários e a imagem, de má qualidade, portanto, era difícil a visualização exata do que quer que seja. No início do século XIX, com o aperfeiçoamento dos microscópios, o pré-formismo foi, então, rapidamente descartado, uma vez que não foi encontrado nenhum homúnculo nos gametas.

A teoria da pangênese, entretanto, perdurou, mesmo com o aperfeiçoamento dos microscópios. Ela foi mantida com o argumento de que as gêmulas eram simplesmente pequenas demais para serem vistas, mesmo com um microscópio.

Essa hipótese foi descartada somente quando August Weismann, na década de 1870, realizou um experimento relativamente simples: ele cortou o rabo de algumas gerações sucessivas de ratos. De acordo com a pangênese, os ratos das gerações seguintes deveriam nascer sem a cauda, já que não teriam como produzir gêmulas referentes a essa parte do corpo. Porém, não foi o que aconteceu. As gerações seguintes dos ratos nasceram com rabo, mesmo sendo descendentes de várias gerações de ratos mutilados, o que fez com que ficasse provado que a pangênese não se aplicava, e, portanto, não poderia ser sustentada.

As especificidades da hereditariedade só seriam entendidas, de fato, por Gregor Mendel. Por volta de 1856, Mendel iniciou uma série de experimentos sobre hereditariedade a partir do estudo de ervilhas que cultivava em um canteiro do jardim do mosteiro. A partir de seus estudos, Mendel notou alguns fatores específicos (mais tarde nomeados “genes” pelo dinamarquês Wilhelm Johannsen) e que esses fatores ocorrem em pares e que os descendentes recebem um de cada genitor.

As ervilhas foram escolhidas pela possibilidade de serem cultivadas e cruzadas facilmente. Ele analisou ervilhas verdes e amarelas (deduzindo, então, que se haviam duas cores distintas da mesma vagem, havia também duas versões do gene responsável pela cor da vagem).

Watson (2008, p. 22) descreve, sucintamente, as conclusões da experiência de Mendel com as ervilhas:

Como existem ervilhas de duas cores distintas – verdes e amarelas –, ele [Mendel] deduziu que também existem dois fatores, ou duas versões, do gene responsável pela cor da vagem. Uma ervilha precisa ter duas cópias da versão “v” para tornar-se verde; nesse caso, dizemos que o gene que condiciona sua cor é “vv” e, portanto, deve ter recebido um gene “v” de cada um dos genitores. As ervilhas amarelas, por sua vez, resultam tanto de combinações “aa” como de “av”. [...] Como na situação “av” o sinal “a” predomina sobre o sinal “v”, dizemos que “a” é **dominante**. A versão subordinada do gene de cor “v” é dita **recessiva**. (grifo do autor)

Após a morte de Mendel, os cientistas, contando com os avanços tecnológicos para estudar a estrutura celular, nomearam de “cromossomo” os corpos finos e compridos presentes no interior do núcleo das células. Edwar Zacharias (1881) provou que os cromossomos contêm o DNA descoberto por Johann Miescher doze anos antes a partir do estudo do pus humano.

No início do século XX, Walter Sutton, um estudante de medicina da Colúmbia, ao estudar os cromossomos – usando como objeto de análise uma espécie comum de gafanhotos – percebeu que eles tinham um alto grau de semelhança com os elementos autônomos de Mendel e que quase todos eram duplos, mas não todos. Sutton notou que as células sexuais

não apareciam aos pares, o que também se assemelhava às descrições de Mendel quanto às células das ervilhas.

Paralelamente, na Alemanha Theodor Boveri percebeu os mesmos resultados, por vias independentes de Sutton. Esses estudos levaram à chamada teoria cromossômica da hereditariedade de Sutton-Boveri, ou apenas teoria Sutton-Boveri.

Em 1899, foi realizado em Londres o International Conference of Hybridization and on Cross-Breeding of Varieties (Conferência Internacional de hibridação e cruzamento de Variedades), o primeiro congresso internacional da área genética.

Em 1915, o norte-americano Thomas Morgan publica um livro no qual descreve experimentos com *Drosophila* (a chamada “mosca da fruta”) e mostra que os genes estão dispostos nos cromossomos. Doze anos depois, Hermann Muller mostra que a exposição de cromossomos a raios X pode resultar em mutações gênicas.

Descobre-se que o DNA está relacionado à hereditariedade, em 1944, e Chase e Hershey demonstram que o DNA é a estrutura responsável pela transmissão das características hereditárias, em 1952.

Em 1952, o britânico Francis Crick e o norte-americano James Watson decifram a estrutura de dupla hélice do DNA, que lhes rendeu o prêmio Nobel de Medicina.

Os debates em torno de manipulação genética começam a receber enfoque por volta de 1970. Três anos mais tarde, é criado um comitê de análise dos riscos da manipulação genética na Academia Nacional Americana de Ciência.

É em 1973, também, que Stanley Cohen e Herbert Boyer fizeram a primeira transferência genética registrada: criaram a primeira bactéria transgênica, inserindo um gene de um sapo africano da espécie *Xenopus* na bactéria *Escherichia Coli*.

Dez anos após, descobre-se que o material genético de um indivíduo é constituído por uma seqüência específica de nucleotídeos, que compõem o DNA. Em 1984 surge a ideia de mapear o genoma humano.

Em 1983, começa a procura por genes que, quando mutados, causam doenças genéticas – como, por exemplo, a doença de Huntington (anomalia hereditária e degenerativa caracterizada por distúrbios motores e mentais, descrita por George Huntington em 1972). No fim da década de 80, foi fundada a Organização do Genoma Humano (HUGO – *Human Genome Organization*), com o intuito de coordenar as ações internacionais de investigação desse domínio.

Em 1984, o biólogo molecular Robert Seinsheimer propôs a criação de um instituto para a sequenciação do genoma humano. Em 1985, ele

reuniu um grupo de destacados biólogos moleculares dos Estados Unidos para discutir como isso poderia ser alcançado. (SOUZA, 2011)

Em 1987, a terapia gênica é aprovada pelo Conselho Nacional de Pesquisa Americano e, dois anos depois, acontece o primeiro tratamento de uma doença genética com terapia gênica.

Segundo Penetra (2010, p. 15):

[...] vale ressaltar que, junto com esses avanços, também eram criadas instituições que visavam regulamentar a manipulação genética e [...] tiveram importância fundamental para o estabelecimento dos limites de atuação da engenharia genética”.

Em 1990, foi iniciado o Projeto Genoma Humano (PGH), coordenado pelo Departamento de Energia dos EUA e pelo Instituto Nacional de Saúde, que tinha por objetivo identificar, no prazo de quinze anos, cada um dos cerca de 25 mil genes que supostamente existiam no corpo humano através de um processo chamado mapeamento genético humano e armazenar essas informações, além de abordar questões éticas, legais e sociais que poderiam vir a surgir a partir da execução deste projeto.

Paralelamente às pesquisas do PGH, Craig Venter² criou a Celera Genomics³ na tentativa de decodificar o genoma humano antes do setor público. Venter adotou uma estratégia diferente do consórcio público para a determinação dos genes do DNA humano. Contudo, ao longo do desenvolvimento do projeto, a Celera e o poder público se aliaram com o intuito de alcançar o objetivo mais rapidamente.

Em 26 de junho de 2000, a Celera anunciou o fim da decodificação do genoma humano. Agregadas à notícia, surgiram expectativas do que poderia ser feito com o conhecimento dos dados contidos nos genes humanos. Embora, após estudos mais aprofundados, tenha sido constatado que esses progressos estão longe de acontecer e que a teoria tem de ser mais bem desenvolvida para se aproximar da prática idealizada, os avanços na ampliação do conhecimento genético têm permitido o desenvolvimento de novas técnicas e aperfeiçoamento das já existentes.

Após a divulgação do resultado do PGH, foram criadas inúmeras expectativas quanto à aplicação das descobertas. Imaginava-se poder criar remédios específicos para cada pessoa a partir do conhecimento exato de como, onde e em que proporções o tratamento deveria ser

² John Craig Venter é um bioquímico e empresário americano, famoso por seus trabalhos pioneiros no sequenciamento do genoma humano e mais recentemente por seu papel na criação de uma forma de vida artificial.

³ Celera Genomics foi fundada em 1998 com a missão de seqüenciar o genoma humano e oferecer aos clientes o acesso antecipado aos dados que fossem encontrados.

aplicado, assim como se supunha ser possível haver uma perfeita manipulação dos nucleotídeos (o que, em tese, possibilitaria descobrir a origem e, assim, desenvolver um tratamento eficaz de inúmeras doenças). Contudo, não ocorreu o esperado e as descobertas do PGH não foram suficientes para tanto.

O foco deste trabalho encontra-se especificamente nos avanços envolvendo a engenharia genética, e os pontos principais em torno do desenvolvimento da terapia gênica serão expostos no capítulo seguinte.

3 TERAPIA GÊNICA

O primeiro indício de surgimento da engenharia genética aconteceu em 1973, quando Stanley Cohen e Herbert Boyer fizeram a primeira transferência genética registrada: criaram a primeira bactéria transgênica, inserindo um gene de um sapo africano do gênero *Xenopus* na bactéria *Escherichia coli* (WATSON, 2008).

Segundo Candeias (1991, p. 3), “falar de engenharia genética é caracterizar um conjunto de processos que permitem a manipulação do genoma de microorganismos vivos, com a consequente alteração das capacidades de cada espécie”. Ainda de acordo com Candeias (1991, p. 3), as técnicas de engenharia genética começaram a se definir no início da década de 1970, com a chamada clonagem molecular⁴.

Em 1978, o suíço Werner Arber e os nortes-americanos Daniel Nathans e Hamilton Smith ganharam o prêmio Nobel de Medicina por terem isolado as enzimas de restrição – substâncias capazes que “cortar” o DNA em pontos precisos, de forma precisa – que, juntamente com a ligase (enzima que catalisa reações entre duas fitas de DNA), forma a base inicial da tecnologia do DNA recombinante⁵.

Iniciou-se, com isso, a chamada Era da Manipulação Genética. A partir desse momento, a engenharia genética passou a cortar e modificar moléculas de DNA, com a utilização de enzimas específicas (WATSON, 2008)

A engenharia genética apresenta inúmeras possibilidades de aplicação. Dentre elas, podem-se destacar aplicações na agricultura – seleção de plantas desejáveis, a partir da alteração do seu genótipo, por exemplo – e na pecuária – produção de vacinas e rações balanceadas com proteínas específicas para o desenvolvimento do animal.

Outra aplicação relevante da engenharia genética é na chamada medicina forense. Tornou-se possível determinar a paternidade e provar se o DNA encontrado em uma cena de crime pertence ou não ao suspeito por meio do método de identificação de DNA *fingerprinting*⁶.

Dentre as chamadas aplicações terapêuticas da engenharia genética – das quais pode-se destacar a produção de insulina artificial –, este trabalho deter-se-á à chamada terapia gênica, ou geneterapia.

⁴A clonagem molecular é a técnica central da metodologia de DNA recombinante e tem como objetivo obter um elevado número de cópias de um fragmento gênico de interesse que terá diversas aplicações na área da manipulação genética. Esta técnica pode ser realizada de duas formas, *in vivo* e *in vitro*.

⁵ Segundo Pierce (2004) *apud* Andrade (2008), “a Tecnologia do DNA Recombinante é um conjunto de técnicas para localizar, isolar, alterar e estudar segmentos de DNA. O termo recombinante é devido freqüentemente tais técnicas serem usadas para combinar o material genético de fontes distintas.”

DNA *fingerprinting* é basicamente a identificação de sequências específicas no DNA humano que são altamente variáveis e, portanto, são característicos de cada pessoa. Apesar dessa variabilidade que permite a individualização há semelhanças à medida que o grau de parentesco é mais próximo, o que permite a identificação de filhos, pais, irmãos etc.

Mesmo que a terapia gênica seja uma técnica ainda experimental e em fase de aperfeiçoamento, tratá-la como uma ideia extremamente nova é um equívoco. Segundo Anderson (2011a) as primeiras referências científicas em torno da realização da terapia gênica voltada para humanos estão em 1966, tendo como pensadores originais Edward Tatum – microbiologia e bioquímico estadunidense – e Joshua Lederberg – médico estadunidense especializado em biologia molecular.

A década de 1960 foi marcada por discussões acerca do tema, mas todas elas eram apenas aprendizados teóricos sobre um assunto que ainda não havia se desenvolvido na prática.

Em 1969, Lederberg teve acesso a um artigo na *Lancet* – uma importante revista médica – que descrevia duas irmãs alemãs portadoras de um defeito genético que resultava na presença de um nível tóxico de arginina – um dos aminoácidos componentes das proteínas dos seres vivos – na corrente sanguínea.

Lederberg tinha convivido por muitos anos com Stanfield Rogers e introduziu a ele o assunto visto no artigo. Rogers era um estudioso do vírus Shope, causador do papiloma (uma espécie de tumor epitelial benigno) em uma espécie de coelho, que, após o estudo, percebeu que os animais infectados com esse vírus tinham diminuição do nível de arginina do sangue, aparentemente sem outros efeitos colaterais. Ele se interessou pelo assunto e decidiu estudar o caso.

Na década seguinte, Rogers administrou o vírus Shope nas duas meninas alemãs que sofriam de argininemia⁷. Foi o primeiro experimento de terapia gênica registrado. Ele descreveu essas experiências na Academia de Conferências Científicas em Nova York, em um trabalho titulado *Questões Éticas e Científicas levantadas para usos humanos da Genética Molecular*, em 1975 (ANDERSON, 2011a, p. 4). Ele escreveu:

Estas crianças eram epiléticas, espásticas, grosseiramente retardadas, e progressivamente tornando-se pior. Tendo em conta as experiências de laboratório de quase 40 anos antes, parecia valer à pena correr o risco (que não tinha razão de acreditar que existisse, de qualquer forma) de administrar o vírus par a as crianças na esperança de substituir suas enzimas geneticamente defeituosas. Como o uso das informações genéticas de um vírus para substituir aquelas perdidas devido a uma deficiência nunca tinha sido tentado antes, um cuidado extremo foi usado. As crianças com argininemia receberam uma dose de vírus que havia sido purificado com cloreto de césio e foi demonstrado por meio de uma microscopia eletrônica que continha apenas o vírus Shope. Estudos imunológicos em culturas de células não revelaram qualquer outro vírus ou efeitos nocivos [...]. (ROGERS *apud* ANDERSON, 2011a, p. 5, tradução nossa)

⁷ Também chamada deficiência de arginase, é uma herança autossômica recessiva, distúrbio do ciclo da uréia, onde uma deficiência da enzima arginase provoca um acúmulo de arginina e de amônia no sangue.

Por diversas razões técnicas e legais, uma dose “terapêutica” do vírus (que teoricamente corresponderia à cura da doença) não foi administrada. A repercussão do caso (que não obteve sucesso) foi grande e Rogers não voltou a se envolver com experimentos em humanos.

Segundo Nardi; Teixeira; Silva (2002, p. 110):

O conhecimento dos genes responsáveis por características normais ou patológicas permite a plena aplicação dos princípios da medicina genômica, que deverá modificar os procedimentos médicos no diagnóstico e tratamento de várias doenças e onde se inclui a terapia gênica.

A manipulação do genoma é, ainda, uma área muito rudimentar da medicina, sendo praticada, principalmente, em laboratórios de pesquisa, tendo sua aplicação experimentalmente restrita (LINDEN, 2010). A expectativa dos cientistas é que, assim como na área comercial – onde já há produtos sendo vendidos, aprovados para uso médico (Pearson et al., 2004) –, “a liberação de protocolos e manipulação do genoma para a prática médica e o respectivo mercado de biológicos avancem cautelosamente ao longo dos próximos anos” (LINDEN, 2010, p. 31).

De acordo com Menk e Ventura (2007) em 1990 foi realizado nos Estados Unidos o primeiro Protocolo Clínico de Terapia Gênica⁸ em humanos, em duas crianças portadoras da imunodeficiência combinada severa⁹. O sucesso parcial desse protocolo levou a um repentino aumento no desenvolvimento de estudos que pretendiam o uso terapêutico dos genes.

Já em 1990, entretanto, uma equipe médica norte-americana tinha inserido um gene sadio no organismo de uma menina doente e a criança melhorou após esse tratamento. Começara uma nova era. A era da terapia gênica (ou terapia genética), ou seja, o procedimento destinado a introduzir em um organismo, com o uso de técnicas de DNA recombinante, genes sadios (nesse contexto denominados “genes terapêuticos”) para substituir, manipular ou suplementar genes inativos ou disfuncionais (LINDEN, 2008, p. 31).

No que diz respeito às técnicas laboratoriais, a geneterapia pode ser aplicada sob duas formas: em métodos somáticos (utilizado para tratar doenças provenientes de células adultas de distintos tecidos, todos os que não envolvem a produção de gametas) ou germinativos (utilizado em células gaméticas, aquelas com potencial reprodutivo).

⁸ Os Protocolos Clínicos serão melhor abordados no subcapítulo 2.1. deste trabalho

⁹ A "Imunodeficiência Combinada Severa" (SCID) é o nome aplicado a um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por desenvolvimento defeituoso ou função defeituosa dos linfócitos (tipo de glóbulo branco presente apenas na medula óssea vermelha) B e T, com comprometimento do sistema linfático e deficiência da imunidade humoral (células B) e celular (células T). (<http://www.ameo.org.br>)

De acordo com Anderson (2011b, p. 1), existem três categorias de terapia gênica somática: *ex vivo*, *in vivo* (as duas grandes categorias principais) e *in situ*.

No procedimento *ex vivo* (ou *in vitro*), as células são removidas do corpo e faz-se cultura das mesmas. Usam-se vetores para inserir nelas o gene isolado e, por infusão¹⁰, as células tratadas são devolvidas ao organismo. Esse procedimento é feito, geralmente com células do sangue – porque são mais fáceis de remover e retornar ao organismo –, mas, em determinados casos, escolhem-se células específicas. Por exemplo, no tratamento da hemofilia, é preferível usar células de um tecido que possibilite a liberação do fator de coagulação no sangue e, por isso, o uso de células do fígado mostra-se mais apropriadas (ANDERSON, 2011b; AZEVÊDO, 2001; MENK; VENTURA, 2007).

No *in vivo*, o gene isolado para suplantar a ação do gene defeituoso é levado diretamente ao organismo do paciente. Não há exemplos clínicos desta categoria ainda, mas caso a terapia gênica cumpra sua promessa como uma opção terapêutica, procedimentos *in vivo* devem ser desenvolvidos (ANDERSON 2011b; AZEVÊDO, 2001).

Na categoria *in situ*, o vetor é colocado diretamente nos tecidos afetados. Pode significar uma categoria intermediária entre *in vivo* e *in vitro*.

De acordo com Azevêdo (2001), os primeiros experimentos demonstrando a possibilidade de introdução de segmentos de DNA no pronúcleo¹¹ fertilizado de ratos datam do início da década de 80, assim como a possibilidade de implantar os zigotos no oviduto¹² e identificar os genes introduzidos em todas as células do animal recém-nascido – ratos chamados “transgênicos”.

Nos últimos dez anos, os avanços obtidos com a produção de ratos transgênicos criaram uma nova área de conhecimento denominada, de forma ampla, de tecnologias de células embrionárias. Porém, mesmo em ratos, cujo genoma amplamente conhecido é fator favorável ao sucesso dessas técnicas, sérios problemas persistem, traduzindo a complexidade da manipulação do genoma embrionário.

Paralelamente ao desenvolvimento das técnicas de manipulação genética de embriões, surge a chamada genética da pré-implantação. Para Pergament e Bonnicksen (1994, p. 52), a genética da pré-implantação “surge como uma consequência da possibilidade atual de fazer-se diagnóstico de doença genética em células embrionárias, antes da implantação e da possibilidade futura da instituição de alterações terapêuticas na pré-implantação”.

¹⁰ Ato de administração de fluidos.

¹¹ O núcleo do gameta masculino e o do feminino, durante o intervalo entre a penetração do espermatozóide no óvulo e a aglutinação de ambos, para formarem o núcleo germinal.

¹² Canal pelo qual os ovos passam do ovário para fora do corpo do animal

A aplicação da terapia gênica pode ser dividida em “modalidades”. Tanto doenças hereditárias como as adquiridas podem ser tratadas pela geneterapia. Como já apresentado, o alvo inicial principal eram as doenças monogênicas, mas há possibilidades de aplicação da técnica nas chamadas doenças complexas, bem como em tumores e por meio das vacinas de DNA.

As doenças monogênicas – também chamadas de doenças Mendelianas – são relativamente raras, mas, em números, atingem um grande quantitativo mundial. Em parte, as doenças monogênicas são as – relativamente – mais simples de serem tratadas pela geneterapia: como são resultado da mutação de apenas um gene específico, após a localização deste, a introdução de um gene de funcionamento normal que suprimisse a ação anômala, poderia reverter o quadro clínico.

Menk e Ventura (2007) consideram a hemofilia um bom exemplo para se entender esse processo. A hemofilia é um distúrbio na coagulação do sangue – uma sequência complexa de reações químicas que resultam na formação de um coágulo que estanca o sangramento. Existem vários fatores da coagulação no sangue, que agem em uma sequência determinada. Em uma pessoa com hemofilia, um desses fatores não funciona (UNIFESP, 2010).

Neste caso, segundo Rodrigues (2005, p. 15), “o tratamento por terapia gênica na hemofilia é um método revolucionário e com esperanças de sucesso, já que se conhece muito sobre a transmissão da doença, a localização e estrutura de gene e a estrutura e função do fator produzido pelo gene”.

Mesmo o foco inicial tendo estado em doenças como a hemofilia, atualmente a maioria dos experimentos clínicos da geneterapia está voltado para as chamadas doenças complexas, as quais não são causadas por um único gene, muitas das quais são adquiridas durante a vida.

Essas são as comumente chamadas doenças complexas, poligênicas ou multifatoriais (porque são transmitidas “em famílias” – ou seja, são, de certa forma, hereditárias –, mas não apresentam os padrões de transmissão mendelianos), e as mais conhecidas são doenças cardíacas precoces, diabetes e asma. Nesses casos, não há cura por meio de procedimentos genéticos, apenas tratamentos paliativos, feitos por intervenções que visam apenas o não-desenvolvimento da doença.

Estas intervenções podem ser baseadas no conhecimento de determinantes genéticos de suscetibilidade ou gravidade, ou na oportunidade de alterar mecanismos fundamentais ou a fisiologia das células, dos órgãos ou sistemas dos pelas doenças (CARDONE, 2007;

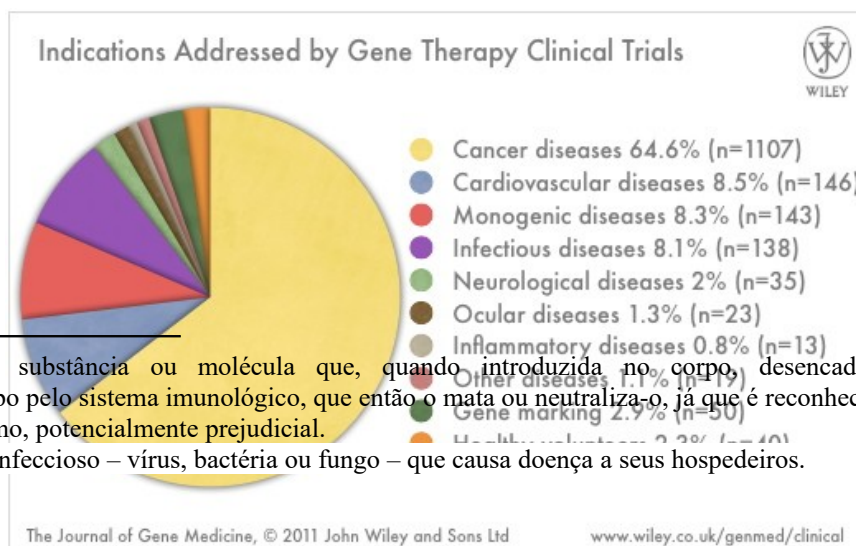
FLOTTE, 2007 apud LINDEN, 2010). As principais estratégias são aumentar a resistência celular, estimular sistemas de reparo ou regeneração, ou ainda recompor características funcionais específicas de determinados sistemas orgânicos, mediante modulação de genes não necessariamente associados à causa da doença (BAGLEY et al., 2008; LUNDBERG et al., 2008).

Existem, ainda, as doenças infecciosas, sobre as quais os genes também exercem efeito. Embora a maioria das doenças infecciosas tenha como causa a exposição ambiental, devido a microorganismos específicos, os genes podem ser responsáveis pela maior ou menor suscetibilidade ou resistência às infecções microbianas ou determinar as manifestações clínicas dessas infecções. Por exemplo, sabe-se hoje que alguns indivíduos que são infectados pelo HIV não desenvolvem AIDS devido à sua constituição genética.

No caso dos cânceres, o gene terapêutico tem um caráter diferente: a eliminação das células tumorais. É o caso no qual se tem as maiores possibilidades de aplicação da terapia gênica na clínica em curto prazo. Esse procedimento se dá em duas vias: primeiro, o gene inserido interage de forma que gere produto prejudicial às células tumorais, que atinge apenas o tumor, e, em outra via, este gene busca despertar a resposta imune contra o tumor, eliminando-o (MENK; VENTURA, 2007) (ver gráfico 1).

Há ainda as vacinas de DNA. Menk e Ventura (2007, p. 54) explicam sua composição e modo de atuação:

Elas são compostas pela clonagem do gene de um antígeno¹³ proveniente de um patógeno¹⁴, em um plasmídeo bacteriano. Isso possibilita obter esse plasmídeo em grande quantidade a partir do cultivo de bactérias e purificá-lo (DNA apenas). Ao ser injetado num tecido, a parte eucariótica desse plasmídeo expressa a proteína antigênica e gera uma resposta imune, de forma similar a uma vacina normal composta por antígenos protéicos. No caso das vacinas de DNA, no entanto, descobriu-se que algumas delas, além de despertar uma resposta imune que protege o indivíduo contra uma infecção futura (prevenção), podem também atenuar a sintomatologia de uma infecção em andamento, atuando como uma vacina terapêutica.



¹³ É uma substância ou molécula que, quando introduzida no corpo, desencadeia a produção de um anticorpo pelo sistema imunológico, que então o mata ou neutraliza-o, já que é reconhecido como um invasor ao organismo, potencialmente prejudicial.

¹⁴ Agente infeccioso – vírus, bactéria ou fungo – que causa doença a seus hospedeiros.

Gráfico 1 – Direções seguidas pelos ensaios clínicos da terapia gênica
Fonte: JORNAL DE MEDICINA GENÉTICA, 2002

Tanto para as células somáticas quanto para as germinativas, em inserção *in vivo* ou *in vitro*, há a necessidade de utilização de vetores para a inserção do gene funcional no organismo. Isso porque a membrana plasmática de células eucarióticas, como forma de proteção ao organismo, apresenta uma série de formas de impedir a entrada de substâncias estranhas à célula e torna difícil a ocorrência alterações errôneas durante o metabolismo celular. Então, uma vez que a base da terapia gênica é a introdução de genes em células, este processo ocorre com o auxílio dos chamados vetores.

Nardi; Teixeira; Silva (2002) considera os vetores um dos subsídios mais importantes no estabelecimento de um protocolo de terapia gênica, já que a utilização destes é feita visando um melhor desempenho (e com menores riscos) da técnica aplicada.

O vetor ideal possui algumas características altamente desejáveis, entre as quais podemos destacar as seguintes: capacidade de acomodação de um transgene¹⁵ de tamanho ilimitado, baixa imunogenicidade¹⁶ e citotoxicidade¹⁷, expressão estável do transgene, direcionamento para tipos específicos de células ou tecidos, baixo custo, fácil produção e manipulação e ainda possibilidade de regular a expressão do gene exógeno no tempo e/ou na quantidade.

Até o presente momento, este vetor não pode ser [...] obtido. (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002, p. 111)

Os vetores mais utilizados são os plasmídeos (que apresentam uma atuação limitada) e os vírus.

Plasmídeos são sequências simples de DNA, presentes em bactérias, nas quais é possível inserir um gene terapêutico por técnicas de DNA recombinante (VOSS, 2007). Segundo Nascimento *et al* (2003, p. 13) para que um plasmídeo seja um bom vetor, deve possuir algumas características específicas, dentre elas “possuir um gene que codifica um produto que distingue a célula transformada da célula não transformada”.

¹⁵ É um gene resultante da transferência (natural ou decorrente de alguma técnica de manipulação genética) de um determinado gene ou material genético de um organismo para outro.

¹⁶ Imunogenicidade é a propriedade de ser imunogênico, ou seja, de ter resistência natural (ou adquirida) a um agente infeccioso ou tóxico. No caso dos vetores, o agente em questão é o gene inserido em seu organismo.

¹⁷ Capacidade de ser citotóxico, ou seja, se apresentar tóxico para células.

Para vencer a resistência das células à introdução de plasmídeos, é preciso fragilizar a membrana celular. Isso pode ser feito por diversos métodos, mas os mais comuns são o emprego de choques elétricos ou substâncias que fragilizam quimicamente a membrana celular (LINDEN, 2008)

Essas técnicas são, entretanto, muito limitadas, sendo o emprego de vetores plasmidiais é limitado a algumas circunstâncias, tais como sua introdução por injeção intramuscular, como no caso das vacinas de DNA, já descritas anteriormente.

Em contrapartida, os vírus são microorganismos especializados exatamente em invadir células e, portanto, não há grandes problemas para utilizá-lo como vetor no que diz respeito à eficácia de introduzir material genético em outro organismo. Os vetores virais podem ser fragmentos de DNA de vírus contendo o DNA a ser transferido ou mesmo a partícula viral formada por proteínas virais empacotando um DNA viral modificado de maneira a tornar o vetor menos tóxico, menos patogênico ou não-patogênico (DANI, 2010)

Do balanço entre riscos e vantagens de cada tipo de vetor viral, os mais comumente utilizados (devido à maior eficácia no processo) são o retrovírus, o adenovírus ou o adenovírus associado. Por serem vírus patogênicos, na construção dos vetores a parte viral patogênica é removida, por medida de segurança. Além disso, todos os sistemas virais utilizados trabalham com vírus deficientes em replicação (ROMANO, 2000 *apud* NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Os retrovírus são os preferidos nas experiências clínicas em terapia gênica. Isso acontece por apresentarem algumas vantagens em relação aos outros, como, por exemplo, eficiente integração ao genoma da célula e sistema muito conhecido e estudado¹⁸. Porém, seu uso é restrito à terapia *in vitro*, por possuir baixa taxa de eficiência na categoria *in vivo*¹⁹ e por infectarem exclusivamente as células que se dividem²⁰, além de apresentar risco de reversão ao tipo selvagem²¹ (AZEVEDO, 2001; DANI, 2010).

Não obstante, a integração dos retrovírus com o genoma humano não ocorre somente por meio de prática laboratoriais, mas também ao acaso. Esse fato é também preocupante,

¹⁸ Essa é uma característica muito importante para as práticas laboratoriais, já que, caso haja algum problema no decorrer do processo, é mais fácil sua resolução por conhecer em seu funcionamento.

¹⁹ Dani (2000, p. 4) diz que há “baixa taxa de entrega *in vivo*”, ou seja, a eficiência de entrega da carga genética quando feita dentro do próprio organismo não é satisfatória, podendo ocorrer falhas no processo.

²⁰ A localização do momento exato de divisão celular é mais facilmente visível fora do corpo do organismo.

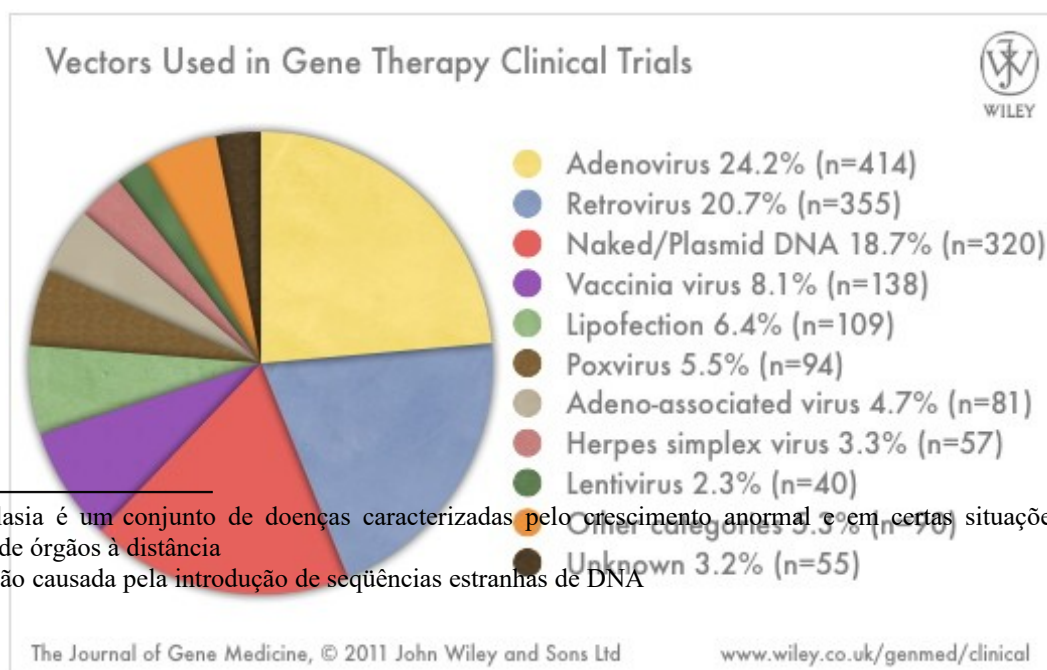
²¹ O que poria o organismo a receber a carga genética em risco, já que o vírus em questão ficaria fora de controle. Esta possibilidade é uma das principais preocupações dos pesquisadores e instituições de vigilância em saúde pública

pois existe, entre outras, a possibilidade de transformação neoplásica²² de células do paciente por mutagênese insercional²³. Contudo, experiências demonstram que esse risco é baixo.

Contrariamente aos retrovírus, os adenovírus representam preocupações relativamente em menor escala (tendo tido representatividade aumentada nos últimos anos), mas também apresentam significativa menor eficácia como vetores. O fato de poderem infectar qualquer tipo de célula constitui vantagens. Por outro lado, apresentam a grande desvantagem de conterem genes com potencial de estimular resposta imune no paciente e, conseqüentemente, efeitos adversos (AZEVEDO, 2001).

Algumas características desfavoráveis dos vetores adenovirais e retrovirais levam, em alguns casos, ao uso de vetores alternativamente indicados para contornar esses problemas. Esses vetores são baseados no vírus adeno-associado (AAV, do inglês, adenoassociated virus), um pequeno vírus que possui uma única molécula de DNA fita simples (AZEVEDO, 2001). O AAV é chamado de dependovírus, porque somente é capaz de se replicar em uma célula na presença de um vírus auxiliar que lhe forneça os fatores auxiliares essenciais para sua replicação (DANI, 2010)

O vírus adeno-associado tem despertado grande interesse como um vetor potencial para transferência de genes em tentativas de terapia gênica humana. Isso ocorre por apresentarem algumas características bastante favoráveis, dentre elas o fato de não possuírem nenhuma relação com doenças humanas, mas, em contrapartida, o poder de infectar de uma ampla gama celular derivada de diversos tecido quando manipulados com essa finalidade. Além disso, podem ser aplicados em células que se encontrem em processo de divisão ou não. (DANI, 2010). Ver gráfico 2.



²² Neoplasia é um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal e em certas situações pela invasão de órgãos à distância

²³ Mutação causada pela introdução de seqüências estranhas de DNA

Gráfico 2 – Vetores usados em ensaios clínicos de terapia gênica
Fonte: JORNAL DE MEDICINA GENÉTICA, 2011

Segundo Nardi; Teixeira; Silva (2002), os métodos de transferência gênica são comumente divididos em três grandes grupos: os métodos físicos, os métodos químicos e os métodos biológicos.

A escolha do método a ser empregado é feita de acordo com a patologia, a célula ou tecido-alvo, o tamanho e tipo de transgene a ser expresso e o tempo e quantidade de expressão que se deseja obter, entre outros fatores. (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002, p. 111)

Os métodos físicos – onde o transgene é introduzido na célula de forma mecânica – são mais utilizados para a introdução de plasmídeos em células. Os métodos físicos mais conhecidos são a microinjeção, a eletroporação e a biolística. A microinjeção é um dos métodos mais antigos e com menor utilização prática nos dias de hoje. Simplificando, consiste na introdução de uma pequena quantidade de DNA diretamente no núcleo da célula-alvo com o auxílio de um aparelho denominado micromanipulador. A vantagem de precisar de uma pequena quantidade de DNA para sua execução e de ser um método relativamente simples é suprimida pela realidade de que o sucesso alcançado por essa prática é baixo, de que a operação do micromanipulador é delicada (e, por isso, depende de profissionais estritamente qualificados) e de que o número de células que podem ser transformadas é muito pequeno.

A eletroporação consiste na aplicação de pulsos elétricos curtos de alta voltagem nas células que estão em contato com uma solução de DNA plasmidial. Esses ‘choques’ promovem a formação de poros na membrana celular, permitindo que macromoléculas - no caso as moléculas de DNA – migrem através desses poros (NARDI, TEIXEIRA; SILVA, 2002; Iorio, DiStasi e Borges (2007). As aplicações práticas variam desde transferência genética para plantas, bactérias, leveduras, até transporte de quimioterápicos.

Recentemente, a eletroporação foi adaptada para a utilização *in vivo*, mas a introdução de plasmídeos nessa forma acarreta uma elevada resposta imune contra o transgene, bem como contra toda a molécula de DNA. (NARDI, TEIXEIRA; SILVA, 2002)

Na biolística – ou gene gun – microesferas, de ouro ou tungstênio, cobertas com DNA são aceleradas por um gás que as projeta contra as células, auxiliando a entrada de DNA no

núcleo de células. Apesar de eficiente, essa técnica apresenta um alto índice de morte celular (NARDI, TEIXEIRA; SILVA, 2002). Devido aos amplos agravantes de uso, esses sistemas físicos, atualmente – ao invés de serem utilizados diretamente – vêm sendo utilizados para o desenvolvimento das vacinas de DNA.

Já os métodos químicos – onde o vetor é alguma substância de origem química – utilizam-se das características do DNA e das membranas celulares para, com a utilização de compostos químicos, garantirem a entrada de material genético nas células. Em geral, os compostos utilizados são os chamados catiônicos, ou seja, aqueles que possuem carga total positiva.

Alguns dos protocolos mais atuais de terapia gênica indicam a utilização de compostos catiônicos de origem lipídica, protéica ou amidoprotéica (BROWN, 2000 *apud* NARDI, TEIXEIRA; SILVA, 2002). Entre as vantagens, podem-se citar a simplicidade e a baixa imunogenicidade. Em contrapartida, apresenta níveis de eficiência variáveis e de difícil previsão, com instabilidade em sua expressão (NARDI, TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Os métodos biológicos consistem no emprego de organismos que naturalmente possuem a capacidade de transferir material genético, que são os vetores plasmidiais e virais já descritos anteriormente.

Como toda nova proposta de tratamento, a terapia gênica deve ser testada em protocolos pré-clínicos e em protocolos clínicos que se desenvolvem em uma série de etapas ou fases.

3.1 PROTOCOLOS CLÍNICOS E PRÉ-CLÍNICOS PARA TERAPIA GÊNICA

Protocolos clínicos são recursos de tecnologia em saúde classificados como lógicos ao lado dos recursos humanos, físicos ou materiais (SCHNEID, 2003). Há quem os considere “instrumentos com o objetivo de atenuar a variabilidade de conduta clínica e garantir um atendimento mais qualificado ao paciente” (MAHMUD, 2002, p. 7).

Outros, acham que o “benefício esperado para a saúde do ser humano em função do avanço da tecnologia nas últimas décadas encontra-se comprometido”, e isso se deve à “limitação dos recursos e pela dificuldade para sistematizar de forma racional a disponibilização e a distribuição desses recursos” devido ao rigor dos protocolos (SCHNEID, 2003).

Independente da opinião defendida, o fato é que, segundo Menk e Ventura (2007, p. 52), a “relativa facilidade de manipulação dos vetores genéticos derivados de vírus e o

aumento na capacidade de se isolar genes humanos geraram expectativas de avanço rápido nesse tipo de terapia e muita excitação na mídia e mesmo nas pesquisas na área”.

Esse entusiasmo inicial, no entanto, não foi confirmado, e vários problemas foram encontrados em protocolos clínicos de terapia gênica realizados em seres humanos, o que deixou claro que ainda temos uma longa estrada a percorrer antes que o emprego dessa tecnologia possa ser incorporado de forma mais genérica ao dia-a-dia dos hospitais. No entanto, avanços claros têm sido conseguidos, e novas abordagens têm ampliado o espectro de ação da terapia gênica, abrindo novos horizontes de uso (Menk e Ventura, 2007, pg. 52)

Segundo Azevêdo (2001, p. 1):

No final da década de 80, o National Institutes of Health (NIH) aprovou o primeiro protocolo para teste de terapia gênica em humano, o qual consistia na transferência de genes do sistema imune para um paciente em estado avançado de neoplasia maligna. O objetivo, à época, não era avaliar eficácia terapêutica, mas sim demonstrar que um gene pode ser transferido, com segurança, para dentro do paciente e em seguida identificado em células retiradas do mesmo.

Oficialmente, o primeiro protocolo clínico para terapia gênica foi aprovado em setembro de 1990 e, desde então, em 21 anos, o número de protocolos aprovados aumentou significativamente. (ver gráfico 3).

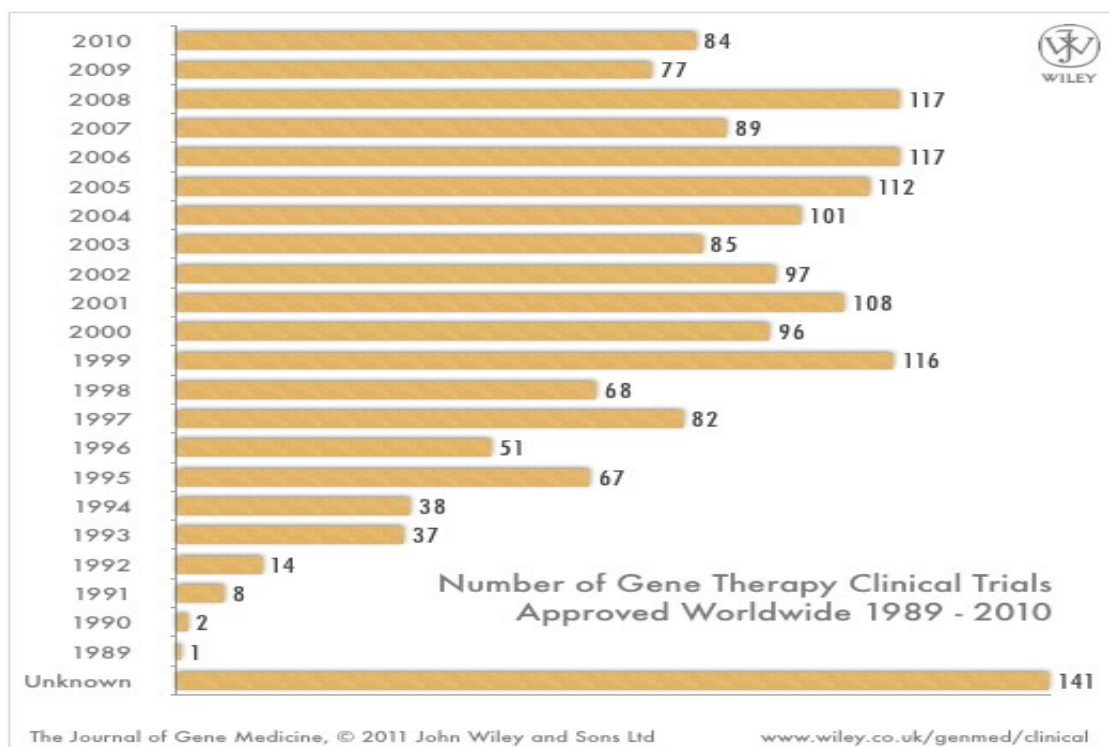


Gráfico 3 – Número de ensaios clínicos de gene terapia aprovados mundialmente 1989 - 2010
Fonte: JORNAL DE MEDICINA GENÉTICA, 2011

O aumento do número de protocolos clínicos aprovados reflete o fato de que há esperanças de sucesso da terapia gênica para combater doenças para as quais até agora não há cura, devido a avanços e mudanças na tecnologia do DNA recombinante. Entre as grandes mudanças recentes, destacamos o uso de moléculas de RNA dupla-fita que agem como silenciadores gênicos através de mecanismos de RNA interferência²⁴ (RNAi).

Como já dito, os protocolos pré-clínicos e protocolos clínicos se desenvolvem em uma série de etapas ou fases. De acordo com o disponibilizado no site da Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica, um ensaio clínico é uma pesquisa científica que pretende responder uma pergunta sobre determinada intervenção que deve ser controlada a fim de avaliar-se sua segurança e eficácia. Ver tabela 1.

FASES DE ENSAIOS CLÍNICOS	
FASE PRÉ-CLÍNICA	
<i>FASE</i>	<i>OBJETIVO</i>
Fase 0	Verificar como é o comportamento do produto em um organismo.
FASE CLÍNICA	
<i>FASE</i>	<i>OBJETIVO</i>
Fase I	Avaliar a segurança do produto investigado
Fase II	Avaliar a eficácia do produto
Fase III	Comparar o novo tratamento é com o tratamento padrão existente
Fase IV	Acompanhar os efeitos do produto a longo prazo.

Tabela 1 – Fases de Ensaio Clínicos

Fonte: adaptado de Nardi, Teixeira; Silva, (2002)

Antes de começar a testar novos medicamentos ou tratamentos em seres humanos, as substâncias ou técnicas são testadas em laboratório e em animais de experimentação. Esta é a chamada fase pré-clínica, ou fase não-clínica. O principal objetivo desta fase é verificar como a medicação ou técnica se comporta em um organismo.

²⁴ O RNA interferência será melhor abordado no subcapítulo 3.2 deste trabalho.

Após o fim da fase pré-clínica, inicia-se a fase clínica, que é a fase de testes em seres humanos, que é dividida em quatro fases principais sucessivas e, somente após o término de todas as fases, o produto (medicamento, técnica ou o que quer que estiver sendo testado) pode ser disponibilizado para uso. No caso da terapia gênica, os protocolos são requeridos cada vez que sua aplicação se direciona para uma doença diferente.

A primeira fase testa a terapia pela primeira vez com o objetivo desejado, com a função de avaliar a segurança do produto investigado. Se o procedimento se mostrar seguro, passa-se, então, para a Fase II.

Nesta, o objetivo é avaliar a eficácia da técnica, isto é, se ela funciona com o objetivo proposto, ou seja, para tratar determinada doença, e também obter informações mais detalhadas sobre a segurança – reações adversas, toxicidade. Somente se os resultados forem satisfatórios o estudo clínico passa para a próxima fase.

Na fase III, o novo tratamento é comparado com o tratamento padrão existente, caso exista. Geralmente, os estudos desta fase são randomizados, isto é, os pacientes são divididos em dois grupos: o grupo controle (recebe o tratamento padrão) e o grupo investigacional (recebe a nova medicação).

Algumas vezes, os estudos fase III são realizados para verificar se a combinação do novo tratamento com o padrão (caso exista) é favorável, ou se o ideal seria a completa substituição pelo tratamento em desenvolvimento.

A fase IV é utilizada para confirmar que os resultados obtidos na fase anterior são aplicáveis em todas as situações, ou apenas em alguma específica. Permitem acompanhar os efeitos dos medicamentos a longo prazo.

Após esgotadas todas as fases do ensaio clínico, o protocolo é aprovado ou não, com base nos resultados obtidos. Nardi, Teixeira; Silva (2002) expõe que a maior parte dos estudos em andamento atualmente encontram-se, ainda, na fase I, ou seja, sua segurança ainda está sendo testada. Ver gráfico 4.

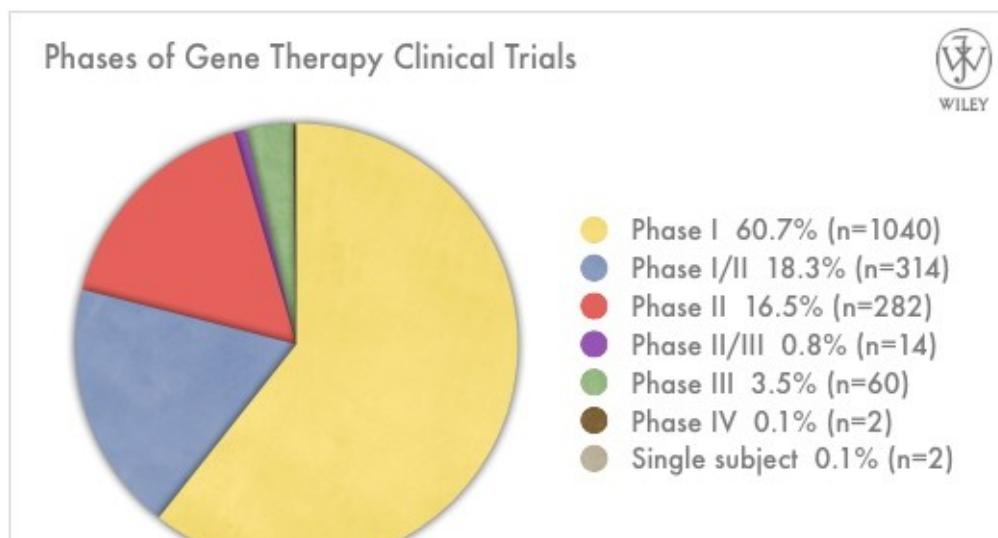


Gráfico 4 – Fases dos ensaios clínicos da terapia gênica
Fonte: JORNAL DE MEDICINA GENÉTICA, 2011

3.2 RNAi: EXPECTATIVAS

Menk e Ventura (2007, p. 57) explicam o mecanismo de funcionamento do RNAi:

Pequenas moléculas de RNA são sintetizadas nas células, a partir do seu genoma, de modo a produzir estruturas similares a grampos, formando moléculas de RNA dupla-fita que controlam a expressão de genes celulares, seja a partir da degradação do RNA mensageiro, seja a partir de um bloqueio da síntese protéica. Esse sistema interfere na expressão gênica das células, e por isso recebeu o nome de RNA interferência (RNAi).

O processo celular de interferência de RNA tem provocado uma verdadeira corrida de empresas farmacêuticas para estudar suas propriedades farmacológicas. Esse fato foi impulsionado pela facilidade de fabricação dessas moléculas, aliado às possibilidades de uso *in vivo*.

São diversos os problemas de saúde resultantes da expressão aumentada de um ou mais genes, dentre eles tumores e hipercolesterolemia. Moléculas pequenas e artificiais de siRNA²⁵ estão se tornando cada vez mais populares pela versatilidade e facilidade na sua produção – juntamente com a relativa facilidade de introdução tanto *in vitro* ou *in vivo*.

Além disso, são consideradas como drogas pequenas e por isso há a possibilidade de serem usadas como produtos farmacêuticos comuns e/ou poderem ser introduzidas diretamente (por microinjeções) ou através de lipossomos (em meio a métodos químicos). Essas moléculas estão sendo testadas a partir de aplicações que podem ser intravenosas (sistêmicas), mas também podem ser direcionadas a tecidos específicos. (MENK; VENTURA, 2007)

A grande vantagem da utilização do RNAi é que sua aplicação, a princípio, poderia ser feita sem as questões de biossegurança normalmente levantadas para vetores virais.

²⁵ Do inglês, small interfering RNA, são pequenos fragmentos de RNA, produtos da divisão de longas moléculas de RNA dupla fita.

French Anderson – geneticista norte-americano –, apoiado pela experiência de Rogers (comentada no início deste capítulo), em uma palestra na década de 70, disse:

Neste caso, o experimento parece justificado pelas circunstâncias trágicas de a doença em questão. No entanto, o sucesso aqui obtido pode encorajar menos justificativas de tentativas prematuras da terapia genética... Até este momento, o vírus foi dado às jovens, mas nenhuma palavra foi ainda liberada sobre se a terapia foi bem sucedida. Se nada acontecer, ou se as pacientes piorarem, então o tratamento terá falhado. Mas e se os níveis de arginina de seu sangue voltarem ao normal? Essas crianças poderiam ter tido uma vida completamente normal se eles tivessem recebido o vírus logo após o nascimento? Se você fosse o pai de um bebê recém-nascido que foi diagnosticado como tendo argininemia e, portanto, foi condenado a sofrer e morrer, você permitiria que seu bebê fosse exposto a esta técnica relativamente nova da geneterapia? Muitos pais iriam responder, creio eu, que não só permitiriam, mas que teriam urgência de sua utilização. Neste caso, com várias décadas de experiência, indicando a segurança deste vírus em particular e absoluta certeza de sofrimento e morte sem ele, não me parece ser pouco perguntar sobre a justificação moral.

As questões que surgem acerca da aplicação da terapia gênica vão desde a segurança (ou falta dela) que rondam as práticas com vetores até debates morais sobre suas aplicações. Os próximos capítulos exporão alguns pontos sobre essas questões, chamadas de problemas éticos, abordando alguns dos contextos em que ocorrem as discussões e quais os argumentos utilizados para sustentá-los.

4 BIOÉTICA, SER HUMANO E VIDA

De acordo com Ferreira *et al.* (2000):

Desde a infância, estamos sujeitos à influência de nosso meio social, por intermédio da família, da escola, dos amigos, dos meios de comunicação de massa, etc. Vamos adquirindo, aos poucos, idéias morais. É o aspecto social da moral se manifestando e, mesmo ao nascer, o homem já se defronta com um conjunto de regras, normas e valores aceitos em seu grupo social.

O que são as “idéias morais”? Segundo Piccolo (2009), moral, do latim “*morale*”, possui seu correlato no grego (e/ou mutuamente) “*ethos*”, ambos os termos significariam o agregar um conjunto de condutas, aspectos relativos aos costumes.

Contudo, o fato de ética e moral terem significados semelhantes não significa que sejam conceitos sinônimos, mesmo que haja “um processo de interrelação complementar e não simbiótico como se pensa comumente, ou seja, apesar das semelhanças, são profundamente diferentes” (PICOLLO, 2009).

Por Ferreira *et al.*(2000), moral é definida como “a regulação de valores e comportamentos considerados legítimos por uma determinada sociedade”. Há, portanto, morais específicas, que variam de acordo com os costumes, religião, geografia, sistemas políticos e econômicos, entre outros fatores, de determinado povo ou subgrupo específico.

A ética é “a condição para que possamos viver e conviver em sociedade, respeitando o diferente e nos responsabilizando por nossas próprias escolhas” (BUENO, 2007, p. 4), “um conjunto de princípios e disposições voltados para a ação, historicamente produzidos, cujo objetivo é balizar as ações humanas” (FERREIRA *et al.*, 2000).

Ou seja, enquanto a moral dispõe-se como um conceito prático e determinado sem a triagem do pensamento, na tentativa de estabelecer formas de agir específicas para cada contexto, ética é um conceito pretensamente universal, cujo objetivo seria regular as ações, inclusive as morais, de modo que haja concordância sobre o que é certo ou errado, do que pode ou não ser feito.

Historicamente, ao mesmo tempo em que ocorrem mudanças na estruturação das sociedades, os valores e conceitos éticos se ampliam ou se restringem, são substituídos por novos – ou até mesmo são retomados valores há tempos abandonados –, enfim, sofrem mutações para que melhor sejam adaptados ao que a realidade exige.

Valls (1994), aponta que, didaticamente, costuma-se separar os problemas teóricos da ética em dois campos: os problemas gerais, que constituem as bases de quaisquer discussões (por exemplo, a liberdade e o direito à vida), e os problemas específicos, de aplicação concreta. Nesse campo, encontram-se problemas como os da ética profissional, política, sexual, de pesquisa.

Em relação ao segundo campo, Dias (p. 5) destaca que, no que diz respeito à aplicação prática dos conceitos éticos, “seria importante refletir sobre uma nova ética, uma ética preocupada não apenas com o comportamento humano, mas uma ética também preocupada com a vida em geral: a Bioética”

Segundo Henk (2005, p. 124):

A bioética [...] trata de temas específicos como nascer/não nascer (aborto), morrer/não morrer (eutanásia), saúde/doença (ética biomédica), bem-estar/mal-estar (ética biopsicológicas) e se ocupa de novos campos de atuação do conhecimento, como clonagem (ética genética), irresponsabilidade perante os pósteros (ética de gerações), depredação da natureza extra-humana circundante e agressões ao equilíbrio sistêmico das espécies (ecoética), e assim por diante. Dentre as diversas práticas da bioética destacam-se atividades terapêuticas em sentido amplo. Todo e qualquer exercício das relações profissionais de médicos, enfermeiros, dentistas, psicólogos, nutricionistas, biólogos, fisioterapeutas e demais técnicos especializados em saúde e doença, bem como os usuários das novas técnicas biomédicas e farmacológicas tornam-se destinatários do discurso bioético e ficam, também na condição de pacientes, devendo respostas à bioética.

Ainda de acordo com Henk (2005, p. 124) “a bioética nos familiariza com o genoma humano, [...], a fecundação *in vitro*, [...], a escolha e predeterminação do sexo, a reprodução

assistida, a clonagem humana, o descarte de embriões não menos do que com pacientes terminais [...]”.

Mas o que é bioética? Etimologicamente, significa “ética da vida”. O termo teve origem com Van Rensselaer Potter, em seu livro “Bioethics: bridge to the future²⁶”, sendo definida como “a ciência da sobrevivência humana”, conceito este utilizado em contexto institucional primeiramente por Andre Hellegers, na Universidade de Georgetown.

Bioética é um neologismo derivado das palavras gregas *bios* (vida) e *ethike* (ética). Pode-se defini-la [sic] como o estudo sistemático das dimensões morais - incluindo visão, decisão, conduta e normas morais - das ciências da vida e do cuidado da saúde, utilizando uma variedade de metodologias éticas num contexto interdisciplinar. (REICH *apud* PESSINE, 2002, p. 17)

Clotet (1997, p. 1) diz que “a bioética tenta focalizar a reflexão ética no fenômeno da vida [...], trata de questões relevantes para a pessoa e a humanidade”. De maneira geral, essa afirmação parece intuitiva: ora, se bioética é a ética aplicada à vida, definida pelo próprio criador do conceito como algo que deve ser aplicado em benefício do homem e de sua sobrevivência e, logo, de sua vida, a colocação de Clotet não se mostra como uma afirmação problemática.

E, de fato, como um todo, não é. Mas a partir desta, podem-se destacar duas questões, dois problemas de conceituação que serão abordados neste capítulo: humanidade e vida.

4.1. SER HUMANO

DeGrazia (2005, p. 1), logo nas páginas de apresentação de seu livro, levanta as seguintes questões: “quais são os critérios para a existência de uma pessoa? [...] Quais as características de uma determinada pessoa são especialmente importantes para sua auto-concepção?” (tradução nossa) E, na introdução, completa, dizendo que “você e eu somos pessoas. Mais especificamente, nós somos pessoas humanas – pessoas que são membros da espécie *Homo sapiens*. Mas o que quer dizer que alguém é uma pessoa? E qual o significado de ser humano?”

Biologicamente falando, o ser humano, dentro da classificação taxonômica²⁷, ver tabela 2.

CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA DO SER HUMANO

²⁶ Bioética: ponte para o futuro, de 1971

²⁷ Ramo da biologia responsável pela classificação dos seres vivos.

REINO	<i>Animalia</i>
FILO	<i>Chordata</i>
SUBFILO	<i>Vertebrata</i>
CLASSE	<i>Mammalia</i>
ORDEM	<i>Primates</i>
FAMÍLIA	<i>Hominidae</i>
GÊNERO	<i>Homo</i>
ESPÉCIE	<i>Homo sapiens</i>
SUBESPÉCIE	<i>H. sapiens sapiens</i>

Tabela 2 – Classificação taxonômica do Ser Humano

Fonte: Adaptado de Aprile (2011)

Uma vaca pertence ao reino *Animália*, ao filo *Chordata*, ao subfilo *Vertebrata*, à classe *Mammalia*. Orangotangos, gorilas e chipanzés compartilham a taxonomia com o homem até a família *Hominidae*. Biologicamente, é nítida a proximidade entre essas espécies. Para comprovar isso, Rey (2003, p. 650) diz que “estudos sobre o genoma mostraram que os chimpanzés se distanciam mais dos gorilas que dos hominídeos”.

Potter usou o termo “bioética” para se referir à importância das ciências biológicas na melhoria de vida, ou seja, aplicada à sobrevivência do planeta. O termo também é relacionado às pesquisas científicas com seres humanos ou animais. Ainda assim – mesmo que historicamente esta ciência esteja relacionada a todos os seres vivos –, socialmente, é defendido por uma esmagadora maioria que os seres humanos são espécies animais superiores aos demais, por possuírem capacidade de raciocínio lógico e de adaptarem o ambiente às suas necessidades – e não o contrário, como acontece com os demais animais.

Mora (2004, p. 1378) articula:

“O que alguns filósofos chamaram de “o problema do homem” foi frequentemente entendido como o problema de se “o homem”, “os homens”, “a espécie humana” etc., têm ou não uma “natureza”, no sentido de ter ou não alguma propriedade que lhe pertença exclusivamente, que constitua sua “essência” e, portanto, permita distinguir o homem de forma essencial e não apenas gradual dos demais animais, especialmente dos chamados “animais superiores”.

Então – se é real essa distinção entre o homem e os demais animais – o que define o ser humano como tal? Qual o conceito de humanidade?

Ser humano pode ser considerado um ser racional, dotado de consciência, capaz de analisar as situações em que está inserido. Socialmente, esta é uma característica que diferencia o homem dos outros animais, não importa sua proximidade taxonômica.

Entretanto, alguns estudos apontam que há uma proximidade intelectual entre alguns primatas e crianças de aproximadamente 3 anos. Crianças, independente da idade, pertencem à espécie humana.

Havendo essa proximidade ou não, a definição que diferencia indubitavelmente o ser humano dos outros animais é o fato de nossa espécie ser dotada de moral, como será explicado posteriormente.

Dito isto, não será considerada a definição de ser humano como ser racional neste trabalho. Entretanto, é preciso eliminar outra possibilidade de classificação do homem: ser humano como ser senciente, literalmente, “ser que sente”. Não existe consenso sobre quais animais são sencientes e quais não são. Segundo Molento (2007, p. [3]):

As respostas científicas a esta pergunta são variadas: alguns defendem que a senciência é provavelmente limitada ao ser humano, enquanto outros cientistas defendem que não se pode excluir a senciência nem mesmo em artrópodos e moluscos. Por falar em moluscos, boa parte do que consta nos livros de fisiologia humana sobre os mecanismos celulares e bioquímicos da aprendizagem foi estudada em um caramujo chamado *Aplysia*. [...] Qual a base para reconhecermos a similaridade fisiológica e negarmos a existência de senciência nestes animais? Muitos pesquisadores vêm buscando explicações que situam o surgimento da senciência em diferentes posições a partir dos extremos (1) somente o ser humano ou (2) todos os animais. Por que tanta controvérsia e quais são as dificuldades? [...] é esperado que organismos bastante simples ajam como se tivessem sentimentos e intenções. Por exemplo, atração química por determinadas substâncias é um estímulo que provoca alterações comportamentais em organismos unicelulares: uma ameba em uma placa de Petri move-se em direção a algo que lhe é benéfico.

Molento continua, dizendo que deve-se tomar cuidado ao afirmar que tal comportamento é prova de senciência e completa dizendo que existem duas abordagens principais para provar a existência da senciência em alguma espécie: a abordagem comportamental e a neurológica.

Sinteticamente, a abordagem comportamental diz respeito a descobrir a senciência fazendo com que os animais revelem o conteúdo de suas mentes, revelando se há ou não a capacidade de aprender. A abordagem neurológica “conduz a resposta no sentido de que, se no futuro conhecermos os correlatos neuronais mínimos para a senciência em humanos, talvez seja possível identificar mecanismos similares em outras espécies”.(Molento, 2007).

Porém, o fato de uma espécie não demonstrar o armazenamento de informações da mesma forma que o homem ou não apresentar correlatos neuronais aos humanos não é conclusivo para afirmar-se que esta não seja senciente. Isso porque talvez a espécie em

questão tenha apenas desenvolvido seus mecanismos de senciência de maneira diferente da humana, o que não significa que esta não exista.

Mora (2004, p. 1378) aponta respostas para esse problema:

“Uma delas [respostas] consiste em sustentar que se há diferenças ente homem e outros animais elas são diferenças de grau e não de “essência”.[...] outra resposta, muito distinta, consiste em afirmar que o homem não tem nenhuma “natureza” ou “essência”, seja porque o que ele tem é “história”, infinitamente flexível, seja porque ser homem é “fazer-se homem” ou “fazer-se a si mesmo.””

A partir da idéia de “fazer-se a si mesmo”, neste trabalho, vamos considerar ser humano o homem social, moral, moldado em valores específicos de sua sociedade. A partir dessa definição, não há como dizer que há semelhança entre o homem e os demais animais.

Isso porque, mesmo que as outras espécies possuam uma razão e consciência próprias, não há como dizer que suas atitudes são guiadas a partir de valores.

Falar em homem moral é, para este caso (no qual buscamos uma explicação concisa para o sentido de “homem” empregado na definição de bioética), falar de um ser vivo que pode ser afetado por seus valores.

4.2 VIDA

Etimologicamente, vida vem do latim *vita*, e seu significado é tão vago quanto seu conceito. Margulis e Sagan (2000, p. 21) colocam:

“O que é a vida? Esta é, sem dúvida, uma das mais antigas perguntas que existem. Nós vivemos. Nós – as pessoas, os pássaros, as flores aquáticas e até as algas que brilham à noite no oceano – diferimos do aço, das pedras, da matéria inanimada. Estamos vivos. Mas o que significa vivermos, estarmos vivos, sermos seres distintos que, ao mesmo tempo, fazemos parte do universo, mas somos separados dele por nossa pele? O que é vida?”

Antes de tentar obter uma conceituação objetiva para vida, é preciso discutir o que é vida, ou quando ela começa e termina.

Não há discussões sobre quando começa ou termina a vida de uma planta, ou de um peixe. Estes seres, embora ainda seres vivos, historicamente, são sempre subjugados aos usos humanos. Portanto, as colocações aqui feitas serão direcionadas, especificamente, para vida do ser humano – do ser moral definido acima.

Frias (2010, p. 56) coloca:

Provavelmente não há ninguém que considere que gametas tenham direito à vida. Por outro lado, são muito poucos os que consideram que recém-nascidos não têm direito à vida. Portanto, a posição padrão é que gametas não têm direito à vida e que recém-nascidos o têm. Isso imediatamente coloca a questão: quando o direito à vida é adquirido?

Dito isso, as duas principais teorias defendidas a respeito dizem que a vida começa, respectivamente, com o feto – a posição intermediária entre os gametas e os recém-nascidos – e com o bebê nascido. Sobre o feto, Frias (2010, p. 40) diz:

[...] apenas ter a forma de bebê não faz com que o feto já seja um bebê. Ele ainda é incapaz de respirar sozinho, de se nutrir ou de se mexer. Assim como um bebê não é um adulto que não sabe falar, um feto não é um bebê que ainda está dentro da barriga da mãe. É preciso que se aproximem os oito meses para que ele possa ser capaz de respirar oxigênio sozinho, por exemplo.

Em relação ao recém-nascido, como dito por Frias, não há grandes divergências quanto ao seu direito de vida. Como neste trabalho será utilizada a definição de ser humano como ser moral, a vida humana deve começar, necessariamente, quando este ente vivo adquirir consciência moral.

Ora, nem o recém-nascido, nem o feto possuem condições de suprir suas necessidades mais básicas de sobrevivência sozinhos – o primeiro precisa de cuidados em sua alimentação e higiene, o segundo sequer é capaz de respirar sozinho –, quiçá têm a capacidade de desenvolver qualquer consciência. Neste caso, então, a moral atribuída a ambos é provinda de seres humanos capazes de fazê-lo, que defendem a vida destes.

No caso do feto, essa pertinência é frágil. Pode-se afirmar isso tendo como base a própria legislação de alguns países, nos quais o aborto é legalizado. Mesmo nos que não são, há exceções, por exemplo, quando a vida da mãe está em risco. Se o feto possui direito a vida tanto quanto qualquer outro ser humano, porque sua morte é permitida em benefício de um terceiro? Já que o feto pode ser considerado um ser vivo tanto quanto qualquer outro ser humano, sua morte deveria ser considerada um homicídio, um crime, mas não o é feito.

Desta forma, essa teoria não se mostra pertinente no contexto deste trabalho. Em relação ao recém-nascido, sua morte é considerada tanto quanto a morte de qualquer outro ser humano mais desenvolvido biológica e socialmente. A moral atribuída a ele é mais consistente, em relação ao feto, mesmo porque sua criação, após nascido, é constituída com bases nestas mesmas morais, logo, este aprende a ser e se comportar de acordo com essa conduta.

Rey (2003, p. 929) expõe, de forma sintética, vida como “o período de tempo entre o nascimento e a morte de um organismo”. Esta será a definição adotada para este trabalho: a

vida começa no momento do nascimento do ser humano, e se estende até sua morte. É neste período que ele possui convívio social, desenvolve atividades que envolvam os valores que por ele serão herdados.

Sendo assim, o conceito de bioética apresentado por Clotet ganha o seguinte desenvolvimento: a bioética tenta focalizar a reflexão ética no fenômeno da vida, sendo esta o período localizado entre o nascimento e a morte, trata questões relevantes para a pessoa – esta enquanto um indivíduo moral pertencente a uma sociedade regida por valores próprios – e a humanidade (o conjunto de seres humanos enquadrados nas definições acima).

5 ALÉM DA DEFINIÇÃO TERAPÊUTICA

Como já apresentado anteriormente, o ser humano, enquanto membro de uma sociedade composta por diversidades de opiniões, está submetido a limitações morais e regras pré-estabelecidas em nome de um suposto bem comum. Sendo assim, a terapia gênica tem sua aplicação limitada não somente pela não completa garantia de segurança e eficácia de sua aplicação, mas também por discussões e limites éticos que impõem o que pode ou não ser feito com esse conhecimento adquirido.

Neste capítulo, serão abordados dois problemas decorrentes das decisões acerca do desenvolvimento da genética²⁸: um diz respeito à “responsabilidade moral e os limites do conhecimento genético contemporâneo” e o outro, a “questões éticas sobre o controle da hereditariedade”.

Longe da intenção de esgotar as discussões acerca de algum dos temas, a seguir serão apenas pontuadas as questões pertinentes para que se reflita sobre os assuntos.

5.1. RESPONSABILIDADE MORAL E OS LIMITES DO CONHECIMENTO GENÉTICO CONTEMPORÂNEO

Este primeiro problema refere-se ao fato de a aplicação dos conhecimentos poder ferir o princípio ético da responsabilidade. Responsabilidade, etimologicamente, do latim *respondere*, significa ser capaz de comprometer-se. Sobral (2009, p. 124) diz que “o termo “responsabilidade” une o responder *pelos* próprios atos, o responder *por*, e a responsividade, o responder *a* alguém ou a alguma coisa [...]”

²⁸ Tópicos destacados por Chauí (2006, p. 341)

Falar em responsabilidade moral significa propor uma situação em que haja um agente consciente com relação aos atos que pratica voluntariamente e sobre o qual deve recair a responsabilidade por estes. (Gregório, 1999)

Marcuse (2009, p. 159) relaciona, então, especificamente ao conhecimento científico, e diz que “a ciência (isto é, o cientista) é responsável pelo uso que a sociedade faz da ciência; o cientista é responsável pelas conseqüências sociais da ciência”.

Ainda no âmbito da responsabilidade científica, Lacey (2008, p. 297) põe a seguinte questão: “o que está atualmente envolvido nas responsabilidades dos cientistas?”

De que maneira a pesquisa científica deve ser conduzida de modo a assegurar que a natureza seja respeitada, – que suas potencialidades regenerativas não sejam ulteriormente solapadas, e que sejam restabelecidas onde quer que seja possível – e que o bem estar de todos, em todos os lugares, possa ampliar-se? (LACEY, 2008, p. 297)

Lacey fala em garantir o respeito à natureza. Natureza, do latim *natura*, tem como significado elementar abranger tudo aquilo de fato natural, que não sofreu intervenção humana. Mas, muito mais do que apenas os entes puramente naturais, falar em natureza – principalmente a partir do século XX, com a Revolução Industrial – implica em pensar em toda a influência que esses entes têm sobre a sociedade e, mutuamente, a influência da sociedade sobre eles. Modanese (2011, p. 4) explica:

[...] definir ou conceituar natureza não é algo tão simples; pois não se refere apenas às coisas, bichos, plantas, rios ou relevo, mas também à maneira como vemos essas coisas integradas a um conceito que nós criamos e relacionamos à totalidade, a qual chamamos natureza. Por outro lado, como tudo aquilo que é da iniciativa humana é também parte integrante da natureza, não haveria problemas em admitir-se que várias naturezas têm se sucedido ao longo da história da humanidade.

Retomando, então, a questão da responsabilidade moral, no que diz respeito à responsabilidade para com a natureza²⁹ destacada por Lacey, surge o que chamamos de ética ambiental. Trata-se de uma ampliação da idéia de ética, referindo-se à maneira de o homem agir em relação à natureza, e torna-se válida – dentro dos padrões da sociedade pós-Revolução Industrial – na medida em que a preservação da vida humana apenas torna-se possível quando inserida no contexto de preservação da vida de todos os seres vivos.

Chauí (2006, p. 342) exemplifica essa ideia com os chamados transgênicos, e diz:

Tendo em vista a proliferação dos vegetais transgênicos [...] e o abandono da biodiversidade natural em proveito de espécies únicas, não podemos deixar de levantar a hipótese de alterações ambientais que provoquem a extinção de várias

²⁹ Natureza enquanto ambiente no qual há relação entre o homem e o que não foi mutado por este.

dessas espécies únicas com efeitos gigantescos não somente sobre a vida humana (fome, miséria, doenças, mortes), mas sobre todo o planeta.

Ou seja, a manipulação desses vegetais pode ser favorável na medida em que apresenta alguns benefícios, por exemplo a possibilidade da inserção de algum componente nutricional favorável e o fato de garantir maior estabilidade dos custos de produção (já que pode se manipulado de modo a evitar ataques de pragas).

Mas, a partir do momento em que a produção de transgênicos torna-se predominante e há o abandono da biodiversidade natural – ou seja, há o abandono nas chamadas sementes crioulas³⁰ – começa o perigo. Os OGMs, quando feitos, são criados de modo a se adaptar a um determinado ambiente, com, por exemplo, condições climáticas específicas.

Em caso de alguma mudança drástica nas condições ambientais, esses transgênicos não vão mais poder ser utilizados da maneira como foram feitos, e, como as sementes crioulas não mais são utilizadas, possivelmente surgirão os problemas destacados por Chauí.

Neste ponto, então, começamos a falar em limites para o conhecimento genético, não somente para as plantas. Voltando à terapia gênica, com a possibilidade de manipulação de seres humanos, a questão a ser levantada é: quais os limites para essa manipulação, quando falarmos em seres humanos?

Se fica acordada a superioridade dos homens em relação às outras espécies, e no que diz respeito aos vegetais as conseqüências são tão grandes, deve ser pensado o que aconteceria caso as manipulações fossem feitas sem limites éticos impostos.

As espécies transgênicas, quando não restringidas, são um perigo para a biodiversidade planetária e para a vida. A diversidade genética (ou biodiversidade) tanto nas espécies humanas como nos animais e vegetais é uma recurso planetário precioso que deve ser preservado e controlado.

5.2 QUESTÕES ÉTICAS SOBRE O CONTROLE DA HEREDITARIEDADE

Este segundo problema diz respeito, especificamente, à terapia gênica germinativa, e será dividido em dois pontos, um científico e um moral.

Como já explicado, a terapia gênica germinativa possibilita que haja a manipulação de características de um ser humano antes de seu nascimento, tanto no que diz respeito ao reparo ou substituição de um gene com mutação que causará uma doença, por vezes, fatal, quanto ao

³⁰ Semente nativa, livre de quaisquer modificações genéticas, típica de determinada região.

que diz respeito a manipular características meramente físicas, como porte físico ou cor dos olhos.

Falar em doença implica em entender o que é saúde, e este será o ponto abordado na questão científica. Quanto à questão moral, tem-se a chamada eugenia. Ambos os pontos serão desenvolvidos a seguir.

5.2.1 Ponto de Vista Científico – Saúde

O problema em questão seria que a genética – assim como qualquer outra ciência – não possui definição do que pode ser considerado doença, o que deixaria sujeito à interpretações próprias das partes interessadas sobre o que pode ser tratado.

Um exemplo disso é encontrado na Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos - da teoria à prática. Este documento da UNESCO (1997) apresenta um ponto que deve ser ao menos citado: a saúde no que diz respeito ao seu conceito.

No decorrer dos 25 artigos, a palavra “doença” aparece quatro vezes e “saúde”, seis, sendo todas às vezes sem uma definição precisa, em termos como “estado de saúde”, “direito à saúde” e “saúde pública”. Em nenhuma dessas aparições estes termos são esclarecidos e conceituados. Essa não-conceituação do que deve ser tratado como âmbito da saúde é um problema porque há uma grande discrepância entre o conceito estrito – que trata saúde meramente como ausência de doença – e o conceito ampliado de saúde, definido na Constituição da Organização Mundial de Saúde (OMS) – que diz que “saúde é o estado do mais completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de enfermidade”. Não há, igualmente, qualquer conceituação do termo “doença”.

Sendo assim, como se daria a aplicação da terapia gênica germinativa sem o devido esclarecimento sobre o que pode ser tratado como doença e o que deve ser considerado apenas melhoramento genético?

A dificuldade de definir o que é terapia e o que é melhoramento fica mais facilmente visível ao tentar definir a seriedade de uma doença genética. Segundo Frias (2010, p. 248):

Embora, em geral, se considere que melhoramentos sejam menos decisivos para a determinação do bem-estar, há casos em que evitar uma doença ou defeito genético pode ser menos importante para o bem-estar do que garantir um melhoramento. Por exemplo, se fosse possível selecionar embriões cujo sistema imunológico tivesse um funcionamento acima do normal, isso seria mais importante para seu bem-estar do que evitar disfunções menos sérias, como polidactilia, miopia, calvície etc.

Diante de tantas dificuldades colocadas pela distinção entre terapia e melhoramento, seria interessante descobrir princípios capazes de dizer quando algo pode ser considerado passível de tratamento por terapia gênica germinativa.

5.2.2. Ponto de Vista Moral – Eugenia

Do ponto de vista moral, tem-se a chamada eugenia. Etimologicamente, eugenia – do grego *eu* (bem) *genos* (raça, linhagem) – significa “bem nascido” ou “de boa linhagem”. Eugenia é, então, a ciência que estuda as condições mais propícias à reprodução e melhoramento da raça humana, conceito primeiramente apresentado por Francis Galton³¹.

Desde seu aparecimento, a eugenia caracterizou-se tanto como uma ciência, quanto como um movimento social. Do recente conhecimento de então sobre a hereditariedade humana nasceu a ciência. Da proposta de que a seleção de matrimônios, que estimulasse alguns encontros e evitasse outros, levaria à melhora da raça, nasceu o movimento social. (CASTAÑEDA 1998, p. 24)

No fim do século XIX, há a publicação de *A origem das espécies*³², na qual estava contida a teoria evolucionista de Charles Darwin. Com algumas modificações, é apresentado o darwinismo social, com base no qual surge a eugenia³³.

O darwinismo social consistia em a teoria evolucionista passar a ser empregada em relação às sociedades humanas e não mais aos organismos – como inicialmente Darwin havia elaborado. O objetivo do darwinismo social era tentar resolver os problemas sociais com uma suposta base científica para justificar a exclusão daqueles que não se enquadravam nos padrões sociais desejados. Menegat (2008, pg. 66) explica:

[...] Francis Galton propunha uma seleção artificial das novas gerações, demonstrando o caráter hereditário das qualidades intelectuais, fazendo total abstração dos fatores educativos e culturais na formação dos indivíduos. Assim, surge a idéia e a recomendação de medidas institucionais de intervenção corretora e compensadora tendo como finalidade restaurar a qualidade biológica do grupo pela introdução duma seleção artificial aplicada a seus membros.

³¹ Antropologista, meteorologista, matemático e estatístico inglês, primo de Charles Darwin, que definiu eugenia como “o estudo dos agentes sob o controle social que podem melhorar ou empobrecer as qualidades raciais das futuras gerações seja física ou mentalmente” (GOLDIM, 1998).

³² Livro de Charles Darwin, publicado em 18--, com os resultados de sua pesquisa sobre a seleção natural, a sobrevivência e a luta pela vida entre os animais.

³³ Mesmo possuindo o nome “darwinismo social”, a teoria não foi proposta por Darwin, foi apenas uma interpretação feita por alguns estudiosos da época com o intuito de defender suas teorias eugênicas.

Eugenia é, portanto, um conceito desenvolvido por Galton, no qual a espécie humana deveria evoluir e, sendo assim, apenas os indivíduos biologicamente avançados deveriam perpetuar a espécie. Esse controle da reprodução tinha o intuito de decidir os indivíduos que deveriam reproduzir, com a finalidade de que o produto destas fosse evolutivamente melhor.

A questão envolvendo a terapia gênica germinativa está posta porque, com a possibilidade de manipulação de genes, que não existia na época de Galton, e com a não definição do que é doença (como apresentado anteriormente), fica em aberto a possibilidade de essa manipulação ser feita por motivos ditos sociais.

Isso que dizer que caso haja a possibilidade de escolher, por exemplo, a cor de pele ou dos olhos de um feto, isso pode vir a ser feito por questões que envolvam maior aceitação social. Se tomarmos como exemplo a Segunda Guerra Mundial, especificamente o nazismo, há como melhor ilustrar essa questão.

Suponha que na época do nazismo houvesse a possibilidade de manipular as características de um feto, e que o governo alemão tivesse posse desse conhecimento. Como a intenção deste grupo na época era garantir a suposta superioridade ariana, eles fariam o possível para garantir que as futuras gerações nascessem possuindo as características desta etnia.

Isso não significa que essas pessoas seriam mais saudáveis ou menos suscetíveis á doenças, significa apenas que estariam enquadradas em um determinado padrão escolhido arbitrariamente. Gardner apud Azevêdo (2001) cogita que a possibilidade de melhoramento genético das pessoas terá forte procura por “pais que competem por filhos mais capazes e por nações que competem pelo acúmulo de capital humano de melhor qualidade”.

Um dos receios acerca do desenvolvimento da terapia gênica germinativa e a expansão da sua aplicação encontra-se no âmbito da possibilidade de haver a retomada de preceitos que causem mais desordens sociais, por exemplo a eugenia.

6 CONCLUSÃO

A terapia gênica é uma ciência jovem, uma técnica promissora, mas ainda não amadureceu o suficiente para poder ser testada em larga escala. Apesar do progresso alcançado, as tentativas da terapia são ainda escassas para se poder falar em sucesso do ponto de vista clínico. O sucesso da terapia gênica permanece como uma perspectiva para um futuro próximo.

Para isso, deve se ter o propósito de aprimorar o conhecimento biológico da base do método de terapia gênica, e isso envolve o aprimoramento dos métodos laboratoriais até o esclarecimento dos efeitos funcionais do gene anômalo que se pretende substituir e/ou silenciar. Isso porque esta técnica, se comprovado seu sucesso, pode se tornar uma ferramenta efetiva nas mãos dos médicos, em prol da melhoria de vida dos pacientes.

O desenvolvimento ou não da terapia gênica depende não somente da quebra das barreiras de conhecimento acerca da genotipagem humana, mas também da possibilidade de aplicação das descobertas advindas das pesquisas. É necessário, portanto, ter conhecimento sobre todos os aspectos referentes à técnica para que se possa ponderar, entre benefícios e malefícios, que medidas devem ser tomadas sobre sua aplicação.

Ou seja, para seu completo sucesso, não se pode pensar apenas no âmbito biológico que cerca a técnica. É claro que o aperfeiçoamento técnico é essencial para que a geneterapia seja aceita e passe a ser utilizada como opção de tratamento. Mas a regulamentação acerca

desta também é de fundamental importância para que seu uso seja feito de modo a apresentar o menor risco possível.

Como toda questão que envolva diretamente a manipulação da vida humana, surgem grandes problemas em torno da terapia gênica. Os debates são importantes para que haja esta regulamentação. Os pontos apresentados neste trabalho não chegam perto de abordar toda a extensão de assuntos em torno deste método, mas a partir deles pode-se ter uma base para iniciar discussões.

As questões aqui abordadas tratam de problemas acerca das dificuldades de aplicação de qualquer conhecimento pela exigência de eficácia e de prováveis problemas sociais que seriam causados caso não houvesse regulamentação de poder sobre as descobertas. Tratam, ainda, da responsabilidade moral acerca das pesquisas e do risco de enquadrar os seres humanos em alguma categoria pré-definida.

Deve-se levar em conta que a bioética não deve limitar-se a aspectos científicos, envolvendo, também aspectos culturais, sociais, econômicos, ético-morais, políticos e legais. Com isso, pode-se perceber que o desenvolvimento ou não da terapia gênica depende não somente da quebra de barreiras de conhecimento acerca da genotipagem humana, mas, sobretudo, da deliberação sobre as consequências de sua aplicação segundo os aspectos acima citados.

Como para uma boa deliberação é preciso ter clareza previamente sobre os termos sobre os quais esta se incide, as discussões sobre esse tema muito dificilmente se esgotarão, já que sempre aparecerá uma idéia nova, um outro argumento, e é provável que não haja consenso.

Em relação aos pontos apresentados neste trabalho, as questões levantadas permitem algumas colocações. Primeiramente, deve-se impedir a simplificação de termos que estabelece uma relação entre os comportamentos das pessoas e supostos anomalias no DNA humano. Isso porque, caso isso aconteça, passa-se a considerar que certos comportamentos são pré-estabelecidos e irreparáveis, e retoma-se uma antiga segregação social, com uma base supostamente científica, que divide os homens entre bons e maus evolutivamente.

Derivado disso, pode-se apontar para as terapias gênicas que incidem sobre as células germinativas humanas. Caso se estabeleça essa relação, a terapia gênica germinativa torna-se uma eficaz ferramenta de seleção da espécie, a partir da mutação ou substituição, não de genes defeituosos – que causem doenças –, mas de genes responsáveis por características físicas.

A transferência de genes deve ser considerada zona de perigo e não deve ser realizada deliberadamente, ainda porque a ciência não tem o perfeito conhecimento do alcance e das consequências deste intercâmbio genético.

É importante ressaltar, ainda, que o acúmulo de conhecimento não garante que estes serão levados à prática de modo correto. Ou seja, mesmo que o desenvolvimento desta técnica se faça de modo satisfatório, a ponto de serem conhecidas todas as possibilidades, não há a garantia de que sua aplicação seja perfeita.

O futuro desenvolvimento e possível expansão do conhecimento acerca da genética afeta a humanidade como um todo e, por isso, é preciso sempre ter prudência ao tratar sobre assuntos que envolvam este tema.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, F. G. R. A. **A tecnologia da DNA recombinante e suas múltiplas aplicações**. 2008. Disponível em: < <http://www.webartigos.com/artigos/a-tecnologia-do-dna-recombinante-e-suas-multiplas-aplicacoes/10701/>>. Acesso em: 20 ago. 2011.

ANDERSON, W. **Human Gene Therapy: The Initial Concepts**. 2011a. Disponível em: < <http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/therapy/about/PDF/pre1980.pdf>>. Acesso em: 7 ago. 2011.

_____. **Human Gene Therapy**. 2011b. Disponível em: < <http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/therapy/about/pdf/92-98.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2011.

APRILE, Mariana. **Como funciona o sistema de classificação dos seres vivos**. <<http://educacao.uol.com.br/biologia/taxonomia-como-funciona-o-sistema-de-classificacao-dos-seres-vivos.jhtm>>. Acesso em: 5 set. 2011.

AZEVÊDO, E. **Terapia Gênica**. 2001. Disponível em: <<http://www.octopus.furg.br/cibio/opi/terapiagenica.htm>>. Acesso em: 27 maio 2011.

BAGLEY, J. et al. Gene therapy in type 1 diabetes. **Crit. Rev. Immunol.**, v.28, n.4, p.301-24, 2008.

BEVERIDGE, W. I. B. **Sementes da descoberta científica**. São Paulo: EDUSP, 1981.

BUENO, I. J. **Liberdade e ética em Jean-Paul Sartre**. 2007, Disponível em: < <http://pt.scribd.com/doc/55639342/LIBERDADE-E-ETICA-EM-JEAN-PAUL-SARTRE>>. Acesso em: 25 jun. 2011.

CAMPOS, Shirley de. **Genética/Clonagem/Terapia gênica**. 19 set. 2005. <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/17229>. Acesso em: 20 ago. 2011.

CANDEIAS, J. **A Engenharia Genética**. Rev. Saúde Pública. São Paulo: [sn], 1991.

CASTAÑEDA, L. Apontamentos Historiográficos sobre a Fundamentação Biológica da Eugenia. **Rev. Episteme**, Porto Alegre, 1998, p. 23-48.

CHAUÍ, Marilena. **Convite à Filosofia**. 13.ed. São Paulo: Ática, 2006.

CLOTET, J. Bioética como Ética Aplicada e Genética. **Rev. Bioética**, 1997. Disponível em: <<http://www.octopus.furg.br/cibio/opi/bioeticaaplicada.htm>>. Acesso em: 19 set. 2011.

DANI, S. Terapia Gênica: vetores para terapia gênica. **Rev. Biotecnologia: Ciência & Desenvolvimento**, Rio de Janeiro, 2010. p.28-33.

DeGRAZIA, D. **Human Identity and Bioethics**. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.

DIAS, M. **Uma nova ética ou uma bioética para o século XXI**. [S.l.]: [s.n.].

FERREIRA, D. R. et al. 2000. **Ética**. Disponível em: <<http://www.maurolaruccia.adm.br/trabalhos/etica.htm>>. Acesso em: 20 set. 2011.

FRIAS, L. **A ética do uso e da seleção de embriões**. 2010. 348f. Tese (Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Filosofia da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Filosofia) . Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/BUBD-89TGYC/1/frias_lincoln__a__tica_do_uso_e_da_sele__o_de_embri_es.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2011.

GOLDIM, J. **Eugenia**. UFRGS. Disponível em: <<http://www.bioetica.ufrgs.br/>>. Acesso em: 3 jan. 2011.

GREGÓRIO, S. B. **Ética e responsabilidade**, 1999. Disponível em: <<http://www.ceismael.com.br/filosofia/etica-e-responsabilidade.htm>>. Acesso em: 15 set. 2011.

HENK, J. Bioética: contexto histórico, desafios e responsabilidade. **Rev. Ethica**, Florianópolis, dez. 2005, p. 123-139.

IORIO, F.; DiSTASI, C.; BORGES, F. Electroporation: a review. **Rev. Fisioterapia Ser**, São Paulo, abr./maio/jun. 2007.

LACEY, H. Ciência, respeito à natureza e bem-estar humano. **Rev. ScientiaeStudia**, São Paulo, 2008, p. 297-327.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Rev. Estudos Avançados**, São Paulo, 2010, p. 31-69.

LUNDBERG, C. et al. Applications of lentiviral vectors for biology and gene therapy of neurological disorders. **Curr. Gene Ther**, v.8, n.6, p.461-73, 2008.

- MAHMUD, S. **Protocolos clínicos: adesão e aplicabilidade numa instituição hospitalar.** Rio Grande do Sul: UFRS, 2002.
- MARCUSE, H. **A responsabilidade da ciência.** São Paulo: ScientiaeStudia, 2009.
- MARGULIS, L.; SAGAN, D. **O que é vida?** São Paulo: Jorge Zahar, 2000.
- MENK, C.; VENTURA, A. Manipulando Genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. **Rev. USP**, São Paulo, set./nov. 2007, p. 50-55.
- MODANESE, I. **Diferentes concepções de natureza.** Disponível em: <http://egal2009.easyplanners.info/area07/7201_ione_ione_Aparecida_Zucchi_Modanese.pdf> Acesso em 06 nov. 2011.
- MOLENTO, C. **Senciência Animal.** Paraná, 2007.
- MORA, J. **Dicionário de Filosofia: (Q-Z).** São Paulo: Edições Loyola, 2004.
- NARDI, N.; TEIXEIRA, L.; SILVA, E. Terapia Gênica. **Rev. Ciência & Saúde Coletiva.** Rio de Janeiro, 2002, p. 109-116.
- NASCIMENTO, A. *et al.* **Tecnologia do DNA Recombinante.** São Paulo, 2003. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/rbp/graduacao/Tecnologia_do_DNA_recombinante.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2011.
- PENETRA, S. **Sobre Designer Babies: questões éticas envolvidas na modificação genética de seres humanos.** Rio de Janeiro, 2010.
- PERGAMENT, E.; BONNICKSEN, A. **Preimplantation genetics: a case for prospective action.** Inglaterra, 1994.
- PESSINI, L.; BARCHIFONTAINE, C.P. Problemas atuais de bioética. **Rev.ampl**, São Paulo: Loyola, 2002.
- PICCOLO, G.M. A ética revisada: olhares através da história. **Rev. Digital**, Buenos Aires, fev. 2009. Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd129/a-etica-revisitada-olhares-atraves-da-historia.htm>>. Acessado em: 12 mar. 2011.
- REY, L. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- RODRIGUES, N. **Hemofilia: Origem, transmissão e terapia gênica.** Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 2005.
- SCHNEID, S. *et al.* Protocolos Clínicos embasados em evidência: a experiência do Grupo Hospitalar Conceição. **Rev. AMRIGS**, 2003.
- SOBRAL, A. O conceito de ato ético de Bakhtin e a responsabilidade moral do sujeito. **Rev. Bioethikos**, São Camilo, 2009. p. 121-126.

SOUZA, J. **Projeto Genoma Humano**. Disponível em:
<<http://www.anchietaba.com.br/artigos/batista3.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2011.

THE JOURNAL OF GENE MEDICINE. Wiley, jan. 2012. Disponível em: <
<http://www.abedia.com/wiley/indications.php>>. Acesso em: 15 dez 2012.

UNESCO. **Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos: da teoria à prática**. Brasil: UNESCO, 1997. Disponível em: <
<http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990por.pdf>>. Acessado em: 15 maio 2011.

UNIFESP. **O que é hemofilia?** São Paulo: Serviço de Hemofilia da USP, 2010.

VALLS, A. **O que é ética?** [S.l.]: Brasiliense, 1994.

VOSS, C. **Production of plasmid DNA for pharmaceutical use**. EUA: Biotechnol, 2007.

WATSON, D. **DNA: o segredo da vida**. São Paulo: Companhia das Letras, 2008.